

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

KLİNİK ŞEFİ: Dr. Fikri AK

İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALARINDA VESTİBULER
UYARILMIŞ MİYOJENİK POTANSİYELLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esen ÇİÇEKLİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Ayşe Pınar TİTİZ

ANKARA 2011

TEŞEKKÜR



İÇİNDEKİLER

Sayfa no

TEŞEKKÜR.....	
İÇİNDEKİLER.....	
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	
TABLolar DİZİNİ.....	
KISALTMALAR DİZİNİ.....	
1. GİRİŞ.....	
2. GENEL BİLGİLER.....	
2.1 İDİOPATİK PARKİNSON HASTALIĞI.....	
2.1.1 PARKİNSON HASTALIĞI TANIMI.....	
2.1.2 SINIFLANDIRMA.....	
2.1.3 İNSİDANS VE PREVALANS.....	
2.1.4 ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ.....	
2.1.4.1 GENETİK FAKTÖRLER.....	
2.1.4.2 ÇEVRESEL RİSK FAKTÖRLERİ.....	
2.1.5 PATOGENEZ.....	
2.1.5.1 PARKİNSON HASTALIĞINDA DOPAMİNERJİK HÜCRE ÖLÜMÜ.....	
2.1.5.1.1 DOPAMİNERJİK HÜCRELERİ HASSAS KILAN FAKTÖRLER.....	
2.1.5.1.2 PARKİNSON HASTALIĞINDA DOPAMİNERJİK NÖRONLARDA ÖLÜM MEKANİZMALARI.....	
2.1.6 PATOLOJİ.....	
2.1.7 İDİOPATİK PARKİNSON HASTALIĞINDA KLİNİK.....	
2.1.7.1 TEMEL MOTOR SEMPTOMLAR.....	
2.1.7.2 DİĞER MOTOR SEMPTOMLAR.....	
2.1.7.3 MOTOR DIŞI SEMPTOMLAR.....	

2.1.8	İDİOPATİK PARKİNSON HASTALIĞINDA TEDAVİ.....
2.1.8.1	FARMAKOLOJİK TEDAVİ.....
2.1.8.2	CERRAHİ TEDAVİ.....
3.	MATERYAL VE METOD.....
4.	BULGULAR.....
5.	TARTIŞMA.....
6.	SONUÇ.....
7.	ÖZET.....
8.	ABSTRACT.....
9.	KAYNAKLAR.....



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa no

- Şekil 1.** Vakaların Hoehn-Yahr evrelemesine göre dağılım grafiği.....
- Şekil 2.** Vaka ve kontrol grubunun sağ ve sol VEMP P1, N1 latans ortalamaları.....
- Şekil 3.** Vaka ve kontrol grubunun sağ ve sol VEMP P1,N1 amplitüd ortalamaları.....
- Şekil 4.** Vaka ve kontrol grubunun sağ ve sol VEMP interlatans ortalamaları.....
- Şekil 5.** Vaka ve kontrol grubunun sağ ve sol VEMP interamplitüd ortalamaları.....



TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa no

Tablo 1. Ailevi Parkinson Hastalığı ve ilişkili genler.....	
Tablo 2. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri.....	
Tablo 3. PH ‘da motor ve non-motor belirti ve bulgular.....	
Tablo 4. Hoehn- Yahr Evrelendirmesi.....	
Tablo 5. BERG Denge Skalası.....	
Tablo 6. Kontrol ve hasta gruplarına göre olguların demografik özellikleri.....	
Tablo 7. Hasta grubu içerisinde olguların hastalık süresi, Hoehn Yahr Evresi, BERG Denge Skalası ve kullandıkları ilaçlar yönünden dağılımı.....	
Tablo 8. Kontrol ve hasta gruplarına göre VEMP latans ve amplitüd ölçümleri.....	
Tablo 9. Kontrol ve hasta gruplarına göre VEMP interlatans ve interamplitüd ölçümleri.....	
Tablo 10. Hasta grubu içerisinde yaş gruplarına göre VEMP latans ve amplitüd ölçümleri.....	
Tablo 11. Hasta grubu içerisinde yaş gruplarına göre VEMP interlatans ve interamplitüd ölçümleri.....	
Tablo 12. Hasta grubu içerisinde cinsiyet gruplarına göre VEMP latans ve amplitüd ölçümleri.....	
Tablo 13. Hasta grubu içerisinde cinsiyet gruplarına göre VEMP interlatans ve interamplitüd ölçümleri.....	

Tablo 14. Hasta grubu içerisinde hastalık süresi, Berg Denge Skalası ve
Hoehn Yahr Evresi ile VEMP latans ve amplitüd ölçümleri
arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik
düzeyleri.....

Tablo 15. Hasta grubu içerisinde hastalık süresi, Berg Denge Skalası ve
Hoehn Yahr Evresi ile VEMP interlatans ve interamplitüd
ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik
düzeyleri.....

Tablo 16. VEMP yanıtına göre olguların semptom taraflarına dağılımı.....

Tablo 17. Kontrol ve hasta gruplarına göre olguların kalorik testte kanal
parezisi düzeyleri ve tarafları.....

Tablo 18. Hastaların semptom taraflarına göre kanal parezisi görülen tarafların
dağılımı.....

Tablo 19. Hasta grubu içerisinde yaş, hastalık süresi ve Hoehn Yahr Evresi
ile kanal parezisi düzeyi arasındaki korelasyon katsayıları ve
önemlilik düzeyleri.....

KISALTMALAR

AKŞ: Açlık kan şekeri

AS: Alfa sinüklein

COMT: Katekol-o-metil transferaz

ET: Esansiyel tremor

İPH: İdiopatik Parkinson Hastalığı

LC: Lewy cisimleri

LN: Lewy nöritleri

MAO: Monoamin oksidaz

MPTP: 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

MSA: Multisistem atrofi

NM: Nöromelanin

NMDA: N-metil D-aspartat

PEP: Postensefalitik parkinsonizm

PH: Parkinson Hastalığı

Pİ: Postural instabilite

PSP: Progresif supranükleer palsi

SCM: Sternokleidomastoid kası

SN: Substansia nigra

SNc: Substansia nigra pars kompakta

SOD: Süperoksit dismutaz

VEMP: Vestibuler Uyarılmış Myojenik Potansiyeller

VMAT2: Veziküler monoamin transporter-2

MTA: Ventral Tegmental Alan

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson Hastalığı (PH) çevresel ve genetik faktörlerin neden olduğu, dopaminerjik nigrostriatal ve diğer nöron sistemlerinin ilerleyici harabiyetine bağlı olarak, motor ve motor olmayan semptom ve bulgularla karakterize progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. PH’de özellikle motor fonksiyonlar etkilenmektedir. Kardinal bulgular tremor, rijidite, bradikinezi-hipokinezi, postüral refleks kaybı, fleksiyon postürü ve donma fenomenidir (1). Postural insitabilite (Pİ), PH’de yaygın ve ciddi bir problemdir. Tüm Parkinson hastalarında uzun süreli izlemde %96 oranında görülür (2). Pİ, hastaların sadece son dönemine sınırlı bir semptom değildir; ilk semptomu olarak da ortaya çıkabilmektedir (3). Koller ve arkadaşları; her 100 Parkinson hastasının 38 tanesinde düşme gerçekleştiğini, bu hastaların %13 ünde kırık oluştuğunu, %18 inin hastaneye yatırıldığını, %3 hastanın ise tekerlekli sandalyeye bağımlı olduğunu belirtmişlerdir (4). PH’ da denge bozukluğu, postüral kontrolde yetersizlikle ilgili mekanizmalar henüz netlik kazanmamıştır. Vestibulospinal yol ve bunun Parkinson hastalarında etkilenimine dair çalışmalar yapılmıştır . Odyolojide işitsel uyarılmış potansiyeller, işitme sisteminin, ses uyarıcısına cevap olarak gösterdiği aktivite şeklinde tanımlanır. Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyeller (Vestibular Evoked Myogenic Potentials), kısaca VEMP tekniği de elektrofizyolojik ölçüm yöntemlerinden biri olup, son zamanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (5). VEMP testi genel olarak; sakkül, inferior-vestibüler sinir ve santral bağlantılarının normal çalışıp çalışmadığının saptanmasında kullanılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda Parkinson hastalarında, normal kontroller ile karşılaştırıldığında anormal VEMP yanıtlarının elde edildiği; bunun da denge bozukluğu ve postür kontrolünde yetersizliğin altında yatan mekanizma olabileceği belirtilmiştir.

Bu alışmada; İdiopatik Parkinson Hastalığı (İPH) tanısı almış hastalarda, VEMP yanıtlarının normal popölasyonla karşılaştırıldığında anlamlı fark gösterip göstermediğini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 PARKİNSON HASTALIĞI (PH)

2.1.1 PH TANIMI

Parkinson Hastalığı progresif nörodejeneratif bir hastalıktır (6). Substantia nigra (SN), locus ceruleus, vagusun dorsal motor nükleusundaki pigmente nöronlarda kayıpla karakterizedir (7). İlk olarak 1817 yılında James Parkinson tarafından shaking palsy (titrek felç) olarak tanımlanmıştır (8). Fransız hekim Jean Marie Charcot Parkinson'un original tanımına kas rijiditesi, mikrografi, duyuşal değişiklikler gibi birçok özelliği eklemiş ve hastalığa onu ilk tanımlayan kişinin adını vermiştir (9).

2.1.2 SINIFLANDIRMA

Parkinson sendromu gösteren tablolar parkinsoniyen hastalıklar veya parkinsonizm diye adlandırılır. Parkinson sendromu tanımlamasına bu sendromun kardinal semptomları olan akinezi, istirahat tremoru, rijidite (rigor) ve postural insitabilitayı gösteren tüm hareket bozuklukları girmektedir. Parkinson sendromu, parkinsonizm semptomlarına sahip dejeneratif veya dejeneratif olmayan çok sayıda hastalığı içerir. Bu hastalıklar iki büyük grupta toplanır: Primer ve sekonder parkinson sendromları.

Primer grup nörodejeneratif hastalıkları içerirken , sekonder grup bir çok nedene bağlı klinik tablodan oluşmaktadır. Sekonder grup hastalıklara semptomatik parkinsonizm de denir.

Primer parkinsoniyen hastalıklar sporadik veya ailesel olabilir. Bu grupta en sık görülen İdiyopatik Parkinson hastalığıdır (İPH) (10).

İPH, Alzheimer hastalığından sonra ikinci en sık görülen nörodejeneratif hastalık olup, en sık görülen parkinsonizm nedenidir. (11)

PH dışında kalan primer dejeneratif parkinsoniyen hastalıklarda, PH’da görülen kardinal semptomlara ilaveten başka semptomların da görülmesi nedeni ile bunlara “Parkinson –plus sendromu” veya “atipik Parkinson sendromu” gibi isimler de verilmiştir(10).

Parkinson Sendromu Sınıflaması (12)

I- Primer (İdiyopatik) Parkinsonizm

- Parkinson Hastalığı
- Juvenil Parkinson Hastalığı

II- Sekonder (Edinsel, semptomatik) Parkinsonizm

- Enfeksiyöz: Postensefalitik, yavaş virüs enfeksiyonu, AIDS
- İlaçlar: Dopamin reseptör blokerleri (antipsikotikler, antiemetikler), rezerpin, tetrabenazin, alfa metil dopa, lityum, flunarizin
- Toksinler: MPTP, CO, Mn, Hg, CS₂, metanol, etanol
- Vasküler: Multienfarkt demans, Binswanger hastalığı
- Travma: Boksör ensefalopatisi
- Hipoksi
- Metabolik: Paratiroid hastalıkları, hipotiroidi, hepatoserebral dejenerasyon
- Hemiparkinsonizm-hemiatrofi
- Strüktürel: Beyin tümörleri, normal basınçlı hidrosefali, siringomezensefali

III- Parkinson Artı Sendromlar

- Progresif supranükleer paralizi (PSP)
- Kortikobazal-Gangliyonik dejenerasyon
- Multisistem Atrofiler (MSA)
 - Shy-Drager sendromu (SDS/MSA-a)
 - Striatonigral dejenarasyon (SND/MSA-p)
 - Sporadik olivopontoserebellar atrofi (OPCA/MSA-c)

- Guam'ın parkinsonizm-demans-ALS kompleksi
- Parkinsonizm-primer demans kompleksi

IV-Heredodejeneratif Parkinsonizm

- Huntington hastalığı
- Wilson hastalığı
- Hallervorden- Spatz hastalığı
- Familial olivopontoserebellar atrofi
- Familial bazal gangliyon kalsifikasyonu (Fahr Hastalığı)
- Seroid-lipofuksinoz
- Gerstmann-Straussler-Scheinker hastalığı
- Otozomal dominant serebellar ataksiler (Machado-Joseph hastalığı)

2.1.3 İNSİDANS VE PREVALANS

İnsidans, belirli bir zaman dilimi içerisinde belirli bir hastalığın yeni vaka sayısını ifade eder. İnsidans oranları, hastalığın sağ kalım oranlarından etkilenmez, ancak araştırma yöntemlerinden ve vaka tanımlarından etkilenir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde kaba insidans rakamları 100.000 de 4,5 ila 19 arasında değişmektedir .

Prevalans, belirli bir popülasyonda, zaman içinde belirli bir noktada tespit edilen toplam vaka sayısıdır. Sağ kalımdan etkilenir. Prevalans , ömrü kısaltan durumlarda insidansa yakınsa , daha uzun sağ kalımlarda (PH gibi) prevalans ve insidans sonuçları farklılık gösterir. Bunun yanı sıra prevalans, çalışma metodolojisi ile de etkileşim gösterir. Bu tür metodolojik güçlükler nedeniyle PH'daki prevalans oranları çok değişkenlik gösterir. En az değişiklik, 108-164/100.000 arasında değişen prevalans oranı ile İngiltere'de yapılan çalışmalarda görülür (13).

PH'nın hem insidansı hem prevalansı yaş ile artar ve yaş insidansı için en önemli belirleyicidir. Hemen tüm çalışmalarda 50 yaş altında oldukça nadir görülürken , 60 yaş üzeri popülasyonun yaklaşık %1'inde PH görülmektedir. PH insidansı 6 ila 8. dekadlar arasında kararlı bir şekilde artış gösterir ancak ileri yaşlarda insidansın azaldığını gösteren çalışmalar da vardır. Bu azalmanın metodolojik bir hata ile ilişkili olup olmadığı açıklığa kavuşmamıştır (14).

Her ne kadar toplam prevalans ve insidans her iki cins için benzerse de yapılan çalışmalar, erkeklerin kadınlara göre biraz daha fazla etkilendiğini ortaya koymaktadır(15).

Düzeltilmiş prevalans çalışmaları; Avrupa ve Kuzey Amerika' daki beyaz ırkta en sık, Japonya ve Çin'de orta düzeyde, Afrika ırkında ise en az sıklıkta görüldüğünü ortaya koymaktadır. PH ile etnisite ilişkisinde, muhtemelen tarihi çok eskilere uzanan mutasyonlar belirgin bir rol oynamaktadır(16,17)

2.1.4 ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Çok sayıda Parkinson hastası ile yapılan çalışmalar PH'ın muhtemelen genetik ve çevresel belirleyicilerle beraber multifaktöryel bir hastalık olduğunu ileri sürmüştür (18).

2.1.4.1 GENETİK FAKTÖRLER:

PH etyolojisinde kalıtımın rol oynayabileceği ilk olarak 20. yüzyılın başında gündeme getirilmiştir (19). Gowers bu hipotezi, hastaların önemli bir bölümünde yakın akrabalarında da hastalık gözlenmesine bağlamıştır. Ayrıca PH risk faktörleri incelendiğinde, birinci dereceden akrabalarında hastalık bulunanlarda mutlak risk, artmış olarak bildirilmektedir(20,21). Genel popülasyonda hayatın herhangi bir

döneminde PH gelişme riski %2 iken, anne- babasından herhangi birinde PH olanlarda bu risk %5-6' ya, her iki ebeveyni ve kardeşinde PH olanlarda ise %20 - 25'e yükselir. Ancak bu olguların birçoğunda genetik bir geçişi gösterecek bir pedigree oluşturulamıyor olması, ortak çevresel etkilerin de bu mutlak risk artışına neden olabileceğini düşündürülebilir. Bununla beraber olgular 40 yaş öncesi ve 40 yaş sonrası (erken ve geç başlangıçlı) olarak ayrıldığında, geç başlangıçlı olanlarda bu anlamlı etki ortadan kalkarken, erken başlangıçlı olgularda daha belirgin izlenmektedir. Bu gözlem de genetik faktörlerin daha çok erken başlangıçlı olgularda etkili olduğu görüşünü ortaya çıkarmıştır (22). Ailevi PH' da yapılan araştırmalar sonucunda, bazı genetik lokuslardaki mutasyonların doğrudan hastalığa yol açtığı saptanmıştır. Bu mutasyonlar, protein fonksiyonunda değişiklikler, oksidatif stres, mitokondrial disfonksiyon ve kinaz aktivitesinde azalma gibi çeşitli hücrel mekanizmalarda bozulmalara neden olabilmektedir.

Gen Ürünü	Lokus	Kalıtım	Mutasyonlar	Orijin	Klinik Özellikler
Alfa-sinüklein	PARK1 (4q21)	OD	A30P,E46K, A53T	Yunanistan, İtalya	Demans, otonomik disfonksiyon
Parkin	PARK2 (6q25.2-27)	OR	Çok çeşitli mutasyonlar, eksonik delesyonlar, duplikasyonlar, triplikasyonlar	Japonya, Avrupa, Amerika	Erken başlangıç, yavaş progresyon, iyi L-dopa cevabı
Bilinmiyor	PARK3 (2p13)	OD	-	Avrupa	Tipik PH kliniği
Alfa-sinüklein	PARK4 (4q21)	OD	Multiplikasyonlar	Iowa/ABD	Demans, levodopa cevabı az, otonomik disfonksiyon
UCH-L1	PARK5 (4p14)	OD	I93M, S18Y	Almanya	Tipik PH kliniği
PINK-1	PARK6 (1p35)	OR	G309D, eksonik delesyonlar	İtalya	Erken başlangıçlı PH, yavaş progresyon

DJ-1	PARK7 (1p36)	OR	Homozigot ekson delesyonu, L166P	Avrupa	Erken başlangıçlı PH, yavaş progresyon
LRRK2	PARK8 (12q12)	OD	G2019S(en sık), R1441C/G/H, Y1699C, I2020T, G2385R, diğerleri	Japonya, Kuzey Afrika, Yahudi ırkı	Çoğunlukla PH kliniği
ATP13A2	PARK9 (1p36)	OR	Fonksiyon mutasyonlarının kaybı	Ürdün, İtalya, Şili	Erken başlangıç, demans, piramidal dejenerasyon, spastisite, bakış felci
Bilinmiyor	PARK10 (1p32)	?	-	İzlanda	Tipik PH kliniği
GIGYF2	PARK11 (2q36-37)	OD(?)	-	Kuzey Amerika	Tipik PH kliniği
Bilinmiyor	PARK12 (xq21-25)	X'e bağlı	-	Kuzey Amerika	-
OMI/HTRA2	PARK13 (2p13)	OD	A141S, G399S	Almanya	Tipik PH kliniği

Tablo 1. Ailevi Parkinson Hastalığı ve İlişkili Genler (23)

Ancak, ailevi PH tüm Parkinson hasta popülasyonunun %3-10'undan azını oluşturmakta ve bugüne kadar saptanan bu genetik bozukluklar da tüm ailevi Parkinson hastalarını açıklamamaktadır. Bu bulgu PH'na sebep olan başka genetik mutasyonların varlığını düşündürmektedir (23).

2.1.4.2 ÇEVRESEL RİSK FAKTÖRLERİ:

Bazı ilaçların, toksinlerin veya enfeksiyöz ajanların parkinsonizm kliniğine neden olabilmeleri, çevresel faktörlerin hastalık etyolojisinde etkili olabileceği görüşünü oluşturmuştur. Çevresel faktörlerin hastalık patogeneğinde rol oynadığı varsayılan ubikutin proteozomal sistemini inhibe ederek, mitokondrial oksidatif fosforilasyonu engelleyerek ya da hücre içinde artmış oksidatif strese yol açarak nöro-dejenerasyona neden olduğu öngörülmektedir (24,25).

MPTP: 1980 li yıllarda Kalifornia’da parkinsonizm geliştiren bir grup gençte nedenin MPTP ismi verilen doğada olmayan sentetik bir toksin olduğu saptanmıştır. MPTP substansia nigraya oldukça selektif davranmakta ve buradaki dopaminerjik hücrelerde mitokondrial membrandaki oksidatif fosforilasyonda görevli solunum zincirindeki Kompleks 1’i inhibe ederek nörooksidatif stres ve dejenerasyona neden olmaktadır(26).

Kırsal yaşam, kuyu suyu kullanımı ve pestisidler: Birçok çalışma kırsal yaşamın, tarımla uğraşmanın ve kuyu suyu kullanımının PH için risk faktörü olduğunu göstermiştir (27). Pestisidler, akut veya kronik maruziyet sonucu, mitokondrial disfonksiyon (Kompleks I defekti), oksidatif stres, protein agregasyonu, dopamin sentezinin inhibisyonu gibi etkilerle parkinsonizme neden olabilmektedirler. Çalışmalarda öne çıkanlar herbisidler, insektisidler, alkile fosfatlar, organoklorinler, ahşap koruyucular, dieldrin ve parakuattır(28). Kuyu suyu kullanımı da muhtemelen süzülerek gelen pestisidler aracılığıyla PH riskini artırmaktadır. Her ne kadar pestisidlere maruz kalma ile PH arasında bir ilişki ortaya konsa da, ilaca maruz kalmanın süresi, miktarı, ilacın türü hakkında halen sağlıklı veriler bulunmamaktadır.

Ağır Metaller: Ağır metaller içinde parkinsonizme neden olduğu en açık biçimde tanımlanmış olan manganezdır. Akut entoksikasyondan çok kronik maruziyet daha önemli bir etken gibi görünmektedir. Özellikle manganez madeni çalışanları ve kaynak işçileri yüksek risk altındadır (29). Demir, sorumlu tutulan bir başka ağır metaldır. Parkinson hastalarının postmortem incelemelerinde substansia

nigrada artmış demir miktarları gösterilmiş ancak altta yatan mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır(30).

Yaş: PH, 40 yaşından önce ender olmasına rağmen ilerleyen yaşla beraber prevalansında artma görülür. İlerleyen yaşla PH'nin artan prevalansı arasında görülen korelasyon için olası açıklamalar, nöronal zayıflamanın yaşla ilgisini ve zaman dilimine bağlı bir etyolojik mekanizmanın varlığını kapsamaktadır. Yaşlı insanlarda araya giren enfeksiyon, travma, toksin maruziyeti ya da serbest radikallerin oluşumunun, dopaminerjik nöron hasarını artırarak süreci hızlandırabileceği belirtilmiştir(31).

Enfeksiyonlar: İnfluenza, Sifiliz, Nokardiya, Astreoides, Herpes Simpleks, Japon B gibi viruslar parkinsonizm ile ilişkilendirilmiştir. Tüm bu vakalarda ortaya çıkan Parkinsonizm, İPH'dan farklıdır. 1917-1926 yıllarındaki ensefalitis letarjika (von Economo ensefaliti) salgınından sonra postensefalitik parkinsonizm (PEP) görülme sıklığının artması, patogeneizde virusların rol oynayabileceği şüphesini ortaya çıkartmıştır. Ancak PEP'de biriken protein alfa –sinüklein değil taudur. PEP insidansı daha sonra düşerken PH insidansı sabit kalmıştır. Elektron mikroskobu ve immunofloresan teknikler kullanılarak Parkinson hastalarının beyinlerinde uygulanan virolojik çalışmalarda viral parçacık ya da antikor bulunamamıştır(32).

Kafa Travması: Kafa travması nigral nöronların kaybına neden olan tetikleyici ve predispozan bir neden olabilir. Profesyonel boksörlerde posttravmatik ensefalopatinin bir komponenti olarak oluşan parkinsonizm iyi bilinmektedir. Yakın zamanlarda, kafa travması geçiren hastalarda parkinsonizm gelişmesinin, supratentorial kitle ile itilen karşı beyinsapının basılması sonucunda nigral hasarın oluşması ile açıklanabileceği ileri sürülmüştür(32).

Beslenme: Parkinson hastalığı ve diyet alışkanlığı ile ilgili yapılmış çok az sayıda çalışma bulunmakta ve bunların sonuçları da birbiri ile çelişmektedir. Bazı çalışmalar sadece antioksidan madde içeren besinlerin tüketimini incelemeye yöneliktir. Örneğin sadece E vitamini alımını ölçen bir çalışmada, PH olanların, bu

besinleri daha az tükettiği gösterilmiştir (33). Yine bir başka çalışmada E,C vitamini ve beta karoten tüketimi ile PH riski bağlantısı bulunamamıştır(34). Yine hayvansal yağ alımı, süt ve süt ürünleri tüketiminin de PH riskini arttırdığına yönelik veriler bulunmaktadır(35).

Esansiyel Tremor: ET hastalarının zamanla PH geliştirebildiği bilinmektedir(36). Çok yakın tarihli bir çalışma ilk defa epidemiyolojik olarak ET'nin PH riskini 4 kat arttırdığını göstermiştir (37).

2.1.5 PATOGENEZ

PH' nın motor belirtilerinden sorumlu olan selektif nöron kaybı, temel olarak SN' nin dopaminerjik nöronlarının belli bir grubundan başlar, ilk klinik bulguların ortaya çıkması bu nöronların yaklaşık %60'ı kaybedildikten sonra, tahminen 4-6 yıllık prelinik bir dönemi takiben gerçekleşir. Başlangıçta veya zamanla diğer monoaminerjik ve kolinerjik nöronlar, hastalığın ilerleyen dönemlerinde de kortikal nöronlar değişen oranlarda dejeneratif sürece katılır(38). Bu nörodejenerasyona dair değişik mekanizmalar öne sürülmüştür.

2.1.5.1 PARKİNSON HASTALIĞI'NDA DOPAMİNERJİK HÜCRE ÖLÜMÜ

2.1.5.1.1 DOPAMİNERJİK HÜCRELERİ HASSAS KILAN FAKTÖRLER

Dopaminerjik nöronların PH patolojisinden homojen olarak etkilenmediği uzun süredir bilinmektedir. Patolojik süreç önce ve ağırlıklı olarak SNc ventrolateralindeki biyokimyasal belirteçlere göre tanımlanmış belli hücre adacıklarındaki nöronlardan başlar(39). Buna karşın ventral tegmental alan (VTA)

dopaminerjik nöronları kısmen, santral gri cevher nöronları ise büyük ölçüde korunmuşlardır. Dopaminerjik nöronların miyelinsiz veya zayıf miyelinli aksonları striatumda masif terminal arborizasyon gösterir (Bir akson yaklaşık 150.000 sinaptik bağlantı yapar). Bu anatomik yapı nedeniyle dopaminerjik nöronlar enerji yoksunluğundan ve hücre içi trafik bozukluklarından daha çok etkilenirler(40). Bu nedenle, dejeneratif süreç öncelikle presinaptik terminalleri etkiler, dolayısı ile patolojik bulgulardan daha önce, klinikten de kısmen sorumlu olan fonksiyonel bozukluklar oluşur(41).

Bu nöronları zayıf kılan diğer bir fizyolojik özellik, tonik olarak aktif olmalarıdır. Bunun özel L-tipi Ca^{++} kanalları aracılığı ile sağlanması hücreleri aşırı kalsiyum yükü altında tutar, Ca^{++} tampon mekanizmalarının bozulması hücreleri eksitotoksik süreçlere hassas kılar(42).

Dopaminerjik nöronlara has başka bir özellik “sitozolik dopaminerjik stres” olarak adlandırılan, sitozoldeki dopaminin enzimatik ve non enzimatik yollarla hızla oksidasyonu sonucu oksiradikal yapıları toksik ürünlerin oluşmasıdır(39,40). Bu nedenle dopamin , hemen veziküller transportörlerce veziküllere alınmalı ve gradiyent farkına karşı enerji harcanarak burada tutulmalıdır. Bu işlemde sorumlu veziküller monoamin transporter-2 (VMAT2) , VTA nöronlarında yüksekken , ventrolateralde ilk etkilenen hücre gruplarında çok düşük bulunmuştur. VMAT2, nöromelanin içeriği ile ters korelasyon gösterir(43). SN ve lokus seruleus nöronlarında bulunan otofajik vakuol yapısındaki nöromelanin pigmenti (NM) , veziküle alınmayan sitozolik dopaminden türeyen oksidoradikal dopamin ürünlerini ve demiri sekestre ederek, oksidatif strese karşı korur. Bu nedenle normalde hücre için tehdit oluşturmaz, ancak artan yaşla hücre içi hacminin yaklaşık %50’ sini kaplayarak hücre içi trafiğin bozulmasına ve alfa sinüklein agregasyonunun kolaylaşmasına yol açar. Ayrıca , parçalanan nöronlardan ekstrasellüler aralığa çıktığında mikrogliaları aktive ederek çevre nöronlar üzerinde inflamatuvar stres oluşturur(44,45). Bu nedenle NM içeriği de patojenik heterojeniteden kısmen sorumlu tutulabilir. En fazla etkilenen nöronlar yine en fazla NM içerenler olarak

bulunmuştur. Tüm bu yapısal özellikler aşağıda ele alınacak moleküler mekanizmalara değişik oranlarda katkıda bulunur.

2.1.5.1.2 PH'DA DOPAMİNERJİK NÖRONLARDA ÖLÜM MEKANİZMALARI:

Dopaminejik nöronların nihai ölüm şekli ve aşamaları çok açık olmamakla beraber, bu süreçleri tetikleyen ve belirleyen mekanizmaları gösteren biyokimyasal deliller uzun zamandır bilinmektedir. Bu biyokimyasal mekanizmalar; mitokondrial disfonksiyon, oksidatif stres, eksitotoksite, NO/peroksinitrit toksisitesi, nörotrofik faktör deprivasyonu ve glial kökenli inflamasyon ana başlıkları altında ele alınırlar(46).

Oksidatif Stres ve Mitokondrial Disfonksiyon: Bu mekanizmalar birçok nörodejeneratif hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bunlar; dopamin metabolizması sonucu ortaya çıkan serbest radikal bileşenlerindeki artış, demir içeriği ve demir bağlayıcı proteinlerdeki değişimler, Mn –SOD seviyelerindeki artış, buna karşın antioksidatif görevli redükte glutatyonun azalması ve oksidatif harabiyeti gösteren lipid peroksidasyon ürünleri (çoklu doymamış yağ asitleri, malondialdehid ve hidroksi peroksitler), DNA (deoksiribonükleik asit) hasarının ürünü olan 8-hidroksideoksiguanozin'in SN da artması ve artmış protein oksidasyonu gibi delillerdir(47-48).

Serbest radikallerin aşırı üretilmesi sonucunda oksidatif stres meydana gelir. Serbest radikaller; oldukça reaktif, bir veya birden fazla eşleşmemiş elektron içeren dengesiz moleküllerdir. Eşleşmemiş elektronlarda serbest radikaller, diğer maddelerden elektron çıkararak ajanları oksitler. Bunun sonucunda; DNA, enzimler ve diğer hücresel proteinler ile doymamış yağ asitlerinde hasar meydana gelebilir. Doğal savunma mekanizmaları, serbest radikalleri yok eder. Süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz gibi enzimler, E vitamini, askorbat,

glutasyon, üre bileşikleri ve ubikinon gibi bileşikler serbest radikalleri baskılar ve yok eder.

Oksidatif stresin dejeneratif süreçte hangi aşamada rol aldığı, primer bir faktör olması yanında selüler strese karşı nonspesifik bir cevap olması konuları hala net değildir. Sadece dopaminerjik nöronlara has olmadığı, glial hücrelerdeki biyokimyasal bulgulardan da kısmen sorumlu olduğu ve büyük olasılıkla erken dönemdeki biyokimyasal yolaklarda rol aldığı düşünülmektedir (49).

Oksidatif stresle bağlantılı olarak nöron ölümündeki olası mekanizmalar arasında en güçlü delile sahip olanı mitokondrial disfonksiyondur. Bu konuda temel biyokimyasal bulgu hastaların bir kısmında platelet, kas ve SN/ frontal korteks mitokondrilerinde %25-35 oranında tespit edilen kompleks 1 eksikliğidir(47). Kompleks 1 eksikliğine neden olan polimorfizmler ve delesyonlar gibi genetik bilgiler zayıf olmakla beraber bazı polimorfizmlerin hastalık riskini artırıcı veya azaltıcı yönde rolü olabilir(50). Diğer yandan; yaşlanma ile beraber artan mtDNA delesyonlarının Parkinson hastalarının beyinlerinde daha sık oranlarda ve sitokrom oksidaz aktivitesinde azalma ile beraber görülmesi, daha çok artmış serbest radikal harabiyeti ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu veriler mitokondriyi halen PH için bilinen risk faktörleri arasında başta sayılan yaşlanma ve genetik yatkınlık için sorumlu hedef organ olarak göstermektedir(51).

PH'da MPTP ile yapılan çalışmalar, mitokondrial enerji metabolizması ile ilgili bir kavram ortaya çıkarmıştır. MPTP' nin toksik metaboliti olan MPP⁺ ve rotenon gibi pestisitlerin, elektron taşıma zincirindeki kompleks 1'i (azalmış nikotinamid adenin dinükleotid –NADH, koenzim 1 redüktaz) inhibe ederek toksine maruz kalan kişilerde parkinsonyen sendroma neden olduğu görülmüştür(52).

Mitokondrial disfonksiyonun PH patogenezindeki kritik rolü sadece kompleks 1 disfonksiyonu üzerinden değil, monogenik PH formlarındaki mutant proteinlerin doğrudan veya dolaylı olarak etkiledikleri pek çok mitokondrial işlevsel bozukluğun ortaya konması ile de desteklenmiştir(51).

Eksitotoksisite: PH da öne sürülen oksidatif stresle ilgili bir başka hücre ölüm mekanizması eksitotoksite kavramıdır(53). Mitokondriyal disfonksiyon gibi hücre enerji metabolizmasını bozan durumlarda, NMDA (N-metil D-aspartat) reseptörlerinde etkisini yitiren magnezyum bloğu nedeniyle glutamaterjik transmisyonun, dolayısı ile intrasellüler Ca^{++} un artması ve toksik kaskadı başlatmasına bağlanır(54). Diğer taraftan artmış mikrogial aktivasyonun da sitokinler üzerinden glutamat salıverilmesini artırarak eksitotoksisiteye katkıda bulunabileceği düşünülmüştür(39). Antiglutamaterjik tedavi denemeleri başarısız olmakla beraber, yeni bulgular eksitotoksisitenin patogenetik süreçte muhtemelen erken dönemde görece etkili olabileceğini düşündürmektedir(39).

Nörotrofik Faktör Yetersizliği: PH da nöron ömrünü belirleyen kritik süreçleri kontrol eden nörotrofik maddelerin, özellikle dopaminerjik nöronlar üzerindeki etkileri iyi tanımlanmıştır. BDNF, GDFN, GDF, TGF-B ve IGF ailelerine ait bu faktörler özellikle başlangıçta dopaminerjik nöron sayısını belirlemekte, normal yaşlanma ve çevresel toksinlere karşı nöron yaşamını korumaktadır(55). Erken dopaminerjik nörogenezdeki sorunlar, normal erişkinde 600.000 kadar olan mezensefalik dopamin nöron sayısını azaltarak nörodejeneratif süreci etkileyebilir(55).

Nöroinflamasyon: PH'da gelişen inflamatuvar değişiklikler temelde reaktif mikrogialar ve daha az oranda reaktif astrositlerce tetiklenir(45,56). Hastalığın başlangıç evrelerinden itibaren gözlenen reaktif mikrogliozis, dopaminerjik nöron kaybı ile paralel olarak artar. Normalde mikrogialarda makrofaj işlevlerini başlatan yüzey reseptörleri düşük seviyede iken, patolojik uyarandan hemen sonra morfoloji değişimi ile beraber tüm aktivasyon parametreleri artar. Uzamış ve artmış aktivasyonda mikrogialardan salınan reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri (ROS ve RNS), çeşitli sitokinler, kemokinler ve prostoglandinler nörodejeneratif süreçlere katkıda bulunurlar(39,45). Bu inflamatuvar bulgular, PH'da özellikle SN' de bulunmakla beraber, putamen, hipokampus, singulat ve temporal kortekslerde de görülür. Zedelenen ve parçalanan dopaminerjik nöronlarca salınan bu alfa –sinüklein agregatları, matriks metalloproteinaz- 3 ve nöromelanin mikrogial aktivasyonun

devamında rol alırlar. Deneysel modellerde yaşlanma ile paralel olarak beyinde mikrogial aktivitenin arttığı, bu durumda nörotoksinlerin daha fazla oranda dopaminerjik hücre kaybına yol açtığı gözlenmiştir. Bu bulgular ve epidemiyolojik çalışmalar, antiinflamatuvar yaklaşımların nöroprotektif etkisini telkin etmekle beraber kontrollü çalışmalarda sonuç alınamamıştır(39,45,56).

2.1.6 PATOLOJİ

Alfa-sinükleinin (AS) yanlış katlanması nedeniyle oluşan yaygın bir proteinopati olan PH, ileri yaşlarda en sık görülen nörodejeneratif hareket bozukluğudur. Klinik bulgular, SNc (substantia nigra pars kompakta) ve diğer subkortikal çekirdeklerde pigmente nöronların kaybına ve stoplazma içi Lewy cisimleri(LC) ve distrofik (Lewy) nöritlerinin (LN) yaygın bir şekilde bulunması sonucunda oluşur. Sonuç olarak görülen dopamin eksikliği ve diğer biyokimyasal ve nöronal yetersizlikler, hastalığın klinik tablosunu oluşturur(18).

PH'da iki özgün patolojik özellik nöron gövdesinde bulunan soluk cisimler ve Lewy cisimcikleri (LC) ve nöron uzantılarında ip ya da iğ şeklinde agregatlar olan Lewy nöritleridir (LN) (57).

PH'nın patolojik belirleyicisi olan Lewy cisimciği, ilk kez 1912 yılında F.H. Lewy tarafından Parkinson hastalarının beyin sapında, SN'nin nöromelanin içeren nöronlarının sitoplazmasında yer alan küre biçiminde inklüzyonlar olarak tanımlanmıştır(58).

LC'ler hematoksilen eozin ile boyanan beyin kesitlerinde ışık mikroskobu ile görüntülenebilen eozinofilik, ortası yoğun, çevresinde daha az yoğun bir halo bulunduran intrastoplazmik yapılardır. Elektromikroskopik inceleme ile LC'lerin ve LN'lerin filamanlardan oluştuğu görülür(59).

LC'nin ana komponenti alfa-sinüklein proteindir. Fizyolojik rolü çok iyi bilinmeyen bu proteinin presinaptik terminallerde yoğun olarak bulunduğu ve nörotransmitter vezikül fonksiyonunu modüle ettiği düşünülmektedir(60). LC'lerde bu protein, %90'ın üzerinde bir oranda, 129. Serin aminoasitinden fosforile olmuğ ve ubikuitin bağlanmış durumdadır(61). Bu fosforilasyon alfa-sinüklein'in     nmez fibriler yapıda olmasını kolaylaştırır. LC oluşumundan önce fibriler özellikte AS monomerlerini takiben, oligomerik protofibrillerin ve bunların birleşimi ile de fibrillerin oluşarak LC içinde birikimler oluşturduğu düşünülmektedir(62).

LC oluşumu farklı olgunlaşma evrelerine sahiptir(63). AS imm nhistokimyası ile incelendiğinde evre 1'de normal nöron stoplazmasında olması beklenmeyen AS immünoreaktivitesinin, morfolojik olarak normal görünen nöronlarda soluk, ancak yaygın olarak görüldüğü belirtilmektedir. Evre 2'de bu boyanma irregüler şekilde ve orta şiddettedir. Evre 3'te soluk cisimcikler ve yanında sık LC'ler görülür. Soluk cisimcikler LC'den farklı olarak daha az eozinofilik, çevresinde halonun bulunmadığı yapılarıdır, yoğun AS immünoreaktivitesi göstermelerine karşın zayıf ubikutin immünoreaktivitesi gösterirler. Evre 4'te ise soluk cisimcikler kaybolup, tipik morfolojisi ile yüzük şeklinde ortasında yoğun çekirdek, çevresinde halonun geliştiği LC'ler oluşur.

PH patolojisi, bölgesel bir dağılım paterni de gösterir. Patolojik süreçlere duyarlılığın; uzun ve ince aksona sahip ve aksonları miyelinsiz veya ince miyelinli nöronlarda daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bu da nöronların oksidatif strese olan duyarlılığı ile açıklanmaya çalışılmıştır(64). Bu hipoteze göre kalın miyelinli aksonlara sahip nöronlar, kalın miyelinleri sayesinde sinyal iletimi için ince miyelinli aksona sahip ya da miyelinsiz nöronlardan daha az enerjiye ihtiyaç duyup, daha az oksidatif strese maruz kalmaktadır(65). Bir başka açıklamaya göre ise oligodendroglialar protein yanlış katlanmalarını ve agregasyonunu önleyerek nöroprotektif etkiye sahip olan bilinmeyen moleküller üretiyor olabilirler(64). Bu duyarlılığın bir yansıması olarak PH patolojisi bölgesel bir dağılım paterni göstermektedir. Bu evreleme sistemine göre, AS birikimi en erken vagusun dorsal motor nükleusu ve anterior olfaktör n kleusundadır. Bu evre, evre 1 olarak

adlandırılmıştır. Evre 2’de patoloji rostrale, pons tegmentumuna doğru ilerlemeye başlamıştır. Evre 3’te AS patolojisi raphe çekirdekleri, magnosellüler retiküler oluşum ve locus ceruleusta şiddetlenmektedir ve bu bölgelerde nöron kaybı başlar. Ayrıca amigdala ve bazal ön beyin de AS patolojisi gösterir. SN bu evrede etkilenmeye başlamaktadır. Evre 4’te Amigdala ve Mynert’in bazal nükleusu ağır derecede etkilenmiştir. SNC’de Lewy patolojisi yanı sıra ağır nöron kaybı vardır. Evre5’te temporal mezokortekste Lewy patoloji yoğunluğu artmış, insula, singulat kortekse ve asosiasyon korteksine yayılmıştır. Evre 6’da belirgin kortikal etkilenme olur. SNC’de melanin içeren dopaminerjik nöronlar bu evrede kaybolmuştur. PH motor semptomları daha çok evre 4’te, daha az olarak evre 3’te ortaya çıkmaktadır. Bu dönem semptomatik evreyi oluşturur. Bu evrelendirme sisteminin de gösterdiği gibi; PH patolojisi SN’ye sınırlı olmamakla beraber tüm beyin bölgelerinde de görülmemekte, ancak duyarlı bölgelerde gelişmektedir(66).

2.1.7 İDİOPATİK PARKİNSON HASTALIĞINDA KLİNİK

PH sinsi başlangıçlı ve yavaş progresif seyirli nörodejeneratif bir hastalıktır. Semptomları arasında; tipik motor belirtiler kadar, motor olmayan semptomlar da bulunmaktadır. İlk semptom tipik olarak unilateral başlar(67). Hastaların hemen hepsinde hastalığın seyri boyunca belirtiler hastalığın ilk başladığı tarafta daha belirgin olmak üzere, asimetrik tutulum korunur(68). Parkinson hastalığının kardinal klinik belirtileri bradikinezi, rijidite, tremor ve postural instabilitedir. Kardinal bulgulardan ikisinin pozitif olması ile birlikte L-dopa tedavisine cevap alınması PH tanısını koydurur. 1980’lerin sonunda yayınlanmış olan Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterlerine göre tanı için kardinal bulgulardan bradikinezi esas olup , bradikineziye rijidite , istirahat tremoru veya postural insitabiliteden birinin mutlaka eşlik etmesi koşulu aranır(68).

Dahil Olma Kriterleri	Dışlayıcı Kriterler	Destekleyici Kriterler
Bradikinezi (tekrarlayan aktivite ile hareket hız ve amplitüdünün giderek azaldığı istemli harekete başlamada yavaşlık) Ve en az aşağıdakilerden birinin eşlik etmesi -Kas rijiditesi - 4-6 Hz istirahat tremoru - Postural instabilite (primer görsel, vestibuler, serebellar veya derin duyu ile ilgili işlev bozukluğundan kaynaklanmayan)	Tekrarlayan inme anamnezi ve parkinsoniyen özelliklerin basamaklı progresyonu Tekrarlayan kafa travması öyküsü Kesin ensefalit öyküsü Okülojir krizler Semptomların başlangıcında nöroleptik kullanım öyküsü Birden fazla akrabada etkilenme Süregelen remisyon 3 yıl sonra belirtilerin tek taraflı devam etmesi Supranükleer bakış felci Serebellar belirtiler Erken ağır otonom tutulum Erken ağır demans (hafıza, lisan ve praksi bozuklukları ile birlikte) Babinski belirtisi Bilgisayarlı tomografide serebral tümör veya kommunikan hidrosefali varlığı Yüksek doz L-Dopa ya yanıt alınamaması (malabsorbsiyon dışlanmalı) MPTP'ye maruz kalma	(PH tanısı için 3 veya daha fazlası gereklidir) Tek taraflı başlangıç İstirahat tremorunun varlığı Progresif seyir Belitelerin başladığı tarafta daha belirgin olmak üzere asimetrisinin korunması L-Dopa'ya iyi yanıt (%70-100) L-Dopa'ya bağlı şiddetli kore 5 yıl veya daha uzun süreli L-Dopa yanıtı 10 yıl veya daha uzun süreli klinik seyir

Tablo 2. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri(69):

Parkinson hastalığı, geleneksel olarak motor sistem hastalığı olarak ele alınmaktaysa da , bu gün artık motor ve nonmotor tutuluş paterni ile çok daha kompleks bir sendrom olarak kabul edilmektedir.

PH' da motor tutulumla bağlantılı belirti ve bulgular:**Kardinal bulgular****İstirahat tremoru****Rijidite(dişli çark belirtisi)****Akinezi, bradikinezi****Postural insitabilite (postural reflekslerin kaybı)****Diğer klinik belirti ve bulgular****Postür bozukluğu (antefleksiyon, kifoz, skolyoz)****Yürüyüş bozukluğu (küçük adımlı , ayaklarını sürüyerek yürüme)****Festination (giderek hızlanan yürüyüş)****Freezing (Kilitlenme hali)****Assosiyasyon hareketlerin kaybı****Paradoksal hiperkinezi****Hipomimi (maske yüz)****Glabellar refleks artışı (Myerson belirtisi)****Distoni****Mikrografi****Konuşma bozuklukları (hipokinetik dizartri, hipofoni)****Yatakta dönme güçlüğü****Disfaji****Siyalore****Periferik ödem****Dopaminerjik tedavi ile bağlantılı motor bulgular**

PH 'da non-motor tutulum ile bağlantılı belirti ve bulgular**Bilişsel /nöropsikiyatrik****Demans****Depresyon****Anksiyete****Panik atak****Bradifreni****Uyku bozuklukları****Dopaminerjik tedavi ile bağlantılı psikoz****Yorgunluk****Otonomik bozukluklar****Konstipasyon****Ortostatik hipotansiyon****Artmış terleme****Seksüel disfonksiyon****Üriner disfonksiyon****Ağrı ve duyuşsal bozukluklar**

Tablo 3. PH’da motor ve non-motor belirti ve bulgular

2.1.7.1 TEMEL MOTOR SEMPTOMLAR

Bradikinezi:

Bradikinezi , PH’ da bazal ganglion disfonksiyonun en karakteristik semptomudur. Bradikinezi hareketlerin yavaşlaması, hipokinezi hareketlerin fakirleşmesi, akinezi ise tam hareket kaybı anlamını taşır. Hastalarda istemli hareketlerin başlatılmasında gecikme, bir hareketten diğerine geçmede zorlanma ve hareketin amplitüdünde küçülme görülür. Önce distal kasları, sonra tüm kas gruplarını etkiler. Hastalık ilerledikçe hastalarda tüm istemli hareketlerle birlikte konuşma ve yürüme de yavaşlar. Zaman içinde ileri derecede özürlü konumuna gelirler(67). Otomatik hareketler yavaşlar. Göz kırpma sayısı azalır, yürüme sırasında asosiye kol sallama hareketi asimetric olarak azalır. Mimik kaslarında yavaşlık ve göz kırpma sayısında azalmaya bağlı donuk bir yüz ifadesi (maske yüz) gelişir. Yine bradikineziye bağlı olarak el yazısında küçülme görülür(70).

Tremor:

İstirahat tremoru hastaların yaklaşık %75-80’inde görülür ve sıklıkla ilk semptomdur. %20 hastada tremor hiçbir evrede görülmez. İstirahat tremoru hastanın eli kucığında serbest bir şekilde dururken görülen, 4-7 Hz frekanslı yavaş bir tremordur. En sık ellerde görülür. Kol, ayak, bacak, çene, dudak ve dilde de görülebilir. Mental aktiviteyle ve stresli durumlarda tremorun şiddeti ve amplitüdü artar. İstirahat tremorunun patofizyolojisi iyi bilinmemektedir. Frekansının sabit oluşu ve dıştan uygulanan manevralardan etkilenmemesi merkezi bir tremor üretici

yapının sorumluluğunu güçlendirmektedir. Talamus ve subtalamik nükleusta istirahat tremoru frekansında deşarjlar üreten nöronlar olduğu görülmüştür (71,72).

Rijidite:

Parkinson hastalığının tanı koydurucu bulgularından biri olan rijidite, bir ekstremitenin her yöne pasif hareketi sırasında algılanan; agonist ve antagonist kasların tonusunun eş zamanlı artmasıyla karakterize bir semptomdur. Karşılaşılan direnç spastisiteden farklı olarak hareketin genliği ve hızı ile değişmez. Bu özelliği ile kurşun bir borunun bükülmesi sırasında karşılaşılan dirence benzetildiği için ‘kurşun boru rijiditesi’ olarak da tarif edilir. Parkinson hastalığında görülen rijidite tarif edilirken hipertoninin basamaklı özelliğinden dolayı ‘dişili-çark bulgusu’ terimi de kullanılır. Rijiditenin şüpheli olduğu durumlarda karşı ekstremiteye istemli tekrarlayıcı hareket yaptırılması bulgunun fark edilir hale gelmesini sağlar (Froment Manevrası) (73). Rijiditenin nörofizyolojik mekanizması iyi bilinmemektedir. Kas içiği afferentlerinden yapılan kayıtlar rijiditenin olduğu Parkinson hastalarında sağlıklı kişilerde görülmeyen bir aktivitenin varlığını ortaya çıkarmıştır. Bu bulgu alfa ve gama motor nöronların hiperaktivitesi sonucu fuzimotor etkinin artışına bağlanmıştır(74).

Postural instabilite:

PH’da en fazla özrürlölük yaratan ve tedavisi en güç olan belirtilerden biridir. Diğer parkinsoniyen bulgular ortaya çıktıktan sonra, progresyon süreci içinde belirir. Postural instabilite genellikle servikal ve torasik omurganın fleksiyonda olduğu kambur bir duruş ile ilişkilendirilmiştir. Hastalar, iskemleden kalkma, yürürken dönüşler sırasında veya hafif darbelerde dahi dengelerini koruyamazlar, sendelerler ve bir yere tutunamazlarsa öne, geriye veya yanlara doğru düşerler. Hastalığın bu evresinde postural güçlölklere bağılı ayak sürüyerek yavaş yürüme sonunda “festinasyon” şeklinde giderek hızlanan bir yürüyüş ortaya çıkar. Bunun yanında hastalar, denge kaybı yaşayabilmekte ve bir düşüş tarzında (retropulsiyon) ayaklarını geriye doğru sürüyebilmektedir. Bu durum ayakları hafif açık duran hastayı geriye doğru çekerek muayene edilebilir (çekme testi). Parkinson

hastalığında düşme riskinin hastalığın ileri yaşta başladığı, belirti ve bulguların simetrik olduğu, postüral instabilitenin geliştiği, otonom sinir sistemi belirtileri olanlar ve kadınlarda daha sık olduğu bildirilmiştir(75). Parkinson hastalığında postür ve dengenin korunması için gerekli olan görsel, vestibuler ve proprioseptif verilerin integrasyonunun bozulduğu bildirilmiştir(76). Postural instabilite gelişimine ortostatik hipotansiyon ve yaş ile ilişkili duysal bozukluklar ve abartılı düşme korkusu da katkıda bulunabilir(77,78).

2.1.7.2 DİĞER MOTOR SEMPTOMLAR

Yürüme bozukluğu:

PH'da yürüme paterni hastalığın değişik evrelerinde farklıdır. Tipik olarak , adım uzunluğunda kısalma ve dakikadaki adım sayısında azalma görülür. Böylece hastalar ufak adımlı, yavaş ve ayaklarını sürüyerek yürürler. Hastalığın ilk yıllarında, yürürken asosiye kol hareketlerinde asimetric azalma dışında yürüme hızı, adım mesafeleri ve dönüşler genellikle normaldir(79). Hastalık ilerledikçe, öne eğik postürdeki hastalarda ayakları sürüyerek hipokinetik yürüme gelişir ve adım mesafeleri kısalmıştır(80-81). Dönüşler yavaşlamış, çok adımlı ve blok şeklindedir. Bazı hastalarda ileri dönemlerde 'motor bloklar' görülür. Hastalar iskemleden kalktıklarında, yürüme başlangıcında, kapı eşiği gibi dar yerlerden geçerken veya dönüşler sırasında ayakları yere yapışmış gibi kalırlar ve kısa bir süre adım atamazlar. Bazı hastalarda gövde öne doğru gider ve ağırlık merkezi denge alanı dışına çıkarak düşme ve yaralanmalara yol açabilir(67,81). İleri evrelerde yürümede giderek hızlanma, ufak ve seri adımlarla, kontrolsüz biçimde koşarcasına yürüme söz konusudur (festinasyon). Hastalar bir yere tutunmazlarsa öne doğru düşebilirler(81).

Konuşma bozukluğu:

PH'da konuşma bozukluğu genellikle hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkar. Hastalarda hipofonik ve hipokinetik bir dizartri gelişir(82).

Disfaji:

Her hastada olmamakla beraber hastalığın ileri evrelerinde görülebilir. Disfajinin yutma kaslarının bradikinezisine bağlı olduğu düşünülür. Disfaji aspirasyon pnömonisine yol açma riski açısından önemlidir (82,83).

Distoni:

Hastalığı erken yaşta başlayanlarda, özellikle genetik geçişli Parkinson sendromlarında distoni ilk semptom olabilir. En sık bir ayakta inversiyon, ayak ve el parmaklarında fleksiyon şeklindedir. Nadiren blefarospazm veya servikal distoni gözlenir. Öte yandan levodopanın yan etkilerinden birinin distoni olması nedeniyle anamnez alırken tedaviyle ilişkisi sorgulanmalıdır(67).

Okülomotor işlev bozukluğu:

PH'da gözküreleri Parkinson plus sendromlara göre genelde korunur. Ancak zamanla hastaların çoğunda yukarı konjuge bakış kısıtlı hale gelir.

2.1.7.3 MOTOR DIŞI SEMPTOMLAR

Duysal semptomlar:

Ağrı: Spontan ağrı PH'nın ilk klinik belirtisi olabilir. PH'da ağrı akinezi ve rijiditeye bağlı olan ağrılar, kas- iskelet, radiküler veya nöropatik, distoniye ilişkin, akatizik rahatsızlık veya primer parkinsonyen ağrılar şeklinde ayrılır. PH'da ağrılar sıklıkla dopaminerjik ilaçlarla düzelir(38,82).

Parestezi: Parkinson hastalarında, hastalığın herhangi bir döneminde motor semptomların şiddetiyle ilişkisiz şekilde uyuşma, yanma, karıncalanma hissi gibi parestezilere sıkça rastlanır. Bu bulgular uygun antiparkinsonyen tedavi ile genellikle düzelir.

Otonom Semptomlar:

Dejeneratif sürecin otonom sinir sistemini de etkilemesi sonucu ortaya çıkarlar.

Ortostatik hipotansiyon: Özellikle ileri evrelerde, nörodejeneratif süreç kalp ve kan damarlarının çalışmasını düzenleyen otonom sinirleri de etkilediğinde, ortostatik hipotansiyon bulguları ortaya çıkar. PH tedavisinde kullanılan dopaminerjik ilaçların da ortostatik hipotansiyona yol açabileceği unutulmamalıdır (67,83).

Konstipasyon: Erken evrelerde, hatta presemptomatik dönemde görülmeye başlayan sık semptomlardan biridir(83,84).

Üriner inkontinas, noktüri: Hastalarda, özellikle ileri evrelerde noktüri, pollaküri ve yetiştirememeye tarzında inkontinans görülebilir. Nadiren de mesane kaslarında tutukluk olabilir ve sık ve az idrar yapma görülür.

Cinsel işlev bozuklukları: Libido azalması ve impotans şeklindeki cinsel sorunlar sık görülür. Hastalık sürecinin kendisine bağlı gelişebileceği gibi, depresyona da bağlı olabilir.

Ağızda salya birikmesi, siyalore: İleri evrelerde görülür. Tükürük salgı bezlerinin çalışmasını düzenleyen parasempatik sinir sisteminin aşırı çalışmasına bağlı olabilir(67,83).

Aşırı terleme: Parkinson hastalarında ter bezlerinin kontrolü zayıflamıştır ve rahatsız edici epizodik terlemeler görülebilir. Tedavinin yetersiz olduğu hastalarda daha sık görülür(82,83).

Nöropsikiyatrik semptomlar:

Depresyon: Parkinson hastalarının %40-60'ında hastalığın herhangi bir döneminde depresyon görülür(67). İleri derecedeki depresyon hali, hastaların hareketlerinde durgunluk yarattığı için, yanlış olarak bradikinezinin daha şiddetli olduğu izlenimi yaratır. Depresyon gelişmesinde, dejeneratif sürecin serotonin,

noradrenalin ve asetilkolin salgılayan nöronları da etkilemesinin rolü olduğu düşünülmektedir(84).

Psikoz: PH tedavisinde kullanılan tüm ilaçlar özellikle yaşlı ve kognitif yıkımı olan hastalarda halüsinasyonlara yol açabilir. PH'da psikozun dejeneratif süreç ve kullanılan ilaçların yanı sıra, genetik faktörler ve hastanın premorbid kişiliğiyle de ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Demans: PH'nın erken evrelerinde mental durum bozuklukları dikkati çekmez. Hastalığın ileri dönemlerinde ve ileri yaşlarda, akinetik- rijid formda daha sık olmak üzere hastaların yaklaşık %30-40 ında kognitif işlevlerde bozulma ortaya çıkar(85). PH demansında muayene ve nöropsikolojik testlerde dikkat ve bellek bozuklukları, yürütücü işlevlerde bozulma, zihin karışıklığı, vizuo- spasiyal bozukluk, düşünmede ve soruları yanıtlamada yavaşlama (bradifreni) saptanır. Parkinson hastalığında frontal korteksin dopaminerjik mezokortikal innervasyonundaki dejenerasyon, frontal dikkat bozukluğuna yol açar(86). PH'nın erken evrelerinde dahi kliniğe fazla yansımayan, ancak nöropsikolojik testlerle saptanabilen hafif kognitif bozukluklar görülebilir. PH demansı genellikle Alzheimer hastalığı kadar ileri boyutlarda değildir.

Uyku bozuklukları: Hastaların hemen hepsinde, özellikle ileri evrelerde uyku bozuklukları ortaya çıkar. Bradikinezi nedeniyle yatakta dönememeleri, noktüri, kramplar, huzursuz bacak sendromu, REM uykusu davranış bozukluğu(RDB) veya depresyon varlığı uykularını bozabilir. Daha nadiren, levodopa geç saatlerde alındığında uykusuzluğa yol açabilir(87).

Gündüz uyuklama hali: Özellikle gece uykusu kaliteli olmayan hastalarda sık görülür. Bu hastalarda RDB gibi altta yatan uykusuzluk nedenleri sorgulanmalıdır. Ayrıca agonistler başta olmak üzere tüm Parkinson ilaçları gündüz uyuklamaya yol açabilir(87).

Rem uykusu davranış bozukluğu (RDB): Birçok Parkinson hastasında, REM döneminde kaslarda atoni olmadığı için hastalar rüyalarını canlı yaşarlar. Kimi hasta tekme, yumruk atarak eşine, veya düşme sonucu kendine zarar verebilir.

Gerektiğinde yapılan polisomnografik incelemeyle RDB biyoelektrik olarak kaydedilir(88).

Huzursuz bacak sendromu: Bacakta pareteziler, uykuda bacak hareketleri ortaya çıkar. Bacakları hareket ettirme dürtüsü istirahat halinde ve uyumaya çalışırken daha şiddetlidir.

Dürtü kontrol bozukluğu: Başta dopamin agonistleri olmak üzere, PH tedavisinde kullanılan ilaçlar seyrek olarak, hastaların günlük yaşamlarını olumsuz etkileyen bazı davranış bozukluklarına yol açabilir. Genç yaştaki erkek hastalarda daha sıktır. Bu davranış bozukluklarının semptomları; amaçsız stereotipik davranışlar (punding), agresif hiperseksüalite, kompulsif yemek yeme, kumar oynama gibi semptomlardır.

2.1.8 İDİOPATİK PARKİNSON HASTALIĞINDA TEDAVİ

PH, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Bugün, hastalık sürecini durdurmaya yönelik kanıtlanmış herhangi bir tedavisi bulunmamaktadır. PH’da birçok motor semptom striatal dopamin eksikliğine bağlı olduğundan, hastalığın erken evresinde dopaminerjik tedavilerden hemen her hasta yarar görmektedir. Spesifik tedavilerin semptomatik fayda yanında nöroprotektif etki gösterebildiğine dair kanıtlar da vardır. Tedavi hastalığın belirtilerine ve hastalığın evresine göre bireyselleştirilmelidir(89).

PH Tedavisinde kullanılan temel stratejiler:

A. Semptomatik Tedaviler: Altta yatan hastalığın durumunu etkilemeden bulguları ve semptomları düzeltecek tedavilerdir. PH’nın semptomatik tedavisi için altı tip ilaç kullanımdadır. Levodopa, dopa agonistleri, COMT (Katekol-o-metil transferaz) inhibitörleri, MAO (Monoamin oksidaz) inhibitörleri, antikolinerjikler,

Amantadin. İlaç tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda, cerrahi tedavi seçenekleri de gündeme gelmektedir(90).

B. Nöroprotektif Tedaviler: Nöronal dejenerasyonu yavaşlatan böylece hastalığın ilerlemesini geciktiren tedavilerdir. PH için henüz ispatlanmış hiçbir nöroprotektif tedavi yoktur. Yeni ilaçlar halen, hastalığın ilerlemesini yavaşlatma yetenekleri açısından değerlendirilmektedir.

C. Restoratif Tedaviler: Kaybolan nöronları yerine koymayı hedefleyen tedavilerdir. Yapılan çalışmalarda, transplante edilen hücreler hayatta kalabilmiş, nöronal bağlantıları tamir edebilmiş ve dopamin konsantrasyonunu arttırabilmişlerdir. Kök hücreler, genetik mühendisliği hücreleri ve vücudun diğer bölümlerinden alınan hücreler, transplantasyon için geliştirilmekte ve olası restoratif etkileri için değerlendirilmektedir.

2.1.8.1 FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Levodopa: Levodopa grubu ilaçlar PH'nın en etkin tedavisi olarak kabul edilirler. Semptomatik etkisi en güçlü antiparkinson ilaçtır. Levodopa, semptomatik etkisini beyinde dopamine çevrilerek gösterir. Periferde dopamine çevrilmesini önlemek amacıyla dekarboksilaz inhibitörleri (Benserazid ya da Karbidopa) ile birlikte kullanılır. Böylece periferik dopaminerjik yan etkiler (iştahsızlık, bulantı-kusma, ortostatik hipotansiyon gibi) azaltılmış olur. Levodopa PH'da birçok belirtiyi, özellikle bradikinezi ve rijiditeyi hızlı ve etkin bir şekilde kontrol eder. Ancak, özellikle genç hastalarda motor komplikasyon oluşturma potansiyeli yüksektir. Levodopa tedavisinden 4-6 yıl sonra motor fluktuasyon ve diskinezi sıklığı yaklaşık %40'a ulaşmaktadır. Levodopa ile en iyi etkinlik aç karnına alındığında sağlanır. Eğer proteinli gıdalarla birlikte alınırsa aminoasitlerle yarışmaya gireceğinden beyne giden miktar azalır. Levodopanın etkin olmadığını söylemek için verilmesi gereken en yüksek doz 2000 mg/gündür(91).

Dopamin agonistleri: Dopamin reseptör agonistleri, dopamin metabolizmasına girmeden ve böylece nörodejeneratif süreçten bağımsız olarak,

postsinaptik dopamin reseptörlerini uyarak semptomatik etki gösteren ilaçlardır. Hem Parkinson semptomlarının tedavisinde levodopadan sonraki en güçlü ilaç grubunu oluşturmaları, hem de levodopaya göre daha az motor komplikasyon oluşturmaları nedeniyle tercih edilmektedirler. Bu nedenle son yıllarda levodopa tedavisine başlamayı geciktirmek amacıyla, özellikle genç başlangıçlı PH olgularında monoterapide ilk seçenek olarak kullanılmaktadırlar (92). Dopamin agonistleri ergo türevi olanlar (Bromokriptin, Lisurid, Pergolid, Bromokriptin) ve non-ergo dopamin agonistleri (Apomorfin, Pribedil, Pramipexole, Ropinirole) olarak sınıflandırılabilir(91).

Monoaminoksidaz tip B (MAO-B) İnhibitörleri: Selejilin ve Rasajilin beyinde monoaminoksidaz (MAO) enziminin dopamin yıkımından sorumlu izoformu olan MAO tip B (MAO-B)'yi geri dönüşümsüz olarak bloke ederler. Böylece endojen dopaminin yıkımı azaltılır ve etkisi artar. Bu nedenle MAO-B inhibitörleri monoterapide kullanılabilirler, fakat semptomatik etkileri göreceli olarak zayıftır. Rasajilin, Selejilin'den farklı olarak amfetamin ve metamfetamine metabolize olmaz ve sempatomimetik etkisi yoktur, yan etki profili açısından daha güvenilirdir(91).

Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) İnhibitörleri: COMT inhibitörleri olan Entakapon ve Tolkapon, levodopanın periferik yıkımını ve levodopa ve dopaminin (Tolkapon) santral yıkımını bloke eder ve santral levodopa ve dopamin düzeylerini artırır. COMT inhibitörlerinin ana rolü levodopanın etkisini uzatmaktır; bu nedenle levodopa ile ilişkili motor dalgalanmaları olan hastalar için ek ilaç olarak yararlıdır(91).

Amantadin: Amantadin tüm dopaminerjik ilaçlardan daha zayıf etkilidir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte veziküllerden dopamin salınımını artırarak ve sinaptik aralıktan dopamin geri alımını engelleyerek etki gösterdiği, ayrıca antikolinergik etki gösterdiği öne sürülmektedir. Amantadin özellikle levodopa ile indüklenen koreik diskinezileri azaltmada etkili bulunmuştur. Bu etkisi antiglutamaterjik etkisine bağlıdır(91).

Antikolinerjik ilaçlar: Antikolinerjiklerin, tremor şiddetini azaltmada özellikle etkin oldukları söylenmektedir. Bu grup ilaçların, striatal dopamin ve asetilkolin aktivitesi arasındaki dengesizliği düzelterek etkili olduklarına inanılmaktadır. Daha çok genç yaşta ve tremoru ön planda olan hastalarda tercih edilmektedir. Ancak diğer parkinsonyen bulgulardan çok, tremora spesifik etkisine dair kanıtlar halen yetersizdir ve PH semptomlarına yalnızca hafif bir etkisi vardır (93).

2.1.8.2 CERRAHİ TEDAVİ

PH da cerrahi tedavi, mevcut tüm farmakolojik tedavilerin semptomları kontrol altına almakta başarısız olduğu az sayıda hastada halen son çare olarak yerini korumaktadır. Hangi hastanın cerrahiden fayda göreceğini ve hangi operasyonların yapılması gerektiğinin tam olarak söylenmesi henüz mümkün değildir.

PH' da uygulanan cerrahi tedaviler:

Ablatif cerrahi:

Talamotomi

Pallidotomi

Subtalamotomi

Restoratif cerrahi:

Embriyonik dopaminerjik doku transplantasyonu

Derin beyin stimülasyonu

Talamik stimülasyon

Pallidal stimülasyon

Subtalamik stimülasyon

3.MATERYAL VE METOD

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne Ocak 2011- Haziran 2011 tarihleri arasında başvuran hastalardan, İdiopatik Parkinson Hastalığı tanısı alanlar ve bu tanı ile düzenli takip edilen hastalar randomize olarak seçildi. Sekonder parkinsonizm olduğu düşünülen ya da Parkinson-plus sendromlardan herhangi biri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalardan tıbbi özgeçmiş ve Parkinson Hastalığı semptomlarının başlama zamanı, ilaç tedavisine başlama zamanı ve kullandıkları antiparkinsonyen ilaçlar ve diğer ilaçlar, hastalığın gelişimi ve seyrine dair ayrıntılı anamnez alındı, fizik ve nörolojik muayene yapıldı. Hastaların kranial görüntülemeleri (Bilgisayarlı Tomografi veya Manyetik Rezonans Görüntüleme) kaydedildi. Rutin kan tetkileri (hemogram, serum elektrolitleri, AKŞ, üre, kreatin, serum B12 düzeyi) yapıldı. Hastalarda denge bozukluğuna sebep olabilecek altta yatan serebrovasküler olay (serebellar enfarkt, beyinsapı vasküler olay v.b.), intrakranial kitle, metabolik-nutrisyonel problemler (B12 eksikliği,elektrolit bozuklukları vb.), vestibuler sistem hastalıkları (meniere, benign pozisyonel vertigo vb.) sorgulandı ve bu bozuklukların görüldüğü hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hoehn-Yahr evrelemesine göre hastalar gruplandırıldı. Tüm hastalara BERG denge skalası testi uygulandı. BERG skoru 30'un altında ve Hoehn Yahr evre 3'ten büyük (Evre 4 ve 5) olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastaların VEMP (Vestibuler Uyarılmış Myojenik Potansiyeller) yanıtlarına ve Kalorik Testlerine bakıldı. Buna göre Parkinson Hastalığı tanısı almış ve bahsedilen kriterlere uyan 14 kadın ve 16 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu için, Parkinson Hastalığı tanısı olmayan, vestibuler sistem patolojisi olmayan, yukarıdaki hastalıklar dışındaki nedenlerle polikliniğe başvuran, diğer nedenlerle kranial görüntülemeleri ve rutin kan tetkikleri yapılmış yaş ve cinsiyet uyumlu 8 kadın ve 20 erkek birey alındı; hasta grubuna uygulanan VEMP ve Kalorik test bu gruba da uygulandı.

Dışlama Kriterleri:

- 1) Sekonder parkinsonizm ya da Parkinson-Plus sendromu olan hastalar
- 2) Santral sinir sistemi hastalıkları: Enfeksiyon, kitle, demiyelinizan hastalıklar, vaskülit, gelişimsel anormallikler, epilepsi, herediter metabolik hastalıklar
- 3) Alkol ve madde kullanımı
- 4) İleri evre Parkinson hastalığı olanlar (Hoehn-Yahr Evre 4 ve 5)
- 5) BERG denge skoru 30'un altında olan hastalar
- 6) Önceden saptanmış vestibuler sistem patolojisi olanlar

Dahil Etme Kriterleri:

Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri'ne göre İdiopatik Parkinson Hastalığı tanısı alan bireyler.

Klinik ve Laboratuvar İnceleme:

Vaka ve kontrol grubuna; otoskopik muayene sonrasında VEMP ve kalorik test uygulandı ve sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldı.

Vaka ve kontrol grubu kendi içerisinde yaş ve cinsiyetlerine göre gruplandırılarak bu değişkenler, yukarıda sayılan parametreler ile karşılaştırıldı.

Vaka grubu Parkinson semptomlarının başlama zamanı, kullandığı antiparkinsonyen ilaçlar ve Hoehn- Yahr evrelemesine göre gruplandırılarak gruplar arasında VEMP ve kalorik test yanıtları karşılaştırıldı.

VEMP: Sakkül tarafından oluşturulan otolit-spinal refleksler, kulağa yüksek frekanslı bir klik göndermek ve sternokleidomastoid kasın elektromyografik aktivitesini kaydetmek yöntemiyle test edilebilir (VEMP). Bu yöntem, sakküler otolitik vestibulospinal refleksleri test etmek için oldukça sık kullanılmaktadır.

Çalışmamızda vaka ve kontrol grubuna, VEMP testi Biologic Navigator PRO AEP System kullanılarak bireyler sırtüstü pozisyonda iken yapıldı. Aktif elektrod ipsilateral Sternokleidomastoid (SCM) kasının 1/3 orta kısmına, referans elektrod SCM kasının sternuma yapıştığı sternoklavikular eklem üzerine ve toprak elektrod kontrolateral SCM kasına yerleştirildi.

İnsert kulaklık ve 95dBHL ses şiddetinde 500 Hz tone burst uyaran kullanıldı.

Bireylerden, uyarı verildiğinde SCM kasının tonik aktivasyonunun sağlanması amacıyla başını fleksiyona getirerek test edilen kulağın kontralateraline doğru başını çevirmesi istendi. Monoaural uyarıma ipsilateral SCM cevapları (kasın EMG aktivitesi) kaydedildi. Filtre 10-1500 Hz, averajlama sayısı 200 olarak belirlendi.

Uyarı hızı 5Hz ve analiz süresi 50 msn olarak ayarlandı. Cevap doğruluklarını kontrol etmek amacıyla iki kayıt yapıldı. İlk negatif (p13) ve onu takip eden pozitif dalga (n23) latansları ve amplitüdüleri analiz edildi.

Kalorik Test: Micromedical Video ENG Technologies Inc. cihazı ile göz hareketi kaydı yapıldı. Kalorik testten 3 gün öncesinden itibaren bireylere, sedatif etkili herhangi bir ilaç kullanmamaları ve alkol almamaları söylendi. Teste başlamadan önce göz çevresinde makyaj varsa temizlendi. Kayıtlar karanlık bir ortamda yapıldı. Ölçüm, özel bir gözlük sistemi ile yapıldı. Olgular baş 30 derece fleksiyonda olacak şekilde muayene masasına sırtüstü pozisyonda yatırıldı. Gözlük sisteminde bulunan kapaklar kapatıldı. 26 ve 47 derecelerde hava stimulusu kullanıldı. Tüm olgularda test sırası şöyle takip edildi;

- Sol kulak 26 derece
- Sağ kulak 26 derece
- Sol kulak 47 derece
- Sağ kulak 47 derece

Bütün stimuluslar arasında 5 dakikalık ara verildi. Bireylere ‘gözlerinizi açın’ komutu verildiğinde gözlerini açıp mümkün olduğunca kırpmamaya çalışmaları söylendi. 60-80 sn süre ile hava verildi ve 120 saniye kayıt sonrasında hastalardan gözlük

sisteminde yanan ışığa bakmaları istendi. Bu işlem bütün stimuluslar için uygulandı. Kanal parezisi ve yön üstünlüğü bulguları kaydedildi.

Parkinson Hastalığı Evrelemesi:

Vaka grubunun hastalık evresi Hoehn Yahr evrelendirme skalası kullanılarak yapıldı(Tablo 4).

Evre I	Klinik bulguların (istirahat tremoru, rigidite veya bradikinezi) unilateral olması.
Evre II	Klinik bulguların bilateral olması. Beraberinde konuşma anormallikleri, postür bozukluğu ve yürüyüş bozukluğu olabilir.
EvreIII	Parkinson Hastalığının bilateral özelliklerinin kötüleşmesinin yanı sıra denge bozukluğu vardır
Evre IV	Hasta tek başına yaşayamayacak durumdadır.
Evre V	Hasta tekerlekli sandalye kullanmak zorundadır veya yatağa bağımlıdır

Tablo 4. Hoehn-Yahr Evrelemesi

BERG Denge Skalası:

Vaka grubunu oluşturan hastaların hepsine BERG dege skalası testi uygulandı ve skoru 30'un altında olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Berg Denge Skalası

1. Otururken ayağa kalkma:

Komut:Lütfen ayağa kalkın. Destek için ellerinizi kullanmamaya çalışın.

- | | |
|---|---|
| a)Ellerini kullanmadan ayağa kalkıp bağımsız bir şekilde stabilize oluyorsa | 4 |
| b) Ellerini kullanarak bağımsız bir şekilde ayağa kalkabiliyorsa | 3 |
| c)Ellerini kullanarak birkaç denemeden sonra ayağa kalkabiliyorsa | 2 |
| d)Ayağa kalkmak veya stabilize olmak için minimal yardım gerekiyorsa | 1 |
| e) Ayağa kalkmak için orta derecede veya maksimal yardım gerekiyorsa | 0 |

2.Desteksiz ayakta durma:

Komut: Lütfen 2 dakika boyunca hiçbir yere tutunmadan ayakta durun.

- | | |
|---|---|
| a)2 dakika boyunca güvenli bir şekilde ayakta durabiliyor | 4 |
| b)2 dakika boyunca gözetim altında ayakta durabiliyor | 3 |
| c)Desteksiz bir şekilde 30 saniye ayakta durabiliyor | 2 |
| d)Aynı şekilde 30 saniye ayakta durabilmek için birkaç deneme gerekiyor | 1 |
| e)Desteksiz bir şekilde 30 saniye ayakta duramıyor | 0 |

3.Sırt desteksiz ve ayak yerde veya basamakta destekli oturma:

Komut: Lütfen kollarınız kavuşturulmuş şekilde oturun.

- | | |
|---|---|
| a)2 dakika boyunca sağlam ve güvenli bir şekilde oturabiliyor | 4 |
| b)2 dakika boyunca gözetim altında oturabiliyor | 3 |
| c)30 saniye boyunca oturabiliyor | 2 |
| d)10 saniye boyunca oturabiliyor | 1 |
| e)Desteksiz 10 saniye oturamıyor | 0 |

4.Ayakta iken oturma:

Komut: Lütfen oturun.

- | | |
|--|---|
| a)Ellerini minimal kullanarak güvenli bir şekilde oturuyorsa | 4 |
| b)İnişi ellerini kullanarak kontrol ediyorsa | 3 |
| c)Bacaklarını sandalyeye dayayarak inişi kontrol ediyorsa | 2 |
| d)Bağımsız olarak oturuyor fakat inişi kontrol edemiyorsa | 1 |
| e)Oturmak için yardıma ihtiyacı varsa | 0 |

5.Transferler:

Komut: İki taraflı transfer yapabilmek için sandalyeleri ayarlayın.

Bir tarafta kol destekli koltuk, diğer tarafta desteksiz koltuk veya yatak olmalıdır.

Hastadan önce destekli daha sonra desteksiz koltuğa geçmesini söyleyin.

- | | |
|---|---|
| a)Ellerini minimal kullanarak güvenli bir şekilde geçebiliyorsa | 4 |
| b)Ellerini belirgin kullanarak güvenli bir şekilde geçebiliyorsa | 3 |
| c)Sözlü uyarı ve gözetimle geçebiliyorsa | 2 |
| d)Bir kişinin yardımıyla geçebiliyorsa | 1 |
| e)İki kişinin yardımıyla geçebiliyorsa veya güvenlik için gözetim gerekiyorsa | 0 |

6.Gözler kapalı desteksiz ayakta durma:

Komut: Lütfen gözlerinizi kapatın ve 10 saniye ayakta durun.

- | | |
|---|---|
| a)10 saniye güvenli bir şekilde durabiliyorsa | 4 |
| b)10 saniye gözetimle durabiliyorsa | 3 |
| c)3 saniye durabiliyorsa | 2 |
| d)3 saniye gözlerini kapalı tutamıyor fakat güvenli bir şekilde durabiliyorsa | 1 |
| e)Düşmesini engellemek için yardım gerekiyorsa | 0 |

7.Ayaklar bitişik desteksiz ayakta durma:

Komut: Ayaklarınızı yan yana getirin ve tutunmadan ayakta durun.

a)Ayaklarını bağımsız olarak yan yana getiriyor ve 1 dakika güvenli bir şekilde duruyor	4
b)Ayaklarını bağımsız olarak yan yana getiriyor ve 1 dakika gözetimle duruyor	3
c)Ayaklarını bağımsız olarak yan yana getiriyor fakat 30 saniye tutamıyor	2
d)Pozisyona gelebilmek için yardım alıyor fakat 15 saniye ayaklar bitişik durabiliyor	1
e)Pozisyona gelebilmek için yardım alıyor ve 15 saniye ayaklar bitişik duramıyor	0

8.Ayaktayken kollarla öne uzanma:

Komut: Kollarınızı 90 derece kaldırın.

Parmaklarınızı gererek uzanabildiğiniz kadar öne uzanın.

(Uygulayıcı kollar 90 dereceye geldiğinde cetveli parmakların ucuna yerleştirir.

Öne uzanırken parmaklar cetvele dokunmamalıdır.

Ölçülecek mesafe kişinin maksimum öne uzandığında parmakların ulaşabildiği mesafedir.

Eğer mümkünse, gövde rotasyonunu engelleyebilmek için kişiden iki kolunu birden uzatması istenir.)

a)Eğer emin bir şekilde 25 cm (10 inç) öne uzanabiliyorsa	4
b)Eğer 12 cm (5 inç) öne uzanabiliyorsa	3
c)Eğer 5 cm (2 inç) öne uzanabiliyorsa	2
d)Gözetim altında öne uzanabiliyorsa	
e)Denerken dengeyi kaybediyorsa/ dışardan destek gerekiyorsa	

9.Ayaktayken eğilip yerden cisim alma:

Komut: Ayağınızın önündeki ayakkabı/terliği yerden alın.

a)Terliği kolayca ve güvenli bir şekilde yerden alabiliyor	4
b)Terliği gözetimle yerden alabiliyor	3
c)Yerden alamıyor fakat terliğe 2-5 cm (1-2 inç) yaklaşıyor ve bağımsız olarak dengesini muhafaza ediyor	2
d)Yerden alamıyor ve denerken bile gözetim gerekiyor	1
e)Deneyemiyor/dengeyi kaybetmemesi ve düşmemesi için yardım gerekiyor	0

10.Ayaklar sabitken gövdeyi çevirme:

Komut: Sol omuz üzerinden direkt arkaya bakmak için dönün.

Aynı şeyi sağ için tekrarlayın. (Uygulayıcı, daha iyi bir dönüş yapılmasını sağlamak için eline bir cisim alarak kişinin tam arkasında durmalıdır.

a)Her iki taraftan bakarak iyi bir şekilde ağırlık aktarabiliyor	4
b>Sadece bir taraftan bakabiliyor diğer tarafta ağırlık aktarmada zorlanıyorsa	3
c>Sadece dönebiliyor fakat dengesini koruyor	2
d)Dönerken gözetim gerekiyor	1
e)Dönerken yardım gerekiyor	0

11.360 derece dönme:

Komut: Tam bir daire oluşturacak şekilde kendi etrafınızda dönün. Bekleyin.

Zıt yönde aynı şekilde tekrar dönün.

a)360 dereceyi güvenli bir şekilde 4 saniye veya daha az sürede dönebiliyor	4
b)360 dereceyi güvenli bir şekilde sadece tek tarafa 4 saniye veya daha az sürede dönebiliyor	3
c)360 dereceyi güvenli fakat yavaş bir şekilde dönebiliyor	2
d)Yakın takip veya sözlü uyarı gerekiyor	1
e)Dönerken yardım gerekiyor	0

12.Basamak inip çıkma:

Komut: Ayaklardan birini yere birini basamağa sırayla yerleştirin.

Her bir ayak 4 kere basamakla buluşuncaya kadar devam ettirin.

a)Bağımsız ve güvenli bir şekilde ayakta duruyor

ve 8 adımı 20 saniyede tamamlıyor	4
b)Bağımsız bir şekilde ayakta duruyor	
ve 8 adımı 20 saniyeden daha fazla sürede tamamlıyor	3
c)4 adımı desteksiz gözetimle tamamlıyor	2
d)2 adımdan fazlasını minimal yardımla tamamlıyor	1
e)Düşmemek için yardıma ihtiyacı var/ deneyemiyor	0
13.Bir ayak önde desteksiz ayakta durma (tandem duruşu):	
Komut: (Kişiye gösterin) Bir ayağınızı diğerinin tam önüne yerleştirin. Eğer tam önüne koyamayacağınızı hissederseniz, öndeki ayağın topuğunu mümkün olduğu kadar diğerinin başparmağının yakınına yerleştirin. (3 puan verebilmek için adım uzunluğu diğer ayağın boyunu geçmelidir ve adım genişliği kişinin normal adım genişliğine yakın olmalıdır) .	
a)Bağımsız olarak ayağı tandem duruşuna getirebilir ve 30 saniye tutabilir	4
b)Bağımsız olarak ayağı ileriye doğru yerleştirebilir ve 30 saniye tutabilir	3
c)Bağımsız olarak küçük bir adım atabilir ve 30 saniye tutabilir	2
d)Adım atmak için yardıma ihtiyaç duyar fakat 15 saniye durabilir	1
e)Adım atarken veya ayakta dururken dengesini kaybediyor	0
14.Tek ayak üstünde durma:	
Komut: Bir yere tutunmadan durabildiğiniz kadar tek ayak üstünde durun.	
a)Bağımsız olarak bacağını kaldırıp 10 saniyeden fazla tutabiliyor	4
b)Bağımsız olarak bacağını kaldırıp 5-10 saniye tutabiliyor	3
c)Bağımsız olarak bacağını kaldırıp 3 saniye veya daha fazla tutabiliyor	2
d)Bacağını kaldırmayı deniyor, 3 saniye tutamıyor	
fakat bağımsız olarak ayakta kalabiliyor	1
e)Deneyemiyor, düşmemek için yardıma ihtiyacı var	0
Toplam skor (maksimum) 56	
0-20= Yüksek düşme riski. Tekerlekli iskemle-Walker gerekli	
21-40= Orta derecede düşme riski. Baston- Tripod gerekli	
41-56= Düşük risk. Yardımcı araç gerekmez	

Tablo 5. BERG denge skalası.

İstatistiksel Analiz:

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük ve en büyük olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile latans, amplitüd ve kanal parelizi yüzde değerleri yönünden farkın önemliliği ise Mann

Whitney U testiyle araştırıldı. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare testi ile incelendi. Sürekli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı ise Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak araştırıldı.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapıldı.



4.BULGULAR:

Olguların ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri:

Hasta grubu 16 erkek (%53.3), 14 kadın (%46.7)'dan, kontrol grubu 20 erkek (%71.4), 8 kadın (%28.6)'dan oluşmuştur. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.156$). Parkinson Hasta grubunda ortalama yaş 60.6 ± 13.1 , kontrol grubunda 59.1 ± 6.4 olup, her iki grubun yaş ortalamaları benzer bulunmuştur ($p=0.582$)(Tablo 6).

Tablo 6. Kontrol ve Hasta Gruplarına Göre Olguların Demografik Özellikleri.

Değişkenler	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	p-değeri
Yaş	59,1±6,4	60,6±13,1	0,582
Cinsiyet			0,156
Erkek	20 (%71,4)	16 (%53,3)	
Kadın	8 (%28,6)	14 (%46,7)	

Vakaların Parkinson Hastalığı semptomlarının başlama zamanına göre dağılımı:

4 hastada (%13.3) Parkinson hastalığı semptomları bir yıldan daha kısa zaman önce, 13 hastada (%43.3) 1-3 yıl önce, 13 hastada ise (%43.3) 3 yıldan daha uzun zaman önce başlamıştı(Tablo 7).

Vakaların Hoehn-Yahr Evrelemesi'ne göre dağılımı:

Vaka grubunda olguların 17 (%56.7) si evre I, 7(%23.3) si evre II ve 6 (%20.0) sı evre III olarak bulundu(Tablo 7)(Şekil 1).



Şekil 1. Vakaların Hoehn-Yahr evrelemesine göre dağılım grafiği

Tablo 7. Hasta Grubu İçerisinde Olguların Hastalık Süresi, Hoehn Yahr Evresi, Berg Denge Skalası ve Kullandıkları İlaçlar Yönünden Dağılımı.

Değişkenler	n=30
Hastalık Süresi	
<i>1 Yıldan Az</i>	4 (%13,3)
<i>1-3 Yıl</i>	13 (%43,3)
<i>3 Yıldan Fazla</i>	13 (%43,3)
Hoehn Yahr Evresi	
<i>Evre 1</i>	17 (%56,7)
<i>Evre 2</i>	7 (%23,3)
<i>Evre 3</i>	6 (%20,0)
Berg Denge Skalası	30 (30-54)
Kullandığı İlaçlar	
<i>Pribedil</i>	3 (%10,0)
<i>Levodopa+Karbidopa+Entakapon</i>	11 (%36,7)
<i>Levodopa+Karbidopa</i>	13 (%43,3)

<i>Ropinirol</i>	10 (%33,3)
<i>Amantadin</i>	2 (%6,7)
<i>Pramipeksol</i>	15 (%50)
<i>Rasajilin</i>	6 (%20,0)
<i>Domperidon</i>	6 (%20,0)
<i>Selejilin</i>	1 (%3,3)
<i>Kabergolin</i>	1 (%3,3)

Hasta ve kontrol gruplarının VEMP latans ve amplitüd değerlerinin karşılaştırılması:

Hasta ve kontrol grubu arasında sol ve sağ VEMP P1 latans ölçümleri ($p=0.569$, $p=0.131$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hasta ve kontrol grubu arasında sol ve sağ VEMP N1 latans ölçümleri ($p=0.544$, $p=0.849$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

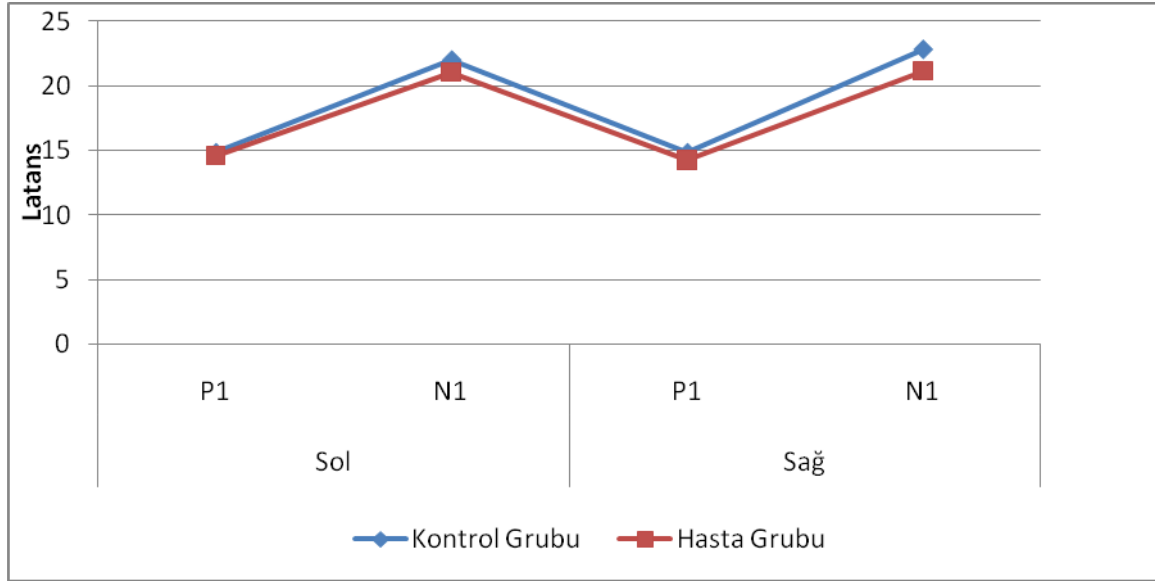
Hasta ve kontrol grubu arasında sol ve sağ VEMP P1 amplitüdlere ($p=0.471$, $p=0.186$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hasta ve kontrol grubu arasında N1 latans ve amplitüdlere ($p=0.017$, $p=0.303$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(Tablo 8)(Şekil 2 ve 3).

Tablo 8. Kontrol ve Hasta Gruplarına Göre VEMP Latans ve Amplitüd Ölçümleri

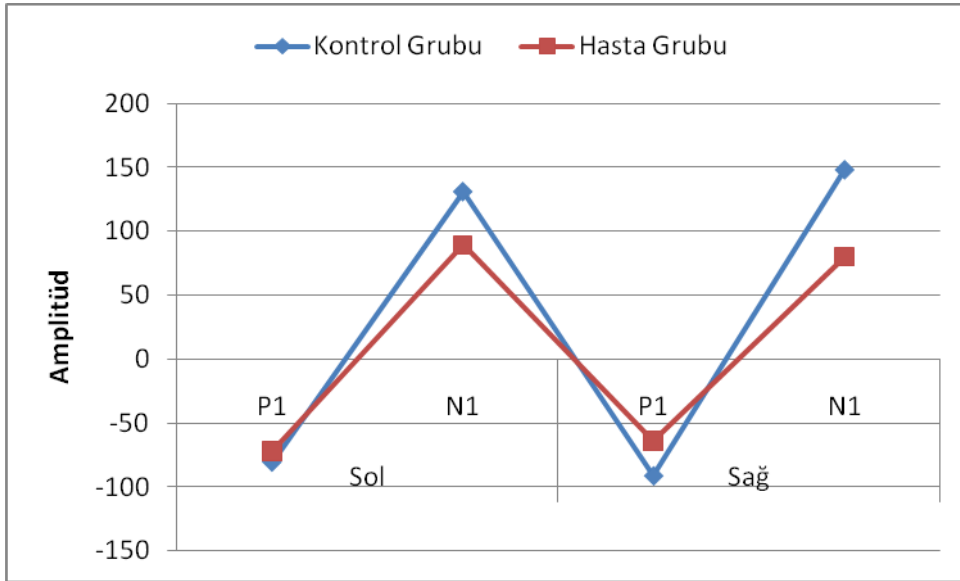
Değişkenler	Ortalama	Std.Sapma	Ortanca	En Küçük	En Büyük	p-değeri *
Sol p1 Latans						0,569
<i>Kontrol Grubu</i>	15,05	1,32	14,81	13,35	17,62	
<i>Hasta Grubu</i>	15,23	2,25	14,60	13,77	22,93	
Sol n1 Latans						0,544
<i>Kontrol Grubu</i>	22,34	2,40	21,99	19,29	26,99	
<i>Hasta Grubu</i>	22,16	3,01	21,06	18,76	32,82	
Sağ p1 Latans						0,131
<i>Kontrol Grubu</i>	14,83	0,82	14,81	13,77	16,37	
<i>Hasta Grubu</i>	14,55	1,63	14,29	11,79	20,64	
Sağ n1 Latans						0,849
<i>Kontrol Grubu</i>	22,02	1,67	22,82	19,08	23,97	
<i>Hasta Grubu</i>	21,98	1,79	21,16	19,81	25,64	
Sol p1 Amplitüd						0,471
<i>Kontrol Grubu</i>	-116,81	93,05	-80,75	-309,96	-14,18	
<i>Hasta Grubu</i>	-91,90	70,16	-72,31	-302,01	-17,91	
Sol n1 Amplitüd						0,017
<i>Kontrol Grubu</i>	175,15	107,79	130,61	64,72	341,50	
<i>Hasta Grubu</i>	102,50	117,23	89,21	-164,33	474,13	
Sağ p1 Amplitüd						0,186
<i>Kontrol Grubu</i>	-106,39	84,02	-91,54	-297,53	-38,77	
<i>Hasta Grubu</i>	-72,25	45,39	-64,21	-194,18	-20,46	
Sağ n1 Amplitüd						0,303
<i>Kontrol Grubu</i>	130,34	90,33	147,63	7,77	269,69	
<i>Hasta Grubu</i>	97,10	66,22	79,98	23,34	307,27	

* Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,0125$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 2. Vaka ve kontrol grubunun sağ ve sol VEMP P1, N1 latans ortalamaları

		Kontrol Grubu	Hasta Grubu
Sol	P1	14,81	14,6
	N1	21,99	21,06
Sağ	P1	14,81	14,29
	N1	22,82	21,16



Şekil 3. Vaka ve kontrol grubunun sağ ve sol VEMP P1, N1 amplitüd ortalamaları

		Kontrol Grubu	Hasta Grubu
Sol	P1	-80,75	-72,31
	N1	130,61	89,21
Sağ	P1	-91,54	-64,21
	N1	147,63	79,975

Hasta ve kontrol gruplarının sağ ve sol VEMP interlatans ve interamplitüd değerlerinin karşılaştırılması:

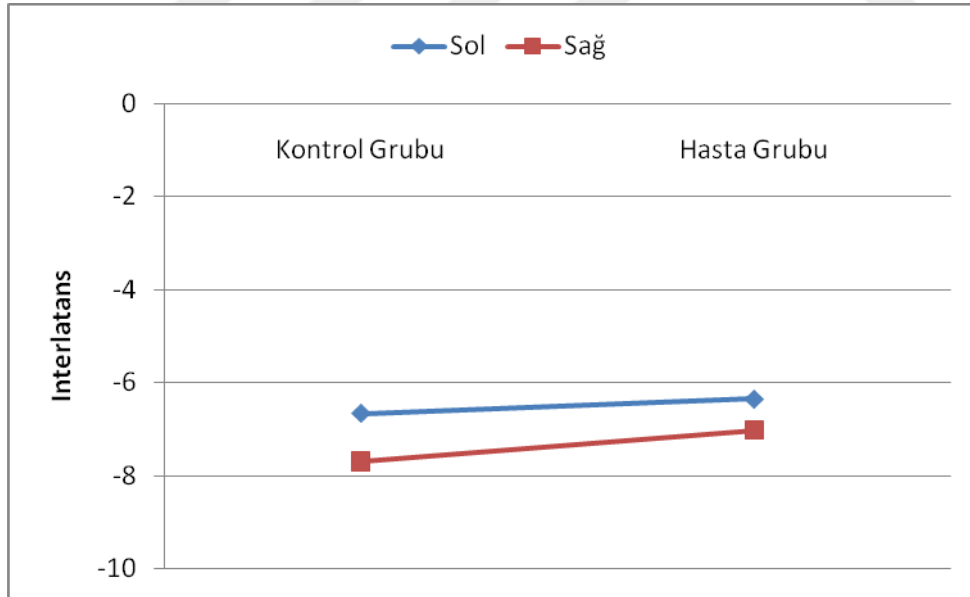
Hasta ve kontrol grubu arasında sol ve sağ VEMP interlatans değerleri ($p=0.622$, $p=0.532$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hasta ve kontrol grupları arasında sol ve sağ VEMP interamplitüd değerleri ($p=0.103$, $p=0.211$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9) (Şekil 4 ve 5).

Tablo 9. Kontrol ve Hasta Gruplarına Göre InterLatans ve InterAmplitüd Ölçümleri

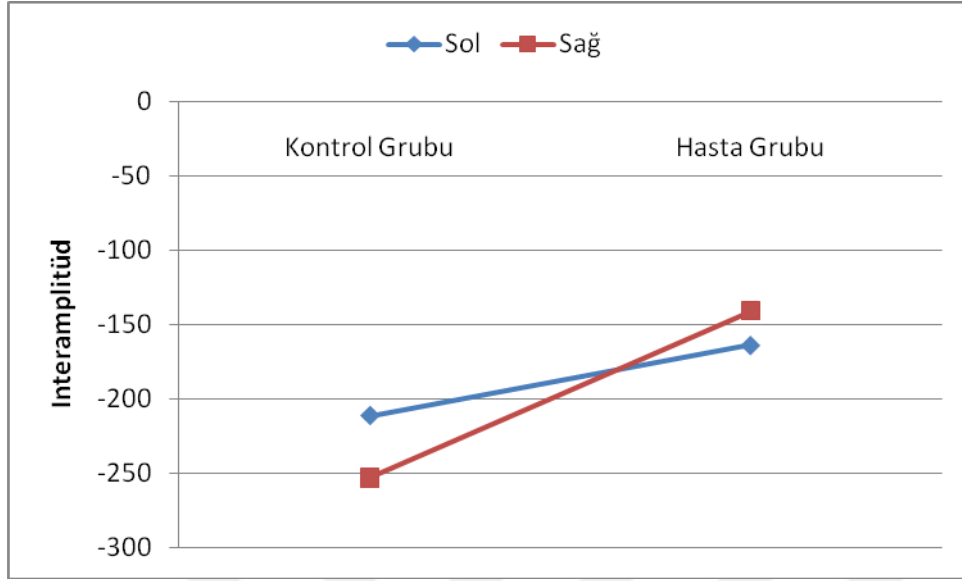
Değişkenler	Ortalama	Std.Sapma	Ortanca	En Küçük	En Büyük	p-değeri *
Sol interlatans						0,622
<i>Kontrol Grubu</i>	-7,29	1,88	-6,66	-11,35	-5,41	
<i>Hasta Grubu</i>	-6,94	1,60	-6,35	-9,89	-4,27	
Sağ interlatans						0,532
<i>Kontrol Grubu</i>	-7,20	1,46	-7,70	-9,16	-5,31	
<i>Hasta Grubu</i>	-9,93	13,03	-7,03	-70,70	-4,89	
Sol interamplitüd						0,103
<i>Kontrol Grubu</i>	-291,95	196,71	-211,36	-651,46	-78,90	
<i>Hasta Grubu</i>	-208,69	170,99	-163,89	-776,14	-40,44	
Sağ interamplitüd						0,211
<i>Kontrol Grubu</i>	-236,80	166,31	-253,16	-567,22	-46,54	
<i>Hasta Grubu</i>	-169,35	109,88	-140,78	-501,45	-49,75	

* Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 4. Hasta ve kontrol grubunun sağ ve sol VEMP interlatans ölçümlerinin ortalamaları

	Kontrol Grubu	Hasta Grubu
Sol	-6,66	-6,35
Sağ	-7,7	-7,02



Şekil 5. Hasta ve kontrol grubunun sağ ve sol VEMP interamplitüd ölçümlerinin ortalamaları

	Kontrol Grubu	Hasta Grubu
Sol	-211,36	-163,89
Sağ	-253,16	-140,775

Hasta grubu içerisinde yaş gruplarına göre VEMP latans ve amplitüd ölçümlerinin karşılaştırılması:

Hastalar 60 yaş üstü ve 60 yaş altı olarak iki gruba ayrıldığında; iki grup arasında sol ve sağ VEMP P1 latans ortalamaları ($p=0.695$, $p=0.799$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Yaş grupları arasında sol ve sağ VEMP N1 latans ortalamaları ($p=0.833$, $p=0.487$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Yaş grupları arasında sol P1 amplitüd ortalamaları karşılaştırıldığında yaş arttıkça P1 amplitüdünün azaldığı ve gruplar arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.004$).

Yaş grupları arasında sağ P1 amplitüd ortalamaları, sol ve sağ N1 amplitüd ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta Grubu İçerisinde Yaş Gruplarına Göre Latans ve Amplitüd Ölçümleri

Değişkenler	Ortalama	Std.Sapma	Ortanca	En Küçük	En Büyük	p-değeri *
Sol p1 Latans						0,695
≤60 Yaş	15,23	2,50	14,50	13,77	22,93	
>60 Yaş	15,23	2,06	14,81	13,77	21,16	
Sol n1 Latans						0,833
≤60 Yaş	22,33	3,78	20,85	18,76	32,82	
>60 Yaş	21,98	2,05	21,26	19,81	26,99	
Sağ p1 Latans						0,799
≤60 Yaş	14,46	0,73	14,34	13,46	15,95	
>60 Yaş	14,64	2,24	14,24	11,79	20,64	
Sağ n1 Latans						0,487
≤60 Yaş	22,12	1,54	21,89	19,81	24,59	
>60 Yaş	21,85	2,05	21,11	19,91	25,64	
Sol p1 Amplitüd						0,004
≤60 Yaş	-127,11	77,40	-112,56	-302,01	-27,58	
>60 Yaş	-53,49	33,60	-46,75	-123,71	-17,91	
Sol n1 Amplitüd						0,037
≤60 Yaş	136,40	151,99	116,24	-164,33	474,13	
>60 Yaş	65,52	44,09	53,51	22,53	157,23	
Sağ p1 Amplitüd						0,033
≤60 Yaş	-90,98	51,91	-71,75	-194,18	-29,78	

>60 Yaş	-53,52	29,13	-53,09	-112,07	-20,46
Sağ n1 Amplitüd					0,089
≤60 Yaş	123,11	78,28	94,84	42,71	307,27
>60 Yaş	71,10	39,55	63,60	23,34	136,72

* Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,00625$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hasta grubu içerisinde yaş gruplarına göre VEMP interlatans ve interamplitüd ölçümlerinin karşılaştırılması:

Hastalar 60 yaş üstü ve 60 yaş altı olarak iki gruba ayrıldığında sol ve sağ VEMP interlatans ($p=0.566$, $p=1.000$) ve interamplitüd ($p=0.004$, $p=0.045$) değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta Grubu İçerisinde Yaş Gruplarına Göre Interlatans ve Interamplitüd Ölçümleri

Değişkenler	Ortalama	Std.Sapma	Ortanca	En Küçük	En Büyük	p-değeri *
Sol İnterlatans						0,566
≤60 Yaş	-7,11	1,82	-6,46	-9,89	-4,27	
>60 Yaş	-6,76	1,40	-6,25	-8,64	-4,68	
Sağ İnterlatans						1,000
≤60 Yaş	-7,40	1,45	-7,24	-9,27	-5,31	
>60 Yaş	-12,47	18,41	-6,72	-70,70	-4,89	
Sol İnteramplitüd						0,004
≤60 Yaş	-290,90	193,89	-251,18	-776,14	-57,68	
>60 Yaş	-119,02	77,54	-100,26	-280,94	-40,44	
Sağ İnteramplitüd						0,045
≤60 Yaş	-214,09	128,66	-177,25	-501,45	-72,49	
>60 Yaş	-124,61	65,77	-121,09	-239,59	-49,75	

* Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,0125$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların cinsiyet dağılımına göre sol ve sağ VEMP latans ve amplitüd ölçümlerinin ortalamalarının karşılaştırılması:

Kadın ve erkek hastalar arasında sol ve sağ VEMP P1 latans ($p=0.211$, $p=0.977$), sol ve sağ VEMP N1 latans ($p=0.288$, $p=0.651$), sol ve sağ VEMP P1 amplitüd ($p=0.608$, $p=0.410$), sol ve sağ VEMP N1 amplitüd ($p=0.880$, $p=0.478$) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta Grubu İçerisinde Cinsiyet Gruplarına Göre Latans ve Amplitüd Ölçümleri

Değişkenler	Ortalama	Std.Sapma	Ortanca	En Küçük	En Büyük	p-değeri *
Sol p1 Latans						0,211
<i>Erkek</i>	15,31	1,95	14,92	13,77	21,16	
<i>Kadın</i>	15,14	2,63	14,39	13,77	22,93	
Sol n1 Latans						0,288
<i>Erkek</i>	22,34	2,31	22,51	18,76	26,99	
<i>Kadın</i>	21,97	3,75	20,64	19,81	32,82	
Sağ p1 Latans						0,977
<i>Erkek</i>	14,74	1,97	14,40	13,04	20,64	
<i>Kadın</i>	14,36	1,26	14,24	11,79	16,06	
Sağ n1 Latans						0,651
<i>Erkek</i>	22,09	1,79	21,53	19,91	25,53	
<i>Kadın</i>	21,86	1,86	21,16	19,81	25,64	
Sol p1 Amplitüd						0,608
<i>Erkek</i>	-87,02	67,50	-51,18	-192,45	-17,91	
<i>Kadın</i>	-97,23	75,87	-74,22	-302,01	-21,88	
Sol n1 Amplitüd						0,880
<i>Erkek</i>	102,78	83,32	59,84	22,53	271,46	
<i>Kadın</i>	102,20	150,33	91,58	-164,33	474,13	
Sağ p1 Amplitüd						0,410
<i>Erkek</i>	-76,70	44,47	-68,45	-187,69	-22,81	

<i>Kadın</i>	-67,79	47,83	-56,63	-194,18	-20,46	
Sağ n1 Amplitüd						0,478
<i>Erkek</i>	99,03	53,95	94,84	26,94	241,88	
<i>Kadın</i>	95,18	79,06	73,74	23,34	307,27	

* Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,00625$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların cinsiyet dağılımına göre sol ve sağ VEMP interlatans ve interamplitüd ölçümlerinin ortalamalarının karşılaştırılması:

Kadın ve erkek hastalar arasında sol ve sağ VEMP interlatans ($p=0.740$, $p=0.630$) ve sol ve sağ VEMP interamplitüd ($p=0.525$, $p=0.551$) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta Grubu İçerisinde Cinsiyet Gruplarına Göre InterLatans ve InterAmplitüd Ölçümleri

Değişkenler	Ortalama	Std.Sapma	Ortanca	En Küçük	En Büyük	p-değeri *
Sol İnterlatans						0,740
<i>Erkek</i>	-7,04	1,72	-7,03	-9,27	-4,27	
<i>Kadın</i>	-6,83	1,55	-6,25	-9,89	-5,00	
Sağ İnterlatans						0,630
<i>Erkek</i>	-12,60	18,35	-7,03	-70,70	-4,89	
<i>Kadın</i>	-7,27	1,73	-6,93	-9,99	-5,00	
Sol İnteramplitüd						0,525
<i>Erkek</i>	-189,80	149,21	-111,02	-463,91	-40,44	
<i>Kadın</i>	-229,31	197,32	-176,72	-776,14	-47,31	
Sağ İnteramplitüd						0,551
<i>Erkek</i>	-175,73	96,95	-163,06	-429,57	-49,75	
<i>Kadın</i>	-162,97	125,53	-132,46	-501,45	-53,26	

* Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,0125$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hasta grubu içinde VEMP latans ve amplitüd ortalamalarının hastalık süresi, BERG denge skalası puanı ve Hoehn-Yahr evresi ile ilişkisi:

Hasta grubunda sol P1 latansı ile hastalık süresi ($r=-0.019$, $p=0.932$), BERG denge skalası ($r=0.079$, $p=0.720$), Hoehn-Yahr evresi ($r=-0.232$, $p=0.286$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Hasta grubunda sağ P1 latansı ile hastalık süresi ($r=0.069$, $p=0.749$), BERG denge skalası ($r=-0.064$, $p=0.767$), Hoehn-Yahr evresi ($r=0.208$, $p=0.330$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Hasta grubunda sol N1 latansı ile hastalık süresi ($r=0.226$, $p=0.300$), BERG denge skalası ($r=0.069$, $p=0.754$), Hoehn-Yahr evresi ($r=-0.102$, $p=0.643$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Hasta grubunda sağ N1 latansı ile hastalık süresi ($r=0.416$, $p=0.048$), BERG denge skalası ($r=0.035$, $p=0.875$), Hoehn-Yahr evresi ($r=-0.091$, $p=0.678$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Hasta grubunda sol P1 amplitüdü ile hastalık süresi ($r=-0.194$, $p=0.374$), BERG denge skalası ($r=-0.434$, $p=0.039$), Hoehn-Yahr evresi ($r=0.314$, $p=0.144$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Hasta grubunda sağ P1 amplitüdü ile hastalık süresi ($r=-0.383$, $p=0.065$), BERG denge skalası ($r=-0.194$, $p=0.363$), Hoehn-Yahr evresi ($r=0.048$, $p=0.824$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Hasta grubunda sol N1 amplitüdü ile hastalık süresi ($r=0.220$, $p=0.312$), BERG denge skalası ($r=0.288$, $p=0.182$), Hoehn-Yahr evresi ($r=-0.144$, $p=0.511$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Hasta grubunda sağ N1 amplitüdü ile hastalık süresi ($r=0.279$, $p=0.188$), BERG denge skalası ($r=0.296$, $p=0.160$), Hoehn-Yahr evresi ($r=-0.150$, $p=0.484$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta Grubu İçerisinde Hastalık Süresi, Berg Denge Skalası ve Hoehn Yahr Evresi ile Latans ve Amplitüd Ölçümleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

Değişkenler	Hastalık Süresi		BERG Denge		Hoehn-Yahr	
	r	p*	r	p*	r	p*
Sol p1 Latans	-0,019	0,932	0,079	0,720	-0,232	0,286
Sol n1 Latans	0,226	0,300	0,069	0,754	-0,102	0,643
Sağ p1 Latans	0,069	0,749	-0,064	0,767	0,208	0,330
Sağ n1 Latans	0,416	0,048	0,035	0,875	-0,091	0,678
Sol p1 Amplitüd	-0,194	0,374	-0,434	0,039	0,314	0,144
Sol n1 Amplitüd	0,220	0,312	0,288	0,182	-0,144	0,511
Sağ p1 Amplitüd	-0,383	0,065	-0,194	0,363	0,048	0,824
Sağ n1 Amplitüd	0,279	0,188	0,296	0,160	-0,150	0,484

* Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,0125$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hasta grubu içinde VEMP interlatans ve interamplitüd ortalamalarının hastalık süresi, BERG denge skalası puanı ve Hoehn-Yahr evresi ile ilişkisi:

Hasta grubunda sol interlatans ölçüm ortalamaları ile hastalık süresi ($r=-0.228$, $p=0.295$), BERG denge skalası ($r=-0.106$, $p=0.630$), Hoehn-Yahr evresi ($r=-0.066$, $p=0.765$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Hasta grubunda sağ interlatans ölçüm ortalamaları ile hastalık süresi ($r=-0.495$, $p=0.014$) arasında; istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü korelasyon görüldü.

Hasta grubunda sağ interlatans ölçüm ortalamaları ile BERG denge skalası ($r=0.033$, $p=0.880$), Hoehn-Yahr evresi ($r=0.048$, $p=0.824$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Hasta grubunda sol interamplitüd ölçüm ortalamaları ile hastalık süresi ($r=-0.197$, $p=0.368$), BERG denge skalası ($r=-0.401$, $p=0.058$), Hoehn-Yahr evresi ($r=0.267$, $p=0.218$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Hasta grubunda sağ interamplitüd ölçüm ortalamaları ile hastalık süresi ($r=-0.312$, $p=0.138$), BERG denge skalası ($r=-0.262$, $p=0.216$), Hoehn-Yahr evresi ($r=0.092$, $p=0.670$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Hasta Grubu İçerisinde Hastalık Süresi, Berg Denge Skalası ve Hoehn Yahr Evresi ile InterLatans ve InterAmplitüd Ölçümleri Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

Değişkenler	Hastalık Süresi		BERG Denge		Hoehn-Yahr	
	r	p*	r	p*	r	p*
Sol interlatans	-0,228	0,295	-0,106	0,630	-0,066	0,765
Sağ interlatans	-0,495	0,014	0,033	0,880	0,048	0,824
Sol interamplitüd	-0,197	0,368	-0,401	0,058	0,267	0,218
Sağ interamplitüd	-0,312	0,138	-0,262	0,216	0,092	0,670

* Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların VEMP yanıtı elde edilemeyen taraf ile semptomlarının tarafı arasındaki ilişki:

Hastaların 6 tanesinde (%30) parkinsonyen semptomları sağ tarafta, 7'sinde (%35) semptomlar sol tarafta, 7'sinde (%35) ise semptomlar bilateral. Semptomları sağ tarafta olan hastaların 2 tanesinde semptomların karşı tarafında (solda), 1'inde ise sol tarafında VEMP yanıtı elde edilemedi. Semptomları sol tarafında olan hastaların

2'sinde sağda, 2'sinde de solda VEMP yanıtı elde edilemedi. Bilateral parkinsonyen semptomları olan hastaların tamamında bilateral VEMP yanıtı elde edildi. Burada VEMP yanıt yokluğu ile hastalık semptomlarının tarafı arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik görülmemiştir ($p=0.566$)(Tablo 16).

Tablo 16. VEMP Yanıtına Göre Olguların Semptom Taraflarına Dağılımı

Semptom Tarafı	Yanıt Var	Sağda Yanıt Yok	Solda Yanıt Yok
Sağ	6 (%30,0)	1 (%33,3)	2 (%26,8)
Sol	7 (%35,0)	2 (%66,7)	2 (%28,6)
Bilateral	7 (%35,0)	-	3 (%42,9)
Toplam	20 (%66,7)	3 (%10,0)	7 (%23,3)

Kontrol ve hasta grubunda kalorik testte kanal parezisi düzeyleri ve taraflarının karşılaştırılması:

Hasta ve kontrol grubu arasında kanal parezisi olanlar karşılaştırıldığında, kontrol grubunda kanal parezisi medyan değeri 9 (3-18), hasta grubunda kanal parezisi medyan değeri 14.5 (2-59) olarak bulundu. Kontrol ve hasta grubu arasında medyan kanal parezisi düzeyleri yönünden anlamlı farklılık bulunamamıştır($p=0.157$). Hasta ve kontrol grubu arasında kalorik testte sağ- sol kanal parezisi karşılaştırıldığında kontrol grubunda 16 kişide (%57.1) sağ, 12 kişide (%42.1) sol kanal parezisi; hasta grubunda ise 12 hastada (%42.9) sağ, 16 hastada (%57.1) sol kanal parezisi olduğunu saptadık. Hasta ve kontrol grupları arasında kanal parezisinin olduğu tarafların dağılımı benzer bulunmuştur($p=0.285$)(Tablo 17).

Tablo 17. Kontrol ve Hasta Gruplarına Göre Olguların Kanal Parezisi Düzeyleri ve Tarafları

Değişkenler	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	p-değeri
Kanal Parezisi	9 (3-18)	14,5 (2-59)	0,157
Kanal Parezisi Tarafı			0,285
Sağ	16 (%57,1)	12 (%42,9)	
Sol	12 (%42,9)	16 (%57,1)	

Hastaların semptom görülen tarafı ile kanal parezisi olan taraf arasındaki ilişki:

Parkinson hastalarından hastalık semptomları sağda olanların 3'ünde (%33.3) sağda, 6'sında (%66.7) ise solda kanal parezisi saptandı. Semptomları solda olan hastaların 6'sında (%60) sağda, 4'ünde (%40) solda kanal parezisi saptandı. Bilateral semptomları olan hastaların 3'ünde (%33.3) sağ, 6'sında (%66.7) solda kanal parezisi saptandı. Hasta grubunda semptom taraflarına göre kanal parezisinin bulunduğu tarafların dağılımı benzer bulunmuştur.(p=393)(Tablo 18).

Tablo 18. Semptom Taraflarına Göre Kanal Parezisi Görülen Tarafların Dağılımı

Değişkenler	Sağ	Sol	p-değeri
Semptom Tarafı			0,393
Sağ	3 (%33,3)	6 (%66,7)	
Sol	6 (%60,0)	4 (%40,0)	
Bilateral	3 (%33,3)	6 (%66,7)	

Hasta grubunda kanal parezisi ile yaş, hastalık süresi ve Hoehn-Yahr evresi arasındaki ilişki:

Hasta grubunda kanal parezisi ile yaş ($p=0.111$), hastalık süresi ($p=0.814$) ve Hoehn-Yahr evresi ($p=0.954$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı(Tablo 19).

Tablo 19. Hasta Grubu İçerisinde Yaş, Hastalık Süresi ve Hoehn Yahr Evresi ile Kanal Parezisi Düzeyi Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

Değişkenler	r	P
Yaş	-0,308	0,111
Hastalık Süresi	0,047	0,814
Hoehn Yahr	0,011	0,954

5.TARTIŞMA

Düşmelerle birlikte postural instabilite; PH’da oldukça sık görülen ve hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen semptomlardan biridir. Bunun mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak bununla ilgili mevcut çalışmalarda bradikinezi ve bacak kaslarındaki agonist- antagonist dissinerjinin postural instabilitede ana sebep olabileceği hep vurgulanmıştır(94). Bununla beraber L-dopa tedavisinin, bradikinezi üzerine olumlu etkisi olmasına rağmen, postural refleksler üzerindeki iyileştirici etkisinin çok zayıf olması, araştırmacıları postural instabilite ve denge bozukluğuna neden olabilecek diğer faktörleri araştırmaya yönlendirmiştir.

Postural stabilizasyon; visual, proprioseptif ve vestibuler sinyallerin, postural değişikliklere uygun motor cevabın düzenlenmesi amacına yönelik karşılıklı etkileşimleri sonucunda gerçekleşir. Parkinson hastalarında da, postural stabiliteyi oluştururken çalışan bu sensorimotor bağlantılar ve organizasyonda anormallikler olduğu gösterilmiştir(95,96).

Parkinson hastalarında vestibuler fonksiyonlar ve bunların denge bozukluğundaki rolünü araştıran birçok çalışma vardır. Çeşitli çalışmalarda vestibuler sistemin farklı kısımları araştırılmış ve sonuçlar arasında tam bir fikir birliği oluşturulamamıştır. Periferik vestibuler fonksiyonların kaybının, postural instabilite ve düşmelere yol açan önemli bir bileşen olduğu hep vurgulanmıştır. İlk olarak kalorik test, semisirküler kanallar ve onların santral bağlantıları hakkında bilgi edinebilmek amacıyla çalışılmış; bazı çalışmacılar tarafından Parkinson hastalarında anormal olduğu tespit edilmiş, fakat daha sonra birçok araştırmacı tarafından, bu bulguların konfirme edilmediğine dair sonuçlar bulunmuştur(97,98,99).

Vaugoyeau ve arkadaşları, bir başka çalışmada Parkinson hastalarında postural kontrolü, hastaların gözleri kapalı şekilde dönen bir platformda ayakta dururken yapılan kayıtlar ile araştırmışlardır(100). Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre proprioepsiyonun ve buna bağlı olarak postural oryantasyon ve stabilizasyonun bozulduğunu ve postural kontrolü sağlamada görsel uyarıların kontrol grubuna göre

daha fazla kullanıldığını bulmuşlardır. Parkinson hastalarının, propriosepsiyondaki bozulmayı kompanse etmek için, denge sırasında görsel yolakları daha çok kullandığını belirtmişlerdir.

Üçüncü olarak bir başka çalışmada vestibuler sinirin galvanik stimülasyonu ile Parkinson hastaları ve kontrol grubu arasında postural cevapta farklılık bulunamamıştır(101). Çalışmacılar bunun üzerine hafif ve orta düzey Parkinson hastalığında postural bozukluğun vestibuler disfonksiyon ile açıklanamayacağını belirtmişlerdir. Galvanik stimülasyon, asıl olarak vestibulospinal refleksin utriküler kısmını aktive etmektedir. Bizim çalışmamızda vestibulospinal yolların sakküler kısmı VEMP testi ile araştırılmıştır.

Pollak ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada Parkinson hastaları ve kontrol grubuna VEMP testi uygulanarak her iki grubun P13 ve P23 latansları karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır(102). Bizim çalışmamızda, hasta ve kontrol grubunda her iki kulağa VEMP testi uygulanarak P1,N1 latans ve amplitüdlere kaydedildi. İki grubun sağ ve sol VEMP P1, N1 latans ve amplitüdlere karşılaştırıldığında, hasta grubunda amplitüdlere kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İki grubun VEMP latanslarına bakıldığında iki grup arasında fark yoktu (Tablo 8). Yine hasta ve kontrol gruplarının interlatans ve interamplitüd ölçümleri karşılaştırıldığında interamplitüd ölçümlerinin istatistiksel olarak fark yaratmayacak düzeyde hasta grubunda daha düşük olduğunu, interlatansların ise her iki grup arasında benzer olduğunu gördük (Tablo 9). Pollak ve arkadaşlarının çalışmasında sadece latans ölçümleri alınmış, amplitüdlere bakılmamıştır. Bunun nedeni olarak da amplitüd ölçümlerinin boyun kas aktivasyonu, hastanın kooperasyonu, efor ve yaş gibi faktörlerden çok fazla etkilendiği, bu nedenle sağlıklı ölçümler yapılamadığı belirtilmiştir. VEMP amplitüdü, sakküler fonksiyonun parsiyel kaybından, latansa göre daha çok etkilenir(103). Bu nedenle biz çalışmamıza latans ölçümlerinin yanı sıra amplitüd ölçümlerini de aldık. Amplitüd değişikliklerine sebep olabilecek yukarıda bahsedilen faktörleri elimine edebilmek için kontrol ve hasta grubunun yaş aralığını benzer olarak aldık. Kooperasyon eksikliği olan, boynunda distoni gibi kas kasılma

aktivitesini etkileyecek problemi olan hastaları çalışma dışı bıraktık ve verilen pozisyonun zorluğu ve sonuçları etkileme olasılığını göz önünde bulundurarak tekrarlayan ölçümlerden kaçındık.

Yine bir parkinsonyen hastalık olan Progresif Supranükleer Palsili (PSP) hastalar üzerinde Liao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; hastalar ve kontrol grubuna VEMP testi uygulanmış ve her iki grubun P1 ve N1 latans ve amplitüdləri karşılaştırılmıştır. Hasta grubunun amplitüd ölçümlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Bunun da hasta grubunda sakküler otolit yolların fonksiyonunda bozulmayı gösterdiğini belirtmişlerdir. Fakat boyun kas geriminde artışla beraber VEMP amplitüdünde düşme görüldüğü için, amplitütteki bu azalmanın, hastaların SCM kaslarındaki artmış gerime bağlı olabileceği ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda Parkinson plus sendromu veya diğer nörodejeneratif süreçlere bağlı Parkinson hastalığı olan bireyler dahil edilmedi. Hasta grubumuz erken evre İdiopatik Parkinson Hastalığı olan bireylerden oluşmaktaydı. Bu nedenle bahsedilen çalışma ile farklı sonuçlar elde edilebileceğini düşündük.

Yapılan bazı çalışmalarda; yaşla beraber vestibuler sakküler yollarla ve inferior vestibuler sinir, vestibuler nükleuslar, lateral (Deiter's) nükleus, lateral vestibulospinal traktlarda bazı fonksiyonel değişikliklerin olduğu; histolojik incelemelerde de periferik vestibuler sistemde tip 1 ve tip 2 hair cell kaybı olduğu ve buna bağlı VEMP amplitüd değişikliklerinin olabileceği belirtilmiştir (104). Yine yaş değişkeniyle sağ- sol VEMP yanıtı arasındaki farkın karşılaştırıldığı araştırmalarda anlamlı sonuçlar bulunamamıştır. Ancak bilateral lezyonlardan şüphelenildiği durumlarda VEMP'i değerlendirirken, yaş değişkeninin dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır(104). Miriam ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada yaşla birlikte VEMP amplitüdünün azaldığı, latansının uzadığı ve sağ-sol arasındaki asimetrisinin arttığı ve VEMP yanıt yokluğunun arttığı gösterilmiştir (105). Aynı çalışmada VEMP latans uzamalarının santral vestibulopatilerin karakteristiği olabileceği; uzamış P13 ve N23 pik latanslarının multiple sklerozis gibi santral sinir sistemini etkileyen demiyelinizan durumlarda da görülebildiği gösterilmiştir. Bunun da vestibulospinal yollarla demiyelinizasyona bağlı uzamış iletim zamanı ile

açıklanabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da hastalar 60 yaş üstü ve 60 yaş altı olarak iki gruba ayrılarak P1,N1 latans ve amplitüdleriyle P1,N1 interlatans ve interamplitüdüleri yaş grupları arasında karşılaştırıldı (Tablo 10,11). Her iki grup arasında P1,N1 latans ve interlatans ortalamaları benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Gruplar arasında P1,N1 amplitüd ve interamplitüdülerine bakıldığında; 60 yaş üstü grupta 60 yaş altına göre amplitüdülerin düşük olduğu görüldü. P1 amplitüd farkı yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlıydı($p=0.004$). Gruplar arasında N1 amplitüdü ve interamplitüd ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yukarıda da bahsedildiği gibi amplitüd ölçümleri yaş, boyun kas aktivasyonu ve hasta kooperasyonu ile yakından ilişkili olmakla beraber, yapılmış birçok çalışmada VEMP amplitüdüünün yaşla birlikte azaldığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamız da bunu desteklemektedir.

Cinsiyet grupları arasında latans ve amplitüd karşılaştırmalarının yapıldığı çalışmalarda kadın ve erkek bireyler arasında VEMP yanıt farkı bulunamamış ve VEMP latans ve amplitüdüünün cinsiyet değişkeniyle ilişkisiz olduğu gösterilmiştir(104). Çalışmamızda da; diğer araştırmalara benzer şekilde hasta grubu içinde cinsiyet gruplarına göre VEMP P1,N1 latans, amplitüd, interlatans ve interamplitüd değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 12,13).

Bir çalışmada; hastalık süresi, hastalığın evresi ve hastanın yaşı arttıkça vestibuler yollarda bozulma olduğu gösterilmiştir(106). Bizim hasta grubumuzda da VEMP latans, amplitüd, interlatans ve interamplitüdüleri; hastalık süresi, hastaların Hoehn-Yahr Evresi ve BERG denge skalası değişkenleriyle karşılaştırıldı (Tablo 14,15). Sayılan değişkenlerle VEMP latans, amplitüd ve interamplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Hastalık süresi arttıkça VEMP interlatansının azaldığını bulduk. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı. Bahsedilen çalışmada gösterildiği gibi; hastanın yaşı ve hastalığın süresi arttıkça vestibuler yollardaki bozulmaya bağlı olarak VEMP latans ve interlatansının gecikmesi, amplitüdüünün azalması beklenir. Bizim çalışmamız bu bulguları desteklemektedir. Bu da hastaların tümünün erken evre olması, ciddi denge problemi olan hastaların

çalışmaya dahil edilmemesi ya da hastaların test sırasındaki kooperasyon eksikliği gibi nedenlere bağlı olabilir. Biz, diğer çalışmalarda bakılmamış olan BERG denge skalası değişkenini de çalışmamıza ekledik. Hastaların BERG denge puanı ile VEMP yanıtları arasında korelasyon bulunamamış olması, BERG puanı düşük olan hastaların çalışma dışı bırakılması ile ilişkili olabilir.

VEMP yanıtı elde edilemeyen taraf ile hastaların parkinsonyen bulgularının tarafını karşılaştıran fazla sayıda çalışma bulunmamaktadır. VEMP yanıtı elde edilemediği durumlarda öncelikle teknik ve buna eşlik eden faktörler elimine edilmelidir (Hastanın kooperasyon eksikliği, boyna uygun pozisyon verilememesi, elektrotların doğru yerleşmemiş olması, hastada önceden varolan iletim tipi işitme kaybı gibi vestibuler problemler vb.). Biz bu faktörleri minimize edebilmek için sadece teste uygun şekilde koopere olabilen hastaları aldık ve her hastaya işlem öncesinde odyolojik inceleme yaparak önceden varolan vestibuler problemleri elimine etmeye çalıştık.

Vitale ve arkadaşlarının; lateral gövde fleksiyonu olan Parkinson hastalarında postural kontrolü araştırmak için yaptıkları vestibuler testler sonucunda hastalarda parkinsonyen bulguların kontrlateralinde vestibuler hipofonksiyon olduğu saptanmıştır(107). Vestibuler yakınması olmayan hastalarda da vestibuler yollarda bozukluk olduğu ve bu bozukluğun lateral gövde fleksiyonu ile aynı, parkinsonyen semptomlarla (rijidite, istirahat tremoru vb.) karşı tarafta olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda; hastaların parkinsonyen bulgularının tarafı ile VEMP yanıtı alınamayan taraf karşılaştırıldığında, parkinsonyen semptomları sağda olan hastaların 1'inde (%33.3) sağda, 2'sinde(%26.8) ise solda VEMP yanıtı elde edilemediğini gördük. Yine semptomları sol tarafta olan hastaların 2'sinde (%66.7) sağda, 2'sinde(%28.6) solda VEMP yanıtı elde edilemediğini gördük(Tablo 16). Taraflar arasındaki dağılım istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.566$). VEMP yanıtı yokluğu ile Parkinson semptomları arasında doğrudan bir ilişki olmadığını söyleyebiliriz. Yukarıda bahsedilen çalışmada hastaların çoğu ileri evre Parkinson hastalarından oluşmaktaydı ve lateral gövde fleksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmişti. Bizim hasta grubumuzda hastaların hiçbirinde lateral gövde fleksiyonu yoktu

ve hastalar erken evre parkinsonyen semptomlar göstermekteydi. Hasta grubundaki hastalık evrelerinin ve hastaların semptomlarının farklı olması nedeniyle iki çalışma arasında farklı sonuçlar olduğunu söyleyebiliriz.

Pastor ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da Parkinson hastalarında postural denge ile vestibuler bozukluk arasındaki ilişki araştırılmış ve hafif ve orta düzey parkinsonyen semptomlar gösteren hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede vestibuler bozukluk saptanmamıştır(101). Buna dayanarak; bizim çalışmamızda olduğu gibi erken evre Parkinson hastalığında vestibuler yollar ve onların bağlantılarının henüz sağlam olduğu, hastalığın ileri dönemlerinde hasarlanmanın artmasına bağlı denge bozukluklarının arttığını söyleyebiliriz.

Çalışmamızda, VEMP tetkiki ile birlikte, bunu verifiye etmek amacıyla ek olarak, hastaların kalorik testleri de yapılmış ve kanal parezisi düzeyleri araştırılmıştır. Sağ ve sol taraf arasında %25 üzerinde asimetri olması, unilateral hipofonksiyon olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda sağ ve sol kanal asimetrisi hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında, her iki grup arasında kanal parezisi düzeyi istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiyordu($p=0,157$). Tablo 17’de görüldüğü gibi, p değeri anlamlı olmamakla beraber hasta grubunda kontrol grubuna göre daha fazla unilateral hipofonksiyon saptanmıştır.

Vitale’nin çalışmasında lateral gövde fleksiyonu olan Parkinson hastalarının hepsinde kalorik testte vestibuler asimetri, unilateral hipofonksiyon saptanmış ve hipofonksiyon olan taraf parkinsonyen bulguların kontralateralinde bulunmuştur(107). Bizim çalışmamızda hastaların semptomlarının tarafına göre kanal parezisi düzeyi araştırıldığında; semptomları sağ tarafta olan 9 hastanın 6’sında (%66.7) kanal parezisinin sol tarafta, 3’ünde ise sağ tarafta olduğu; solda semptom görülen hastaların 6’sında (%60) kanal parezisinin sağ tarafta, 4’ünde (%40) ise kanal parezisinin sol tarafta olduğu görüldü(Tablo 18). Bizim çalışmamızda da unilateral hipofonksiyonun, hastanın parkinsonyen semptomlarının kontralateralinde daha çok görüldüğünü gözlemledik. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.393$). Hastalarımızdan hiçbirinde vestibuler yakınma, lateral fleksiyon bulunmamaktaydı. Hepsi erken evre Parkinson hastalarından seçilmişti. Bu nedenle bahsedilen

çalışmadakine benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemediğini söyleyebiliriz. Elimizdeki verilere dayanarak kalorik testte var olan unilateral hipofonksiyonun erken evre, vestibuler yakınması ve denge bozukluğuna dair muayene bulgusu olmayan Parkinson hastalarında da vestibuler asimetri ve ileride gelişebilecek denge bozukluğunu saptamada önemli olduğunu söyleyebiliriz.

Parkinson hastalarında kalorik test yanıtı ve bunun hastalık evresi ile ilişkisini gösteren çok fazla yayın bulunmamaktadır. Pollak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kalorik test yanıtının Parkinson hastalığının ileri evrelerinde bozulduğu, ayrıca bradikinezik hastalarda bozulmuş kalorik yanıtın daha sık görüldüğü gösterilmiştir (102). Yine kalorik yanıt ve yaş ilişkisini araştıran 2 çalışmada; kalorik test yanıtı ile yaş değişkeni arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (108-109). Çalışmamızda kalorik testte kanal parezisi düzeyini hastaların Hoehn-Yahr evresi, hastalık süreleri ve yaşları ile karşılaştırdığımızda kanal parezisinin düzeyinin Hoehn-Yahr evresi ($p=0.954$, $r=0.011$) ve hastalık süresi ($p=0.814$, $r=0.047$) ile pozitif korelasyon gösterdiğini; kanal parezisi ile hastanın yaşı ($p=0.111$, $r=-0.308$) arasında da beklenenin aksine negatif korelasyon olduğunu gördük (Tablo 19). Fakat bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Vestibuler şikayetleri olmayan Parkinson hastalarında kalorik test yanıtında bozulma ve kanal parezisi görülebilmekte, fakat vestibuler asimetrinin hastalık evresi, süresi ve hastaların yaşı ile doğrudan ilişkisi bulunmamaktadır.

6. SONUÇ

Postural instabilite ve denge bozuklukları, Parkinson hastalığının ileri evrelerinde daha sık olmakla beraber her evresinde görülebilen ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen semptomlardır. Birikmiş kanıtlar, Parkinson hastalığı her ne kadar bir santral sinir sistemi hastalığı olsa da, denge bozukluğunun altında yatan mekanizmanın bozulmuş vestibuler yolaklar ve bunların bağlantıları ile de ilişkili olabileceğini belirtmektedir. Parkinson hastalarında vestibuler fonksiyonları ve bunların postur ve dengeyle olan ilişkisini vurgulayan az sayıda çalışma vardır ve bunların sonuçları konusunda hala net bir fikir birliği sağlanamamıştır.

Bizim çalışmamızda da, Parkinson hastalığının erken dönemlerinden başlayan bir vestibuler sistem patolojisi olabileceği ve bunun ileride daha da artan denge bozuklukları ile birliktelik gösterebileceği fikrinden yola çıkarak, vaka- kontrol örneği eşliğinde, VEMP ve kalorik test yanıtları araştırılmıştır.

Çalışmamızda şu sonuçlara varılmıştır:

*Parkinson hastalarında, erken dönemlerde başlamak üzere, hastalık süresi uzadıkça sakküler fonksiyonların parsiyel kaybı görülebilmektedir. Bu da kliniğe VEMP amplitüd düşüklüğü olarak yansımaktadır. Multiple Skleroz ve diğer demyelinizan hastalıklarda demyelinizasyona bağlı vestibuler yolaklarda bozulmaya benzer bir mekanizma, yine Parkinson hastalarında bu yolaklarda hücre kaybı ile beraber kliniğe anormal VEMP yanıtı olarak yansıyabilmektedir.

*Cinsiyet farkı olmaksızın, yaşla birlikte hastaların VEMP yanıtları bozulmakta; artan yaşla birlikte vestibulospinal refleks ve yolları bozulmakta, bu da kliniğe hastalığın evresinden bağımsız olarak denge problemleri olarak yansıyabilmektedir.

* Parkinson hastalarında, yaştan bağımsız olarak öncelikle hastalık semptomlarının karşı tarafında vestibuler asimetri bulunmaktadır. Fakat Parkinson hastalığı bir santral sinir sistemi hastalığı olduğu için testlerde ortaya çıkan periferik

vestibuler bozukluklar; hastalık süreci ilerledikçe ortaya çıkan santral patolojilerin daha karmaşık periferik bağlantılarının yansıması olabilir.

Parkinson hastalığındaki denge mekanizmaları, bunların santral ve periferik bağlantıları hakkında akla gelebilecek soruları net olarak aydınlatabilecek verilere halen ulaşamamış olmamız nedeniyle, bu hasta gruplarının daha uzun süreli izlem ve daha ileri teknik içeren araştırmalara ihtiyaç gösterdiği kanısındayız.



ÖZET

Amaç: Parkinson hastalığında denge ve postür bozukluğunun altında yatan mekanizmanın vestibuler sistem ve bağlantıları olabileceği düşünülerek bunu araştırmak amacıyla hastalarımıza VEMP ve kalorik test uygulanmıştır. Parkinson hastalığı ve hastalığın evresi ile vestibuler sistem patolojilerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne Ocak 2011- Haziran 2011 tarihleri arasında başvuran hastalardan, İdiopatik Parkinson Hastalığı tanısı alanlar ve bu tanı ile düzenli takip edilen 14 kadın ve 16 erkek hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 8 kadın ve 20 erkek çalışmaya alındı. Sekonder parkinsonizm olduğu düşünülen ya da Parkinson-plus sendromlardan herhangi biri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalardan tıbbi özgeçmiş ve Parkinson Hastalığı semptomlarının başlama zamanı, ilaç tedavisine başlama zamanı ve kullandıkları antiparkinsonyen ilaçlar ve diğer ilaçlar, hastalığın gelişimi ve seyrine dair ayrıntılı anamnez alındı, fizik ve nörolojik muayene yapıldı. Hastaların kranial görüntülemeleri (Bilgisayarlı Tomografi veya Manyetik Rezonans Görüntüleme) kaydedildi. Rutin kan tetkileri (hemogram, serum elektrolitleri, AKŞ, üre, kreatin, serum B12 düzeyi) yapıldı. Hastalarda denge bozukluğuna sebep olabilecek altta yatan serebrovasküler olay (serebellar enfarkt, beyinsapı vasküler olay v.b.), intrakranial kitle, metabolik-nutrisyonel problemler (B12 eksikliği, elektrolit bozuklukları vb.), vestibuler sistem hastalıkları (meniere, benign pozisyonel vertigo vb.) sorgulandı ve bu bozuklukların görüldüğü hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hoenh-Yahr evrelemesine göre hastalar gruplandırıldı. Tüm hastalara BERG denge skalası testi uygulandı. Çalışmaya alınan hastaların VEMP yanıtlarına ve Kalorik Testlerine bakıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu arasında VEMP P1, N1 latans, amplitüd, interlatans ve interamplitüd değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hastalar yaş gruplarına göre ayrıldığında artan yaşla birlikte VEMP amplitüd ve interamplitüdü'nün düştüğünü, latansın ve interlatansın ise yaştan etkilenmediğini

tespit ettik. P1 amplitüdündeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p=0.004$). Cinsiyet grupları arasında VEMP yanıtı açısından anlamlı fark yoktu. Hastalık süresi, Hoehn-Yahr evresi ve hastaların BERG denge puanı ile P1,N1 latans, amplitüd ve interamplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Fakat sağ VEMP interlatans ortalamasının hastalık süresiyle ters korelasyon gösterdiğini ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu($p=0.014$). Hastaların VEMP yanıtı alınamayan taraf ile semptom tarafının dağılımı arasında bir ilişki bulunamadı. Kalorik testte hasta grubunda kontrol grubuna göre daha fazla kanal parezisi görülmekle beraber, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kalorik testte kanal parezisi anlamlı fark oluşturmayacak düzeyde hastalık semptomlarının karşı tarafında olma eğilimindeydi. Kanal parezisi ile Hoehn-Yahr evresi, BERG denge puanı ve hastanın yaşı karşılaştırıldığında parezi derecesiyle bahsedilen değişkenler arasında anlamlı fark bulunamadı.

Sonuç: Parkinson hastalığında erken evrelerden itibaren görülen denge bozukluğunun altında, vestibuler yollarda ve bunların bağlantılarındaki patolojiler olabilmektedir. Hastalığın ileri evrelerinde daha ağır olarak izlenen denge bozuklukları, hastalığın erken dönemlerinde ve hastalarda denge bozukluğuna dair klinik bulgu görülmezken tespit edilebilir. Parkinson hastalığında denge mekanizmaları, bunların santral ve periferik bağlantıları hakkında daha aydınlatılmamış birçok nokta vardır. Vestibuler patoloji saptanan bir hastada alınacak önlemler ve ileride gelişebilecek denge problemlerinin önlenmesine yönelik yapılacak daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1- 1. J.W.Blaszczyk, R.Orawiec, D.Duda-Klodowska, G.Opala. Assessment of postural instability in patients with Parkinson's disease. Exp Brain Res 2007; 183: 107-114.
- 2- Ertan S. Parkinson hastalığının klinik özellikleri. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri 2005; 42: 249-254.
- 3- Rajput AH, Birdi S. Epidemiology of Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 1997; 3: 175-186.
- 4- Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. J Neuropathol Exp Neurol 1996; 55: 259-272.
- 5- Akin FW, Murnane OD, Proffitt TM. The effects of click and tone-burst stimulus parameters on the vestibular evoked myogenic potential (VEMP). J Am Acad Audiol 2003; 14:500-509.
- 6- Vitek J.L., Parkinson's Disease. Edited by Meloni D. Current Therapy in Neurologic Disease. Mosby. 2002:273
- 7-Adam's and Victor's, Principles of Neurology- Eight edition , sf:919
- 8- Stanley F, Jankovic J. Hareket Bozuklukları. Editör: Akbostancı C.M.1.Baskı, Ankara: Veri Medikal Yayıncılık, 2008.
- 9- Hauser R.A., Zesiewicz T.A., Parkinson hastalığına giriş ve Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar. Edited by Koller W. Çeviri Editörü Akbostancı M.C. Parkinson Hastalığı Sorular ve Yanıtlar. Deomed Medikal Yayıncılık. 1997:13,61
- 10-Murat Emre, Parkinson Hastalığı-2010, Güneş Tıp Kitabevleri- sf:69-74
- 11- Murat Emre,Parkinson Hastalığı-2010, Güneş Tıp Kitabevleri- sf:75-80
- 12- Stanley F, Jankovic J. Hareket Bozukluklar_. Editör: Akbostancı C.M.1.Baskı, Ankara: Veri Medikal Yayıncılık, 2008.
- 13-Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's Disease. Neurol Clin 1992; 10:317-29
- 14-Bower JH, Maragonere DM, McDonnell SK, Rocca WA. Influence of strict, intermediate, and broad diagnostic criteria on the age and sex specific incidence of Parkinson's Disease. Mov Disord. 2000;15:819-25

15-Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al. Incidence of Parkinson's Disease: variation by age, gender and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003;157:1015-22

16-Lesage S, Ibanez P, Lohmann E, Pollak P, Tison F, Tazir M, et al; French Parkinson Disease Genetics Study Group. G2019S LRRK2 mutation in French and North African families with Parkinson Disease. *Ann Neurol* 2005;58:784-7.

17-Ozelius LJ, Senthil G, Saunders-Pullman R, Ohmann E, Deligtisch A, Tagliati M et al. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's Disease in Ashkenazi Jews (Letter). *N Engl J Med* 2006;35:424-5.

18-Bradley GW, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden DC: *Neurology in Clinical Practice* (third edition). 2000.s: sf:2087-2091

19-Gowers WR. *A Manual of Diseases of the Nervous System*. Vol 1. Philadelphia: Blakiston's Son; 1900.

20-Sveinbjörnsdóttir S, Hicks AA, Jonsson T, et al. Familial aggregation of Parkinson's Disease in Iceland. *N Engl J Med* 2000; 383:1765-70

21-Marder K, Levy G, Louis ED, et al. Familial aggregation of early- and late onset Parkinson's Disease. *Ann Neurol* 2003; 54: 507-13.

22-Rocca WA, McDonnell SK, Strain KJ, et al. Parkinson's disease: The Mayo Clinic family study. *Ann Neurol* 2004; 56:495-502.

23-Murat Emre, *Parkinson Hastalığı-2010, Güneş Tıp Kitabevleri-* sf:101-110

24- Omura S, Fujimoto T, Otoguro K, et al. Lactacystin, a novel microbial metabolite, induces neuritogenesis of neuroblastoma cells. *J Antibiot* 1991;44:113-6.

25-Di Monte DA, Lavasani M, Manning- Bog AB. Environmental factors in Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2002;23:487-502.

26-Richardson JR, Caudle WM, Guillot TS, et al. Obligatory role for complex I inhibition in the dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Toxicol Sci* 2007;95:196-204

27-Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 2000; 21(4):435-440.

28-Korell M, Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease: an overview. In: M Ebadi, RF Pfeiffer(Eds.), *Parkinson's disease*. CRC Press, New York, 2005. sf:39-50

- 29- Sadek AH, Rauch R, Schulz PE. Parkinsonism due to manganism in a welder. *Int J Toxicol* 2003; 22:393-401.
- 30-Berg D, Gerlach M, Youdim MB, et al. Brain iron pathways and their relevance to Parkinson's disease. *J Neurochem* 2001;79:225-36
- 31- Adler C, Ahlskog JE, editors. Parkinson's disease and Movement Disorders. New Jersey. Current Clinical Practice; 2000.
- 32- Lees AJ. Sekondary Parkinson's syndrome. In: Jancovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease & Movement Disorders* (fifth edition). Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2007. p. 213-22
- 33- de Rijk MC, Breteler MM, den Breeijen JH, et al. Dietary antioxidants and Parkinson's disease. The RotterdamSstudy. *Arch Neurol* 1997;54:7625.
- 34-Etminan M, Gill SS, Samii A. Intake of vitamin E, vitamin C, and carotenoids and the risk of Parkinson's disease: a meta- analysis. *Lancet Neurol* 2005;4:362-5
- 35-Chen H, O'Reilly E, McCullough ML, et al. Consumption of diary products and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2007;165:998-1006.
- 36- Shaded J ve Jankovic J. Exploring the Relationship between esantiel tremor and Prakinson's Disease. *Parkinsonism Relat Desord* 2007;13:67-76.
- 37- Benito-Leon J, Louis ED, Permejo-Pareja F. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population- based study. *J Neurology Neurosurgery Psychiatry* 2008.
- 38- Poewe WH, Wenning GK. Natural history of Parkinson's Disease. *Ann neurol* 1998;44:1-9.
- 39- Esposito E, Di Matteo V. Di Giovanni G. Death in the substantia nigra: a motor tragedy. *Expert Rev. Neurotherapeutics* 2007;7(6):677-697.
- 40- Sulzer D. Multiple hit hypotheses for dopamine neuron loss in Parkinson's disease. *TINS* 2007;30(5):244-250.
- 41- Kramer ML, Schulz-Schaeffer WJ. Presynaptic alfa synuclein aggregates, not Lewy bodies, cause neurodegeneration in dementia with Lewy bodies. *J Neurosci* 2007;27(6):1405-1410.
- 42- Michel PP, Alvarez- Fisher D, Guerreiro S, Hid A, Hartmann A, Hirsch EC. Role of activity- dependent mechanicism in the control of dopaminergic neuron survival. *J Neurochem* 2007;101:289-297.

- 43- Liang CL, Nelson O, Yazdani U, Pasbakhsh P, German DC. Inverse relationship between the contents of neuromelanin pigment and the vesicular transporter 2: human midbrain dopaminergic neurons. *J Comp. Neurol* 2004;473:97-106.
- 44- Zecca L, Zucca FA, Albertini A, Rizzio E, Fariello RG. A proposed dual role of neuromelanin in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurol* 2006; 67:8-11.
- 45- Tansey MG, McCoy MK, Frank-Connon TC. Neuroinflammatory mechanisms in Parkinson's Disease: Potential environmental triggers, pathways and targets for early therapeutic intervention. *Exp. Neurol* 2007;208:1-25.
- 46- Murat Emre, Parkinson Hastalığı-2010, Güneş Tıp Kitabevleri- sf: 81-83
- 47- Shapira AH. Etiology of Parkinson's Disease *Neurology* 2006;66:10-23.
- 48- Thomas B, Beal MF. Parkinson's Disease *Hum Mol Genet* 2007;16:183-194
- 49- Jenner P. Oxidative stress and Parkinson's Disease. In. Koller WC, Melamed E. Editors. *Handbook of Clinical Neurology Vol. 83 (part 1). Parkinson's Disease and related disorders*. Amsterdam, Elsevier; 2007. p. 507-520.
- 50- Fukae J, Mizuno Y, Hattori N. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Mitochondria* 2007;7:58-62
- 51- Shapira AHV. Mitochondria in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2008;7:97-109.
- 52- Shapira AHV. Mitochondria in the etiology of Parkinson's disease. In Koller WC, Melamed E. Editors. *Handbook of Clinical Neurology Vol. 83 (part1). Parkinson's disease and related disorders* Amsterdam, Elsevier;2007. p. 481-491.
- 53- Beal MF. Does energy impairment of energy metabolism result in excitotoxic death in neurodegenerative illnesses? *Ann Neurol* 1992;31:119-130.
- 54- Beal MF. Excitotoxicity and nitric oxide in Parkinson's disease pathogenesis. *Ann Neurol* 1998;44:110-114.
- 55- Gash DM, Chen Y, Gerhardt G. Neurotrophic factors and Parkinson's disease. In Koller WC, Melamed E. Editors. *Handbook of Clinical Neurology Vol 83 (part 1). Parkinson's disease and related disorders*. Amsterdam, Elsevier;2007. p. 521-533.
- 56- McGeer PL, McGeer EG. Glial reactions in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23(4):474-483.

57- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of the brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.

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

59- Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takashi H. The Lewy body in Parkinson's disease: Molecules implicated in the formation and degradation of alpha synuclein aggregates. *Neuropathology* 2007;27:494-506.

60- Abeliovich A, Schmitz Y, Farinas I, et al. Mice lacking alpha synuclein display functional deficits in the nigrostriatal dopamine system. *Neuron* 2000;25:239-52.

61- Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, et al. α -synuclein is phosphorylated in synucleopathy lesions. *Nat Cell Biol* 2002;4:160-4.

62- Schulz JB, Falkenburger BH. Neuronal pathology in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res* 2004;318:135-47.

63- Kuusisto E, Parkkinen L, Alafuzoff I. Morphogenesis of lewy bodies: dissimilar incorporation of alpha synuclein, ubiquitin, and p62. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62:1241-1253.

64- Braak H, Bohl JR, Müller CM, Rüb U, de Vos RAI, del Tredici K. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord* 2006a;21:2042-51.

65- Beal MF. Aging, energy and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol* 1995;38:357-66.

66- Murat Emre, Parkinson Hastalığı-2010, Güneş Tıp Kitabevleri- sf: 93-96

67- Dewey RB. Clinical features of Parkinson's disease. In: Adler CH, Ahlskog JE, editors. *Parkinson's disease and movement disorders: Diagnosis and treatment guidelines for the practicing physician*. Chap: 4. Totowa, New Jersey: Humana press 2000. p. 71-84.

68- Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992;42:1142-6.

69- Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ et al. SIC task force Appraisal of Clinical Diagnostic Criteria for Parkinsonian Disorders. *Mov Disord* 2003;18:467-486.

70- Murat Emre, Parkinson Hastalığı-2010, Güneş Tıp Kitabevleri- sf:119-125

71- Lenz FA, Kwan HC, Martin RL, Tasker RR, Dostrovsky JO, Lenz YE. Single unit analysis of the human ventral thalamic nucleus group. Tremor-related activity in functionally identified cells. Brain 1994;117:531-43.

72- Hamani C, Saint Cyr JA, Fraser J, Kaplit M, Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. Brain 2004;127:4-20.

73- Broussolle E, Krack P, Thobois S, Xie-Brustolin J, Pollak P, Goetz CG. Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. Mov Disord 2007;22:909-14.

74- Wallin BG, Hongell a, Hagbarth KE. Recordings from muscle afferents in parkinsonian rigidity. In: Desmedt JE. New developments in electromyography and clinical neurophysiology. Basel:S. Karger;1973.p. 263-72.

75- Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Productors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:468-73.

76- Bronte- Stewart HM, Minn AY, Rodrigues K, Buckley EL, Nashner LM. Postural instability in idiopathic Parkinson's disease: the role of medication and unilateral pallidotomy. Brain 2002;125:2100-14.

77- Bloem BR. Postural instability in Parkinson's disease. Clin Neurol Neurosurg 1992;94:41-45

78- Adkin AL, Frank JS, Jog MS. Fear of falling and postural control in Parkinson's disease. Mov Disord 2003;18:496-502.

79- Yamasigawa N, Hayashi R, Mitoma H. Pathophysiology of frozen gait in parkinsonism. In: Ruzicka E, Halet M, Jankovic J, editors. Advances in neurology, Vol 87. Gait disorders. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2001.p. 199-207.

80- Rubino FA. Gait disorders: Recognition of classic types. In: Adler CH, Ahlskog JE editors. Parkinson's disease and movement disorders: Diagnosis and treatment guidelines for the practicing physician. Chap:33. Totowa: Humana Press 2000. P. 411-25.

81- Blash Y, Hausdorff JM, Giladi N. Clinical evaluation and treatment of gait disorders in Parkinson's disease. In: Ebadi M, Pfeiffer RF, editors. Parkinson's disease. Chap:17. Boca Raton: CRC press 2005. p. 183-9.

82- Paulson HL, Stern MB: Clinical manifestations of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC, editors. Movement disorders: Neurologic Principles and Practice. Chap:14. New York: McGraw-Hill. 2nd ed, 2004. p. 233-45.

83- Hiner BC. Autonomic complication of Parkinson's disease. In: Adler CH, Ahlskog JE, editors. Parkinson's disease and movement disorders: Diagnosis and treatment guidelines for the practising physician. Chap:11. Totowa, New Jersey: Humana press 2000. p. 161-74.

84- Poewe W. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease. In: Jankovich J, Tolosa E, editors. Parkinson Disease and Movement Disorders. Chap:6. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 5th ed, 2007. p. 67-76.

85- Emre M, Aarsland D, Brown R et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. Mov Disord 2007;22:1689-707.

86- Bradley GW, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden DC: Neurology in Clinical Practice (third edition). 2000.s:1891-1899

87- Happe S, Trenkwalder CM. In: Ebadi M, Pfeiffer RF, editors. Parkinson's disease. Chap:21. Boca Raton: CRC Press 2005. p. 217-27.

88- Wetter TC, Trenkwalder C, Gershanik O, Högl B. Polysomnographic measures in Parkinson's disease: a comparison between patients with and without REM sleep disturbances. Wien Klin Wochenschr 2001;113:249-53.

89- Homikewicz O. Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. Pharmacol Rev 1966;18:925-64.

90- Mandir AS, Lenz FA. Clinical pathophysiology in Parkinson's disease. In: Gildenberg PL, Tasker RR. Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. New York Mc-Graw Hill. 1998.p.1133-7.

91- Murat Emre, Parkinson Hastalığı-2010, Güneş Tıp Kitabevleri- sf:275-283.

92- Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. JAMA 2000;284:1931-1938.

93- Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. Cochrane Database Systemic Reviews 2003;2:CD003735.

94- Dietz V, Zijlstra W, Assaiante C, Trippel M, Berger W. Balance control in Parkinson's disease. Gait posture 1993;1:77-48.

95- Smiley-Oyen AL, Chenk HK, Latt LD, Redfern MS. Adaptation of vibration induced postural sway in individuals with Parkinson's disease. Gait and Posture 2002;16:188-97.

- 96- Vaugoyeau M, Viel S, Assaiante C, Amblard B, Azulay JP. Impaired vertical postural control and proprioceptive integration deficits in Parkinson's disease. *Neuroscience* 2007;146:852-63.
- 97- Reichert WH, Doolittle J, McDowell FH. Vestibular dysfunction in Parkinson's disease. *Neurology* 1982;32:1133-8.
- 98- White OB, Saint Cyr JA, Sharpe JA. Ocular motor deficits in Parkinson's disease. I. The horizontal vestibulo-ocular reflex and its regulation. *Brain* 1983;106:555-70.
- 99- White OB, Saint Cyr JA, Tomlinson RB, Sharpe JA. Ocular motor deficits in Parkinson's disease. III. Coordination of eye and head movements. *Brain* 1998;111:115-29.
- 100- Vaguyoegau M, Viel S, Assaiante C, Amblard B, Azulay JP. Impaired vertical postural control and proprioceptive integration deficits in Parkinson's disease. *Neuroscience* 2007;146:852-863.
- 101- Pastor MA, Day BL, Marsden CD. Vestibular induced postural responses in Parkinson's disease. *Brain* 1993;116:1177-90.
- 102- Pollak L, Prohorov T, Kushnir M, Rabey M. Vestibulocervical reflexes in Idiopathic Parkinson's Disease. *Clinical Neurophysiology* 2009;39:235-240.
- 103- Dietmar Basta, Ingo Todt, Arne Ernst. Characterization of age- related changes in vestibular evoked myogenic potentials. *Journal of Vestibular Research* 2007;17:93-98.
- 104- Kentaro Ochi, Toru Ohashi. Age related changes in the vestibular evoked myogenic potentials. *Otolaryngology* 2003;129:655-9.
- 105- Miriam S Welgampola, James G Colebatch. Characteristics and clinical applications of vestibular evoked myogenic potentials. *Neurology* 2005;64:1682-1688.
- 106- Crucian GP, Barret AM, Schwartz RI, Bowers D, Triggs WJ, Friedman W, Heilman KM. Cognitive and vestibulo proprioceptive components of spatial ability in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2000;38:757-767.
- 107- Carmine Vitale, Vincenzo Marcelli, Teresa Furia, Gabriella Santangelo, Autilia Cozzolino, Katia Longo, Roberto Allocca, Marianna Amboni, Elio Marciano, Paolo Barone. Vestibular Impairment and Adaptive Postural Imbalance in Parkinsonian Patients with Lateral Trunk Flexion. *Movement Disorders* 2011; 000:1-6.
- 108- M. I. Molina, C. Zapata, M. J. Palma, J. A. López-Escámez. Reference values for the vestibulo-ocular reflex response to the head shaking and the bithermal caloric tests. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006; 57: 34-40

109- Peterka RJ, Black FO, Schoenhoff MB. Age related changes in human vestibulo-ocular reflexes: sinusoidal rotation and caloric tests. J. Vestib Res. 1990-1991;1(1):49-59.

