



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALARINDA SUBJEKTİF UYKU
KALİTESİ VE SERUM GHRELİN SEVİYELERİYLE OLAN
İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. ALPER AZİZ HÜDAİ AYASLI

Prof. Dr. YILDIZ DEĞİRMENCİ
DÜZCE- 2021



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALARINDA SUBJEKTİF UYKU KALİTESİ
VE SERUM GHRELİN SEVİYELERİYLE OLAN İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. ALPER AZİZ HÜDAİ AYASLI

Prof. Dr. YILDIZ DEĞİRMENCİ
DÜZCE- 2021

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın konusunun belirlenmesinden yazımına kadar bütün aşamalarda destekleriyle hep yanımda olan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Yıldız DEĞİRMENCİ' ye,

Nöroloji uzmanlık eğitimimin yanı sıra hayatımaengin bilgi ve tecrübeleriyle katkılarından dolayı kliniğimizin saygıdeğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Yıldız DEĞİRMENCİ , Prof. Dr. Hulusi KEÇECİ ve Prof. Dr. Ayhan ÖZTÜRK 'e ,

Biyokimya danışmanlığında yardımcı olan ve değerli vakitlerini ayıran Dr. Öğr. Üyesi Fatih Davran ve Dr Ceyhan Hacıoğlu'na

Tez çalışmamda istatistik alanında destek ve danışmalık aldığım Doç. Dr. Mehmet Ali SUNGUR'a,

Tez çalışması için kontrol grubunu oluşturmamda yardımcı olan asistan ve teknisyen arkadaşlarıma,

Desteklerini esirgemeyen kayınpederim Mehmet HASANOĞLU ve kayınvalidem Cennet HASANOĞLU'na ,

Bu güne kadar sevgileri ve emekleriyle hep yanımda hissettiğim değerli babam Yılmaz AYASLI ve sevgili annem Selma AYASLI'ya ,

Hayatıma huzur veren ve hep yanımda duran biricik eşim Dr Sümeyye AYASLI ' ya

ve sevgili oğlum Mahir Yılmaz AYASLI ' ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tıpta uzmanlık tez çalışması 2020.04.03.1108 numaralı BAP projesi ile desteklenmiştir.



ÖZET

İDİOPATİK PARKINSON HASTALARINDA SUBJEKTİF UYKU KALİTESİ VE SERUM GHRELİN SEVİYELERİYLE OLAN İLİŞKİSİ

İdiopatik Parkinson hastalığı (İPH), substantia nigra pars compacta'daki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ile karakterize kronik, ilerleyici, nörodejeneratif bir hastalıktır. Uyku problemleri parkinson hastalarını etkileyen önemli non-motor semptomlardandır. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKI) uyku kalitesini değerlendirmek için kullanılan ölçeklerden biridir . Ghrelin, büyüme hormonu sekretuar resöptörünün endojen bir ligandı olan popüler ismiyle "açlık hormonu" olarak bilinen bir peptittir. Uygun yöntemle ve uygun zamanda ölçüldüğünde ghrelinin erken evre Parkinson hastalarında bir biyobelirteç olabileceği literatürde bildirilmiştir. Bu amaçla , çalışmamızda İdiopatik Parkinson Hastalarında subjektif uyku kalitesinin ve bunun serum ghrelin ile olan ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır . Parkinson ve Hareket Hastalıkları polikliniğimizce takipli 63 Parkinson hastası ve sosyodemografik olarak benzer dağılıma sahip 59 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastalarımızın %61,9 erkek , %38,1 i kadın olup yaş ortalaması 64,7 ydi. Hastalarımız Modifiye Hoehn ve Yahr Skalası (H&Y) ve Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) ile değerlendirildi . Hasta ve sağlıklı gönüllülerin PUKI ölçeği tesbit edildi , ELISA yöntemi kullanılarak serum açlık ghrelin seviyelerine bakıldı. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun PUKİ değerleri arasında anlamlı bir farklılık görüldü ($p = <0,001$) ve Parkinson hastalarında PUKI değerleri daha yüksek saptandı , bunun yanında hastaların PUKI değerleri ile BPHDÖ Nonmotor puanları arasında anlamlı ve orta derecede korele ($r = 0,517$) bir ilişki tesbit edildi . Serum açlık ghrelin seviyeleri ile BPHDÖ motor ,BPHDÖ non motor , H&Y ve PUKI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Daha fazla Parkinson hastasında açlık ghrelinin yanında postprandiyel değişik saatlerde ölçülen Ghrelinin seviyelerine bakılan ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler : İdiopatik Parkinson Hastalığı , H&Y, BPHDÖ, Açlık Serum Ghrelin Düzeyi , Pitsburg Uyku Kalite İndeksi

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN SUBJECTIVE SLEEP QUALITY AND SERUM GHRELIN LEVEL IN IDIOPATHIC PARKINSON PATIENTS

Idiopathic Parkinson's disease (IPD) is a chronic, progressive, neurodegenerative disease caused by the degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta. Sleeping problems are an important non-motor symptom affecting Parkinson's patients. The Pittsburgh Sleep Quality Index (indeksin orjinal ismi böyle geçiyor) (PSQI) is one of the scales used to evaluate sleep quality. Ghrelin is a peptide popularly known as the "hunger hormone", which is an endogenous ligand of the growth hormone secretory receptor. It has been reported that ghrelin could be a biomarker in early stage Parkinson's patients when measured with the appropriate method and time. For this reason, this study aimed to show subjective sleep quality in Idiopathic Parkinson's Patients and its relationship with serum ghrelin level. 63 patients with Parkinson's disease and 59 healthy volunteers with similar sociodemographic distribution were included in this study. 61.9% of our patients are male and 38.1% are female. The mean age was 64.7 years. Our patients were evaluated with Modified Hoehn and Yahr Scale (H&Y), and Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) . The values of the patients and healthy volunteers were determined according to the PSQI scale. Serum fasting ghrelin levels were measured using the ELISA method. In our study, there was a significant difference between the patients and control groups in terms of PSQI values ($p = <0.001$), and PSQI values were found to be higher in Parkinson's patients. In addition, a significant and moderately correlated ($r 0.517$) relationship was found between the PSQI values and the UPDRS non-motor scores of the patients. There was no statistically significant relationship between serum fasting ghrelin levels and UPDRS motor, UPDRS non-motor, H&Y and PSQI values. Additional studies examining the levels of ghrelin measured at different postprandial times in addition to fasting ghrelin in more Parkinson's patients are needed.

Keywords : Idiopathic Parkinson's Disease , H&Y, UPDRS , Fasting Serum Ghrelin Level , Pitsburg Sleep Quality Index

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

ÖZET

ABSTRACT

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

TABLolar DİZİNİ

1) GİRİŞ VE AMAÇ

2) GENEL BİLGİLER

2.1 İDİOPATİK PARKİNSON HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

2.1.2. Tarihçe

2.1.3. Epidemiyoloji

2.1.4. Etyoloji

2.1.5. İPH Nöropatolojisi

2.1.6. İPH’ de Klinik Semptomlar

2.1.7 İdiopatik Parkinson Hastalığı Tanısı

2.1.8 İdiopatik Parkinson Hastalığı Ayırıcı Tanısı

2.1.9 İdiopatik Parkinson Hastalığı Tedavisi

2.2 İDİOPATİK PARKİNSON HASTALIĞI VE UYKU BOZUKLUĞU

2.2.1 İnsomni ve Gündüz Uykululuk Hali

2.2.2 Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları

2.2.3 Sirkadiyen Bozukluklar

2.2.4 Uyku İle İlişkili Hareket Bozuklukları

2.2.5 Rem Uykusu Davranış Bozukluğu ve Diğer Parasomniler

2.2.6 Parkinson Hastalarında Uyku Bozukluğunun Değerlendirilmesi

2.2.7 Parkinson Hastalarında Uyku Bozukluklarının Tedavisi

2.3 İDİOPATİK PARKİNSON HASTALIĞI VE GHRELİN

2.3.1 Ghrelinin Nigrostriatal Sistemde Nöroprotektif Etkisi

2.3.2 Ghrelinin Non Motor Sisteme Etkileri

2.3.2.1 Ghrelinin ve Gastrointestinal sistem disfonksiyonu

2.3.2.2 Ghrelin ve Uyku Sağlığı

2.3.2.3 Ghrelin ve Duygu Durumu

2.3.3 Ghrelin ve İnsan Çalışmaları

3) MATERYAL METOD

3.1. Araştırmanın Tipi

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

3.4. Veri toplama araçları

3.4.1. Demografik Bilgi Formu

3.4.2. Parkinson Modifiye Hoehn ve Yahr (H&Y) Evrelemesi

3.4.3. Bileşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ)

3.4.4. Pitsburg Uyku Kalite İndeksi

3.4.5. Serum Ghrelini

3.5. İstatistiksel Analiz

4) BULGULAR

5) TARTIŞMA

6) SONUÇ

7) KAYNAKLAR

8) EKLER

Ek 1: Sosyo-Demografik Form-Hasta

Ek 2: Sosyo-Demografik Form-Sağlıklı

Ek 3: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Ek 4: Modifiye Hoehn Yahr Evrelemesi

Ek 5: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ) Non Motor ve Motor Bölümleri

Ek 6 : Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeği

Ek 7 : Ghrelin Kitinin Ticari Kullanım Formu



KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

İPH :	İdiopatik Parkinson Hastalığı
PH :	Parkinson Hastaları
MSA :	Multisistem Atrofi
HBS :	Huzursuz Bacaklar Sendromu
UPBHB :	Uykuda periyodik bacak hareketleri bozukluğu
PBH :	Periyodik bacak hareketleri
PSG :	Polisomnografi
VPSG :	Videopolisomnografi
RUDB :	REM uykusu davranış bozukluğu
MDS :	Uluslararası Hareket Bozukluğu Derneği
PDSS :	Parkinson Hastalığı Uyku Ölçeği
PUKI :	Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi
EPSS :	Epworth Uykululuk Ölçeği
GHS-R1a :	Büyüme hormonu sekretagog reseptörü 1a
SNc :	Substansia Nigra Pars Copmacta
DSM-5: Edition)	(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 Ailesel Parkinson Hastalarında PARK geni ve özelliklerine örnekler

Tablo 2 : Parkinson hastalarında görülen semptomlar

Tablo 3 : Hasta – Kontrol demografik özellikler

Tablo 4 : Hasta – Kontrol Grubunun serum ghrelin değerleri ve PUKİ değerleri korelasyonu

Tablo 5 : Hastaların Başlangıç Semptomu Oranları

Tablo 6 : Hastalığın semptomlarının Başlangıç Tarafı Oranları

Tablo 7: Hastalık semptomlarının başlangıç süresi - diğer değişkenlerin Korelasyonu

Tablo 9 : Hastalık semptomlarının başlangıç semptomuna ve başlangıç tarafına göre serum ghrelin ve PUKİ değişkenlerin karşılaştırılması

Tablo 10 : İPH arasında ve kontrol grubu arasında yandaş hastalığı olanların olmayanlara göre ghrelin ve PUKİ ile karşılaştırılması

Tablo 11 : İPH arasında UPDRS non motor ve motor puanları ile serum açlık ghrelin seviyesinin ve PUKİ değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 12: İPH arasında PUKİ ile serum açlık ghrelin seviyesinin karşılaştırılması

Tablo 13 : İPH olan hastalar arasında kullandıkları tedaviler ile o tedaviyi kullanmayanlar arasında serum ghrelin ve PUKİ karşılaştırılmasında

Tablo 14 : İPH arasında cihaz destek tedavisi kullananların kullanmayanlara göre serum ghrelin ve PUKİ değerleri

Tablo 15 : İPH arasında uyku ilacı kullananların kullanmayanlara göre ghrelin ve PUKİ karşılaştırılması

Tablo 16 : Parkinson hastalarında diğer hastalıkların PUKİ ve ghreline olan etkisi

Tablo 17 : Parkinson hastalarında antidepresan kullanımının PUKİ ve serum ghrelin olan etkisi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdiopatik Parkinson hastalığı (İPH), substantia nigra pars compacta'daki (SNpc) dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ve Lewy cisimciğinin yaygın varlığı ile karakterize kronik , ilerleyici , nörodejeneratif bir hastalıktır (1) . Dünya genelinde en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır. PH prevalansı 100.000 kişide yaklaşık 160 ve insidansı 100.000 kişide her yıl yaklaşık 20 vakadır (2)

Klinik olarak bradikinezi , statik tremor, rijidite ve postural instabilite gibi klasik motor semptomlar ile ve bunlardan on yıllar önce görülebilen non motor semptomlar ile karakterizedir. Uyku bozuklukları Parkinson hastalarında yaygın görülen bir non motor semptomdur ve motor bulgular görülmeden ortaya çıkabilir. Pitsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKI) sübjektif uyku kalitesini değerlendiren doğrulanmış ölçeklerden birisidir.

Ghrelın açlık hormonu olarak bilinmektedir. Gastrointestinal sistemde prokinetik etkiler gösteren orexigenic bir maddedir ve bunun yanında yüksek beyin fonksiyonlarını da etkileyebilmektedir. Ghrelın ile Parkinson Hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ilişki çok sayıda çalışmada ele alınmıştır (3). Ghrelın reseptörünün (GHS-R1a) farklı dopaminerjik yollar boyunca geniş çapta lokalize olduğu ve ghrelının dopamin metabolizmasında önemli rol oynadığı gösterildi (4). Striatumda dopamin salınımını desteklediğini ve Parkinson Hastalığında nigral dopaminerjik nöronlar üzerinde koruyucu etkileri olduğunu göstermektedir (3) Ghrelının uyku fizyolojisinde önemli rol aldığı da literatürde geçmektedir (5) .

Parkinson hastalığının tanısı kliniğe yansımış motor bulgulara göre konulmaktadır. Hastalık motor bulgular ortaya çıkmadan yıllar öncesinde başlamakta ve RUDB gibi bir takım motor bulgular premotor evrede görülebilmektedir.

Parkinson hastalığının tanısını destekleyecek veya premotor evre gibi hastalığın erken dönemlerinde klinisyene fikir verebilecek bir biyobelirteç henüz yoktur.

Bu bağlamda çalışmamızda İdiopatik Parkinson hastalarında sübjektif uyku kalitesi ve serum açlık ghrelın seviyeleri ile olan ilişkisine bakılmıştır. Hastaların motor ve non motor puanlarıyla PUKI ve serum ghrelın seviyeleri arasındaki ilişki gösterilmiştir. Çalışmamız bundan sonra yapılacak daha geniş çalışmalara zemin hazırlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İDİOPATİK PARKİNSON HASTALIĞI (İPH)

2.1.1. Tanım

İdiopatik Parkinson hastalığı (İPH), substantia nigra pars compacta'daki (SNpc) dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ve Lewy cisimciğinin yani bir hücre içi protein olan alfa sinükleinin (aSyn) anormal katlanmış halinin , yaygın varlığı ile karakterize kronik , ilerleyici , nörodejeneratif bir hastalıktır (1) . Dünya genelinde en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır. İleri yaş , aile öyküsü ,çeşitli kimyasal maddeler ve pestisit maruziyeti risk faktörü olarak sayılabilir. PH' nın ilk klinik semptomları, nigrostriatal dopaminerjik nöronların en az %60-%80' inin kaybından sonra ortaya çıkar. Bazal ganglionlardaki dopamin eksikliği , klasik Parkinson motor semptomlarına, yani bradikinezi, statik tremor, rijidite ve postural instabiliteye yol açar. PH ayrıca , motor semptomlardan on yıllar önce gelişebilen uyku bozuklukları , gastrointestinal sistem bozuklukları , otonomik bozukluklar , bilişsel bozukluklar , duygu durum bozuklukları gibi non motor semptomlarla da ilişkilidir (2) .

2.1.2. Tarihçe

Parkinson hastalığını ilk olarak 1817’ de Dr. James Parkinson , “An essay on the shaking palsy” isimli meşhur makalesinde sinsi başlangıçlı, ilerleyici , engellilik oluşturan bir hastalık olarak tarif etmiş ve istirahat tremorunu vurgulayarak ‘ shaking palsy ‘, titrek felç , olarak isimlendirmiştir (3) . Sonrasında Marshall Hall 1841 yılında hastalığı ‘Paralysis Agitans’ olarak adlandırmış , 1919’da substansiya nigra’da (SN) dopamin içeren hücrelerde kayıp olduğu anlaşılmış (Tretiakoff ve ark) ve en sonunda 1937 de Jean Marie Charcot , rijidite ve bradikineziyi hastalığın temel özellikleri olarak belirlemiş ve onu ilk taraf eden kişinin ismi ile , Parkinson Hastalığı olarak isimlendirmiştir (4) . 1967-69’da yıllarında yapılan çalışmalar neticesinde levodopanın klinik kullanıma girmesi sağlanmıştır (5-6) .

2.1.3. Epidemiyoloji

PH görülen en sık hareket bozukluğu ve ikinci en sık nörodejeneratif hastalıktır. Parkinson hastalığının prevalansı yaşla birlikte artmaktadır .Endüstrileşmiş ülkelerde prevalansın genel nüfusun %0.3'ü ve 60 yaşından büyük nüfusun yaklaşık %1'i olduğu tahmin edilmektedir (7) . Erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazla görülür ve tüm etnik kökenlerden insanlar etkilenebilir (8) . Bir çalışmada, Parkinson hastalığının yıllık insidansı 100.000'de yaklaşık 13 bulunmuştur (9) . Hastalık başlangıç yaşı ortalama 50-60 yaş aralığındadır ancak daha genç yaşlarda da başlayabilir. Tüm hastaların yaklaşık %5'inde hastalık 40 yaşından önce başlar ve 40 yaşından önce başlamışsa genç başlangıçlı PH , 20 yaş altında başlamışsa juvenil PH dan olarak isimlendirilir (10-11).

2.1.4. Etiyoloji

PH etiyolojisi multifaktöriyeldir ve hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülür. Yaş, PH için en büyük risk faktörüdür. Medyan başlangıç yaşı 60'tır ve sekizinci dekatta hastalık insidansı 93,1'e (100.000 kişi-yılda) yükselmektedir (12-13).

2.1.4.1. Parkinson Hastalığının Genetik Nedenleri

PH , genellikle idiyopatik bir hastalık olmasına rağmen %5-15 inde aile öyküsü bildirilmiş olup bunların yaklaşık %5'inde Mendelian kalıtımı vardır (14). Ayrıca, bir bireyin PH riski kısmen henüz tam olarak tanımlanmamış poligenik risk faktörlerine de bağlı olduğu düşünülmektedir . Potansiyel olarak PH'ye neden olduğu tespit edilen genlere, tanımlandıkları sıraya göre bir “PARK” adı verilir. Bugüne kadar 23 PARK geni PH ile ilişkilendirilmiştir. PARK genlerindeki mutasyonlar ya otozomal dominant (örn. SCNA, LRRK2 ve VPS32) ya da otozomal resesif kalıtım (örn., PRKN, PINK1 ve DJ-1) gösterir ve Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu genlerin bazılarının kalıtımı kesin olarak doğrulanmamıştır (PARK5, PARK11, PARK13, PARK18, PARK21 ve PARK23), diğerleri ise risk faktörleri olarak kabul edilir (PARK3, PARK10, PARK12, PARK16 ve PARK22) (15). Gaucher hastalığına neden olan β -glukoserebrosidazı kodlayan GBA1'deki mutasyonlar da PH için bir risk

faktörü olarak kabul edilmektedir (16) . Diğer genetik risk faktörleri , MHC sınıf II (HLA-DQB1) ve protein tau'yu kodlayan gen MAPT'yi , Mitokondrial maternal kalıtıma dair bazı genleri içerir (17) .

Tablo 1 Ailesel Parkinson Hastalarında PARK geni ve özelliklerine örnekler (18)

PARK	Gen	Kalıtım	Açıklama	Klinik Özellikler
PARK1 PARK4	SNCA	AD	α -synuclein	Klasik Parkinson demansı , otonomik işlev bozukluğu , hızlı progresyon , erken başlangıçlı
PARK2	PRKN	AR	parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase	Erken başlangıçlı Parkinson ,yavaş progresyon , genellikle distoni eşlik eder
PARK5	UCHL1	AD	ubiquitin C-terminal hydrolase L1	Klasik Parkinson , sadece bir aile, bulgular o zamandan beri tekrarlanmadı
PARK6	PINK1	AR	PTEN-induced putative kinase 1	Erken başlangıçlı Parkinson ,yavaş progresyon
PARK7	DJ-1	AR	Parkinsonism-associated deglycase	Erken başlangıçlı Parkinson ,yavaş progresyon
PARK8	LRRK2	AD	Leucine-rich repeat kinase 2	Daha az sıklıkta demans ve daha yavaş ilerleme ile klasik Parkinson bulguları
PARK9	ATP13A2	AR	Cation-transporting ATPase 13A2	Erken başlangıçlı demans, spastisite ve supranükleer felç ile birlikte atipik parkinsonizm (Kufor-Rakeb sendromu)
PARK11	GIGYF2	AD	GRB10 interacting GYF protein 2	Klasik Parkinson bulguları
PARK13	HTRA2	AR	HtrA serine peptidase 2	Klasik Parkinson bulguları
PARK14	PLA2G6	AR	Calcium-independent phospholipase A2 enzyme	Erken başlangıçlı atipik klinik bulgular (distonik parkinsonizm)
PARK15	FBX07	AR	F-box protein 7	Erken başlangıçlı atipik klinik bulgular (pallido-pyramidal syndrome)

2.1.4.2. Parkinson Hastalığının Çevresel Nedenleri

Literatürde ; erkek cinsiyet, kafa travması, ileri yaş , beyaz ırk, aile öyküsü , utangaçlık ve riskten kaçınma gibi kişisel özelliklerin PH ile ilişkisi gösterilmiştir (19).

1983 yılında, nörotoksin MPP nin ön ilacı olan , 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) enjekte edilen birkaç kişide tipik PH belirtileri gelişti (20). MPTP'nin nigral dejenerasyonun bir nedeni olarak tanımlanması, PH'nin çevresel bir toksinden kaynaklanabileceği fikrine yol açtı ve o zamandan beri bu amaçla pek çok çalışma yapıldı . Yapılan çalışmalarda erkeklerde profesyonel pestisit (Paraquat ,yapısal olarak MPP+'ya çok benzeyen bir herbisit, ve rotenon) maruziyeti ile geç başlangıçlı PH ile arasında anlamlı ilişki olduğu gösterildi (21). Zira ilaçlama , kuyu suyu içme , kırsal alanlarda yaşama , kaynak ve demir, bakır, kurşun, alüminyum ve çinko gibi ağır metal maruziyeti ile PH arasındaki ilişki araştırılmış ancak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Bunun yanında sigara ve kafein alımının hastalık riskini azalttığı düşünülmektedir, ancak daha ileri çalışmalar devam etmektedir(22).

2.1.5. İPH Nöropatolojisi

Parkinson hastalığında altta yatan patolojik bulgu, substantia nigra pars compacta'dan kaudat nükleusa ve putamen'e (striatum) uzanan dopaminerjik projeksiyonların hasar görmesidir. İntranöronal Lewy cisimcikleri ve Lewy nöritleri, hastalığın patolojik özellikleridir. Parkinson hastalığının klinik motor belirtileri, striatal dopaminin yaklaşık %80'i ve nigral nöronların yaklaşık %50'si kaybolduğunda belirgin hale gelir (23) . Bunun yanında Lewy cisimcikleri sadece bazal ganglionlarda görülmez; korteks, amigdala, lokus seruleus, vagal nükleus ve periferik otonom sinir sisteminde de gösterilmiştir (24 - 25) . Lewy cisimcikleri ve nöritlerinin bu geniş dağılımı non motor semptomların çoğundan sorumludur .

Nörodejenerasyon, çevresel ve genetik faktörlerin tetiği çekmesiyle , mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, eksitotoksisite, apoptoz ve inflamasyon ile ilişkilidir (26) . Ailesel Parkinson hastalarında α sinüklein, parkin ve ubiquitin C-terminal hidrolaz L1'i kodlayan genlerdeki mutasyonların keşfi, nörodejenerasyon sürecindeki son yolun ubiquitin-proteasome sistemindeki bozukluk olduğunu göstermiştir (27) .

Ubiquitin molekülleri, normalde bozulma sinyali olarak hasarlı proteinlere bağlanır ve Ubiquitin-protein konjugatları , proteazomlar tarafından parçalanır. Parkyn , ubiquitin bozunma için hedeflenen proteinlere bağlanmasını katalize eder. Ubiquitin C-terminal hidrolaz L1 bozulmuş proteinlerden salınan poliubiquitin zincirlerini ubiquitin monomerlerine ayrıştırılır.

Mutant α sinüklein proteinleri , yanlış katlanmaya ve kümelenmeye yatkındır ve ubiquitin-proteazom sistemi tarafından bozulmaya dirençlidir. Parkin ve ubiquitin C-terminal hidrolaz L1'deki mutasyonlar da normal protein degregasyonuna müdahale edemez hale getirir.

Lewy cisimcikleri, yıkılması gereken ancak parçalanamayan çeşitli proteinleri içerir (27) . Parkinson hastalığı olan hastaların substantia nigra pars compacta'sı , proteazomal bozulmaya dirençli , eksitotoksikasyona destek olan , yüksek miktarda oksitlenmiş ve nitratlanmış proteinleri barındırır .Bu proteinleri parçalamak için mitokondri normalin çok üzerine çalıştığı için , hücre bileşenlerine zarar verecek yüksek miktarda serbest radikal üretilmektedir. Böylece mitokondriyal hasar, kompleks 1 eksikliği, oksidatif stres , eksitotoksikite ve ubikuitin-proteazom sisteminin hatalı çalışmasının kombinasyonu nörodejenerasyona neden olur (28-29) .

2.1.6. İPH' de Klinik Semptomlar

PH'nin premotor veya prodromal fazı, hastalık tanısından 12-14 yıl önce başlayabilir (30). Hastalığın periferik otonom sinir sisteminde ve/veya olfaktor bulbusta başladığını , patolojinin daha sonra yayılarak alt beyin sapı yapılarını etkilediğini ve sonrasında substantia nigra'yı etkilediğini gösteren çok sayıda kanıt vardır (31). Bir çalışma, yıllar öncesinde hiposmi , tremor , denge sorunları, depresyon, kabızlık, yorgunluk ve üriner işlev bozukluğu olan hastaların, bu semptomları olmayanlara göre PH geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir (32).

Parkinson hastalığının üç motor kardinal bulgusu statik tremor , rijidite ve bradikinezidir. PH da görülen motor semptomlar genellikle asimetric olarak başlar, zamanla vücudun karşı tarafını da etkiler. Statik Tremor, istirahat veya posturu bozmayan pozisyonda görülen , 3-5 Hz frekansında olan ritmik salınımı ifade eder. Klasik olarak ' hap yuvarlama ' şeklinde tanımlanmıştır. Statik Tremor genellikle PH nın ilk motor semptomudur ve tüm PH ın yaklaşık %90'ında yaşamlarının bir döneminde tremor görülür (22). Bradikinezi, hareketin yavaşlamasıdır ve hareketin başlangıcında veya hareket sırasında görülebilir (33). Rijidite, bir ekstremitenin veya boynun pasif hareketle agonist-antagonist kasların birlikte aktive olmasıyla ortaya çıkan sertlik veya direnci ifade eder, PH spesifik rijiditesi 'dişli çark belirtisi' olarak da adlandırılır (34).

Postural instabilite , bazen temel özelliklerden birisi olarak kabul edilse de hastalığa spesifik değildir ve hastalığın erken döneminde, özellikle genç hastalarda genellikle yoktur. İlerleyen evrelerde düşmelere neden olabilir.

Hastalığın ileri evrelerinde , Yürürken donmalar ve distoniler gelişebilir . Distoni, genellikle ekstremitelerde , anormal postürlü, istemsiz, uzamış kas kontraksiyonunu ifade eder. Genellikle sabahın erken saatlerinde daha düşük dopamin seviyeleri ile birlikte ortaya çıkar. Ayak parmaklarında kıvrılma, ayak inversiyonu ve dorsifleksiyonu, alt ekstremitenin plantar fleksiyonu şeklinde görülür .Muhtemelen etkilenen bacağın krampına veya ağrısına da neden olur (35). Donma, etkili adım atma konusunda saniyeler süren epizodik bir yetersizlik olarak tanımlanmaktadır. En sık dönüş ve adım başlatma sırasında yaşanır, kapı gibi dar bir

yerden geçerken, stres ve dikkat dağınıklığı ile karşılaşıldığında da yaşanır (36) . Hastalar ayaklarının yere yapıştırılmış olduğunu hissederler.

Hastalık ilerledikçe motor ve non motor semptomların şiddeti de artar ve uzun süreli levodopa tedavisine bağlı ve komplikasyonlar başlar. Bu komplikasyonlar , yönetilmesi zor olan non motor fluktuasyonları , diskinezileri ve psikozu içerir.

Diskinezi ; ekstremiteler, baş ve gövdeyi etkileyebilecek anormal, istemsiz, koreiform hareketleri ifade eder. Ballizm, miyoklonus, distoni gibi hareket bozukluklarının bir kombinasyonu ile de ortaya çıkabilir (37). Pik doz diskinezi, off diskinezi veya difazik diskinezi olarak sınıflandırılabilir. Difazik diskinezi, levodopa alımından kısa bir süre sonra başlar, ardından parkinson semptomlarında ve diskineziye iyileşme olur ve sonrasında dopamin seviyeleri düştükçe diskinezi tekrar oluşur (22)

Hastalığın tanısı motor semptomlar dikkate alınarak konulsa da , tipik olarak motor semptomlardan yıllar önce görülebilen non motor semptomlar da görülür. Motor olmayan semptomlar erken PH'da yaygındır ama hastalık ilerledikçe ilerler ve yönetilmesi daha zor hale gelir. Non motor semptomlar depresyon, apati, dürtü kontrol bozuklukları, anksiyete, psikoz, halüsinasyonlar, duygu durum bozuklukları ve abuli gibi nöropsikiyatrik belirtiler , yürütücü işlev bozukluğu, hafıza kaybı ve demans gibi bilişsel semptomlar , ortostatik hipotansiyon, konstipasyon , urgency , üriner inkontinans, seksüel disfonksiyon, kardiyak refleks değişkenliği, gastrointestinal disfonksiyon ve terleme gibi disotonomik bulgular ve ; insomniya, somnolans, gündüz aşırı uyku, huzursuz bacak sendromu, uyku atakları, uykuda periyodik uzuv hareketleri ve REM uykusu davranış bozukluğu gibi uyku bozuklukları , ağrı, uyuşma, halsizlik ve olfaktor disfonksiyon gibi duyuşsal anormalliklerdir . Ortostatik hipotansiyon gibi otonomik semptomların tedavisi zor olabilir. PH'li hastaların %83'ünde tanıdan 20 yıl sonra demans oluşur (38). İdrar kaçırma ve kabızlık sıklıkla görülür .

Non motor semptomlar, engelliliğe ve düşük yaşam kalitesine önemli ölçüde katkıda bulunur ve bakım evlerine sıklıkla yatış sebebidir (39). Son yıllarda teröpatik tedavi için ideal bir dönem olduğundan PH'nin prodromal dönemine artan bir ilgi vardır. Potansiyel tedavileri araştıran birçok çalışma, erken PH hastalarını, yani tanıdan sonraki 2 yıl içinde olanları incelemiştir ancak bu aşamada bile, önemli dopaminerjik nöron kaybı meydana gelmektedir , bu nedenle, gelecekteki herhangi bir hastalık modifiye edici tedavi için hedeflenen optimal dönem prodromal evre olacaktır (44-45) .

Parkinson hastalarında görülen motor ve non motor semptomlar tablo 2 de özetlenmiştir (40) .

Tablo 2 : Parkinson hastalarında görülen semptomlar

MOTOR BULGU /SEMPATOM	NONMOTOR BULGU/SEMPATOM
Tremor	Hipomimi
Bradikinezi	Açıklanamayan ağrılar
Postural instabilite	Hiper salivasyon
Düşme	Anosmi
Ayak sürüyerek yürüme	Depresyon/ Anksiyete
Fleksiyon Postürü	Psikotik semptomlar
Diskinezi	Uyku sorunları
Rijidite	Halsizlik
Donma atakları	Otonomik Disfonksiyon
Mikrografi	Kognitif bozukluklar
Konuşma volümünde azalma	Kabızlık
	Disfaji
	Üriner İnkontinans
	Disartri ,

2.1.7 İdiopatik Parkinson Hastalığı Tanısı

PH tanısı klinik belirti ve semptomlara dayanarak konulur . Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemelerinde kayda değer bir bulgu yoktur (165). PH tanısı için genetik belirteçler araştırılmaktadır. Beyin omurilik sıvısında (BOS) beta-amiloid, tau ve alfa-sinüklein proteinlerinin seviyeleri ile ve serum ghrelin , melatonin , strülin seviyerleri ile çalışmalar yapılmıştır . Günlük pratikte kullanılan biyolojik bir ajan yoktur (165) .

PH'nin klinik tanısı, istirahat tremoru veya rijidite ile birlikte bradikinezinin varlığına dayanır. Erken evrede ilk semptomlar genellikle asimetric ortaya çıkar. Asimetric semptom başlangıcı ve levodopaya iyi yanıt, PH tanısı için destekleyicidir ayrıca alternatif tanının göstergesi olabilecek atipik semptomların (serebellar belirtiler, erken şiddetli otonomik disfonksiyon, supranükleer palsi veya kortikal duyu kaybı) yokluğu PH tanısını destekler (41).

PH nın klinikte iki alt tipi belirtilmiştir. Tremor dominant PH ve tremor non dominant PH. Tremor dominant PH tipinde hastalarda diğer motor semptomlar daha az görülür ve genel olarak dopamin replasman tedavisine daha iyi yanıt verir. Tremor non dominant PH' tipinde ise ,akinetik-rijit sendrom, postural instabilite ve non motor semptomlar daha sık görülür .Bu iki alt tipin seyri ve prognozu farklıdır ve farklı patogeneze ve etiyolojilere sahip olduğu öne sürülmüştür (42).

PH tanısı için , Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri bildirilmiştir (43) . Buna göre ;

1- Parkinson Hastalığı için dahil olma kriterleri ;

* Bradikinezi (olmazsa olmaz) ve aşağıdakilerden en az birinin bulunması

- * 4-6 Hz istirahat tremoru
- * Rijidite
- * Postural insitabilite (Primer olarak görsel, vestibuler, serebellar veya proprioseptif fonksiyon bozukluğunun neden olmadığı)

2- Parkinson hastalığı için dışlama kriterleri ;

PH ayırıcı tanısı yapılarak , parkinsonizme yol açabilecek farklı bir neden saptanması İPH tanısı için dışlanma sebebidir.Dışlama kriterleri şu şekilde belirtilmiştir.

- * Hastanın anamnezinde Parkinsonizmi açıklayacak İnme öyküsü ,
- * Hastanın anamnezinde Parkinsonizmi açıklayacak kafa travması öyküsü ,
- * Hastanın anamnezinde Parkinsonizmi açıklayacak ensefalit öyküsü
- * Okülojirik kriz
- * Supranükleer bakış paralizileri
- * Serebellar bulgular
- * Erken ve şiddetli otonomik yetmezlik
- * Erken ve şiddetli demans
- * Yüksek doz levodopaya kötü yanıt
- * Semptomların başlangıcında nöroleptik kullanımı
- * Spontan remisyon
- * Babinski bulgusu
- * Bilgisayarlı tomografide tümör veya kommunikan hidrosefalinin varlığı

3- Parkinson hastalığı için destekleyici kriterler

Aşağıdakilerden en az üçünün bulunması

- * Unilateral başlangıç
- * Progresif seyirli olması
- * Hastalığın başladığı tarafta bulguların asimetrik olarak daha belirgin devam etmesi
- * L-DOPA'ya çok iyi (%70-100) yanıt olması

- * En az 5 sene veya daha fazla L-DOPA' ya yanıtın devam etmesi
- * L-DOPA' ya bağlı diskinezilerin olması
- * Klinik seyrin 10 yıl ya da daha fazla devam etmesi
- * İstirahat tremorunun varlığı

Tanı, klinik bulgular ve norolojik muayene ile konulduğu için özellikle hastalığın erken dönemlerinde diğer Parkinsonizm sebeplerinden ayırmakta zorluk olabilmekte ve yanlış tanı konulabilmektedir. Bu nedenle PH'nın ayırıcı tanısı özenle yapılmalıdır.

2.1.8 İdiopatik Parkinson Hastalığı Ayırıcı Tanısı

İdiopatik Parkinson Hastalığı ayırıcı tanısını şu şekilde özetlemek mümkündür (46) ;

- İlaç kullanımına bağlı parkinsonizm (ör: Antipiskotikler , antiemetikler)
- Postenfeksiyöz parkinsonizm (ör : Batı Nil virüsü gibi) ,
- Toksik ajanlara maruziyet sonrası gelişen parkinsonizm (ör CO ve MPTP gibi)
- Vasküler Parkinsonizm (ör : Strok , Binswanger)
- Yapısal durumlara bağlı gelişen Parkinsonizm (Hidrocefali , kitle gibi)
- Atipik Parkinsonizme neden olan hastalıklar (Multisistem atrofi , Progresif Supranukleer Palsi , Kortikobazal dejenerasyon , Lewy cisimcikli Demans gibi)
- Diğer Nörodejeneratif Hastalıklar (Alzheimer Hastalığı , Spinosaerabellar ataksiler , ALS – kompleks sendromları , hemiparkinsonizm hemiatrofi sendromu gibi)

2.1.9 İdiopatik Parkinson Hastalığı Tedavisi

2.1.9.1 Medikal Tedavi

Günümüzde Parkinson Hastalığı tedavisinde kullanılan ajanlar , hastalığın motor ve non motor semptomlarının semptomatik rahatlamasını sağlamak ve motor dalgalanmaları ve diskineziyi yönetmek amacıyla kullanılmaktadır . Hastalığı tedavi eden küratif tedavi bulunmamaktadır.

a. Motor Semptomların Semptomatik Tedavisi

Parkinson hastalığının motor semptomlarının semptomatik tedavisinde levodopa , dopamin agonistleri , Antikolinerjikler , Amantadin , MAO-B inhibitörleri , katekol-O-metiltransferaz inhibitörleri (KOMT) , Amantadin kullanılmaktadır (34) .

Tremorun ana semptom olduğu genç hastalarda antikolinerjikler (trihexsilfenidil, benztropin, biperiden) kullanılabilir. Antikolinerjiklerin ağız kuruluğu ,kabızlık, idrar retansiyonu, akomodasyon bozukluğu , bellek bozukluğu, disfori ve halüsinasyon gibi pek çok yan etkisi yaşlı hastalarda kullanımını sınırlar. Tremor harici diğer semptomlarda antikolinerjiklerin etkinliği sınırlıdır (52).

Aslında bir antiviral olan amantadin , N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerine antagonistik etki gösterir ve dopamin geri alınımını bloke ederek dopamin reseptörlerini uyarır . Amantadinin antiparkinson etkisi zayıftır. Bazen başlangıç tedavisi olarak kullanılsa da sıklıkla levodopa kullanan hastalara ek tedavi olarak ve ileri evrelerde levadopaya bağlı gelişen diskinezilerin tedavisinde kullanılır (34) .

MAO-B (Mono-Amino-Oksidaz-B) inhibitörleri ; levodopanın yıkımını önleyerek etkinliğini artırır. Erken evrede kullanımı levodopa ihtiyacını 6 ay ile 1 yıl arasında geciktirir ve genelde levodopa ile kombine kullanılır . Ülkemizde rasajilin formu bulunmaktadır (48).

Erken evre Parkinson hastalığının daha kesin tedavisi ya bir dopamin agonistidir ya da levodopadır. DA leri ; Ergo türevi (Bromokriptin, pergolid, lisurid, kabergolin) , Nonergo türevi DA (Piripetil, pramipeksol, ropinirol, apomorfine, rotigotin) olarak sınıflandırılır . DA monoterapisi , nadiren diskineziye neden olduğundan , erken evre Parkinson hastalığının tedavisi genellikle dopamin agonistleri ile başlar. Başlangıç ilaç olarak genç hastalarda DA tercih edilirken yaşlı hastalarda ise artan yan etki profili göz önüne alındığında, levodopa tercih edilir (34)

Dopamin Agonistlerinin (DA) levodopadan daha az antiparkinson etkinliği vardır ancak DA monoterapisi genellikle ilk birkaç yıl parkinsonizmi kontrol etmek için yeterlidir. DA lerin etkinliği konusunda doğrudan karşılaştırma yapılmamıştır. Farklı potenslere rağmen, bu ilaçlar benzer etkinliğe sahiptir ve yan etki profilinde de çok az farklılık vardır. DA lerin sık görülen yan etkileri ; mide bulantısı, hipotansiyon, bacak ödemi, canlı rüyalar, özellikle bilişsel disfonksiyonu olan yaşlı popülasyonda halüsinasyonlar , somnolans ve ani uyku ataklarıdır (53) . Bir dopamin agonisti tolere edilmiyorsa, advers olaylara duyarlılıkta bireysel farklılıklar olabileceğinden bir diğeri denenmelidir (53) . Domperidon , kan beyin bariyerini geçmeyen bir dopamin antagonistidir ve parkinsonizmi kötüleştirmede için bulantı kusmada yardımcı olur.

Levodopa , bilinen en güçlü ve hastalık seyri boyunca tedavinin merkezinde olan antiparkinson ilaçtır . DA tedavisi başlanılan hastaların çoğu, 5 yıl içinde levodopa eklenmesine ihtiyaç duymaktadır . Levodopanın etkinliğini artırmak için ,

periferik dopa-dekarboksilaz enzim inhibitörleri olan karbidopa veya benserazid ile kombine edilen preparatlar vardır . Levodopanın yan etkileri , DA nin yan etkilerine benzemekle birlikte uyku hali , halüsinasyonlar ve bacak ödemi daha az görülür . Fazladan karbidopa veya domperidon eklemek, levodopa kaynaklı mide bulantısını azaltabilir (54) .

Uzun süreli levodopa tedavisinde zamanla tedavinin etkinliğinde dalgalanmalar yaşanabilir. Hastalar başlangıçta , ilacın etkisinin azaldığını hisseder ve ‘ wearing off ’ veya doz sonu kötüleşmesi olarak adlandırılan bu durumun gelişeceğini tahmin edebilir. Hastalık ilerledikçe ‘ on off fenomeni ’ olarak adlandırılan , tahmin edilemeyen , hareket ve hareketsizlik arasında ani geçişlerin olduğu durumlar görülebilir . Levodopa alan hastaların yaklaşık yarısında 5 yıl içinde bu motor dalgalanmaları gelişir . Genç başlangıçlı Parkinson hastalığında bu dalgalanmaların prevalansı daha da yüksektir (55-56) .

Diskinezi , uzun süreli levodopa tedavisinde ortaya çıkan komplikasyonlardan birdir ve birkaç tipte görülür . Pik doz kore , diskinezinin en yaygın şeklidir. Difazik diskinezi , hastanın levodopa aldığı saatin başında ve sonunda görülen diskineziyi ifade eder. Komplikasyonlardan biri de distonidir ve tek başına veya kore ile birlikte ortaya çıkabilir. Levodopa etkisinin sonunda ağrılı distoni gelişebilir ve off period distoni olarak adlandırılır (57). Levodopa dozunun azaltılmasıyla diskinezi azaltılabilir, ancak bu seferde parkinsonizm semptomları artar . Bu kısır döngü bir dopamin agonisti veya Amantadin eklenmesiyle aşılabılır .

Levodopanın 90-120 dakika olan kısa yarılanma ömrü motor dalgalanmalarının başlıca nedenidir. Bu dalgalanmalar , ilaçların emilimini artırılarak , zamanlaması değiştirilerek ve etkisi uzatılarak önlenmeye çalışılır . Yüksek proteinli bir öğün, levodopa emilimini azalttığı için protein alımının birkaç öğünde olacak şekilde yayılması motor dalgalanmaların azaltılmasına yardımcı olabilir. Levodopanın etkinliğinin uzatılması, levodopanın kontrollü salımlı formları ile sağlanabilir . Entakapon veya tolkapon gibi katekol-O-metiltransferaz inhibitörleri, dolaşımdaki levodopanın yarı ömrünü uzatarak doz sonu kötüleşmesini hafifletir. Dopamin agonistlerinin , levodopanın etkinliğini artırdığı bilinmektedir (58-59) .

Motor fluktuasyonların ve diskinezilerin yönetilmesinin mümkün olmadığı durumlarda cihaz destekli tedaviler gündeme gelmelidir. (60)

b. Non Motor Semptomların Semptomatik Tedavisi

Parkinson hastalığında görülen non motor semptomlar ; otonomik disfonksiyon , uyku bozuklukları , bilişsel bozukluklar ve psikiyatrik bozukluklardır.

Otonomik disfonksiyon semptomları ortostatik hipotansiyon, kabızlık, üriner ve cinsel disfonksiyondur . Ortostatik hipotansiyonun yönetimi ; antiparkinson ilaç dozunun azaltılması, tuz ve sıvı alımının artırılmasını içerir farmokoterapi olarak fludrokortizon veya midodrin kullanılabilir . Parkinson hastalarında kabızlık yaşayan hastalara , su ve lif alımının artırılması , Psyllium gibi lif takviyelerinin eklenmesi

tavsiye edilir , semptomlar ileri düzeydeyse dışkı yumuşatıcılar ve lavman önerilir. Urgency, acil idrara çıkma hissidir , kabızlığı kötüleştirebilmesi göz önüne alınarak oksibutin ve tolterodin gibi periferik antikolinergik ilaçlar veya hipotansiyonu derinleştirebilmesi dikkate alınarak prazosin ve terazosin gibi α adrenerjik bloke edici ajanlar ile tedavi edilebilir. Erkeklerde erektil disfonksiyon varlığında sildenafil kullanılır , ancak yakın kan basıncı takibi gereklidir (61).

Parkinson hastalarında depresyon tedavisinde , bir ilacın diğerinden daha üstün olduğunu gösteren kanıt olmasada genelde ilk olarak SSRI lar tercih edilir . Trisiklik antidepresanlar ortostatik hipotansiyonu şiddetlendirebilir hipotansif seyreden hastalarda kan basıncını yükselttiği için bir SNRI olan venlafaksin tercih edilebilir (62).

Parkinson hastalarında görülen uyku bozuklukları arasında gündüz uykuluk hali , gündüz uyku atakları , gece katılığı ve bradikineziye bağlı gece uyanmaları , REM uykusu davranış bozukluğu, huzursuz bacaklar ve periyodik uzuv hareketleri bulunur. Gündüz somnolans ve uyku atakları dopamin agonistlerinin yan etkisi olabilir hastalar buna göre sorgulanmalıdır , böyle hastalarda ilaç düzenlenmesi , ihtiyaç olursa stimulan eklenmesi etkili olabilir . Bradikinezi ve rijiditeye bağlı gece uyanmalarını ve huzursuz bacaklar sendromunu , yatmadan önce bir doz uzun etkili levodopa veya entakapon ilavesi rahatlatılabilir . Düşük doz klonazepam , REM uykusu davranış bozukluğunun tedavisinde çok etkilidir (63-64) .

Parkinson hastalarında psikoz nadir görülür ve çoğunlukla ilaca bağlı olduğu düşünülmektedir. Dopamin agonistlerinin halüsinasyonlara neden olma olasılığı levodopadan daha fazladır. Psikoz tedavisinde ilk adım, dopamin agonistlerini veya antikolinergikleri kesmek ve mümkün olan en düşük levodopa dozunu kullanmaktır. Bazen atipik antipsikotiklerin eklenmesi gerekebilir. Klozapin, Parkinson hastalığı olan hastalarda etkinliği kanıtlanmış tek nöroleptiktir. Bununla birlikte, agranülositoz riski nedeniyle, en az iki haftada bir tam kan sayımı gerektirdiği için kullanımı kısıtlanabilir . Ketiapin, agranülositoz olmaması ve risperidon ve olanzapine göre daha az ekstrapiramidal yan etki göstermesi nedeniyle , Parkinson hastalarında en sık kullanılan atipik nöroleptik haline gelmiştir (65-66).

Parkinson hastalığında demans ve psikozun kolinesteraz inhibitörleri ile tedavi edilebileceğini gösterilmiştir. Şu anda, bir kolinesteraz inhibitörünün diğerine üstün olduğunu gösterilmemiştir (67) .

c. Hastalığın İlerlemesini Yavaşlatmaya Yönelik Kullanılan Potansiyel Ajanlar

E vitamini, selegilin , koenzim Q10 ve Glutasyon hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için potansiyel nöroprotektif ajanlar olarak incelenmiştir. Erken evre

Parkinson hastalığı olan hastalarda yapılan büyük bir çalışmada E vitamininin etkisi gösterilemedi (47) . Selegilinin , levodopa tedavisinin başlatılmasını geciktirdiği gösterilmiş olsa da nöroprotektif etkisi kanıtlanmamıştır (48) . Yüksek doz koenzim Q10'un erken evre Parkinson hastalarında semptomların ilerlemesini yavaşlatabileceği ancak bu sonuçların daha uzun takipli daha büyük çalışmalarda doğrulanması gerektiğini vurgulanmıştır (49) . Glutasyon için yapılan kontrollü çalışmalarda semptomatik rahatlama ve nöroproteksiyonda etkinliği gösterilemedi.

Erken evre Parkinson hastalarında dopamin agonistleri ile levodopa arasında yapılan ve dopaminergik sistemin fonksiyonel görüntülemesini kullanan bir çalışmada dopamin agonistleri başlanan hastalarda levodopa alanlara kıyasla daha yavaş nigrostriatal nöronal kayıp oranı gösterilmiştir. Ancak bu görüntüleme bulgularının yorumlanması tartışmalıdır ve henüz dopamin agonistleri hakkında nöroproteksiyon kanıtlanmamıştır (50)

Nörotrofik faktörlerin Parkinson hastalığında potansiyel semptomatik ve nöroprotektif ajanlar olduğu öne sürülmüştür. Parkinson hastalığı olan 5 hastada doğrudan kateter aracılığı ile putamenlerine GDNF (Glial cell derived neurotrophic factor) infüzyonu yapılmış ve infüzyondan 1 yıl sonra, motor skorlarında ve günlük yaşam aktivitelerinde iyileşmeler kaydedilmiştir (51) . Ancak nörotrofik ajanlar için Parkinson Hastalığının hücresel düzeyde ilerlemesini yavaşlatan kesinleşmiş bir kanıt mevcut değildir.

2.1.9.2 Cihaz Destek Tedavi ve Cerrahi Tedavi

Tarihte Parkinson Hastalığının cerrahi tedavisinde talamotomi , pallidotomi kullanılmış ancak ciddi yan etkilerinden dolayı terk edilmiştir. Bununla birlikte, uzun süreli ilaç tedavisi ile motor dalgalanmalar , diskineziler cerrahi tedavinin yeniden canlanmasına yol açmıştır. İki taraflı kullanımı olmasa da tek taraflı pallidotomi , kontralateral tremor ve diskineziyi düzeltir (68) .

a. Derin Beyin Stimülasyonu

Derin beyin stimülasyonu (DBS) , elektrotun etrafındaki nöronal aktiviteyi azaltarak ablatif cerrahiye taklit eder ve geri dönüşü mümkün olan bir tedavi seçeneğidir. Ayrıca, yüksek frekanslı stimülasyonun neden olduğu fonksiyonel lezyon , elektrot konfigürasyonu, stimülasyon yoğunluğu ve frekansının değiştirilmesiyle ayarlanabilir . Bu nedenle, iki taraflı derin beyin stimülasyonu günümüzde seçilmiş ve klinik olarak uygun olduğu kanaatine varılmış hastalarda tercih edilen tedavi yöntemlerindendir (69-70) .

Parkinson hastalarında Globus pallidus internus (GPİ) ve subtalamik çekirdek (STN) DBS ile uyarılmaktadır ve en uygun hedef seçimi, seçilmiş hastalarda, hastaların uygun klinik değerlendirmesi sonucu multidisipliner olarak belirlenir (71-72-73)

b. Levodopa / Karbidopa İntestinal Jel İnfüzyon Tedavisi (LKİJ)

PH'larında hastalık ilerledikçe levodopaya yanıtın azalması , öngörülemeyen motor dalgalanmalar ve diskinezi gelişmesi , bağırsak absorpsiyonunun ve mide motilitesinin azalması gibi problemleri aşma stratejilerinden biri de cihaz destekli tedavilerden biri olan ve daha kararlı Levodopa konsantrasyonu sağlayan levodopanin / karbidopanin sürekli infüzyonudur (74). Seçilmiş hastalarda uygulanan bu yöntemde, ilacı barındıran bir kasete transabdominal tüp takılır ve ilaç bir infüzyon pompasıyla , gastrostomi (PEG) tüpü veya jejunostomi tüpü (PEJ) yoluyla iletilir .

Ciddi karaciğer böbrek hastalıkları , kardiyolojik komorbiditeler , bilişsel ve psikiyatrik bozukluklar ve ortostatik hipotansiyon LCIJ için kontrendikasyon oluşturur . LCIJ tedavisiyle deri lezyonları , bulantı , kusma , sedasyon, ortostatik hipotansiyon, dopamin disregülasyon sendromu gibi yan etkiler görülebilir (75)

c. Sürekli Subkutan Apomorfın İnfüzyonu (SSAİ)

Bir diğer cihaz destekli tedavi yöntemi olan SSAİ, DBS ve LCIJ e göre daha kolay uygulanabilen bir yöntemdir. SSAİ uygulamadan önce hastalarda uygun doz ve doğru yanıt için apomorfın testi yapılmalıdır. SSAİ 'yi uygulamak için bir subkutan kateter ve bir pompa cihazı gereklidir. Nöropsikiyatrik semptomlar , demans ve ciddi bifazik diskineziler SSAİ için kontrendike durumlardır. Genellikle iyi tolere edilen bir tedavi olmasına rağmen , mide bulantısı, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, postural hipotansiyon, konfüzyon, dürtü kontrol bozuklukları görülebilen yan etkileridir (76-77).

2.2 İPH VE UYKU BOZUKLUĞU

Uyku ve uyanıklık , birden fazla beyin bölgesinin ve nörotransmitterlerin oldukça kompleks ve senkron çalışmasına bağlı oluşur. Bu bölgelerin ve nörotransmitterlerin birçoğunun Parkinson Hastalarında da etkilendiği gösterilmiştir

(78) . PH nın %98'inin , hastalıklarının başlangıcından beri gündüz uyanıklık bozukluğu veya bir uyku bozukluğu yaşadığı gösterilmiştir (79) . İPH ve uyku bozuklukları arasındaki bu yakın ilişki , ilgili beyin bölgelerinin veya nörotransmitterlerin etkilenmesinin yanında ; İPH için kullanılan ve uyku ve uyanıklığın düzenlenmesini etkilediği bilinen dopaminerjik ilaçlara , nokturnak akinezi gibi İPH' na bağlı semptomlara , İPH nın motor ve non motor semptomları için kullanılan medikal ajanlara , İPH ' na eşlik eden diğer komorbidit durumlara , hastaların yaşam tarzına ve bazı genetik faktörlere de bağlıdır (80) .

PH nda uykunun hem makro yapısı , uykunun parçalanması veya yüzeysel uykuda nispi artış olması gibi , hem de mikroyapısı , uyku evrelerinin bütünlüğünün bozulması veya REM uykusu sırasında yetersiz kas atonisi olması gibi , bozulur (81) .

PH da , Uluslararası uyku bozuklukları sınıflandırmasında (ICSD-3) (82) özetlendiği gibi , neredeyse bütün uyku bozuklukları görülür . İPH nda görülen uyku bozuklukları ; İmsomni , gündüz uyuklama bozuklukları , uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, sirkadiyen bozukluklar , uyku ile ilgili hareket bozuklukları ve parasomnilerdir .

2.2.1 İnsomni ve Gündüz Uykululuk Hali

İnsomni (uykusuzluk) ; uykuya dalmada veya uykuyu sürdürmede zorluk yaşama , erken saatte uyanıp tekrar uyuyamama şeklinde tanımlanmaktadır. Uykusuzluğun hastalık olarak kabul edilebilmesi için mutlaka , gündüz uykululuk hali , işte veya araba kullanırken kaza yapma eğilimi gibi gündüz belirtilerinin bulunması ve bu durumun en az bir ay sürmesi gereklidir. İnsomni tanısı subjektif yakınmalara göre konulur (83) . Genel nüfusta tanı kriterlerini karşılayan insomni insidansı %9.8'dir , yaşlanmayla artış gösterir ve ileri yaşlarda %25 e kadar çıkar (84) . Parkinson hastalarında sıklık ; normal popülasyona göre daha fazladır ve kadın cinsiyeti , depresyon ölçeğinde yüksek puan alma , dopamin agonisti kullanma , hastalığın süresi , hastalığın evresinde artma , motor fluktuasyon ve diskinezi gibi motor komplikasyonların olması , yüksek dozda antiparkinson ilacı kullanma , otonomik disfonksiyon ve halüsinasyon görme ile koreledir (85-86-87). İPH nda yatakta dönme güçlüğüne neden rijidite ve bradikineziye bağlı uykunun kesintiye uğraması da sık görülür (88). Gündüz uykululuk halinin veya uyuklamaların ise PH ' nda arttığı ve İPH nin erken nonmotor semptomlarından biri olabileceği belirtilmiştir , bunun yanında dopamin agonistlerinin kullanımı istenmeyen uyku atakları ve gündüz uykululuk hali ile yakın ilişkilidir (89-90) .

2.2.2 Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları

PH larının %50'sinde klinik veya subklinik uyku solunum bozukluklarının bulunduğunu ve Parkinson hastalığı olmayanlara göre CPAP tedavisine dirençli olduğu literatürde gösterilmiştir . PH 'de obstrüktif uyku apne sendromunu şiddetinin , Parkinson hastalarında görülen bradikinezi şiddetiyle ilişkisi gösterilmiştir . PH nda , uyku apne tanısı olmasa bile , ağır horlama ile gündüz uykululuğu arasında anlamlı bir ilişki bildirilmiştir (91-92). OSAS tanısı olan Parkinson hastaları olmayanlara göre bilişsel tarama ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük yanıt almıştır (93). Bu bilinenlerin yanında , PH' nda uykululuk, kognitif bozukluk, noktüri ve horlama gibi semptomların AHI ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (94) . Bu gözlemler, uyku apnesinin PH nda uyku halinin bir nedeni olup olmadığı ve ne zaman klinik olarak anlamlı olduğu hakkında sorulara yol açmaktadır . Uyku apnesi olan PH , olası uzun vadeli olumsuz kardiyovasküler sonuçlar nedeniyle genel bir kural olarak tedavi edilmelidir ve takip edilmelidir ancak tedavi edilmiş ve edilmemiş uyku ile ilişkili solunum bozukluğu olan Parkinson hastalarında kardiyovasküler sonuçları araştıran uzun vadeli karşılaştırmalı takip çalışmaları eksiktir (95).

2.2.3 Sirkadiyen Bozukluklar

Uyku ve uyanıklığın düzenlenmesi, çoğu PH'nda bozulan , pek çok beyin alanını ve birden fazla nörotransmitterleri içeren oldukça karmaşık ve entegre bir işlevdir. Örneğin dopamin sirkadiyen sistemde kilit bir rol oynar, ancak metabolizması da , aktivitesi de sirkadiyen saatten güçlü bir şekilde etkilenir . Bu patofizyolojik arka planda, PH hastalarında uyku ve uyanıklık bozukluklarının hemen hemen her yerde bulunması şaşırtıcı değildir. Ayrıca, Parkinson hastalığında sirkadiyen fonksiyonun bozulması sadece uyku-uyanıklık döngüleri için değil, aynı zamanda Parkinson hastalarında motor, otonomik, bilişsel ve psikiyatrik semptomlar için de önemlidir. İlginç bir şekilde, sirkadiyen sistemin bazı bileşenleri PH'nda korunmuştur . Tek taraflı 6-hidroksi-dopamin lezyonu ile elde edilen bir sıçan İPH modelinde, motor aktivitenin sirkadiyen fonksiyondan etkilenmediği gösterilmiştir (96) . Yine sirkadiyen sistemdeki sıcaklık değişim ritmi MSA da bozulsa da PH 'nda korunur (97) .

Motor aktivite paterni ve sıcaklığın korunmuş sirkadiyen dağılımına ilişkin bu bilinenlere rağmen , klinik bazda sirkadiyen rahatsızlıklar Parkinson hastalarında sık görülür . PH'nda sirkadiyen melatonin salgılama ritminin etkilendiği ve melatonin salgılanma amplitüdünün azaldığı gösterilmiştir (98) bundan parlak ışığa yetersiz maruziyet ve dopaminerjik ilaçlarla tedavi suçlanmıştır . Ayrıca, kumar, kompulsif alışveriş, tıknırcasına yemek yeme, kompulsif cinsel davranış gibi dürtü kontrol bozukluklarının esas olarak gece saatlerinde meydana gelmesi , bunların sirkadiyen bozulmaya eşlik ettiğini veya sirkadiyen ritmin bozulmasına katkıda bulunduğunu

düşündürebilir. Gece yarısından sonra görülen uykusuzluluğun ve gündüz uykuşuluğun artması gündüz ve gece ritminin tersine çevrilmesine yol açabilir (99) .

2.2.4 Uyku İle İlişili Hareket Bozuklukları

Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları arasında, Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS) ve Uykuda periyodik bacak hareketleri bozukluğu (UPBHB) Parkinson hastalarında araştırılmıştır . Literatürde, PH ‘ nda HBS sıklığı farklı oranlarda bildirilmiştir (% 0 - %52,3) (100) . Bu farklılığın sebebi , PH ‘ nda görülen erken sabah distonisi, akatizi , ağırlı nöropati, gece hipokinezisi, bifazik diskinezi ve gece bacak krampları gibi semptomların HBS semptomları ile karışabilmesidir. İlginç bir şekilde HBS nun şiddetlenmesi PH ‘nda nadiren görülür. Bunun muhtemel sebebi , HBS (dopamin disfonksiyonu) ve İPH (dopamin eksikliği) nın altında yatan patofizyolojik sebeplerin farklılığıdır . PH ‘ nda görülen HBS semptomlarını dopaminerjik tedaviye bağlayan bulgular da mevcuttur (101) . Bu veriler, potansiyel taklitleri dışlamak için PH nda HBS'den şüphelenildiğinde semptomların doğru bir şekilde değerlendirilmesi vurgulamaktadır.

Cochen De Cock ve arkadaşları PH'da önerilen immobilizasyon testini (SIT) değerlendirmişler ve PH nda HBS tanısı koymada oldukça faydalı olduğunu bildirmişlerdir. İndeks, primer HBS'li hastalarda kontrollere kıyasla arttı, ancak HBS olan ve olmayan PH arasında farklılık göstermedi (102) .

2.2.5 Rem Uykusu Davranış Bozukluğu ve Diğer Parasomniler

RUDB için tanı kriterleri şu şekilde özetlenmiştir ;

- * Uyku ile ilişkili tekrarlayan anormal vokalizasyonun ve/veya kompleks motor davranışların olması
- * Bu davranışların REM uykusu sırasında meydana geldiği PSG (Polisomnografi) ile belgelenmesi veya bu davranışların REM uykusu sırasında meydana geldiğini düşündüren anamnezin alınması ,
- * PSG de REM uykusunda atoni olmadığının gösterilmesi,
- * PH ' larında sık görülen ve RUDB’ nu taklit eden diğer uyku bozukluklarının (örneğin UPBHB, uyku apnesi), dışlanması gerekir (82) .

RUDB, PH’nın %47'sinde görülür (103) ve RUDB , Parkinson Hastalığının motor semptomlarından on yıllar önce görülebilmektedir ve prodromal evre veya premotor evre olarak kabul edilmektedir (104-105). Uluslararası Parkinson ve Hareket

Bozukluğu Derneği, izole RUDB ‘ olan hastaların İPH ‘ nın prodromal evresi olma olasılığının %80'den fazla olduğunu PSG ile doğrulamıştır (106) . Ancak RUDB Parkinson Hastalığı tanısından çok sonra veya başlangıcı ile eş zamanlı da görülebilir (107).

RUDB’ nın , İPH , Lewy cisimcikli demans , MSA gibi alfa sinüklein ile ilişkili hastalıklara oldukça yüksek dönüşüm oranı, bunun alfa sinüklein ilişkili bir hastalığının erken tezahürünü temsil ettiği düşüncesine yol açmıştır (108) . Klinik çalışmalar için, izole RUDB 'nun diğer Parkinson/alfa-sinüklein ile ilişkili nörodejenerasyon risk belirteçleri ile kombinasyonları muhtemelen en faydalı yaklaşımdır.

Minör jerk ve REM uykusunda atoninin görülmesinin RUDB 'nun prodromal aşamaları olabileceğine dair kanıtlar vardır. RUDB olan hastalarda şiddetli ve agresif rüyaların daha yaygın olduğunu ve İPH'li erkeklerin kadınlardan daha agresif rüyalar gördüklerini ve rüyaların daha canlı ve gerçekçi olduğu gösterilmiştir (109).

2.2.6 Parkinson Hastalarında Uyku Bozukluğunun Değerlendirilmesi

PH’ nda uyku bozukluklarını tespit etmek için alınan kapsamlı bir uyku öyküsü yapılacak ilk adımdır. Hastanın yattığı ve kalktığı saat , gündüz olan uyuklamaları , uykuya dalma süresi , hastanın algıladığı uyanmaları sorgulanmalıdır . Bunun için Epworth uykululuk ölçeği veya diğer ölçekler kullanılabilir (110) . Spesifik olarak, insomnia değerlendirilirken uyku hijyenini ve sirkadiyen ritmi etkileyen dürtü kontrol bozuklukları ve gece aktivitelerinin varlığı sorgulanmalıdır . Gecikmiş uyku fazı tipi uyku bozukluğu veya 24 Saat Olmayan Uyku Uyanıklık Bozukluğu gibi sirkadiyen bir bozukluktan şüpheleniliyorsa, aktigrafi veya loş ışık melatonin kullanımı tanıda yararlı olabilir (111) Belirgin gündüz uykululuğu olan hastalarda , özellikle uykuda solunum bozukluğunu dışlamak için her vakada polisomnografi kullanılmalıdır. Çoklu Uyku Latans Testi , narkolepsi benzeri bir fenotip gösteren hastalarda yapılmalıdır (111)

Solunum bozukluğu tesbiti için horlamanın , stridor ve apnelerin varlığı , bunların pozisyonla ilişkisi , solunum duraklamalarının süresi , horlamanın yoğunluğu , gece aşırı terleme ve idrara çıkma sorgulanmalıdır . Altta yatan uykuda solunum bozukluğundan şüpheleniliyorsa, kardiyorespiratuar poligrafi veya polisomnografi yapılmalıdır (111) .

PH’nda HBS'nin varlığını değerlendirirken hastalara yatakta dönme yeteneği , gece hipokinezi/akinezi , akatizi, gece bacak krampları, sabah erken distonisi , ağrılı nöropati varlığı sorulmalıdır. HBS tanısı koymak için polisomnografi gerekli değildir , kapsamlı bir klinik öykü esastır. Ek olarak, ilaca bağlı diskineziler, HBS ile ilişkili periyodik bacak hareketleri ile karışabilir (111) .

RUDB' den şüphelenilen hastalar DSM-5 e göre değerlendirilir . Tanılı bir sinükleinopatisi olan hastalarda RUDB'nu düşündüren bir öykü varlığında VPSG'ye gerek olmasa da , sinükleinopatisi olmayanlar hastalarda tanıyı netleştirmek ve yapılan ayırıcı tanıyı güvenilir kılmak için VPSG önerilmektedir (112) . Hastalar değişmiş rüya içeriği, hareketlerin ve seslendirmelerin eşlik ettiği canlı rüya görmeler yönünden sorgulanmalıdır . Genel olarak, olası yan etki ve ilaçların uyku sağlığını etkilemesi nedeniyle mevcut tedavi gözden geçirilmelidir (111) .

Parkinson hastalarında uyku sağlığını değerlendirmek için çeşitli doğrulanmış anketler geliştirilmiştir. Örnek vermek gerekirse ; Uluslararası Hareket Bozukluğu Derneği (MDS) tarafından kabul edilen , Parkinson Hastalığı Uyku Ölçeği (PDSS) , SCOPA- sleep ölçeği , Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKI) ve Epworth Uykululuk Ölçeği (EPSS) (113-114) .

RUDB gibi belirli uyku bozuklukları için de özel anketler geliştirilmiştir . Genel olarak, bir VPSG gerektirmeden geniş popülasyon örneklerini taramak için kullanılma avantajına sahiptirler. Ancak, genellikle teşhis için kullanılamazlar Aktigrafi, şüpheli RUDB'nu potansiyel olarak belirtmek için ilk tarama yöntemi olarak yararlıdır.

Ancak anormal gündüz uykululuğu olan ve RUDB şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde VPSG değerlendirmesi elzemdir . Ayrıca, tedaviye dirençli bir uyku bozukluğu varsa veya birden fazla eşlik eden uyku bozukluklarından şüpheleniliyorsa, VPSG ayırıcı tanıyı daraltmaya yardımcı olacaktır.

PH'ında uyku bozukluklarının multifaktöriyel olması nedeniyle, VPSG bir hastada uyku bozukluğunun altta yatan yönleri hakkında çok daha ayrıntılı, nesnel ve ölçülebilir bilgiler sağlar. Uyku bütünlüğündeki parçalanmaları , arausalları veya uyanma sayısını, toplam uyku etkinliğini , uyku ve solunum olayları sırasında motor aktivitenin niceliğini , atonisiz REM uykusunun varlığını , PBH ni, parçalı miyoklonus varlığını saptayabilir .

2.2.7 Parkinson Hastalarında Uyku Bozukluklarının Tedavisi

Yukarıda özetlenen PH'ında uyku bozukluklarının çeşitli klinik belirtileri ve altta yatan patomekanizmalarından, tedavinin baskın klinik semptomatolojiye ve altta yatan spesifik uyku ile ilgili tanıya göre bireysel olarak ayarlanması gerektiği açıktır.

Parkinson hastalarında insomia tedavisi için bazen hipnotikler endikedir, ancak gündüz uykululuğunu ve uykuya ilişkili solunum bozukluklarının kötüleştirilebilmesi akılda tutulmalıdır. Klinik olarak, bazen ketiapin ve klozapin kullanılmıştır. Melatonin RUDB için kullanılsa da PH'nda insomnia için endike değildir. Rotigotinin, uyku stabilitesini ve REM'i artırarak PH nda uyku kalitesini ve sürekliliğini iyileştirdiği bildirilmiştir. Bazı yazarlar, Parkinson hastalığı olmayan hastalarda olduğu gibi

insomnia için bilişsel davranışçı tedavinin faydalı olabileceğini düşünmektedir . PH'nda gündüz uykululuğunu için kafein ve modafinil kullanılabilir (115-116) .

Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarında , Uyku apnesi orta veya şiddetli ise, PH için pozitif hava yolu basıncı tedavisi endike olabilir . Bununla birlikte motor bozukluklar PH'ı için CPAP cihazının kullanımını zorlaştırır. Belirli hastalar için alternatif bir tedavi olabilecek ağız içi cihazlar, anormal tükürük salgısı veya orofasiyal diskinezi olanlarda da kullanımı sınırlar (117)

Sirkadiyen bozuklukların tedavisi için ışık tedavisi PH'ında uyku ve uyanıklık üzerinde umut verici sonuçlar göstermektedir (118).

PH'nda görülen HBS varlığında, dopamin agonistleri, kalsiyum kanalı alfa-2-delta ligandları, klonazepam ve opioidler kullanılmaktadır . Dopamin agonistleri ve levodopa PH'nda motor semptomları tedavi etmek için zaten kullanıldığından, HBS semptomlarının ortaya çıkma zamanına bağlı olarak alım saatinin ayarlanması faydalı olabilir. Ferritin seviyeleri düşükse demir takviyesi düşünülmelidir. HBS'yi alevlendirdiği bilinen ilaçlar (örn. dopamin blokerleri, antikolinergik ve antihistaminik ajanlar) mümkünse kesilmelidir (119) .

RUDB tedavisi öncelikle maksimum güvenliği sağlamak olmalıdır. Bunun için yaralanmalara neden olabilecek herhangi bir nesneyi kaldırılmalı , uygun yerlere yastıklar konulmalıdır. Yatak partnerlerine ayrı uyumaları tavsiye edilmelidir. RUDB'nu potansiyel olarak ağırlaştıran ilaçlar (örneğin antidepresanlar) mümkünse kesilmelidir. Rotigotin'in bir VPSG çalışmasında RUDB'nu iyileştirdiği gösterilmiştir. Rivastigmin ile yatak partnerlerinin günlüklerinde bildirilen bir çalışmada RUDB epizodlarının sıklığında bir azalma olduğunu bildirmiştir. Henüz plasebo kontrollü çalışmalar eksik olsa da klonazepam ve melatonin de RUDB tedavisinde kullanılmaktadır (120-121) .

2.3 İPH VE GHRELİN

Ghrel'in, büyüme hormonu sekretagog reseptörü (GHS-R) için özel bir endojen ligand olarak tanımlanan 28 amino asitli bir peptittir . Esas olarak midenin oksintik bezleri içindeki A benzeri hücreler tarafından üretilir ve salgılanır. Bununla birlikte, mideden çok daha az da olsa Merkezi Sinir Sistemi dahil başka organlarda da üretilir. Plazmada dolaşan iki ghrel'in formu bulunur: acylate ghrel'in ve deacylate ghrel'in. GHS-R1a ve GHS-R1b olmak üzere iki çeşit reseptörü bulunur. Son on yılda yapılan çok sayıda çalışma, ghrel'inin gıda alımını ve vücut ağırlığını düzenlemedeki önemini göstermiştir. Bu etkiler, büyük ölçüde, hipotalamus ve hipofizde GHS-R1a'nın yüksek

ekspresyonunun etkileridir . Bununla birlikte, GHS-R1a ayrıca hipokampus, korteks, parafasiküler talamik bölge, rafe çekirdekleri, ventral tegmental alan ve substansia nigra da eksprese edilir böylece ghrelin öğrenme ve hafızayı, ödül arama davranışını, kaygıyı , depresyonu ve uykuyu düzenleyebilir. Son bulgular, bazı nörodejeneratif hastalıklarda yeni bir palyatif ve nöroprotektif ajan olarak ghrelinin potansiyel rolünü de vurgulamıştır (121-122-123)

Ghrelin reseptörü (GHS-R1a) farklı dopaminerjik yollarda geniş çapta bulunduğu için , ghrelinin dopamin için önemli olduğu düşünülmüştür. Yapılan bir çalışmada mezolimbik dopaminerjik yolda , üçüncü ventriküle ghrelin uygulaması lokomotor aktivitede akut bir artışa ve nucleus akumbenslerde dopamin taşmasına neden oldu (124) Başka bir çalışmada ise , substantia nigra'da GHS-R ve dopamin reseptörü alt tip 1 (D1R)'nin birlikte hareket ettiği ve nigrostriatal dopamin yolunda ghrelinin nöromodülatör rolü olduğu gösterildi. Burada, GHS-R'nin ghrelin tarafından aktivasyonunun dopamin/D1R ile indüklenen cAMP birikimini arttırdığı gösterilmiştir (125).

Sağlıklı kontrollerde serum açlık ghrelin seviyesinin arttığı , gıda alımı takibinde azaldığı ve sonrasında tekrardan yavaş yavaş artan dinamik bir seyir izlediği gösterilmiştir . Parkinson Hastalığı ve RUDB hastalarında ise , serum açlık ghrelin seviyesinin kontrol grubuna göre azaldığı ve geç postprandiyal ghrelin geri artışı eğiminin , sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark sergilediği gösterilmiştir . Yine yapılan güncel çalışmalara hastalık süresinin ve uygulanan tedavilerin serum açlık ve tokluk ghrelin seviyelerini etkileyebildiği belirtilmiştir (146) .

2.3.1 Ghrelinin Nigrostriatal Sistemde Nöroprotektif Etkisi

1-metil-4-fenil-1,2,3, 6-tetrahidropiridin (MPTP) ile Parkinson modeli oluşturulan bir çalışmada, ghrelinin hem SNc'deki dopaminerjik nöron kaybını hem de striatumdaki dopamin seviyelerinin azalmasını engellediği bulundu. Ghrelin'in nöroprotektif etkileriyle ilgili olası mekanizmalar karmaşık olsa da mitokondriyal fonksiyonda ve mikroglia aktivasyonundaki rolü üzerinde durulmaktadır. Bunlar temel olarak mitokondriyal apoptotik yolu , oksidatif stresi ve mitokondriyal biyogenezi içerir. Hem in vivo hem de in vitro çalışmalar, ghrelin uygulamasının, bax/bcl-2 oranı artırarak ve kaspaz-3 aktivasyonunun inhibe ederek MPTP ile indüklenen apoptozu antagonize ettiğini göstermiştir .Mitokondriyal transmembran potansiyel redüksiyonu , ROS (Oksijen radikalleri) üretimi , belirli antioksidan enzimlerin (süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) ve nükleer faktör-kappa B (NF-κB)) azalması gibi bazı MPTP ilişkili durumlar ghrelin uygulamasıyla zayıflar (126-127) .

Ghrelinin olumlu mitokondriyal etkilerinin ayrıştırıcı protein-2'nin (UCP2) aktivasyonunu ile de gerçekleştiği bilinmektedir . UCP2'ye bağlı mitokondriyal mekanizmalar SNc, hipotalamus ve hipokampus gibi diğer beyin bölgelerinde de bulunmaktadır. PH'nda ghrelinin nöroprotektif etkileri , mikroglia'nın deaktivasyonu ile ve antiinflamatuvar etkiler ile de gerçekleşir. Ghrelin, MPTP ile indüklenen akut Parkinson hastalığı fare modeline ait birincil mezensefalik nöron-glia kültürlerinde , mikroglial aktivasyonu ve TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar mediatörlerin eşzamanlı salınımını inhibe etmiştir (128-129) .

2.3.2 Ghrelinin Non Motor Sisteme Etkileri

Braak'ın Parkinson Hastalığı için önerdiği altı aşamalı patolojik evreleme sistemi hipotezine göre, nigral dejenerasyon evre III'ü yansıtırken, medulla , olfaktör çekirdekler, beyin sapı ve vagus sinirin dorsal motor (DMV) çekirdeğindeki nöropatolojik değişiklikleri içeren premotor evre ; evre I ve II yi gösterir (130). PH'nda klasik motor semptomların yanında görülen, Gastrointestinal sistemin disfonksiyonu (GID) , uyku bozuklukları, psikiyatrik sorunlar, hiposmi ve kognitif bozukluk gibi yaşam kalitesini olumsuz etkileyen çok çeşitli nonmotor semptomlar da görülmektedir. Yapılan bir çalışmada, PH'nın %98.6'sında en az bir nonmotor semptom varlığı gösterilmiştir (131). PH'nda bu nonmotor semptomlarının altında yatan mekanizma büyük ölçüde bilinmemektedir ve ghrelinin rolüne ilişkin çalışmalar devam etmektedir.

2.3.2.1 Ghrelinin ve Gastrointestinal Sistem

Siyalore, disfaji, gecikmiş mide boşalması ve kabızlık gibi semptomları içeren GID, PH'nın %75,8'inde görülür ve hastalığın tüm evrelerinde görülen en sık nonmotor semptomlardır. Enterik sinir sistemi (ENS) ve DMV'deki α -Sinüklein agregasyonu , İPH'ndaki GID'nun patofizyolojisi ile ilgilidir . Bağırsaktan üretilen bir oreksijenik peptid hormonu olan, ghrelinin salgılanması ENS ve DMV tarafından kontrol edilir. Plazma ghrelin seviyeleri yemekten önce yükselir ve gıda alımı başladıkça hızla düşer, böylece güçlü prokinetik etkileri ile iştahı açar ve gıda alımını teşvik eder (132) Birkaç hayvan çalışması, ghrelinin gastrik asit sekresyonunu ve mide motilitesini uyarabildiğini , gastrik boşalmayı hızlandırabildiğini, postoperatif ileusun dahi üstesinden gelebildiğini , ghrelin agonistlerinin diyabetik gastropareziyi etkili bir şekilde iyileştirdiğini ortaya koymuştur . (133). Orogastrik L-dopa uygulamasından 10 dakika önce intravenöz grelin uygulaması, L-dopa'nın neden olduğu gecikmiş mide boşalmasının önlenmesinin yanı sıra plazma L-dopa ve dopamin düzeylerinin artmasıyla sonuçlanmıştır (134) . Yeni, oral olarak aktif ve beyine nüfuz eden bir

ghrelin agonisti olan HM01'in, L-dopa ve karbidopa kaynaklı mide boşalmasında azalmanın yanı sıra azalmış dışkı ağırlığı ve su içeriğini de önlediği de rapor edilmiştir. Bu veriler , Parkinson hastalığı ve L-dopa tedavisi ile gelişen GID semptomlarını tedavi etmek için ghrelin veya agonistinin potansiyel olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir .

2.3.2.2 Ghrelin ve Uyku Sağlığı

PH'nın pek çoğu , uyku parçalanması, uyku apnesi, huzursuz bacak sendromu, periyodik bacak hareketleri , aşırı gündüz uykululuğu ve REM uykusu davranış bozukluğunu (RUDB) gibi uyku bozukluklarından şikayetçidir . Bunun sebebi uyku ile ilişkili locus coeruleus, pendunculo-pontin nükleus, DMV, limbik sistem ve bazal ganglionlar gibi yapıların Parkinson hastalığından etkilenmesidir . RUDB , parkinsonizmin klinik semptomlarının başlangıcından uzun yıllar önce görülebilir ve idiyopatik RUDB olan hastaların yaklaşık üçte ikisinde zaman içinde Parkinson Hastalığı gelişir . Bu nedenle RUDB , İPH için bir premotor semptom ve bir klinik belirteç olarak kabul edilmektedir (105-135) .

Uyku bozukluklarının patofizyolojisinde zihinsel ve çevresel faktörlerin yanı sıra nöroendokrin ve metabolik anormallikler de söz konusudur . Gecenin erken saatlerinde uyuyan deneklerde plazma ghrelin düzeylerinin arttığı ve sabah kahvaltıdan önce düştüğü gözlenmiştir . Bir deneyde bu gece artışı, uyku deprivasyonu sırasında kesildi ve sabahın erken saatlerinden önce sadece biraz arttı . Ghrelin'deki normal döngüsel değişiklik, idiyopatik RUDB olan hastalarda da kısmen bozulmuştur . Buna göre, PH'ndaki uyku bozukluklarının normal ghrelin sekresyonunun bozulması ile sonuçlanması ihtimal dahilindedir (136-137)

2.3.2.3 Ghrelin ve Duygu Durumu

PH'nın yaklaşık %50'si depresyon, anksiyete ve apati gibi emosyonel işlev bozukluğu göstermektedir ve bu durum , dopaminerjik, noradrenerjik ve serotonerjik sistemlerde görülen bozukluklar ile açıklanmaktadır .Yapılan hayvan çalışmalarında kronik stres ile sempatik sinir sistemi aktivasyonu sağlanıp katekolaminler aracılığı ile dolaşımdaki ghrelin seviyelerini yükselttiği böylece hayvanlara anksiyolitik ve antidepresan benzeri etki oluşturulduğu gösterilmiştir . Bir çalışmada ise ghrelinin, beyindeki serotonerjik nöronların ana bölgesi olan dorsal rafe çekirdeğinde anksiyogenezi indükleyebileceği öne sürüldü . İnsan çalışmalarında, depresyonlu hastalarda ghrelin kan düzeylerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir (138-139) . Yine de ghrelin ile duygu durumu bozuklukları arasındaki ilişki net olarak kanıtlanmamıştır .

2.3.3 Ghrelin ve İnsan Çalışmaları

Literatür incelendiğinde ilk olarak Unger ve arkadaşları Parkinson hastalarının erken evrelerinde ghrelin düzeylerinin değiştiğini saptadılar (137) . Sağlıklı kontrollerde ghrelinin sergilediği fizyolojik dinamik değişiklik gösterildi. Buna göre serum ghrelin konsantrasyonları açlık sırasında artıyor , gıda alımını takiben düşüyor sonrasında normal seviyesine tekrar geliyor. Bu dinamik yapı Parkinson ve RUDB olan hastalarda kısmen bozulmuştur. Dinamik yapının bozulmasının yanında , PHnda ghrelinin plazma total ve aktif asilat formunun her iki cinsiyette de azaldığı gösterildi. RUDB, Parkinson hastalığının varsayılan bir premotor aşaması olduğundan, periferik ghrelin düzeylerinin, Parkinson Hastalığının erken aşaması için aday bir biyobelirteç olabileceğini varsayıldı. Ayrıca, bozulmuş ghrelin salınımının , nigrostriatal dopaminerjik nöronların hassasiyetini artırabildiği böylece ghrelinin terapötik değer taşıyabileceği de gösterildi (137).

Corcuff ve arkadaşları , bir RIA testi kullanılarak, STN-DBS ve/veya L-dopa ile tedavi edilen 24 Parkinson hastasının serumundaki toplam açlık ghrelin seviyelerini ölçtü (140) . Sonuçlar, ne L-dopa tedavisinin ne de STN-DBS tedavisinin ghrelin seviyelerinde bir değişiklik meydana getirmediğini gösterdi. Novakova ve arkadaşları tarafından da benzer sonuçlar bildirilmiştir. Bununla birlikte, bir araştırma grubu STN-DBS tedavisinin artan ghrelin seviyesi ile korele olduğunu ileri sürdü. Deneylerinde, STN-DBS ten sonra ghrelin seviyelerinin 3. ayda yükseldiğini ve 6. ayda önemli ölçüde arttığını gösterdiler. Bu arada bahsi geçen popülasyonda aynı anda kilo artışı olduğunu da belirttiler (141) .

Özetle mevcut literatür, Parkinson hastalarında ghrelin düzeylerinin farklı evrelerde değişebileceğini göstermektedir (Tablo 1). Yapılan çalışmalara dahil edilen Parkinson hastalarının sayısının ghrelin konsantrasyonlarındaki değişiklikleri tam olarak yansıtmak için yetersiz olduğu belirtilmelidir . Örnek vaka sayısını artırmak, cinsiyet farklılıklarını belirlemek, ghrelinin doğru ölçüm zamanlamasını ve yöntemini belirlemek ve PHnda görülen ghrelin'deki değişikliklerini doğrulamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Parkinson Hastalığının etkilediği anatomik lokalizasyonun geniş olmasından ve patofizyolojisinin dinamik olmasından , hastalığın kesin primer teşhisini sağlayabilecek , tek bir muayene bulgusu ve kullanılan bir tetkik hala yoktur. Bu nedenle, iyi yapılandırılmış ve kolay erişilebilir bir periferik biyobelirteç , Parkinson Hastalığının teşhisi ve tedavisi için faydalı olacaktır. Gelecekteki araştırmaların, Parkinson Hastalığının tanı ve tedavisi için potansiyel bir periferik biyobelirteç olarak ghrelinin duyarlılığını ve özgüllüğünü ele alması gerekecektir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu çalışma prospektif bir olgu kontrol çalışmasıdır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu Tıpta Uzmanlık tez çalışması, 06/07/2020 tarih ve 2020/145 karar numaralı etik kurul onaylı araştırma kapsamında alınmış , nöropsikolojik değerlendirme ve serum ghrelin taramalarının verilerini içermektedir. Birleşik Krallık Beyin Bankası Parkinson Hastalığı Tanı kriterlerine göre İPH tanılı, araştırmaya katılmak için onam veren olguların nörolojik muayeneleri ve tüm katılımcıların sosyodemografik değerlendirmeleri ve sübjektif uyku kalite indeksi anketi Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi (DÜTF) Nöroloji Anabilim Dalı'nda doldurulmuştur. Katılımcıların açlık serum ghrelin ölçümleri DÜTF Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Prospektif incelemeler, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi (DÜTF) Nöroloji Anabilim Dalı'nda Temmuz 2020 – Temmuz 2021 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmanın örnekleme, DÜTF Nöroloji Anabilim Dalı Parkinson ve Hareket Bozuklukları Polikliniği'nde İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH) tanısı almış olgular ile DÜTF Nöroloji Anabilim Dalı genel nöroloji polikliniğinde değerlendirilmiş sağlıklı gönüllülerden oluşmaktadır. Hasta grubuna ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirme ve tüm hastalara sübjektif uyku kalite indeksi anketi uygulanmış ve açlık serum ghrelin seviyelerine bakılmıştır. Çalışmaya 63 İPH olgusu ile yaş, cinsiyet ve eğitim açısından uyumlu 54 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir.

Dahil olma kriterleri;

- 1- 18 yaş üzeri olmak
- 2- İdiyopatik Parkinson Hastalığı olmak
- 3- Çalışmaya katılmaya yazılı onam vererek bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olmak.

Dışlama kriterleri;

- 1- 18 yaş altı olmak
- 2- İdyopatik Parkinson Hastalığı dışında parkinsonizm bulgusu ve/veya tanısı olmak
- 3- Mental retardasyon , Alzheimer hastalığı ve diğer demans tanılarının ve bipolar psikoz gibi uyku kalitesini etkileyebilecek psikiyatrik hastalıklarının olması
- 4- Madde, alkol kullanımı olması
- 5- Çalışmaya katılmaya yazılı onam vermemiş olmak

3.4. Veri toplama araçları

Araştırmada aşağıdaki veri toplama araçları kullanılmıştır:

- 1- Demografik bilgi formu,
- 2- Modifiye Hoehn ve Yahr Evrelemesi(H&Y)
- 3- Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği' nin (BPHDÖ) 1. non motor ve 3. Motor bulgular bölümü
- 4- Pitsburg Uyku Kalite İndeksi
- 5- Elisa yöntemiyle Human Ghrelin (GHRL) ELISA kit kullanılarak ölçülen serum ghrelin seviyeleri

3.4.1. Demografik Bilgi Formu

Demografik bilgi formu sağlıklı kontrol ve hasta olmak üzere iki grupta; cinsiyet, yaş, eğitim, meslek, el tercihini, kronik hastalıkları, antiparkinson tedavileri, hastalık başlangıç yılını, başlangıç semptomunu , tanı yılını , H&Y ve BPHDÖ motor ve non motor değerlerini , Pitsburg uyku kalite indeksi puanı , serum ghrelin seviyelerini sorgulamaktadır (EK-1,2,3)

3.4.2. Parkinson Modifiye Hoehn ve Yahr (H&Y) Evrelemesi

İPH evresini belirlemek üzere 1967 yılında Margaret M. Hoehn ve Melvin D. Yahr tarafından geliştirilen ve halen kullanılmaya devam H&Y evreleme ölçeği kullanılmıştır. Genellikle hastalığın derecesini ve yayılımını belirtmede kullanılan bu ölçekte beş evre tanımlanmıştır. (Ek 4).

3.4.3. Bileşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ)

İPH olan hastalarda, hastalığı değerlendirmek amaçlı Bileşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) kullanılmıştır. BPHDÖ 'nün dört ana kategorisi bulunmaktadır, toplamda 42 soru ve muayene yöntemi kullanılarak, 199 puanla ölçüm yapılmaktadır ve yüksek puan semptomların daha kötü olduğu bir hastalık düzeyine işaret eder. (142)

I. Zihinsel, davranışsal ve duygu durum (0-16)

II. Günlük yaşam aktiviteleri (0-104)

III. Motor değerlendirme (0-56)

IV. Bir önceki haftada meydana gelen tedavi komplikasyonları (0-23)

BPHDÖ Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği, Akbostancı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (143) .

Çalışmamıza I. Ve III. Bölümler dahil edilmiştir (Ek 5).

3.4.4. Pitsburg Uyku Kalite İndeksi

PSQI Buysse ve ekibi tarafından geliştirilmiş, geçmiş bir aylık süredeki uyku kalitesini ve bozukluğunu değerlendiren, 19 maddelik bir ölçektir . Türkçe' ye geçerlilik ve güvenilirliği Ağargün tarafından yapılmıştır (144-145) . 24 sorudan oluşur, 19 soruyu kişinin kendisinin yanıtlanması istenir , 5 soru ise partneri veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanacak sorulardır. Bu soruların 18 i puanlanır ve 7 bileşenden oluşur bunlar : Öznel Uyku Kalitesi, Uyku Latansı, Uyku Süresi, Alışılmış Uyku Etkinliği, Uyku Bozukluğu, Uyku ilacı Kullanımı ve Gündüz İşlev Bozukluğu . Herbir bileşen 0-3 puan üzerinden değerlendirilir. 7 bileşenin toplam puanı ölçek toplam puanını verir. Toplam minumum 0 maksimum 21 puan arasında değişir. Toplam puanın 5 ten büyük olması “kötü uyku kalitesini gösterir . (EK 6-7)

3.4.5. Serum Ghrelini

Hasta ve sağlıklı gönüllülere ait açlık kan örnekleri, sarı kapaklı jelli biyokimya tüplerine alınıp otosantrifüj cihazında 4000 rpm devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları elde edildi. Serum örnekleri analizler yapılncaya kadar -80°C’de muhafaza edildi. Çalışma öncesi tüm serum örnekleri ve çalışma kitine ait reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Ghrelin düzeyleri; SUNREAD marka ELİSA kiti ile, serum örneklerine dilüsyon yapılmadan, kit prospektüsündeki bilgiler dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. Okumalar 450 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir. Standartların konsantrasyonu ve absorbans değerleri ile çizilen standart eğrisinden elde edilen formül kullanılarak hasta ve kontrol numunelerindeki Ghrelin konsantrasyonları hesaplanmıştır. Ghrelinin ticari kitinin ayrıntılı kullanım formu eklerde belirtilmiştir (EK8).

3.5. İstatistiksel Analiz

Sayısal değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testiyle incelenmiş, iki grup karşılaştırmaları Independent samples t test ve Mann-Whitney U test ile yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde beklenen değer kuralına bağlı olarak Pearson ki-kare veya Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılmıştır. Korelasyon analizleri Spearman korelasyon analizi ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler verilerin dağılımına bağlı olarak ortalama ve standart sapma veya ortanca, çeyrekler arası genişlik ve minimum-maksimum ile verilmiş, kategorik değişkenler frekans ve yüzde şeklinde verilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS v.22 paket programı ile yapılmış, anlamlılık düzeyi 0,05 olarak dikkate alınmıştır.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrollerin sosyodemografik özellikleri tablo 3 de verilmiştir. Hasta (n=63) ve kontrol (n=59) grubunda yaş ortalaması (p= 0,607) , cinsiyet (p = 0,630) dağılımı benzerdi. Gruplar arasında yaşadığı yer (p= 0,466) , öğrenim durumu (p = 0,772) , aktif el tercihi (p = 0,905) arasında anlamlı istatistiksel farklılık görülmedi. Hastaların yaş ortalaması: 64,89±12,74 ve yaş aralığı: 52-76 , sağlıklı kontrollerin yaş ortalaması: 63,97±6,08 ve yaş aralığı: 57- 59 idi.

Tablo 3 : Hasta – Kontrol demografik özellikler

	Hasta (n=63)	Kontrol (n=59)	P
--	--------------	----------------	---

Yaş, ortalama±SS	64,78±12,81	63,85±6,20	0,607 ^{&}
Cinsiyet, n(%)			
Erkek	39 (61,9)	34 (57,6)	
Kadın	24 (38,1)	25 (42,4)	0,630*
Yaşadığı yer, n (%)			
Şehir	34 (54,0)	28 (47,5)	
Kırsal Alan	15 (23,8)	20 (33,9)	
Sahil Kenarı	14 (22,2)	11 (18,6)	0,466*
Medeni Hal, n (%)			
Bekar	0 (0,0)	1 (1,7)	
Evli	47 (74,6)	54 (91,5)	0,007[#]
Dul	16 (25,4)	4 (6,8)	
Öğrenim Durumu, n (%)			
OYD	5 (7,9)	7 (11,9)	
OY	9 (14,3)	8 (13,6)	
İlkokul	38 (60,3)	30 (50,8)	
Lise	6 (9,5)	9 (15,3)	0,772*
Üniversite	5 (7,9)	5 (8,5)	
Aktif El, n (%)			
Sağ	57 (90,5)	53 (89,8)	
Sol	6 (9,5)	6 (10,2)	0,905*

SS: standart sapma, ÇAG: çeyrekler arası genişlik, &: Independent samples t test, \$: Mann-Whitney U test, *: Pearson ki-kare, #: Fisher-Freeman-Halton

Çalışmaya katılan hastalarımızın tablo 5 te de verildiği gibi başlangıç semptom formu %61,9 (n= 39) unda tremor iken , % 33,3 (n= 21) i bradikinezi , %4,7 (n= 3) sında rijiditeydi ve en sık görülen başlangıç formu tremordu . Tablo 6 da ise hastalığın başlangıç tarafı oranları gösterilmiştir. Buna göre sağ %55,5 (n=35) , sol %36,5 (n= 23) , iki yanlı %7,9 (n= 5) tesbit edilmiştir.

Tablo 5 : Hastaların Başlangıç Semptomu Oranları

Başlangıç semptomu	N	%
Bradikinezi	21	33,3
Tremor	39	61,9
Rijidite	3	4,7

Tablo 6 : Hastalığın semptomlarının Başlangıç Tarafı Oranları

Başlangıç taraf	n	%
sağ	35	55,5
Sol	23	36,5
İki yanlı	5	7,9

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun açlık serum ghrelin değerleri ile Pitsburg Uyku Kalitesi indeksi (PUKİ) tablo 4 te verilmiştir. Tabloda görüleceği üzere hasta ve kontrol grubunun PUKİ değerleri arasında anlamlı bir farklılık görülürken ($p = <0,001$) , serum ghrelin değerleri arasından anlamlı bir farklılık izlenmemiştir ($p=0,329$)

Tablo 4 : Hasta – Kontrol Grubunun serum ghrelin değerleri ve PUKİ değerleri korelasyonu

	Hasta (n=63)	Kontrol (n=59)	p
PUKI, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	8 (6) [1-18]	3 (5) [0-11]	<0,001^{\$}
Ghrelin, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	1055 (583) [572-3997]	944 (602) [554-3913]	0,329 ^{\$}

SS: standart sapma, ÇAG: çeyrekler arası genişlik, &: Independent samples t test, \$: Mann-Whitney U test, *: Pearson ki-kare, #: Fisher-Freeman-Halton

Hastalık semptomlarının başlangıç süresi ile diğer değişkenlerin korelasyonu tablo 7’ de verilmiştir. Hastalığın başlangıç süresi ile PUKİ arasında ($P= 0,123$, $R= 0,195$) ve serum ghrelin arasında ($p= 0,357$, $r= 0,117$) istatistiksel anlamlı bir ilişki yoktu. Bunun yanında hastalığın başlangıç süresi ile BPHDÖ nonmotor ($p= 0,004$) , BPHDÖ motor ($p=0,001$) ve H&Y ($p= <0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Tablo 8 de ise PUKİ , Ghrelin , UPDRS motor ve UPDRS non motor puanları ile H&Y istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. UPDRS Nonmotor ($p= 0,004$) ve UPDRS motor ($p<0,001$) arasından anlamlı bir ilişki varken diğer değişkenler arasında bulunamamıştır

Tablo 7: Hastalık semptomlarının başlangıç süresi - diğer değişkenlerin Korelasyonu

		Hastalık süresi
PUKI	r	0,197
	p	0,121
	n	63
Ghrelin	r	0,129
	p	0,313
	n	63
BPHDÖ nonmotor	r	0,361
	p	0,004
	n	63
BPHDÖ motor	r	0,420

H&Y	p	0,001
	n	63
	r	0,523
	p	<0,001
	n	63

Hasta grubunda başlangıç semptomlarını dikkate alarak akinetik rijit (n= 24) ve tremor grubu (n= 39) ile serum ghrelin seviyeleri (p= 0,126) ve PUKİ (p= 0,256) puanları karşılaştırılmış ve bunun yanında hastalığın başlangıç tarafı ile serum ghrelin (p= 0,323) ve PUKİ (p =0,503) değerleri karşılaştırılmıştır bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu ilişki tablo 9 da gösterilmiştir.

Tablo 9 : Hastalık semptomlarının başlangıç semptomuna ve başlangıç tarafına göre serum ghrelin ve PUKİ değişkenlerin karşılaştırılması

	Akinetik Rijit* (n=24)		Tremor (n=39)		p
PUKI, ortanca (ÇAG) [min-maks]	9 (6) [2-16]		8 (6) [1-18]		0,256
Ghrelin, ortanca (ÇAG) [min-maks]	1158 (620) [624-3997]		1017 (577) [572-3259]		0,126
	Sağ (n=35)	Sol (n=23)	İki yanlı (n=5)		p
PUKI, ortanca (ÇAG) [min-maks]	7 (7) [1-16]	9 (4) [2-18]	9 (6) [5-14]		0,503
Ghrelin, ortanca (ÇAG) [min-maks]	980 (637) [572-3997]	1149 (492) [612-3259]	1073 (386) [799-1402]		0,323

*22 Bradikinezi + 3 Rijidite

Hasta grubu ve kontrol grubunda komorbidite varlığına göre serum ghrelin ve PUKİ değerlerinin karşılaştırılması tablo 9 da verilmiştir. Buna göre hasta grubunda komorbidite ile serum ghrelin (p= 0,144) ve PUKİ (p= 0,147) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamış iken kontrol grubunda komorbidite ile serum ghrelin (p=0,206) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamış ama PUKİ ile komorbidite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p= **0,001**). Tablo 10 da gösterilmiştir. Hastaların Vücut Kütle İndeksi ile PUKİ ve serum ghrelin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır

Tablo 10 : İPH arasında ve kontrol grubu arasında yandaş hastalığı olanların olmayanlara göre ghrelin ve PUKİ ile karşılaştırılması

Hasta (n=63)	Komorbit Yok (n=16)	Komorbit Var (n=47)	p
PUKI, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	6,5 (5) [3-16]	9 (6) [1-18]	0,147
Ghrelin, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	1045 (539) [606-1576]	1073 (636) [572-3997]	0,144

Kontrol (n=59)	Komorbit Yok (n=24)	Komorbit Var (n=35)	p
PUKI, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	2 (2) [0-8]	4 (6) [0-11]	0,001
Ghrelin, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	1008 (573) [555-2046]	925 (439) [554-3913]	0,206

İPH arasında UPDRS non motor puanı ve UPDRS motor puanları ile serum açlık ghrelin seviyesinin ve PUKİ değerlerinin karşılaştırılması tablo 10 da gösterilmiştir. UPDRS non motor puanları ile PUKİ arasında anlamlı bir ilişki olup ($p = <0,001$) orta derecede korele ($r = 0,517$) olarak değerlendirilmiştir. Diğer değişkenler anlamlı bulunmamıştır . Bu ilişki tablo 11 de gösterilmiştir.

Tablo 11 : İPH arasında UPDRS non motor ve motor puanları ile serum açlık ghrelin seviyesinin ve PUKİ değerlerinin karşılaştırılması

		Ghrelin	PUKİ
UPDRS Nonmotor	r	0,229	0,516
	p	0,071	<0,001
	n	63	63
UPDRS Motor	r	-0,204	0,160
	p	0,109	0,212
	n	63	63

İPH arasında Pitsburg uyku kalite indeksi ile serum açlık ghrelin seviyesinin karşılaştırılmasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ve tablo 12 de gösterilmiştir.

Tablo 12: İPH arasında PUKİ ile serum açlık ghrelin seviyesinin karşılaştırılması

		Ghrelin
PUKİ	r	0,048
	p	0,707
	n	63

İPH olan hastalar arasında kullandıkları tedaviler ile o tedaviyi kullanmayanlar arasında serum ghrelin ve PUKİ karşılaştırılması tablo 13 de verilmiştir. Tablodan da görüleceği üzere DA kullanmayan hastalar ile DA kullanan hastalar arasındaki korelasyonda PUKİ ($p = 0,028$) ve ghrelin ($p = 0,002$) arasından anlamlı bir ilişki bulunmuş olup diğer preperatlarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 13 : İPH olan hastalar arasında kullandıkları tedaviler ile o tedaviyi kullanmayanlar arasında serum ghrelin ve PUKİ karşılaştırılmasında

	Levodopa Yok (n=27)	Levodopa Var (n=36)	p
PUKİ, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	8 (9) [1-18]	8 (5) [2-15]	0,862
Ghrelin, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	1035 (746) [606-3997]	1073 (497) [572-2408]	0,895
	DA Yok (n=18)	DA var (n=45)	p
PUKİ, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	10 (6) [3-18]	7 (6) [1-15]	0,028
Ghrelin, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	1353 (404) [745-2408]	980 (363) [572-3997]	0,002
	MAO B inh Yok (n=26)	MAO B inh Var (n=37)	p
PUKİ, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	8,5 (4) [3-18]	8 (7) [1-15]	0,223
Ghrelin, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	984 (671) [624-3259]	1110 (443) [572-3997]	0,706
	Amandatin Yok (n=51)	Amandatin Var (n=12)	p
PUKİ, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	8 (6) [1-18]	9 (5) [3-16]	0,477
Ghrelin, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	1055 (565) [572-3997]	1054 (656) [624-1649]	0,713
	Gece uzun Pre. Yok (n=40)	Gece uzun Pre Var (n=23)	p
PUKİ, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	7,5 (7) [1-16]	9 (6) [2-18]	0,316
Ghrelin, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	1026 (414) [572-3259]	1187 (705) [612-3997]	0,177

DA: Dopamin agonisti , Gece uzun prereratlar : levodopa+karbidopa ve levodanın kapsül formu

İPH arasında cihaz destek tedavisi kullananların kullanmayanlara göre serum ghrelin ve PUKİ değerleri tablo 14 de gösterilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanmamıştır .

Tablo 14 : İPH arasında cihaz destek tedavisi kullananların kullanmayanlara göre serum ghrelin ve PUKİ değerleri

	Cihaz des Yok (n=55)	Cihaz des Var (n=8)	p
PUKİ, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	8 (5) [1-18]	10 (8) [3-16]	0,390
Ghrelin, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	1036 (428) [572-3997]	1479 (872) [624-1756]	0,348

İPH arasında uyku için ilaç kullanılan ilaçlardan (levodopa hbs , seroquel , trazodon , mirtazapin, melatonin) ilacı kullananların kullanmayanlara göre ghrelin

ve PUKİ karşılaştırılması tablo 15 te verilmiştir. Uyku için kullanılan ilaçlar ile PUKİ arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ($p=0,035$) iken ghrelin ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p= 0,918$) .

Tablo 15 : İPH arasında uyku ilacı kullananların kullanmayanlara göre ghrelin ve PUKİ karşılaştırılması

	Uyku için Yok (n=52)	Uyku için Var (n=12)	p
PUKİ, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	8 (6) [1-18]	9,5 (6) [5-16]	0,035
Ghrelin, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	1045 (598) [267-3997]	1093 (492) [745-1607]	0,918

İPH olan hastalar arasında eşlik eden hastalıkların (DM,HT,Hipotroidi, Kardiyovasküler hastalıklar , Psikiyatrik hastalıklar ve diğer) PUKİ ve serum ghrelin arasındaki ilişkisi tablo 16 verilmiş olup , Hipertansiyonu olan Parkinson hastalarında PUKİ ($p= 0,047$) istatistiksel anlamlı yüksek saptanmış diğer değişkenler arasında bir ilişki bulunamamıştır .

Tablo 16 : Parkinson hastalarında diğer hastalıkların PUKİ ve ghreline olan etkisi

	DM Yok (n=54)	DM Var (n=10)	p
PUKİ, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	8 (6) [1-16]	7 (7) [2-18]	0,584
Ghrelin, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	1046 (561) [267-3997]	1065 (549) [799-1649]	0,566
	HT Yok (n=26)	HT Var (n=38)	p
PUKİ, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	7 (6) [1-16]	9 (6) [2-18]	0,047
Ghrelin, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	1120 (501) [606-1932]	904 (511) [267-3997]	0,261
	Hipotroidi Yok (n=60)	Hipotroidi Var (n=4)	p
PUKİ, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	8 (6) [1-18]	6,5 (10) [2-14]	0,640
Ghrelin, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	1046 (564) [267-3997]	1013 (746) [746-1586]	0,947
	Kardiyo Yok (n=58)	Kardiyo Var (n=6)	p
PUKİ, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	8 (6) [1-16]	8,5 (7) [5-18]	0,521
Ghrelin, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	1064 (590) [267-3997]	921 (548) [698-1607]	0,711
	Psikiyatrik Yok (n=59)	Psikiyatrik Var (n=5)	p
PUKİ, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	8 (5) [1-18]	11 (8) [4-15]	0,151
Ghrelin, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	1036 (524) [267-3997]	1323 (740) [790-1649]	0,420
	Diğer Kom Yok (n=50)	Diğer Kom Var (n=14)	p

PUKI, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	8 (6) [2-16]	8,5 (6) [1-18]	0,922
Ghrelin, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	1045 (610) [267-3997]	1073 (438) [572-1932]	0,445

Parkinson hastalarında antidepresan kullanımının PUKİ ve serum ghrelin olan etkisi tablo 17 de gösterilmiştir. Buna göre Parkinson hastalarında antidepresan kullanımı ile PUKİ arasında anlamlı ilişki saptanırken ($p= 0,015$) Ghrelin arasında saptanmamıştır .

Tablo 17 : Parkinson hastalarında antidepresan kullanımının PUKİ ve serum ghrelin olan etkisi

	Antidepr Yok (n=49)	Antidepr Var (n=15)	p
PUKI, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	8 (6) [1-18]	10 (5) [4-15]	0,015
Ghrelin, ortalanca (ÇAG) [min-maks]	1017 (571) [267-3997]	1187 (664) [745-1756]	0,278

5. TARTIŞMA

İdiopatik Parkinson hastalığı (İPH), substantia nigra pars compacta'daki (SNpc) dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ve Lewy cisimciğinin yaygın varlığı ile karakterize kronik , ilerleyici , nörodejeneratif bir hastalıktır . Dünya genelinde en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır. İleri yaş , aile öyküsü ,çeşitli kimyasal maddeler ve pestisit maruziyeti risk faktörü olarak sayılabilir. Klinik olarak bradikinezi , statik tremor, rijidite ve postural instabilite gibi klasik motor semptomlar ile ve bunlardan on yıllar önce görülebilen ve motor semptomlara eşlik edebilen uyku bozuklukları, gastrointestinal sistem bozuklukları, otonomik bozukluklar ,bilişsel bozukluklar, duyu durum bozuklukları gibi non motor semptomlar ile karakterizededir (1-2) .

Çalışmamıza Parkinson Hastalığı ve Hareket Hastalıkları Polikliniğimizin takipli 63 Parkinson hastası ve sosyodemografik olarak benzer dağılıma sahip 59 gönüllü dahil edildi. Hastalarımızın %61,9 erkek , %38,1 i kadın olup yaş ortalaması 64,7 ydi ve literatür ile benzerdi (tablo 3) (7-8). Statik Tremor genellikle PH nın ilk motor semptomudur ve tüm PH ın yaklaşık %90'ında yaşamlarının bir döneminde

tremor görülür (34) Başlangıç semptom formu literatürle uyumlu olarak, hastalarımızın %61,9 (n= 39) unda statik tremordu. Çalışmamızda hastalığın başlangıç süresi ile BPHDÖ nonmotor , BPHDÖ motor ve H&Y arasında Goetz G. ve arkadaşlarının bildirdiği gibi istatistiksel olarak anlamlı ilişki ve literatür ile uyumlu bir ilişki saptandı (tablo 7) (149). Çalışmamızda beklenildiği gibi hastalığın motor semptomlarının ilerlemesi ile hastalığın H&Y evresi ve BPHDÖ motor skala puanlarının arttığı görüldü.

Uyku ve uyanıklık , birden fazla beyin bölgesinin ve nörotransmitterlerin oldukça kompleks ve senkron çalışmasına bağlı oluşur. Bu bölgelerin ve nörotransmitterlerin bir çoğunun Parkinson Hastalarında da etkilendiği gösterilmiştir (78) . 55 farklı merkezden 1.072 Parkinson hastası ile yapılan bir çalışmada, hastaların %37'sinde insomnia, %21'inde gündüz aşırı uykululuk , %15'inde huzursuz bacaklar sendromu ve yaklaşık %30'unda RUDB bildirmiştir. PH'nın toplam %64'ü uyku ile ilgili en az bir bozukluk bildirmiştir (131) . İPH ve uyku bozuklukları arasındaki bu yakın ilişki , ilgili beyin bölgelerinin veya nörotransmitterlerin etkilenmesinin yanında ; İPH için kullanılan ve uyku ve uyanıklığın düzenlenmesini etkilediği bilinen dopaminerjik ilaçlara , nokturnak akinezi gibi İPH' na bağlı semptomlara , İPH nın motor ve non motor semptomları için kullanılan medikal ajanlara , İPH ' na eşlik eden diğer komorbidit durumlara , hastaların yaşam tarzına ve bazı genetik faktörlere de bağlıdır (80) . Parkinson hastalarında uyku sağlığını değerlendirmek için çeşitli doğrulanmış anketler geliştirilmiştir. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKI) de kullanılan ölçeklerden birdir (113-114) .

Çalışmamızda Xiaoling Qin ve arkadaşlarının bildirdiği gibi , hasta ve kontrol grubunun PUKİ değerleri arasında anlamlı bir farklılık görüldü ($p = <0,001$) ve Parkinson hastalarında PUKİ değerleri daha yüksek saptandı , bunun yanında hastaların PUKİ değerleri ile UPDRS Nonmotor puanları arasında anlamlı ve orta derecede korele ($r 0,517$) bir ilişki tesbit edildi (Tablo 4 ve 11) (149) . Parkinson hastalarına eşlik eden komorditenin PUKİ skorlarını anlamlı derecede etkilemediği görüldü (tablo 16) . Hastalığın süresi ile UPDRS motor , H&Y ve PUKİ skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı . Literatüde dopaminerjik tedaviler ve uyku sağlığı ilişkisi hakkında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Happe S. ve arkadaşları Parkinson hastalarında kullanılan dopaminerjik tedavi ile uyku hastalığı arasında bir ilişki olmadığını bildirmiş (150) , Zoccolella S. ve ekibi de yüksek doz dopaminerjik tedaviyi uyku sağlığı için risk faktörü olarak belirtmişlerdir (151) . Bizim çalışmamızda ise dopamin agonsitleri kullanan hastaların , kontrol grubuna göre yüksek PUKİ skoru alsa da , PUKİ skorlarını özellikle artırdığına dair kanıt saptanmadı (Tablo 13). Bunun yanında cihaz destek tedavileri dahil diğer antiparkinson tedavileri alan hastalarda da benzer sonuçlar bulundu.

Parkinson hastalarında antidepresanların kullanımının , özellikle RUDB semptomlarını dolayısıyla uyku kalitesini kötüleştirebildiği literatürde geçmektedir (119-120) . Ayrıca duygu durum bozukluğunun uyku kalitesini bozduğu bilinmektedir. Duygu durum bozukluğu için antidepresan kullanan hastalarda uyku kalitesinin bozuk olabileceği bilinmektedir (119) . Bu bilinenlerle paralel olarak çalışmamızda

antidepresan kullanan ($p= 0,015$) ve uyku için spesifik ilaç kullanan hastalarda ($p = 0,035$) PUKI anlamlı derecede yüksek saptandı .

Ghrelin yirmi yıl önce, 1999'da, Kojima ve arkadaşları tarafından keşfedildi (122) . Başlangıçta büyüme hormonu sekretuar resöptörünün endojen bir ligandı olarak tanımlanan ghrelin , midede X/A benzeri hücrelerden üretilen 28 amino asitlik bir peptittir . Ghrelin , gastrointestinal sistemde prokinetik etkiler gösteren orexigenic bir maddedir ve bunun yanında yüksek beyin fonksiyonlarını da etkileyebilmektedir. Ön hipofizden büyüme hormonu salgılanmasını önemli ölçüde arttırdığı ve hipotalamusun arkuat nükleusundan (ARC) nöropeptid Y (NPY) nöronlarını aktive ederek gıda alımını ve vücut ağırlığı artışını stimüle ettiği bulunmuş ve popüler ismiyle "açlık hormonu" olarak isimlendirilmiştir (160) . Ghrelini azaltmanın veya bastırmanın yeni bir anti-obezite hedefi olabileceği varsayıldı ve ghrelin ile obezite hastalarında çok çalışma yapıldı. Ancak bildirilen sonuçların birbirleriyle çelişmekte olduğu görüldü (161-162) . Kemirgenlerde yapılan araştırmalar ghrelin reseptörlerinin , myenterik plexus , dorsal vagal kompleks ve farklı beyin bölgelerinde olduğu ve Ghrelin'in hafıza, ödül, ruh hali ve uyku gibi çok sayıda yüksek beyin fonksiyonunda yer aldığı gösterilmiştir. Ghrelin hakkında metabolik hastalıklar , uyku bozuklukları , psikiyatrik hastalıklar , Romatolojik hastalıklar , dejeneratif hastalıklar gibi pek çok konuda bilimsel çalışma yapılmıştır (163) .

Ghrelin ile Parkinson Hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ilişki çok sayıda çalışmada ele alınmıştır (121) . Ghrelin reseptörünün (GHS-R1a) farklı dopaminerjik yollar boyunca geniş çapta lokalize olduğu ve ghrelinin dopamin metabolizmasında önemli rol oynadığı gösterildi (164). Malnutrisyon gelişmeden yapılan kalori kısıtlamasının dejeneratif hastalıkların insidansını azalttığı ve bunda da ghrelinin önemi olduğu bilinmektedir (152) . Güncel çalışmalar , ghrelinin , striatuma dopamin salınımını desteklediğini ve Parkinson Hastalığında nigral dopaminerjik nöronlar üzerinde koruyucu etkileri olduğunu göstermektedir (121). Ghrelinin , gastrik motilitedeki bilinen rolü ve vagal sistemle olan ilişkisi ve erken dönem PH'da azalmış gastrik motilitenin gösterilmesi , vagal sinirin dorsal motor çekirdeğinde erken Lewy cisimciği nöropatolojisinin kanıtlanması , PH için premotor aşama kabul edilen RUDB da ghrelinin sentezinin bozulabileceği gerçeği , uygun yöntemle ve uygun zamanda ölçüldüğünde ghrelinin erken evre Parkinson hastalarında kullanılabilecek uygun bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir (121-122-123).

Bu bağlamda , Ghrelinin uyku fizyolojisindeki bilinen rolü ve Parkinson hastalarındaki literatürde gösterilmiş etkileri göz önüne alındığında , bundan sonraki çalışmalara basamak olabilmesi düşüncesiyle , çalışmamızda İdiopatik Parkinson Hastalarında sübjektif uyku kalitesinin ve bunun serum ghrelin ile olan ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Sağlıklı kontrollerde fizyolojik olarak , serum açlık ghrelin seviyesinin arttığı , gıda alımı takibinde azaldığı ve sonrasında tekrardan yavaş yavaş artan dinamik bir seyir izlediği ve kadınlarda erkeklere göre total açlık ghrelin seviyesinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (146-147-153) . Parkinson Hastalarında ve RUDB olan

hastalarda ise , serum açlık ghrelin seviyesinin kontrol grubuna göre azaldığı , geç postprandiyal ghrelin geri artışı eğiminin , sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark sergilediği gösterilmiştir (137). Parkinson hastalarında ve kontrol grubuna glukoz yüklemesi ile yapılan bir çalışmada hasta grubunda serum açlık ghrelin seviyesinin daha az olduğu , yükleme sonrası 30-90-180. dakikalarda ölçülen ghrelin seviyelerinin yine hasta grubunda daha az olduğu ve yükseliş eğiminin hasta grubunda daha yatay olduğu görüldü . Aynı çalışmada Parkinson hastalarının evreleri arasında anlamlı bir fark olmasa da kontrol grubuna göre serum total ghrelin ve aktif ghrelin seviyelerinin azaldığını gösterdi (153). Bizim çalışmamızda serum açlık total ghrelin seviyelerinin Parkinson hastalarında anlamlı bir azalma göstermediği bulundu ve bu durum ghrelinin dinamik fizyolojisine bağlı olduğu düşünüldü (tablo 4) . Vücut kitle indeksinin serum ghrelin seviyesini etkileyebileceği akla gelse de Pietraszko ve arkadaşları bir ilişki olmadığını gösterdi bizim bulgularımız da bu şekildeydi (154) .

Güncel çalışmalara hastalık süresinin ve uygulanan tedavilerin serum açlık ve tokluk ghrelin seviyelerini etkileyebildiği belirtse de çelişkili bulgular da mevcuttur (137). Literatürde Parkinson hastalarında kullanılan tedavilerin ghrelin ile olan ilişkisi değerlendirilmiş , Pietraszko W ve arkadaşları STN DBS uygulamasından sonra serum açlık ve tokluk plazma açıl ghrelin seviyelerinin arttığını tesbit ettiler (154) . Corcuff JB ve ekibi ise ne L-dopa tedavisinin ne de STN-DBS tedavisinin ghrelin seviyelerinde bir değişiklik meydana getirmediğini gösterdi (140). Bizim yaptığımız çalışmada ise hastaların kullandıkları tedavilerin literatürle uyumlu olarak serum ghrelin seviyelerine anlamlı bir etki yapmadığı şeklindeydi (tablo 13-14) .

Ghrelinin uyku fizyolojisinde önemli rol aldığını gösteren pek çok çalışma literatürde mevcuttur (158). V.Morin arkadaşları ghrelinin uyku kalitesini olumlu etkileyebileceğini ifade ettiler , Rachel Leproult ve arkadaşları ise uyku kısıtlamasının bozulan diğer metabolik olayların yanında ghrelin seviyesini artırdığını ve sağlıklı ve yetersiz uykunun karbonhidrat ağırlıklı diyetle hastayı yönlendirerek obeziteye yol açabileceğini bildirdiler (155-156-157). Literatürde Parkinson hastalarındaki ghrelin metabolizmasının bozulmasının uyku bozukluklarına neden olabileceği vurgulanmıştır (159) . Çalışmamızda ise sağlıklı ve hasta grubunda direkt olarak PUKI ve ghrelin arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Literatürde ghrelinin antidepresif etki gösterebildiği ve anti-depresan sonrası ghrelin seviyelerinde bir düşüş olabileceği ifade edilse de Parkinson hastaları ve kontrol grubunda antidepresan kullanan hastalarda ghrelin seviyesinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (155) .

Ghrelinin yukarıda bahsedilen dinamik yapısından dolayı , sadece açlık serum ghrelin düzeyine bakılması doğru olmayan sonuçlar verebilir. Bu dinamik yapısından dolayı literatürde serum açlık ghrelin seviyesinin yanında, yemekten sonraki 30-60-120-180-300. dakikalardaki serum ghrelin seviyelerine , postprandiyal ghrelin iyileşmesinin eğimine , değerlendirme süresi boyunca ghrelin serum konsantrasyonlarının eğri altında kalan alanına da bakılmalıdır (131) .Yine hastalar değerlendirilirken hastaların BMI indeksi , ghrelinin uyku fizyolojisindeki rolü nedeniyle deneklerin uyku saati ve uyku kalitesi , ghrelinin glukoz

metabolizmasındaki rolü nedeniyle ise son yemek saati ve son öğünündeki yediğı besinler hesaba katılmalıdır . Maalesef tüm dünyayı etkisi altına alan Covid – 19 pandemi şartları nedeniyle çalışmamızda mükerrer kan alınma gibi diğerk işlemleri yapmak mümkün olmamıştır .

Bir sınırlama da , çalışmamıza dahil edilen Parkinson hastalarının sayısının ghrelin konsantrasyonlarındaki değışiklikleri tam olarak yansıtmak için yetersiz olmasıdır. Örnek vaka sayısını artırmak, cinsiyet ve cinsiyet farklılıklarını belirlemek, ölçüm zamanlamasını belirlemek ve Parkinson hastalarında ghrelin'deki değışiklikleri doğrulamak ve daha karmaşık yöntemler kullanmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. İPH'nin kesin primer teşhisini sağlayabilecek tek bir muayene yöntemi veya teknik hala yoktur. Bu nedenle, iyi yapılandırılmış ve kolay erişilebilir bir periferik biyobelirteç, İPH nın teşhisi veya tedavisi için faydalı olacaktır. Gelecekteki araştırmaların, İPH nın tanı ve tedavisi için potansiyel bir periferik klinik biyobelirteç olarak ghrelinin duyarlılığını ve özgüllüğünü ele alması beklenmektedir.

6. SONUÇ

Prospektif olarak yürüttüğümüz İdyopatik Parkinson hastalarında sübjektif uyku kalitesi ve açlık serum ghrelin seviyesi ile olan ilişkisini değerlendirdiğimiz çalışmamızda Parkinson hastalarında uyku kalitesinin bozulduğu ve bunun non motor semptomların şiddeti ve sıklığı ile olan ilişkisi gösterilmiştir. Ancak Serum açlık ghrelin seviyesi ile Parkinson hastalarının evreleri ve Parkinson hastalarının uyku kalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Ghrelinin açlık tokluk gibi durumlardan etkilenen dinamik fizyolojisinden dolayı , Parkinson hastalarında serum açlık ghrelin seviyelerine ek olarak postprandiyal değışik saatlerdeki ghrelin seviyelerinide bakılan ve daha fazla hastanın değerlendirildiğı ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamız yapılacak diğerk çalışmalara için basamak olacaktır.

7. KAYNAKLAR

- 1) Radhakrishnan DM, Goyal V. Parkinson's disease: A review. *Neurol India*. 2018 Mar-Apr;66(Supplement):S26-S35. doi: 10.4103/0028-3886.226451. PMID: 29503325.
- 2) Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2014 Jan 1;6:65-74. doi: 10.2741/s415. PMID: 24389262.
- 3) Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy*. London: Whittingham and Rowland Sherwood, Neely and Jones; 1817
- 4) Charcot JM. *Lectures on the Diseases of the Nervous System, Delivered at La Salpêtrière*. London: The New Sydenham Society; 1877
- 5) Goetz CG. The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011 Sep;1(1):a008862. doi: 10.1101/cshperspect.a008862. PMID: 22229124; PMCID: PMC3234454
- 6) Hareket bozuklukları ilkeler ve uygulamalar-hipokinetik hastalıklar Stanley Fahn and Joseph Jankovic-Çeviri editörü: M.Cenk Akbostancı; 2010; 2; 79
- 7) Rajput AH. Frequency and cause of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*. 1992 Feb;19(1 Suppl):103-7. PMID: 1571854.
- 8) M Baldereschi, A Di Carlo, WA Rocca, et al. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men
- 9) R Mayeux, K Marder, LJ Cote, et al. The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988–1993
- 10) Inzelberg R, Schechtman E, Paleacu D. Onset age of Parkinson disease. *Am J Med Genet*. 2002 Sep 1;111(4):459-60; author reply 461. doi: 10.1002/ajmg.10586. PMID: 12210316.
- 11) UB Muthane, HS Swamy, P Satishchandra, MN Subhash, S Rao, D Subbakrishna Early onset Parkinson's disease: are juvenile- and young-onset different?
- 12) Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet*. 2009 Jun 13;373(9680):2055–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60492-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60492-X)
- 13) Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology*. 1999 Apr 12;52(6):1214–20. <https://doi.org/10.1212/WNL.52.6.1214>.
- 14) Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res Rev*. 2018 Mar 1;42:72–85. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.12.007>
- 15) Schulte C, Gasser T. Genetic basis of Parkinson's disease: Inheritance, penetrance, and expression. *Appl Clin Genet*. 2011 Jun 1;4:67–80. [PMC free article]
- 16) idransky E, Lopez G. The link between the GBA gene and parkinsonism. *Lancet Neurol*. 2012 Nov;11(11):986–98. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70190-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70190-4). [PMC free article]
- 17) Simón-Sánchez J, Schulte C, Bras JM, Sharma M, Gibbs JR, Berg D, et al. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's

- disease. *Nat Genet.* 2009 Dec;41(12):1308–12. <https://doi.org/10.1038/ng.487>. [PMC free article] [PubMed]
- 18) Kouli A, Torsney KM, Kuan WL. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: Stoker TB, Greenland JC, editors. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2018 Dec 21. Chapter 1. PMID: 30702842.
 - 19) Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson's disease and movement disorders*, Lipincott Williams&Wilkins, 2007, Philadelphia.
 - 20) Xu K, Xu Y, Brown-Jermyn D, Chen J-F, Ascherio A, Dluzen DE, et al. Estrogen prevents neuroprotection by caffeine in the mouse 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease. *J Neurosci.* 2006 Jan 11;26(2):535–41. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3008-05.2006>. [PMC free article]
 - 21) Elbaz A, Clavel J, Rathouz PJ, Moisan F, Galanaud J-P, Delemotte B, et al. Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2009 Oct;66(4):494–504. <https://doi.org/10.1002/ana.21717>.
 - 22) Obeso J, Stamelou M, Geotz CG, et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: a special essay on the 200th anniversary of the shaking palsy. *Mov Disord* 2017;32(9):1264–1310. doi:10.1002/mds.27115
 - 23) JM Fearnley, AJ Lees Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity *Brain*, 114 (1991), pp. 2283-2301
 - 24) H Braak, K Del Tredici, U Rub, RA de Vos, EN Jansen Steur, E Braak Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease *Neurobiol Aging*, 24 (2003), pp. 197-211
 - 25) K Wakabayashi, H Takahashi Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease *Eur Neurol*, 38 (suppl 2) (1997), pp. 2-7
 - 26) Samii A, Calne DB. Research into the etiology of Parkinson's disease. In: Oertel W, LeWitt PA, eds. *Parkinson's disease: the treatment options*. London: Martin Dunitz Publishers, 1999: 229–43.
 - 27) McNaught KS, Olanow CW, Halliwell B, Isacson O, Jenner P. Failure of the ubiquitin-proteasome system in Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:589–94.
 - 28) Halliwell B, Jenner P. Impaired clearance of oxidised proteins in neurodegenerative diseases. *Lancet* 1998;351:1510
 - 29) Good PF, Hsu A, Werner P, Perl DP, Olanow CW. Protein nitration in Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:338–42.
 - 30) Postuma RB, Aarsland D, Barone P, Burn DJ, Hawkes CH, Oertel W, et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012 Apr 15;27(5):617–26. <https://doi.org/10.1002/mds.24996>
 - 31) Katzenschlager R, Head J, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Evans A, Lees AJ, et al. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology.* 2008 Aug 12;71(7):474–80. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000310812.43352.66>.

- 32) Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: A case-control study. *Lancet Neurol.* 2015 Jan;14(1):57–64. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70287-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70287-X).
- 33) Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* 2001;124(pt 11):2131–2146. doi:10.1093/brain/124.11.2131
- 34) Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet* 2004;363(9423):1783–1793. doi:10.1016/S0140-6736(04)16305-8.
- 35) Tolosa E, Compta Y. Dystonia in Parkinson's disease. *J Neurol* 2006;253(suppl 7):vii7–vii13. doi:10.1007/s00415-006-7003-6
- 36) Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH; National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5(3):235–245. doi:10.1016/S1474-4422(06)70373-8.
- 37) Luquin MR, Scipioni O, Vaamonde J, et al. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: clinical and pharmacological classification. *Mov Disord* 1992;7(2):117–124. doi:10.1002/mds.870070204
- 38) Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, Molinuevo JL, Valldeoriola F, Serradell M, et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: An observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013 May;12(5):443–53. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70056-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70056-5)
- 39) Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2012 Dec;72(6):893–901. <https://doi.org/10.1002/ana.23687>
- 40) Capriotti T, Terzakis K. Parkinson Disease. *Home Healthc Now.* 2016 Jun;34(6):300-7. doi: 10.1097/NHH.0000000000000398. PMID: 27243427.
- 41) Williams-Gray CH, Worth PF. Parkinson's disease. *Medicine.* 2016 Sep 1;44(9):542–6. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2016.06.001>.
- 42) Marras C, Lang A. Parkinson's disease subtypes: Lost in translation? *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2013;84(4):409–415. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303455>.
- 43) Irene Litvan, MD,* Kailash P. Bhatia, MD, David J. Burn, MD, Christopher G. Goetz, MD, Anthony E. Lang, MD, FRCP, Ian McKeith, MD, Niall Quinn, MD, Kapil D. Sethi, MD, Cliff Shults, MD, and Gregor K. Wenning, MD. Task Force Appraisal of Clinical Diagnostic Criteria for Parkinsonian Disorders Movement Disorders Vol. 18, No. 5, 2003, pp. 467-486 © 2003 Movement Disorder Society SIC
- 44) Ma SY, R  ytt   M, Rinne JO, Collan Y, Rinne UK. Correlation between neuromorphometry in the substantia nigra and clinical features in Parkinson's disease using disector counts. *J Neurol Sci.* 1997 Oct 3;151(1):83–7. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(97\)00100-7](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(97)00100-7).

- 45) Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR. NMS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Feb 15;26(3):399–406. <https://doi.org/10.1002/mds.23462>.
- 46) Hughes Aj, Daniel SE, Kilford L, Less AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic parkinson's disease: clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1992 Mar;55(3):181-4
- 47) Parkinson Study Group Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease *N Engl J Med*, 328 (1993), pp. 176-183
- 48) M Schulzer, E Mak, DB Calne The antiparkinson efficacy of deprenyl derives from transient improvement that is likely to be symptomatic *Ann Neurol*, 32 (1992), pp. 795-798
- 49) CW Shults, D Oakes, K Kieburtz, et al. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline *Arch Neurol*, 59 (2002), pp. 1541-1550
- 50) K Marek, D Jennings, J Seibyl Do dopamine agonists or levodopa modify Parkinson's disease progression *Eur J Neurol*, 9 (suppl 3) (2002), pp. 15-22
- 51) SS Gill, NK Patel, GR Hotton, et al. Direct brain infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease *Nat Med*, 9 (2003), pp. 589-595
- 52) Levine CB, Fahrbach KR, Siderowf AD. Diagnosis and Treatment of Parkinson's Disease: A Systematic Review of the Literature. Evidence Report/Technology Assessment Number 57. (Prepared by Metaworks, Inc., under Contract No. 290-97-0016.) AHRQ Publication No. 03-E040. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. June 2003.
- 53) M Etminan, S Gill, A Samii Comparison of the risk of adverse events with pramipexole and ropinirole in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis *Drug Saf*, 26 (2003), pp. 439-444
- 54) CN Homann, K Wenzel, K Suppan, G Ivanic, R Crevenna, E Ott Sleep attacks: facts and fiction—a critical review *Adv Neurol*, 91 (2003), pp. 335-
- 55) O Rascol, DJ Brooks, AD Korczyn, PP De Deyn, CE Clarke, AE Lang A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa *N Engl J Med*, 342 (2000), pp. 1484-1491
- 56) Hely MA, Morris JG, Reid WG, O'Sullivan DJ, Williamson PM, Rail D, Broe GA, Margrie S. The Sydney Multicentre Study of Parkinson's disease: a randomised, prospective five year study comparing low dose bromocriptine with low dose levodopa-carbidopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Aug;57(8):903-10. doi: 10.1136/jnnp.57.8.903. PMID: 8057111; PMCID: PMC1073071.
- 57) The Sydney Multicentre Study of Parkinson's disease: a randomised, prospective five year study comparing low dose bromocriptine with low dose levodopa-carbidopa *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57 (1994), pp. 903-910

- 58) MR Luquin, O Scipioni, J Vaamonde, O Gershanik, JA Obeso Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: clinical and pharmacological classification *Mov Disord*, 7 (1992), pp. 117-124
- 59) JG Nutt, WR Woodward, JP Hammerstad, JH Carter, JL Anderson The "on-off" phenomenon in Parkinson's disease: relation to levodopa absorption and transport *N Engl J Med*, 310 (1984), pp. 483-488
- 60) CG Goetz Treatment of advanced Parkinson's disease: an evidence-based analysis *Adv Neurol*, 91 (2003), pp. 213-228
- 61) IF Hussain, CM Brady, MJ Swinn, CJ Mathias, CJ Fowler Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71 (2001), pp. 371-374
- 62) ME Thase Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients *J Clin Psychiatry*, 59 (1998), pp. 502-508
- 63) Close CH Adler, JN Caviness, JG Hentz, M Lind, J Tiede Randomized trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease *Mov Disord*, 18 (2003), pp. 287-293
- 64) EJ Olson, BF Boeve, MH Silber Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases *Brain*, 123 (2000), pp. 331-339
- 65) The Parkinson Study Group Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease *N Engl J Med*, 340 (1999), pp. 757-763
- 66) HH Fernandez, ME Trieschmann, JH Friedman Treatment of psychosis in Parkinson's disease: safety considerations *Drug Saf*, 26 (2003), pp. 643-659
- 67) D Aarsland, K Laake, JP Larsen, C Janvin Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72 (2002), pp. 708-712
- 68) Close A Samii, IM Turnbull, A Kishore, et al. Reassessment of unilateral pallidotomy in Parkinson's disease: a 2-year follow-up study *Brain*, 122 (1999), pp. 417-425
- 69) AM Lozano Surgery for Parkinson's disease, the five W's: why, who, what, where, and when *Adv Neurol*, 91 (2003), pp. 303-307
- 70) JA Saint-Cyr, LL Trepanier, R Kumar, AM Lozano, AE Lang Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease *Brain*, 123 (2000), pp. 2091-2108
- 71) Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease *N Engl J Med*, 345 (2001), pp. 956-963
- 72) J Volkmann, V Sturm, P Weiss, et al. Bilateral high-frequency stimulation of the internal globus pallidus in advanced Parkinson's disease *Ann Neurol*, 44 (1998), pp. 953-
- 73) P Limousin, P Krack, P Pollak, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease *N Engl J Med*, 339 (1998), pp. 1105-1111

- 74) Puente V, De Fabregues O, Oliveras C, Ribera G, Pont-Sunyer C, Vivanco R, Cucurella G, Giralt E, Delgado T, Garcia C, Seoane A, Campo R Eighteen month study of continuous intraduodenal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson's disease: Impact on control of fluctuations and quality of life. *Parkinsonism and Related Disorders* 2010; 16: 218-21.
- 75) Abbruzzese G, Barone P, Bonuccelli U, Lopiano L, Antonini A. Continuous intestinal infusion of levodopa/carbidopa in advanced Parkinson's disease: efficacy, safety and patient selection. *Functional Neurology* 2012; 27: 147-54.
- 76) Bhidayasiri R, Chaudhuri KR, LeWitt P, Martin A, Boonpang K, van Laar T. Effective delivery of apomorphine in the management of Parkinson disease: practical considerations for clinicians and Parkinson nurses. *Clin Neuropharmacol* 2015; 38: 89-103. doi: 10.1097/WNF.0000000000000082
- 77) Sharma JC1, Macnamara L, Hasoon M, Vassallo M. Diagnostic and therapeutic value of apomorphine in Parkinsonian patients. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 1028-32
- 78) Hogl B, Seppi K, Brandauer E, et al. Increased daytime sleepiness in Parkinson's disease: a questionnaire survey. *Mov Disord.* 2003;18:319–23.
- 79) Lees AJ, Blackburn NA, Campbell VL. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1988;11:512–9.
- 80) Oertel W, Deuschl G, Poewe W. *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen.* Germany: Thieme Georg Verlag; 2011.
- 81) Emser W, Brenner M, Stober T, Schimrigk K. Changes in nocturnal sleep in Huntington's and Parkinson's disease. *J Neurol.* 1988;235:177–9.
- 82) American Academy of Sleep Medicine. *The international classification of sleep disorders: diagnostic & coding manual (ICSD-3).* 3rd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- 83) Pont-Sunyer C, Iranzo A, Gaig C, et al. Sleep disorders in Parkinsonian and nonParkinsonian LRRK2 mutation carriers. *PLoS ONE.* 2015;10:e0132368.
- 84) Ohayon MM, Reynolds CF 3rd. Epidemiological and clinical relevance of insomnia diagnosis algorithms according to the DSM-IV and the International Classification of Sleep Disorders (ICSD). *Sleep Med* 2009;10:952-60.
- 85) Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:476–9.
- 86) Tholfsen LK, Larsen JP, Schulz J, Tysnes OB, Gjerstad MD. Changes in insomnia subtypes in early Parkinson disease. *Neurology.* 2017;88:352–8.
- 87) Zhu K, van Hilten JJ, Marinus J. The course of insomnia in Parkinson's disease. *Parkinson Relat Disord.* 2016;33:51–7.
- 88) Ferreira T, Prabhakar S, Kharbanda PS. Sleep disturbances in drug naive Parkinson's disease (PD) patients and effect of levodopa on sleep. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014;17:416–9.
- 89) Gao J, Huang X, Park Y, et al. Daytime napping, nighttime sleeping, and Parkinson disease. *Am J Epidemiol.* 2011;173:1032–8.

- 90) Monaca C, Duhamel A, Jacquesson JM, et al. Vigilance troubles in Parkinson's disease: a subjective and objective polysomnographic study. *Sleep Med.* 2006;7:448–53
- 91) Braga-Neto P, da Silva-Junior FP, Sueli Monte F, de Bruin PF, de Bruin VM. Snoring and excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2004;217:41–5
- 92) Schäfer D. Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Parkinsonsyndromen: Häufigkeit. *Art Behandlätze.* 2001;5:103–14
- 93) Harmell AL, Neikrug AB, Palmer BW, et al. Obstructive sleep apnea and cognition in Parkinson's disease. *Sleep Med.* 2016;21:28–34.
- 94) Trotti LM, Bliwise DL. No increased risk of obstructive sleep apnea in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25:2246–9.
- 95) Hogl B. Sleep apnea in Parkinson's disease: when is it significant? *Sleep Med.* 2010;11:233–5.
- 96) Baier PC, Branisa P, Koch R, Schindehutte J, Paulus W, Trenkwalder C. Circadian distribution of motor-activity in unilaterally 6-hydroxy-dopamine lesioned rats. *Exp Brain Res.* 2006;169:283–8.
- 97) Pierangeli G, Provini F, Maltoni P, et al. Nocturnal body core temperature falls in Parkinson's disease but not in multiple-system atrophy. *Mov Disord.* 2001;16:226–32.
- 98) Videnovic A, Noble C, Reid KJ, et al. Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2014;71:463–9.
- 99) Djamshidian A, Poewe W, Hogl B. Impact of impulse control disorders on sleep–wake regulation in Parkinson's disease. *Parkinson's Dis.* 2015;2015:970862
- 100) Stefani A, Högl B. Sleep in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology.* 2020 Jan;45(1):121-128. doi: 10.1038/s41386-019-0448-y. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31234200; PMCID: PMC6879568.
- 101) Angelini M, Negrotti A, Marchesi E, Bonavina G, Calzetti S. A study of the prevalence of restless legs syndrome in previously untreated Parkinson's disease patients: absence of co-morbid association. *J Neurol Sci.* 2011;310:286–8
- 102) De Cock VC, Bayard S, Yu H, et al. Suggested immobilization test for diagnosis of restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27:743–9.
- 103) 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
- 104) Hogl B, Stefani A, Videnovic A. Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration—an update. *Nat Rev Neurol.* 2018;14:40–55.
- 105) Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med.* 2013;14:744–8.

- 106) Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30:1600–11.
- 107) Sixel-Doring F, Zimmermann J, Wegener A, Mollenhauer B, Trenkwalder C. The evolution of REM sleep behavior disorder in early Parkinson disease. *Sleep.* 2016;39:1737–42.
- 108) Stefani A, Gabelia D, Hogl B, et al. Long-term follow-up investigation of isolated rapid eye movement sleep without atonia without rapid eye movement sleep behavior disorder: a pilot study. *J Clin Sleep Med.* 2015;11:1273–9.
- 109) Borek LL, Kohn R, Friedman JH. Phenomenology of dreams in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22:198–202.
- 110) Hogl B, Arnulf I, Comella C, et al. Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2010;25:2704–16.
- 111) Hogl B, Wetter TC, Trenkwalder C. [Pathophysiology, clinical aspects and therapy of sleep disorders in Parkinson disease]. *Nervenarzt.* 2001;72:416–24.
- 112) Fernandez-Arcos A, Iranzo A, Serradell M, Gaig C, Santamaria J. The clinical phenotype of idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder at presentation: a study in 203 consecutive patients. *Sleep.* 2016;39:121–32.
- 113) Trenkwalder C, Kohnen R, Högl B, et al. Parkinson's Disease Sleep scale—validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord.* 2011;26:644–52.
- 114) Martinez-Martin P, Visser M, Rodriguez-Blazquez C, Marinus J, Chaudhuri KR, van Hilten JJ. SCOPA-sleep and PDSS: two scales for assessment of sleep disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23:1681–8.
- 115) Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. *Mov Disord.* 2019;34:180–98.
- 116) Postuma RB, Anang J, Pelletier A, et al. Caffeine as symptomatic treatment for Parkinson disease (Cafe-PD): a randomized trial. *Neurology.* 2017;89:1795–803.
- 117) Videnovic A. Management of sleep disorders in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2017;32:659–68.
- 118) Videnovic A, Högl B. Toward disease modification trials in RBD: challenges and opportunities. In: Schenck CH, Högl B, Videnovic A, editors. *Rapid-eye-movement sleep behavior disorder.* Springer; 2019.
- 119) Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, et al. Practice guideline summary: treatment of restless legs syndrome in adults: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2016;87:2585–93.
- 120) Wang Y, Yang Y, Wu H, Lan D, Chen Y, Zhao Z. Effects of rotigotine on REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *J Clin Sleep Med.* 2016;12:1403–9.

- 121) Sato T, Fukue Y, Teranishi H, Yoshida Y, Kojima M (2005) Molecular forms of hypothalamic ghrelin and its regulation by fasting and 2-deoxy-d-glucose administration. *Endocrinology* 146(6):2510–2516. doi:10.1210/en.2005-0174
- 122) Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K (1999) Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402(6762):656–660. doi:10.1038/45230
- 123) Dos Santos VV, Rodrigues AL, De Lima TC, de Barioglio SR, Raisman-Vozari R, Prediger RD (2013) Ghrelin as a neuroprotective and palliative agent in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Curr Pharm Des* 19(38):6773–6790
- 124) Jerlhag E, Egecioglu E, Dickson SL, Andersson M, Svensson L, Engel JA (2006) Ghrelin stimulates locomotor activity and accumbal dopamine-overflow via central cholinergic systems in mice: implications for its involvement in brain reward. *Addict Biol* 11(1):45–54. doi:10.1111/j.1369-1600.2006.00002.x
- 125) Jiang H, Betancourt L, Smith RG (2006) Ghrelin amplifies dopamine signaling by cross talk involving formation of growth hormone secretagogue receptor/dopamine receptor subtype 1 heterodimers. *Mol Endocrinol* 20(8):1772–1785. doi:10.1210/me.2005-0084
- 126) Dong J, Song N, Xie J, Jiang H (2009) Ghrelin antagonized 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP(+))-induced apoptosis in MES23.5 cells. *J Mol Neurosci* 37(2):182–189. doi:10.1007/s12031-008-9162-7
- 127) Liu L, Xu H, Jiang H, Wang J, Song N, Xie J (2010) Ghrelin prevents 1-methyl-4-phenylpyridinium ion-induced cytotoxicity through antioxidation and NF-kappaB modulation in MES23.5 cells. *Exp Neurol* 222(1):25–29. doi:10.1016/j.expneurol.2009.11.009
- 128) Moon M, Kim HG, Hwang L, Seo JH, Kim S, Hwang S, Lee D, Chung H, Oh MS, Lee KT, Park S (2009) Neuroprotective effect of ghrelin in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease by blocking microglial activation. *Neurotox Res* 15(4):332–347. doi:10.1007/s12640-009-9037-x
- 129) Bayliss JA, Andrews ZB (2013) Ghrelin is neuroprotective in Parkinson's disease: molecular mechanisms of metabolic neuroprotection. *Ther Adv Endocrinol Metab* 4(1):25–36. doi:10.1177/2042018813479645Return
- 130) Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24(2):197–211
- 131) Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo G, Ceravolo R, Cicarelli G, Gaglio RM, Giglia RM, Iemolo F, Manfredi M, Meco G, Nicoletti A, Pederzoli M, Petrone A, Pisani A, Pontieri FE, Quatrala R, Ramat S, Scala R, Volpe G, Zappulla S, Bentivoglio AR, Stocchi F, Trianni G, Dotto PD (2009) The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of

- life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 24(11):1641–1649. doi:10.1002/mds.22643
- 132) Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ (2002) Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 346(21):1623–1630. doi:10.1056/NEJMoa012908
 - 133) Ejksjaer N, Vestergaard ET, Hellstrom PM, Gormsen LC, Madsbad S, Madsen JL, Jensen TA, Pezzullo JC, Christiansen JS, Shaughnessy L, Kosutic G (2009) Ghrelin receptor agonist (TZP-101) accelerates gastric emptying in adults with diabetes and symptomatic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 29(11):1179–1187. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.03986.x
 - 134) Wang L, Murphy NP, Stengel A, Goebel-Stengel M, St Pierre DH, Maidment NT, Tache Y (2012) Ghrelin prevents levodopa-induced inhibition of gastric emptying and increases circulating levodopa in fasted rats. *Neurogastroenterol Motil* 24(5):e235–e245. doi:10.1111/j.1365-2982.2012.01904.x
 - 135) Poewe W (2008) Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 15(Suppl 1):14–20. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02056.x
 - 136) Dzaja A, Dalal MA, Himmerich H, Uhr M, Pollmacher T, Schuld A (2004) Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286(6):E963–E967. doi:10.1152/ajpendo.00527.2003
 - 137) Unger MM, Moller JC, Mankel K, Eggert KM, Bohne K, Bodden M, Stiasny-Kolster K, Kann PH, Mayer G, Tebbe JJ, Oertel WH (2011) Postprandial ghrelin response is reduced in patients with Parkinson's disease and idiopathic REM sleep behaviour disorder: a peripheral biomarker for early Parkinson's disease? *J Neurol* 258(6):982–990. doi:10.1007/s00415-010-5864-1
 - 138) Lutter M, Sakata I, Osborne-Lawrence S, Rovinsky SA, Anderson JG, Jung S, Birnbaum S, Yanagisawa M, Elmquist JK, Nestler EJ, Zigman JM (2008) The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nat Neurosci* 11(7):752–753. doi:10.1038/nn.2139
 - 139) Barim AO, Aydin S, Colak R, Dag E, Deniz O, Sahin I (2009) Ghrelin, paraoxonase and arylesterase levels in depressive patients before and after citalopram treatment. *Clin Biochem* 42(10-11):1076–1081. doi:10.1016/j.clinbiochem.2009.02.020
 - 140) Corcuff JB, Krim E, Tison F, Foubert-Sanier A, Guehl D, Burbaud P, Cuny E, Baillet L, Gin H, Rigalleau V, Perlempoine C (2006) Subthalamic nucleus stimulation Unger MM in patients with Parkinson's disease does not increase serum ghrelin levels. *Br J Nutr* 95(5):1028–1029
 - 141) Markaki E, Ellul J, Kefalopoulou Z, Trachani E, Theodoropoulou A, Kyriazopoulou V, Constantoyannis C (2012) The role of ghrelin, neuropeptide Y and leptin peptides in weight gain after deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 90(2):104–112. doi:10.1159/000335045

- 142) Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord.* 2003. 18(7): p 738-50.
- 143) Akbostancı MC ve ark. 2016. Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeğinin Türkçe Standardizasyonu Çalışması. 2016.
- 144) Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213.
- 145) Ağargün MY, Kara H, Anlar O. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin Geçerliliği ve Güvenirliği. *Türk Psikiyatri Derg* 1996;7:107-11.
- 146) Carlson JJ, Turpin AA, Wiebke G, Hunt SC, Adams TD (2009) Pre- and post- prandial appetite hormone levels in normal weight and severely obese women. *Nutr Metab (Lond)* 6:32
- 147) Serra-Prat M, Palomera E, Clave P, Puig-Domingo M (2009) Effect of age and frailty on ghrelin and cholecystokinin responses to a meal test. *Am J Clin Nutr* 89:1410–1417
- 148) Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N; Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008 Nov 15;23(15):2129-70. doi: 10.1002/mds.22340. PMID: 19025984.
- 149) Qin X, Li X, Chen G, Chen X, Shi M, Liu XK, Li ZL, Xin ZE, Gao D. Clinical Features and Correlates of Poor Nighttime Sleepiness in Patients with Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis.* 2020 Sep 14;2020:6378673. doi: 10.1155/2020/6378673. PMID: 33005317; PMCID: PMC7509546.
- 150) S. Happe, K. Berger, FAQT Study Investigators The association of dopamine agonists with daytime sleepiness, sleep problems and quality of life in patients with Parkinson's disease – a prospective study *J Neurol*, 248 (2001), pp. 1062-1067
- 151) Zoccolella S, Savarese M, Lamberti P, Manni R, Pacchetti C, Logroscino G. Sleep disorders and the natural history of Parkinson's disease: the contribution of epidemiological studies. *Sleep Med Rev.* 2011 Feb;15(1):41-50. doi: 10.1016/j.smrv.2010.02.004. Epub 2010 Jul 15. PMID: 20634113.
- 152) M. Maalouf, J.M. Rho, M.P. Mattson The neuroprotective properties of calorie restriction, the ketogenic diet, and ketone bodies *Brain Res. Rev.*, 59 (2) (2008), pp. 293-315
- 153) Song N, Wang W, Jia F, Du X, Xie A, He Q, Shen X, Zhang J, Rogers JT, Xie J, Jiang H. Assessments of plasma ghrelin levels in the early stages of

- parkinson's disease. *Mov Disord.* 2017 Oct;32(10):1487-1491. doi: 10.1002/mds.27095. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28681931.
- 154) Pietraszko W, Furgala A, Gorecka-Mazur A, Kwinta B, Kaszuba-Zwoinska J, Polak J, Fiszer U, Gil K, Krygowska-Wajs A. Assessments of plasma acyl-ghrelin levels in Parkinson's disease patients treated with deep brain stimulation. *Peptides.* 2020 Jun;128:170299. doi: 10.1016/j.peptides.2020.170299. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32305796.
 - 155) Morin V, Hozer F, Costemale-Lacoste JF. The effects of ghrelin on sleep, appetite, and memory, and its possible role in depression: A review of the literature. *Encephale.* 2018 Jun;44(3):256-263. doi: 10.1016/j.encep.2017.10.012. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29395244.
 - 156) Leproult R, Van Cauter E. Role of sleep and sleep loss in hormonal release and metabolism. *Endocr Dev.* 2010;17:11-21. doi: 10.1159/000262524. Epub 2009 Nov 24. PMID: 19955752; PMCID: PMC3065172.
 - 157) Al-Disi D, Al-Daghri N, Khanam L, Al-Othman A, Al-Saif M, Sabico S, Chrousos G. Subjective sleep duration and quality influence diet composition and circulating adipocytokines and ghrelin levels in teen-age girls. *Endocr J.* 2010;57(10):915-23. doi: 10.1507/endocrj.k10e-145. Epub 2010 Aug 21. PMID: 20733266.
 - 158) Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E (2004) Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med* 1: e62
 - 159) Shi L, Du X, Jiang H, Xie J. Ghrelin and Neurodegenerative Disorders-a Review. *Mol Neurobiol.* 2017 Mar;54(2):1144-1155. doi: 10.1007/s12035-016-9729-1. Epub 2016 Jan 26. PMID: 26809582.
 - 160) Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature.* 2001;409:194-198.
 - 161) Horvath TL, Castaneda T, Tang-Christensen M, Pagotto U, Tschop MH. Ghrelin as a potential anti-obesity target. *Curr Pharm Des.* 2003;9:1383-1395.
 - 162) McFarlane MR, Brown MS, Goldstein JL, Zhao TJ. Induced ablation of ghrelin cells in adult mice does not decrease food intake, body weight, or response to high-fat diet. *Cell Metab.* 2014;20:54-60.
 - 163) Andrews ZB. Ghrelin: What's the function? *J Neuroendocrinol.* 2019 Jul;31(7):e12772. doi: 10.1111/jne.12772. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31282594.
 - 164) Zigman JM, Jones JE, Lee CE, Saper CB, Elmquist JK (2006) Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the Mouse brain. *J Comp Neurol* 494(3):528–548. doi:10.1002/cne.20823
 - 165) Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015 Aug 29;386(9996):896-912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3. Epub 2015 Apr 19. PMID: 25904081.

8. EKLER

Ek 1: Sosyo-Demografik Form-Hasta

Adı Soyadı :

Tarih / Protokol :

Yaş/ Cinsiyet :

Aktif El : Sağ / Sol

Yaşadığı Yer : Şehir / Kırsal Alan / Sahil Kenarı

Medeni Hali : Evli / Bekar / Dul

Meslek :

Öğrenim Durumu : OYD / OY / İlkokul / Lise / Üniversite

Hastalığın Başlangıç Yılı :

Hastalığın Başlangıç Semptomu :

Hastalığın Başlangıç Tarafı : Sağ / Sol / İki Yanlı

Hastalığın Tanı Yılı :

Kullandığı İlaçlar / Tedaviler :

Medikal :

Cihaz Destekli Tedaviler: DBS / Apomorfin / Levodopa karbidopa intestinal jel

Komorbid Hastalıklar :

Güncel Nörolojik / EPS muayenesi :

Hoehn & Yahre :

UPDRS

Motor :

Non motor:

Serum Ghrelin Seviyesi :

PUKİ değeri :

Ek 2: Sosyo-Demografik Form-Sağlıklı

Adı Soyadı :

Tarih /

Protokol :

Yaş :

Cinsiyet : Erkek / Bayan

Aktif El :

Sağ / Sol

Yaşadığı Yer : Şehir / Kırsal Alan / Sahil Kenarı

Medeni Hali : Evli / Bekar / Dul

Meslek :

Öğrenim Durumu : OYD / OY / İlkokul / lise / Üniversite

Bilinen Hastalıklar :

Güncel Nörolojik/EPS muayenesi :

PUKİ:

Serum Ghrelin Değeri :

Ek 3: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Bu katılacağınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı İdiyopatik parkinson hastalarında subjektif uyku kalitesi ve serum ghrelin seviyeleriyle olan ilişkisi'dır. Bu araştırmanın amacı, Parkinson hastalarında gelişen uyku kalitesinde bozulmanın serum ghrelin seviyesi ile korelasyonun incelenmesi'dır. Bu çalışmada sizden serum ghrelin seviyesi için kan alınacaktır. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 15 ay olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 108 'dir. Çalışmada farklı tedavi grupları/gruplar bulunmakta olduğundan bu gruplara sizler rastgele olarak yerleştirilebilirsiniz. . Bu çalışmada size herhangi bir girişim yapılmayacak, herhangi bir tedavi yöntemi uygulanmayacaktır. Bu çalışmada yer almanız için sadece onam vermeniz yeterli olup ayrıca çalışma için zaman ayırmanız beklenmemektedir. Bu çalışmada sizin için tahmin edilen bir risk yoktur

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırıcı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Araştırma Görevlisi Dr Alper Aziz Hüdai AYASLI tarafından karşılanacaktır

Araştırma sırasında araştırma konusuyla sizi ilgilendirebilecek ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler/gelişmeler olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için her zaman 05369691990 no.lu telefondan Görevlisi Dr Alper Aziz Hüdai AYASLI 'ya başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma hiçbir kurum veya kuruluş tarafından desteklenmemektedir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce bana verilmesi gereken tüm bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana, aşağıda adı belirtilen araştırmacı hekim tarafından yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anladım bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu koşullar altında, bana bu araştırma kapsamında yapılacak olan tedavi ve/veya uygulamalar ile şahsıma ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya hiçbir zorlama ve baskı altında olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

İdiyopatik parkinson hastalarında subjektif uyku kalitesi ve serum ghrelin seviyeleriyle olan ilişkisi araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);

- ☐ Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum
- ☐ İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum
- ☐ Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum

Gönüllünün, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:

Ek 4: Modifiye Hoehn Yahr Evrelemesi

Parkinson Hoehn - Yahr Evrelemesi

Modified Hoehn & Yahr Scale

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Evre	Açıklama
1	Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postüral dengesizlik. Semptomlar hafiftir.
1,5	Tek taraflı ve aksiyel tutulum
2	İki taraflı tremor, rijidite, akinezi veya bradimimi, yutma güçlükleri, aksiyel rijidite (özellikle boyun), öne eğilmiş postür, yavaş veya ayağını sürüyerek yürüme ve genel katılık gibi aksiyel bulgularla birlikte veya tek başına postüral anormallikler. Minimal özürölük bulunabilir.
2,5	Çekme testinde düzelme ile ılımlı bilateral hastalık
3	Evre 2'deki bulgulara ilaveten hastada denge bozuklukları vardır, ancak hastanın tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir. Orta düzeyde fonksiyon bozukluğu mevcuttur.
4	Hasta günlük aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardıma ihtiyaç duyar. Ciddi semptomlar ve belirgin özürölük.
5	Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı durumdadır.

Hoehn MM, Yahr MD (1967) *Neurology*. 1967; 17:427-42.

Gostz CG, Poewe W (2004) *Mov Disord*. 2004;19:1020-8.

Hastanın Evresi: _____

Ek 5: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ) Non Motor / Motor

Hasta Adı veya Numarası	Merkez umarası	Değerlendirme Tarihi (ay/gün/yıl)	Değerlendirenin İsmi (Doğ. Hattı)
-------------------------	----------------	-----------------------------------	-----------------------------------

HBD BPHDÖ

Bölüm 1: Non Motor Sorunlar

Bölüm 1A: Karmaşık Davranışlar (değerlendiren tarafından doldurulacak)

Bilginin esas olarak alındığı kişi

☐ Hasta / ☐ Hasta bakıcısı / ☐ Eşit oranda hem hasta hem hasta bakıcısı

Hastaya okuyunuz: Size yaşamış olabileceğiniz veya hiç yaşamadığınız davranışlarla ilgili 6 soru soracağım. Bazı sorular genel problemlerle bazı sorularsa nadir karşılaşılan problemlerle ilgili. Aşağıdaki alanlarla ilgili bir sorunuz varsa GEÇTİĞİMİZ HAFTA İÇİNDE ÇOĞU ZAMAN ne hissettiğinizi belirten seçeneği işaretleyin. Eğer öyle bir sorunuz olmamışsa HAYIR demeniz yeterli. İnci detaylara inmeye çalışıyorum; bu yüzden sizinle hiç ilgisi olmayan sorular sorabilirim.

1.1 KOGNİTİF TUTULUM

Değerlendiren için yönerge: Kognitif bozukluğun; kognitif yavaşlama, bozulmuş muhakeme, hafıza kaybı, dikkat ve oryantasyonda eksikliği de içeren bütün bozulmuş seviyelerini değerlendirin.

Hasta ve hasta bakıcısı için yönerge: Geçtiğimiz hafta içinde bir şeyi hatırlamakta, konuşmaları takip etmekte, dikkatinizi toplamakta, net düşünmede, ev veya şehir içinde yolunuzu bulmakta zorlandığınız oldu mu? (Eğer evetse, değerlendirilen duruma açıklık getirecek ek sorular sorabilir.)

0: Kognitif tutulum yok.

1: Silik. Hasta veya hasta bakıcısı tarafından bozukluk fark edilmiş; ancak hastanın normal işlerini ve sosyal etkileşimini sürdürme yeteneğini somut bir şekilde etkilemiyor.

2: Hafif. Klinik olarak belirgin kognitif tutulum; ancak hastanın normal işlerini ve sosyal etkileşimini sürdürme yeteneğini minimal etkiliyor.

3: Orta. Kognitif tutulum hastanın normal işlerini ve sosyal etkileşimini sürdürme yeteneğini etkiliyor ancak engellemiyor.

4: Şiddetli. Kognitif disfonksiyon hastanın normal işlerini ve sosyal etkileşimini sürdürme yeteneğini engelliyor.

SKOR

1.2 VARSANILAR VE PSİKOZ <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Hem illüzyonları (gerçeğin yanlış yorumlanması) hem de varsanıları (spontan yanlış algı) göz önüne alın. Bütün ana duyu alanlarını değerlendirin (görme, duyma, dokunma, koklama ve tatma). Biçimlenmemiş (örneğin bir varlık hissi veya geçici yanlış izlenim) ve biçimlenmiş (tamamen gelişmiş ve ayrıntılı) algıların varlığını değerlendirin. Hastanın varsanılara dair içgörüsünü değerlendirin, sanrıları ve psikotik düşünceleri tespit edin. <u>Hasta ve hasta bakıcısı için yönerge:</u> Geçtiğimiz hafta içinde aslında olmayan bir şey gördüğünüz, duyduğunuz, hissettiğiniz veya kokusu aldığınız oldu mu? (Eğer evetse, değerlendiren kişi cevabı detaylandırmalı.) 0: Normal. Varsanı veya psikotik davranış yok. 1: Silik. İllüzyonlar veya biçimlenmemiş varsanılar; ancak hasta iç görüşünü kaybetmeden bunları fark edebiliyor. 2: Hafif. Çevresel uyarandan bağımsız biçimlenmiş varsanılar. İç görü kaybı yok. 3: Orta. İçgörü kaybıyla birlikte biçimlenmiş varsanılar. 4: Şiddetli. Hastanın sanrıları veya paranoyası var.	SKOR
1.3 DEPRESYON <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Duygudurum düşüklüğü, üzüntü, umutsuzluk, boşluk hissi veya haz kaybını değerlendirin. Geçtiğimiz hafta içinde olup olmadığını ve ne kadar sürdüğünü belirleyin, hastanın günlük rutinlerini devam ettirme ve sosyal etkileşimde bulunma yeteneğinin ne kadar etkilendiğini ölçün. <u>Hasta ve hasta bakıcısı için yönerge:</u> Geçtiğimiz hafta içinde mutsuz, üzgün, umutsuz ve hiçbir şeyden keyif alamadığınızı hissettiniz mi? Eğer evetse, bu his tek seferde bir günden uzun sürdü mü? Sizin normal işlerinizi yapmanızı veya başka insanlarla vakit geçirmenizi zorlaştırdı mı? (Eğer evetse, değerlendiren kişi cevabı detaylandırmalı.) 0: Normal. Depresyon yok. 1: Silik. Tek seferde bir günden uzun sürmeyen depresif duygudurum dönemleri var. Normal işlerini veya sosyal etkileşimi sürdürmeyi zorlaştırmıyor. 2: Hafif. Günlerce süren depresif duygudurum; ancak normal iş veya sosyal etkileşimi sürdürmeyi zorlaştırmıyor. 3: Orta. Normal işleri veya sosyal etkileşimi sürdürmeyi zorlaştıran ancak engellemeyen depresif duygudurum. 4: Ağır. Normal işleri ve sosyal etkileşimi sürdürmeyi engelleyen depresif duygudurum.	SKOR
Official MDS Translation Copyright © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). All rights reserved.	4

1.4 ANKSİYETE <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Sinirlilik, gerginlik, endişe veya anksiyete gibi duyguları değerlendirin (panik atakları dahil). Geçtiğimiz hafta içinde olup olmadığını ve ne kadar sürdüğünü belirleyin, hastanın günlük rutinlerini devam ettirme ve sosyal etkileşimde bulunma yeteneğinin ne kadar etkilendiğini ölçün. <i>Hasta ve hasta bakıcısı için yönerge: Geçtiğimiz hafta içinde sinirli, gergin veya endişeli hissettiniz mi? Eğer evetse, bu his tek seferde bir günden uzun sürdü mü? Sizin normal işlerinizi yapmanızı veya başka insanlarla vakit geçirmenizi zorlaştırdı mı? (Eğer evetse, değerlendiren kişi cevabı detaylandırmalı.)</i> 0: Normal. Anksiyete yok. 1: Silik. Anksiyete var; ancak tek seferde bir günden uzun sürmüyor. Normal iş veya sosyal etkileşimi sürdürmeyi zorlaştırmıyor. 2: Hafif. Anksiyete tek seferde bir günden uzun sürüyor; ancak normal iş veya sosyal etkileşimi sürdürmeyi zorlaştırmıyor. 3: Orta. Normal işleri veya sosyal etkileşimi sürdürmeyi zorlaştıran ancak engellemeyen anksiyete. 4: Şiddetli. Normal işleri ve sosyal etkileşimi sürdürmeyi engelleyen anksiyete.	SKOR
1.5 APATİ <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Spontan aktivite, kendine güven, motivasyon ve girişkenlik seviyelerini değerlendirin ve performans düşüklüğünün normal aktivitelere ve sosyal etkileşime etkisini ölçün. Burada değerlendiren kişi apati ile, depresyonla daha iyi açıklanabilen benzer semptomları, birbirinden ayırmaya çalışmalı. <i>Hasta ve hasta bakıcısı için yönerge: Geçtiğimiz hafta içinde günlük işleri yapmaya veya başka insanlarla vakit geçirmeye isteksiz olduğunuzu hissettiniz mi? (Eğer evetse, değerlendiren kişi cevabı detaylandırmalı.)</i> 0: Normal. Apati yok. 1: Silik. Hasta veya hasta bakıcısı tarafından apati fark edilmiş; ancak hastanın normal işlerini ve sosyal etkileşimini etkilemiyor. 2: Hafif. Apati bazı işler ve sosyal etkileşimleri etkiliyor. 3: Orta. Apati çoğu işi ve sosyal etkileşimi etkiliyor. 4: Şiddetli. Pasif ve içine kapanık. Girişkenlik tamamen kaybedilmiş.	SKOR

1.6 DOPAMİN DİSREGÜLASYON SENDROMU <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Atipik veya aşırı kumarbazlık (örneğin kumarhaneler ve piyango biletleri), atipik veya aşırı cinsel istek veya merak (örneğin pornografiye, mastürbasyona karşı alışılmamış merak, partnerden cinsel talepler), diğer tekrarlayıcı aktiviteler (örneğin hobiler, nesneleri parçalarına ayırma, sınıflandırma veya düzenleme) veya fiziksel olmayan nedenler (örneğin bağımlılık) için reçetesiz ilaçların fazla kullanımını kapsayan çeşitli aktivitelere yönelimi değerlendirin. Bu anormal aktivite/davranışların kişinin kendi hayatı, ailesi ve sosyal ilişkileri (borç alma gereksinimi veya kredi kartlarının iptali gibi finansal sıkıntılar, aile içi büyük kavgalar, işten kaybedilen zaman veya aktivite yüzünden kaçınılan öğün veya azalan uyku dahil) üzerindeki etkilerini ölçün. <u>Hasta ve hasta yakını için yönerge:</u> Geçtiğimiz hafta içinde normalde hissetmediğiniz, kontrol edilmesi zor, güçlü istekleriniz oldu mu? Bir şeyi yapmak zorunda olduğunuzu veya bir şey hakkında düşünüp bunu durdurmanın zor olduğunu düşünüyor musunuz? (Kumar oynamak, temizlik yapmak, bilgisayar kullanmak, ekstra ilaç almak, yemek veya seksle ilgili takıntı gibi tamamen hastaya bağlı şeylerden örnek verin.) 0: Normal. Hiçbir problem yok. 1: Silik. Bu problemler var; ancak hasta veya hasta bakıcısı/ailesi açısından herhangi bir soruna yol açmıyor. 2: Hafif. Bu problemler var ve hastanın kişisel hayatı ve aile hayatında bir takım zorluklara yol açıyor. 3: Orta. Bu problemler var ve hastanın kişisel hayatı ve aile hayatında pek çok zorluğa yol açıyor. 4: Şiddetli. Bu problemler var ve hastanın normal işleri veya sosyal etkileşimlerini sürdürmesini veya hastanın kişisel hayatı ve aile hayatında önceki standartlarını yakalamasını engelliyor.	SKOR
Bölüm 1'den kalan sorular (Günlük Yaşamda Nonmotor Sorunlar) (uyku sorunları, gündüz uyuklama, ağrı ve diğer duyuşsal sorunlar, üriner sorunlar, konstipasyon, ayakta dururken iç geçme, halsizlik), Bölüm 2 (Günlük Yaşamda Motor Sorunlar) sorularıyla birlikte Hasta Anketinde yer almaktadır.	

Hasta Anketi

Yönerge:

Bu anket günlük hayatınızda yaşadıklarınıza dair sorulardan oluşmaktadır.

Anket 20 soru içermektedir. Titiz davranmaya çalışıyoruz, bazı sorulardaki problemler sizde hiç bir zaman olmayacaktır. Eğer soruda belirtilen konuda herhangi bir sorunuz yoksa "hayır" cevabı için 0'ı işaretlemeniz yeterlidir.

Lütfen her soruyu dikkatlice okuyun ve size en uygun cevabı işaretlemekten önce bütün seçeneklere göz gezdirin.

Bugün de dahil olmak üzere geçtiğimiz haftadaki ortalama olarak yapabildiklerinizle ilgileniyoruz (en iyi ya da en kötü halinizi düşünmeyin). Her soru için yalnızca bir cevap verilmesi gerekmektedir, bu yüzden günün büyük kısmında yapabildiklerinizi belirten cevabı işaretleyin.

Parkinson hastalığı dışında başka hastalıklarınız da olabilir. Parkinson hastalığınızı diğer hastalıklarınızdan ayrı olarak değerlendirerek soruları cevaplamaya çalışmanıza gerek yok. Sadece size en yakın cevabı işaretlemeniz yeterlidir. Örneğin yürümeniz Parkinson'a değil de diz ağrısına bağlı olarak kötüyse, yine de "yürümem kötü" seçeneğini işaretleyin.

Cevap olarak sadece 0,1,2,3,4'ü kullanın. Cevaplanmamış soru bırakmayın.

Doktorunuz veya hemşireniz soruları sizinle birlikte gözden geçirebilir; ancak bu anket sadece hastalar ve eğer varsa hasta yakınları içindir.

Bu anketi kim dolduruyor? (En uygun cevabı işaretleyin)

☐ Hasta ☐ Hasta yakını ☐ Hasta ve hasta yakını birlikte eşit oranda

Bölüm 1: Non- Motor Sorunlar

1.7 UYKU SORUNLARI

Geçtiğimiz hafta içinde uykuya dalmakta veya uykuyu sürdürmekte güçlük yaşadınız mı? Sabah uyandığınızda kendinizi ne kadar dinlenmiş olarak hissettiğinizi göz önünde bulundurun.

0: Normal: Herhangi bir sorun yaşamadım.

1: Silik: Uyku sorunum var; ancak bu sorun uykumu almama engel olmuyor.

2: Hafif: Uyku sorunlarım genelde bütün gece deliksiz uyumama engel oluyor.

3: Orta: Uyku sorunlarım uykumu almamı çok zorlaştırıyor; ancak yine de gecenin yarısından çoğunda uyuyorum.

4: Şiddetli: Gecenin büyük bölümünde uyuyamıyorum.

SKOR

1.8 GÜNDÜZ UYUKLAMA

Geçtiğimiz hafta içinde, gün içinde uyanık kalmakta zorluk çektiniz mi?

0: Normal: Gündüz uyuklamam olmuyor.

1: Silik: Gündüz uyuklamam oluyor; ancak buna karşı koyuyorum ve uyanık kalıyorum.

2: Hafif: Bazen tek başımayken ve dinlenirken uyuyakalıyorum; mesela televizyon izlerken ve okurken.

3: Orta: Bazen uygun olmayan zamanlarda uyuyakalıyorum; mesela yemek yerken veya başka insanlarla konuşurken.

4: Şiddetli: Uygun olmayan zamanlarda çok sık uyuyakalıyorum; mesela yemek yerken veya başka insanlarla konuşurken.

SKOR

Bölüm 3: Motor Muayene

Genel bilgi: Ölçeğin bu bölümü Parkinson hastalığının motor bulgularını değerlendirir. Bölüm 3'ü uygularken değerlendiren kişi aşağıdaki yönergeyi kullanmalıdır:

Sayfanın en üst bölümünde hastanın Parkinson hastalığı semptomatik tedavisi için ilaç kullanıp kullanmadığını işaretleyin, eğer levodopa kullanıyorsa, son dozun üzerinden ne kadar zaman geçtiğini yazın.

Ayrıca eğer hasta Parkinson hastalığı semptomatik tedavisi için ilaç kullanıyorsa şu tanımlamaları kullanarak hastanın klinik durumunu belirtin:

- **ON** hastanın tedavi aldığı ve tedaviye iyi cevap verdiği tipik fonksiyonel durum.
- **OFF** hastanın tedavi almasına rağmen tedaviye cevabının kötü olduğu tipik fonksiyonel durum.

Muayene eden kişi gördüğü şeyi değerlendirmeli. Kuşkusuz; inme, paralizi, artritis, kontraktür, kalça veya diz replasmanı gibi ortopedik problemler ve skolyoz motor muayenenin ayrı ayrı kısımlarını etkileyebilir. Muayenenin tamamen imkansız olduğu durumlarda (amputasyon, pleji, ekstremitenin alçıda olması) "değerlendirilemedi" D ibaresini kullanın. Bunun dışında hastanın komorbiditesiyle birlikte söylenen hareketleri yaparkenki performansını değerlendirin.

Bütün maddelerin değeri tam sayı olmalıdır (yarım puan, eksik puan olmamalı). Her maddenin değerlendirilmesi için özel yönergeler verilmiştir. Bunlara her zaman uyulmalıdır. Değerlendiren kişi hastaya yapması gereken hareketi açıklarken gösterir ve yaptıktan hemen sonra fonksiyonu değerlendirir. Global Spontan Hareket ve İstirahat Tremoru maddeleri (3.14 ve 3.17)'ne göre, hastanın skoruna uygun klinik bilgi bütün muayenenin sonunda elde edileceği için bu maddeler özellikle ölçeğin en sonuna yerleştirilmiştir. Değerlendirmenin sonunda muayene esnasında diskinezi (kore veya distoni) olup olmadığını ve eğer olduysa bu hareketlerin motor muayeneyi etkileyip etkilemediğini belirtin.

3a Hasta Parkinson hastalığının semptomatik tedavisi için ilaç kullanıyor mu? ☐ Hayır ☐ Evet

3b Eğer hasta Parkinson hastalığı semptomatik tedavisi için ilaç kullanıyorsa şu tanımlamaları kullanarak hastanın klinik durumunu belirtin:

- ☐ **ON:** On hastanın tedavi aldığı ve iyi bir cevap verdiği tipik fonksiyonel durum.
- ☐ **OFF:** Off hastanın tedavi almasına rağmen tedaviye cevabının kötü olduğu tipik fonksiyonel durum.

3c Hasta levodopa kullanıyor mu? ☐ Hayır ☐ Evet

3c1 Eğer kullanıyorsa son dozun üzerinden kaç dakika geçmiş?: ____

3.1 KONUŞMA <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Hastanın normal konuşmasına ve eğer gerekliyse konuşmayı sürdürmesine kulak verin. Önerilen konu başlıkları: Hastanın işiyle, hobileriyle, yaptığı egzersizlerle ilgili sorular sorun veya doktora nasıl geldiğini öğrenin. Sesin şiddetini, vurgu (prozodi=modülasyon) ve anlaşılabilirliğini; kelimeleri ağızda yuvarlama, palilali (heceleri tekrarlama) ve takifemi (hızlı konuşma, hecelerin birbirine karışması)yi de içerecek şekilde, değerlendirin. 0: Normal: Konuşmada sorun yok. 1: Silik: Modülasyon, diksiyonda kayıp veya ses şiddetinde azalma; ancak bütün kelimeler yine de anlaşılıyor. 2: Hafif: Modülasyon, diksiyonda kayıp veya ses şiddetinde azalma; anlaşılmayan birkaç kelime var ancak genel olarak bütün cümleler anlaşılabilir. 3: Orta: Çoğu olmasa da bazı cümlelerin çok az anlaşılabilirliği anlamakta zorlanılan konuşma. 4: Şiddetli: Konuşmanın çoğu anlaşılamiyor veya anlamsız.	SKOR
3.2 YÜZ İFADESİ <u>Değerlendiren için yönerge:</u> En az 10 saniye hasta otururken konuşmadan ve konuşma sırasında gözlemleyin. Göz kırpma frekansı, maske yüz veya yüz ifadesinde kayıp, spontan gülümseme ve dudakların ayrılmasını gözlemleyin. 0: Normal: Normal yüz ifadeleri. 1: Silik: Sadece göz kırpma frekansında azalmayla görülen minimal maske yüz. 2: Hafif: Azalmış göz kırpma frekansına ek yüzün alt yarısında maske yüz (spontan gülümseme gibi; ama dudaklar ayrık değil, ağız etrafında azalmış hareket). 3: Orta: Ağız dinlenimdeyken dudakların bazen ayrık durmasıyla görülen maske yüz. 4: Şiddetli: Ağız dinlenimdeyken dudakların çoğu zaman ayrık durmasıyla görülen maske yüz.	SKOR

3.3 RİJİDİTE <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Rijidite, gevşek halde duran büyük eklemlerin yavaş pasif hareketleri ile muayene eden kişinin ekstremiteleri ve boynu oynatması şeklinde değerlendirilir. Önce, aktivasyon manevrası olmadan test edin. Her ekstremitayı ve boynu ayrı ayrı muayene edip değerlendirin. Kollar için, el bileği ve dirsek eklemini aynı anda muayene edin. Bacaklar için kalça ve diz eklemini aynı anda muayene edin. Eğer rijidite saptanmadıysa muayene yapılmayan ekstremitelerde parmak hareketleri, yumruk yapıp açma veya topuk vurma gibi aktivasyon manevrası kullanın. Hastaya rijidite için muayenenizi yaparken kendisini mümkün olduğu kadar gevşek bırakmasını söyleyin. 0: Normal: Rijidite yok. 1: Silik: Sadece aktivasyon manevrasıyla rijidite var. 2: Hafif: Aktivasyon manevrası olmadan rijidite var; ancak hareketin tamamı kolayca yapılıyor. 3: Orta: Aktivasyon manevrası olmadan rijidite var, hareketin tamamı eforla yapılıyor. 4: Şiddetli: Aktivasyon manevrası olmadan rijidite var, hareketin tamamı yapılamıyor.	SKOR Boyun SaÜE SoÜE SaAE SoAE
3.4 PARMAK HAREKETLERİ <u>Değerlendiren için yönerge:</u> İki eli ayrı ayrı muayene edin. Hareketi gösterin; ancak hasta yaparken siz de yapmaya devam etmeyin. Hastaya baş parmağıyla işaret parmağını olabildiğince hızlı ve iki parmağın arasını olabildiğince fazla açarak 10 kere vurma gerektğini anlatın. Hızı, amplitüdü, duraksamaları, şaşımaları ve amplitüde azalmayı göz önünde bulundurarak her iki eli ayrı değerlendirin. 0: Normal: Herhangi bir sorun yok. 1: Silik: Bunlardan biri; a) hareketin düzenli ritmi bir veya iki duraksama veya kesintiyle bozuluyor b) belli belirsiz yavaşlama c) amplitüd 10. vuruşun sonuna doğru düşüyor. 2: Hafif: Bunlardan biri; a) hareket sırasında 3-5 kesinti b) hafif yavaşlama c) 10 vuruşluk dizinin ortasında amplitüd düşüyor. 3: Orta: Bunlardan biri; a) hareket sırasında beşten fazla kesinti veya harekete devam ederken en az bir kere donma (daha uzun kesinti) b) orta yavaşlama c) İlk vuruştan sonra amplitüd düşüyor. 4: Şiddetli: Yavaşlama, kesinti ve amplitüdün düşmesi nedeniyle hareketi çok zor yapıyor veya yapamıyor.	SKOR SAĞ SOL

3.5 EL HAREKETLERİ <u>Değerlendiren için yönerge:</u> İki eli ayrı ayrı muayene edin. Hareketi gösterin; ancak hasta yaparken siz de yapmaya devam etmeyin. Hastaya avuç içi muayene eden kişiye bakacak şekilde dirseğini büküp elini sıkıca yumruk yapmasını anlatın. Hastaya elini 10 kere tam olarak olabildiğince hızlı açtırın. Eğer hasta elini sıkıca yumruk yapmayı veya tamamen açmayı başaramazsa, onu bunu yapması gerektiğini hatırlatın. Hızı, amplitüdü, duraksamaları, şaşımaları ve amplitüdde azalmayı göz önünde bulundurarak her iki eli ayrı değerlendirin. 0: Normal: Herhangi bir sorun yok. 1: Silik: Bunlardan biri; a) hareketin düzenli ritmi bir veya iki duraksama veya kesintiyle bozuluyor b) belli belirsiz yavaşlama c) amplitüd hareketin sonuna doğru düşüyor. 2: Hafif: Bunlardan biri; a) hareket sırasında üç beş kesinti b) hafif yavaşlama c) hareketin ortasında amplitüd düşüyor. 3: Orta: Bunlardan biri; a) hareket sırasında beşten fazla kesinti veya harekete devam ederken en az bir kere donma b) orta yavaşlama c) İlk yumruk yapıp açmadan sonra amplitüd düşüyor. 4: Şiddetli: Yavaşlama, kesinti ve amplitüdün düşmesi nedeniyle hareketi çok zor yapıyor veya yapamıyor.	SKOR SAĞ SOL
3.6 ELİN PRONASYON VE SUPİNASYONU <u>Değerlendiren için yönerge:</u> İki eli ayrı ayrı muayene edin. Hareketi gösterin; ancak hasta yaparken siz de yapmaya devam etmeyin. Hastaya avuç içleri yere bakacak şekilde kollarını vücudunun ön tarafında uzatmasını ve sonra avuç içini arka arkaya 10 kere olabildiğince hızlı ve tam olarak yukarı ve aşağı çevirmesini söyleyin. Hızı, amplitüdü, duraksamaları, şaşımaları ve amplitüdde azalmayı göz önünde bulundurarak her iki eli ayrı değerlendirin. 0: Normal: Herhangi bir sorun yok. 1: Silik: Bunlardan biri; a) hareketin düzenli ritmi bir veya iki duraksama veya kesintiyle bozuluyor b) belli belirsiz yavaşlama c) amplitüd hareketin sonuna doğru düşüyor. 2: Hafif: Bunlardan biri; a) hareket sırasında üç beş kesinti b) hafif yavaşlama c) hareketin ortasında amplitüd düşüyor. 3: Orta: Bunlardan biri; a) hareket sırasında beşten fazla kesinti veya harekete devam ederken en az bir kere donma b) orta yavaşlama c) İlk pronasyon-supinasyon dizisinden sonra amplitüd düşüyor. 4: Şiddetli: Yavaşlama, kesinti ve amplitüdün düşmesi nedeniyle hareketi çok zor yapıyor veya yapamıyor.	SKOR SAĞ SOL
Official MDS Translation Copyright © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). All rights reserved.	20

3.7 AYAK PARMAĞI VURMA <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Hastayı iki ayağı yerde olacak şekilde kolları olan düz arkalıklı bir sandalyeye oturtun. İki ayağı ayrı ayrı muayene edin. Hareketi gösterin; ancak hasta yaparken siz de yapmaya devam etmeyin. Hastaya topuğunu rahat hissettiği bir pozisyonda yere koymasını ve sonra parmaklarını 10 kere olabildiğince hızlı ve kaldıracabildiği kadar yukarı kaldırarak vurmasını söyleyin. Hızı, amplitüdü, duraksamaları, şaşımaları ve amplitüde azalmayı göz önünde bulundurarak her iki ayağı ayrı değerlendirin. 0: Normal: Herhangi bir sorun yok. 1: Silik: Bunlardan biri; a) hareketin düzenli ritmi bir veya iki duraksama veya kesintiyle bozuluyor b) belli belirsiz yavaşlama c) amplitüd hareketin sonuna doğru düşüyor. 2: Hafif: Bunlardan biri; a) hareket sırasında üç beş kesinti b) hafif yavaşlama c) hareketin ortasında amplitüd düşüyor. 3: Orta: Bunlardan biri; a) hareket sırasında beşten fazla kesinti veya harekete devam ederken en az bir kere donma b) orta yavaşlama c) İlk vuruştan sonra amplitüd düşüyor. 4: Şiddetli: Yavaşlama, kesinti ve amplitüdün düşmesi nedeniyle hareketi çok zor yapıyor veya yapamıyor.	SKOR SAĞ SOL
3.8 BACAK HAREKETLERİ <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Hastayı kolları olan düz arkalıklı bir sandalyeye oturtun. Hastanın iki ayağının rahat bir şekilde yere değmesi gerekiyor. İkibacağı ayrı ayrı muayene edin. Hareketi gösterin; ancak hasta yaparken siz de yapmaya devam etmeyin. Hastaya ayağını yere rahat bir şekilde koymasını ve sonra ayağını 10 kere olabildiğince hızlı ve yükseğe kaldırıp yere vurmasını söyleyin. Hızı, amplitüdü, duraksamaları, şaşımaları ve amplitüde azalmayı göz önünde bulundurarak her iki bacağı ayrı değerlendirin. 0: Normal: Herhangi bir sorun yok. 1: Silik: Bunlardan biri; a) hareketin düzenli ritmi Bir vaye iki duraksama veya kesintiyle bozuluyor b) belli belirsiz yavaşlama c) amplitüd hareketin sonuna doğru düşüyor. 2: Hafif: Bunlardan biri; a) hareket sırasında üç beş kesinti b) hafif yavaşlama c) hareketin ortasında amplitüd düşüyor. 3: Orta: Bunlardan biri; a) hareket sırasında beşten fazla kesinti veya harekete devam ederken en az bir kere donma b) orta yavaşlama c) İlk vuruştan sonra amplitüd düşüyor. 4: Şiddetli: Yavaşlama, kesinti ve amplitüdün düşmesi nedeniyle hareketi çok zor yapıyor veya yapamıyor.	SKOR SAĞ SOL

3.9 SANDALYEDEN KALKMA <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Hastayı iki ayağı yerde olacak şekilde kolları olan düz arkalıklı bir sandalyeye oturtun ve arkasına yaslanmasını söyleyin(eğer hasta çok kısa değilse). Hastadan kollarını göğsünde kavuşturmasını ve sonra ayağa kalkmasını isteyin. Eğer hasta başarılı olmazsa bu hareketi en fazla iki kere denetin. Eğer hala başarılı olmadıysa hastaya kollar göğsü üzerinde kavuşturulmuş şekilde sandalyeden öne kayarak kalkmasına şans tanıyın. Bu şekilde sadece bir denemeye şans tanıyın. Eğer başarılı olmazsa ellerini kullanarak sandalyenin kollarından destek alarak kalkmasına şans tanıyın. Destek alarak kalkmasına en fazla üç kere şans tanıyın. Eğer hala başarılı olmuyorsa hastaya kalkması için yardım edin. Hasta kalktıktan sonra 3.13. madde için hastanın postürünü inceleyin. 0: Normal: Herhangi bir sorun yok. Duraksamadan hızlıca kalkabiliyor. 1: Silik: Normalden yavaş kalkıyor veya bir kereden fazla denemesi gerekebiliyor veya kalkmak için sandalyede öne kayması gerekebiliyor. Sandalyenin kollarından destek almasına gerek kalmıyor. 2: Hafif: Sandalyenin kollarından destek alarak zorlanmadan kalkıyor. 3: Orta: Destek alması gerekiyor; ancak geri düşmeye meyilli veya bir kereden fazla destek alarak denemesi gerekebiliyor; ancak yardım almadan kalkabiliyor. 4: Şiddetli: Yardım almadan kalkamıyor.	SKOR
3.10 YÜRÜYÜŞ <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Yürüyüş değerlendirmesi en iyi vücudun hem sağ hem de sol tarafının aynı anda incelenebilmesi için hastanın muayene eden kişiye doğru ve ondan uzağa doğru yürümesi ile yapılır. Hasta en az 10 metre (30 feet) yürümeli ve sonra dönüp muayene eden kişiye doğru yürümelidir. Bu madde pek çok davranışı ölçer: adım amplitüdü, adım hızı, ayağın kaldırdığı yükseklik, yürürken ve dönerken topuk adımı ve kolları sallama; ancak donma değil. Hasta yürürken "yürürken donma"yı da değerlendirin(bir sonraki madde, 3.11). Madde 3.13 için postürü gözlemleyin. 0: Normal: Herhangi bir sorun yok. 1: Silik: Minimal yürüyüş bozukluğuyla bağımsız yürüyüş. 2: Hafif: Belirgin yürüme bozukluğuyla bağımsız yürüyüş. 3: Orta: Güvenli yürüyebilmek için yardımcı alet (baston, walker) gereksinimi duyuyor; ancak başka bir insanın yardımına ihtiyacı yok. 4: Şiddetli: Başka birinin yardımı olmadan yürüyemiyor.	SKOR

3.11 YÜRÜRKEN DONMA <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Yürüyüşü değerlendirirken yürüyüşte donma epizodları olup olmadığını da değerlendirin. Başlarken duraksama ve özellikle dönerken ve hareketin sonuna gelirken harekette tutukluğa bakın. Hastalar sensory trick kullanmamalı, ancak güvenlik nedeniyle (düşme) buna izin verilebilir. 0: Normal: Donma yok. 1: Silik: Başlarken, dönerken veya kapı aralığından geçerken tek bir duraksamayla donuyor; ancak sonrasında donma olmadan rahatça düz zeminde yürümeye devam ediyor. 2: Hafif: Başlarken, dönerken veya kapı aralığından geçerken birden fazla duraksamayla donuyor; ancak sonrasında donma olmadan rahatça düz zeminde yürümeye devam ediyor. 3: Orta: Düz zeminde yürürken bir kez donuyor. 4: Şiddetli: Düz zeminde yürürken pek çok kez donuyor.	SKOR
3.12 POSTURAL STABİLİTE <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Bu test hasta gözleri açık, ayakları rahat bir şekilde aralanmış ve birbirine paralel, dik bir şekilde ayakta dururken omuzlarından ani, güçlü bir çekmeyle oluşturulan ani yer değişimine karşı vücudun verdiği cevabı inceler. Geriye adım atmayı gözlemleyin. Hastanın arkasında durup hastaya ne yapacağını anlatın. Düşmeyi engellemek için arkaya doğru bir adım atabileceğini söyleyin. Geriye kaç adım atıldığını görebilmek için muayene eden kişinin en az bir iki metre arkasında sağlam bir duvar olmalı. İlk çekme eğitici bir canlandırma ve özellikle daha hafif olup değerlendirmeye alınmaz. İkinci seferde muayene eden kişi hastanın arkaya doğru bir adım atmak zorunda kalmasına sebep olacak kadar yerçekimi merkezinin yerini değiştirecek güçte omuzları hızlı ve şiddetli bir şekilde kendine çekmeli. Muayene eden kişi hastayı tutmaya hazırlıklı olmalı; ancak hastanın dengesini sağlamak için geriye birkaç adım atmasına izin verecek kadar yer bırakacak uzaklıkta durmalı. Hastanın çekmenin korkusuyla vücudunu anormal şekilde öne doğru gevşetmesine izin vermeyin. Geriye atılan adım sayısını veya düşmeyi inceleyin. Dengeyi sağlamak için iki adıma kadar geri adım normal kabul edilir; yani anormal ölçüm üç adımla başlar. Eğer hasta bu testi anlamazsa, muayene eden kişi hastanın anlamamasına veya hazırlıksız yakalanmasına bağlı olmasından ziyade kısıtlılığını yansıtan bir ölçüm olduğunu düşünene kadar testi tekrar edebilir. Madde 3.13 için ayakta durma postürünü inceleyin. 0: Normal: Herhangi bir sorun yok: Bir veya iki adımla dengesini sağlıyor. 1: Silik: Üç beş adım atıyor, ancak yardıma ihtiyaç duymadan dengesini sağlıyor. 2: Hafif: Beş adımdan fazla atıyor; ancak yardıma ihtiyaç duymadan dengesini sağlıyor. 3: Orta: Güvenli bir şekilde ayakta duruyor, ancak postural cevabı yok; muayene eden kişi yakalamazsa düşüyor. 4: Şiddetli: Çok dengesiz, spontan veya omuzlarına küçük bir dokunuşla dengesini kaybetmeye meyilli.	SKOR

3.16 ELLERDE KİNETİK TREMOR <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Bu, parmak- burun testiyle değerlendirilir. Kol uzatılmış olarak başlanmalıdır. Doktor, hastanın parmağa dokunabileceği en uzak mesafede durmalıdır. En az üç kere parmak- burun manevrası yaptırın. Parmak- burun testi çok hızlı kol hareketleriyle oluşabilecek herhangi bir tremoru gizlemeyecek yavaşlıkta yapılmalıdır. İki eli ayrı ayrı değerlendirerek diğer elle tekrar edin. Tremor hareketin başından sonuna veya hedefe ulaşırken (burun veya parmak) görülebilir. Görülen en yüksek amplitüdü ölçün. 0: Normal: Tremor yok. 1: Silik: Tremor var; ancak amplitüdü 1 cm'den küçük. 2: Hafif: Tremor amplitüdü en az 1 cm ; ancak 3 cm'den küçük. 3: Orta: Tremor amplitüdü en az 3 cm; ancak 10 cm'den küçük. 4: Şiddetli: Tremor amplitüdü en az 10 cm.	SKOR SAĞ SOL
3.17 İSTİRAHAT TREMORU AMPLİTÜDÜ <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Bu ve sonraki madde değerlendiren kişinin muayenenin herhangi bir anında olabilecek, sakin sakin otururken, yürürken ve bazı vücut bölümlerinin hareket edip geri kalanının istirahatte olduğu zamanlar dahil, istirahat tremoruna dair gözlemlerini toparlamasına imkan tanımak için özellikle muayenenin sonuna yerleştirilmiştir. Son skor olarak herhangi bir anda görülen en yüksek amplitüdü ölçün. Tremorun sürekliliği veya aralıklı olmasını değil, sadece tremorun amplitüdünü değerlendirin. Bu değerlendirmenin bir parçası olarak hasta 10 saniye boyunca başka bir yönlendirme olmaksızın kolları sandalyenin kollarına yerleştirilmiş (kucağında olmayacak) ve ayaklar rahatça yere değecek şekilde sakince oturmalı. İstirahat tremoru dört ekstremitte için ve dudak/çene için ayrı ayrı değerlendirilir. Son skor olarak herhangi bir anda görülen en yüksek amplitüdü ölçün. Ekstremitte skorlaması 0: Normal: Tremor yok. 1: Silik: En yüksek amplitüd ≤ 1 cm. 2: Hafif: En yüksek amplitüd > 1 cm; ancak < 3 cm. 3: Orta: En yüksek amplitüd 3 - 10 cm. 4: Şiddetli: En yüksek amplitüd > 10 cm. Dudak/çene skorlaması 0: Normal: Tremor yok. 1: Silik: En yüksek amplitüd ≤ 1 cm. 2: Hafif: En yüksek amplitüd > 1 cm; ancak < 2 cm. 3: Orta: En yüksek amplitüd > 2 cm; ancak < 3 cm. 4: Şiddetli: En yüksek amplitüd > 3 cm.	SKOR SaÜE SoÜE SaAE SoAE Dudak/ Çene
Official MDS Translation Copyright © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). All rights reserved.	25

3.18 TREMORUN DEVAMLILIĞI <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Bu madde bütün bölgeler için tek bir skorlamaya sahiptir ve muayene periyodu sırasında, değişik vücut bölümleri farklı zamanlarda istirahatleyken, istirahat tremorunun sürekliliğine odaklanır. Ölçek süresince gözlem yapıp değerlendirmeye eklenebilmesi için özellikle muayenenin sonunda skorlanır. 0: Normal: Tremor yok. 1: Silik: Tremor bütün muayene süresinin $\leq 25\%$ lik diliminde mevcut.. 2: Hafif: Tremor bütün muayene süresinin 26-50% lik diliminde mevcut. 3: Orta: Tremor bütün muayene süresinin 51-75% lik diliminde mevcut. 4: Şiddetli: Tremor bütün muayene süresinin $> 75\%$ lik diliminde mevcut.	SKOR
BÖLÜM 3 SKORLAMASINA DİSKİNEZİNİN ETKİSİ A. Muayene sırasında diskinezi (kore veya distoni) mevcut muydu? ☐ Hayır / ☐ Evet B. Eğer evetse, bunlar muayene bulgularınızı etkiledi mi? ☐ Hayır / ☐ Evet	
HOEHN- YAHR EVRELEMESİ Evre 0- Hastalık bulgusu yok. Evre 1- Tek taraflı hastalık. Evre 2- Bilateral hastalık, denge bozukluğu yok. Evre 3- Hafif orta bilateral hastalık ve bir miktar postural kararsızlık, fiziksel olarak bağımsız.Çekme testinde toparlanmak için yardıma ihtiyaç duyuyor. Evre 4- Şiddetli özürölük, yardımsız ayakta durabilir ve yürüyebilir. Evre 5- Yardımsız tekerlekli sandalyeye ya da yatağa bağımlı.	SKOR
Official MDS Translation Copyright © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). All rights reserved.	

Ek 6 : Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeği

1. Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız?

.....genel yatış saati

2. Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı?

.....dakika

3. Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız?

.....genel kalkış saati

4. Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir)

.....saat (bir gecede ki uyku süresi)

Aşağıdaki soruların her biri için uygun cevabı seçiniz.

5. Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

(a) 30 dakika içinde uykuya dalamadınız

a)Geçen ay boyunca hiç

b)Ayda 1'den ↓

c)Ayda 1 veya 2 kez

d)Ayda 3 veya↑

(b) Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız

a)Geçen ay boyunca hiç

b)Ayda 1'den ↓

c)Ayda 1 veya 2 kez

d)Ayda 3 veya↑

(c) WC ye gittiniz

a)Geçen ay boyunca hiç

b)Ayda 1'den ↓

c)Ayda 1 veya 2 kez

d)Ayda 3 veya↑

(d) Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz

a) Geçen ay boyunca hiç

b) Ayda 1'den ↓

c) Ayda 1 veya 2 kez

d) Ayda 3 veya↑

(e) Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız

a)Geçen ay boyunca hiç

b)Ayda 1'den ↓

c)Ayda 1 veya 2 kez

d)Ayda 3 veya↑

(f) Aşırı derecede üşüdünüz

a)Geçen ay boyunca hiç

b)Ayda 1'den ↓

c)Ayda 1 veya 2 kez

d)Ayda 3 veya↑

(g) Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz

a)Geçen ay boyunca hiç

b)Ayda 1'den ↓

c)Ayda 1 veya 2 kez

d)Ayda 3 veya↑

(h) Kötü rüyalar gördünüz

a)Geçen ay boyunca hiç

b)Ayda 1'den ↓

c)Ayda 1 veya 2 kez

d)Ayda 3 veya↑

(i) Ağrı duydunuz

a)Geçen ay boyunca hiç

b)Ayda 1'den ↓

c)Ayda 1 veya 2 kez

d)Ayda 3 veya↑

(j) Diğer nedenler lütfen belirtiniz

Geçen ay diğer nedenlerden dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız

a)Geçen ay boyunca hiç

b)Ayda 1'den ↓

c) Ayda 1 veya 2 kez

d) Ayda 3 veya 4 kez

6. Geçen ay uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz?

a) Çok iyi

b) Oldukça iyi

c) Oldukça kötü

d) Çok kötü

7. Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

a) Geçen ay boyunca hiç

b) Ayda 1'den az

c) Ayda 1 veya 2 kez

d) Ayda 3 veya 4 kez

8. Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

a) Geçen ay boyunca hiç

b) Ayda 1'den az

c) Ayda 1 veya 2 kez

d) Ayda 3 veya 4 kez

9. Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

a) Hiç problem oluşturmadi

b) Yalnızca çok az bir problem oluşturdu

c) Bir dereceye kadar problem oluşturdu

d) Çok büyük bir problem oluşturdu

10. Bir yatak partneriniz var mı?

a) Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok

b) Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var

c) Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil

d) Partner aynı yatakta

11. Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa ona aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkta yaşadığınızı sorun.

(a) Gürültülü horlama

- a)Geçen ay boyunca hiç
- b)Ayda 1'den ↓
- c)Ayda 1 veya 2 kez
- d)Ayda 3 veya↑

(b)Uykuda iken nefes alıp verme arasında uzun aralıklar

- a)Geçen ay boyunca hiç
- b)Ayda 1'den ↓
- c)Ayda 1 veya 2 kez
- d)Ayda 3 veya↑

(c)Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama

- a)Geçen ay boyunca hiç
- b)Ayda 1'den ↓
- c)Ayda 1 veya 2 kez
- d)Ayda 3 veya↑

(d)Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık

- a)Geçen ay boyunca hiç
- b)Ayda 1'den ↓
- c)Ayda 1 veya 2 kez
- d)Ayda 3 veya↑

(e)Uyurken olan diğer huzursuzluklarınız; lütfen belirtiniz.....

- a)Geçen ay boyunca hiç b)Ayda 1'den ↓
- c)Ayda 1 veya 2 kez d)Ayda 3 veya↑

Ek 7 : Ghrelin Kitinin Ticari Kullanım Formu

FOR LABORATORY RESEARCH USE ONLY. NOT FOR USE IN DIAGNOSTIC PROCEDURES



Human (GHRH)ELISA Kit

Instruction

CatalogueNo. : 201-12-5583

Package size: 96 terminations

Toll-free hotline: 400-666-1171

Website: www.srboco.com

Mail: shanghai@srboco.com

CUS: 10025



English instruction
enzyme-linked immunosorbent assay

Human (GhRL) ELISA Kit Instruction

Catalogue No.

201-12-5583

Preface

Please carefully read this instruction before using. This ELISA kit is based on the principle of double-antibody sandwich technique to detect Human (GhRL). Be used only for research purposes, not be used for medical diagnosis.

Full Name

Human Ghrelin (GhRL) ELISA Kit

Intended Use

This kit is used to assay the Ghrelin (GhRL) in the sample of Human's serum, blood plasma, and other related tissue Liquid.

Test principle

The kit uses a double-antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to assay the level of Human Ghrelin (GhRL) in samples. Add Ghrelin (GhRL) to monoclonal antibody Enzyme well which is pre-coated with Human Ghrelin (GhRL) monoclonal antibody, incubation; then, add Ghrelin (GhRL) antibodies labeled with biotin, and combined with Streptavidin-HRP to form immune complex; then carry out incubation and washing again to remove the

Page 1-

eMail:sunredbio@msn.cn (Technical MSN service online)

changes into the blue, And at the effect of acid, the color finally becomes yellow. The chroma of color and the concentration of the Human Substance Ghrelin (GHRH) of sample were positively correlated.

Materials supplied in the Test Kit

1	Standard (9600pg/ml)	0.5ml
2	Standard diluent	3ml
3	Microelisa Stripplate	12wellX8strips
4	Str- HRP-Conjugate Reagent	6ml
5	30Xwash solution	20ml
6	Biotin-GHRL Ab	1ml
7	Chromogen Solution A	6ml
8	Chromogen Solution B	6ml
9	Stop Solution	6ml
10	Instruction	1
11	Closure plate membrane	2
12	Sealed bags	1

Materials required but not supplied

1. 37 °C incubator
2. Standard Enzyme reader
3. Precision pipettes and Disposable pipette tips
4. Distilled water
5. Disposable tubes for sample dilution

Page-2-
eMail:sunredbio@msn.cn (Technical MSN service online)

Important Notes

1. Beening taken out from the 2-8°C environment, the kit should be balanced 30 minutes in the ambient temperature then use. If the Coated plates of Enzyme haven' t been used up after opened, the remaining plates should be stored in Sealed bag.
2. For each step, add Sample with sample injector which should be calibrated frequently, in order to avoid unnecessary experimental tolerance.
3. he operation shall be carried out accordance to the instructions strictly. And test results must be based on the readings of the Enzyme reader.
4. In order to avoid cross-contamination, it is forbidden to re-use the suction head and seal plate membrane in your hands.
5. All samples, washing buffer and each kind of reject should according to infective material process.
6. The idle agents shall be put up or covered. Do not use reagent with different batches. And use then before expired date.
7. The substrate B is light-sensitive. Prolonged exposure to light is forbidden.

Washing method

Manually washing method: shake away the remain liquid in the enzyme plates; place some bibulous papers on the test-bed, and flap the plates on the upside down strongly. Inject at least 0.35ml after-dilution washing solution into the well, and marinate 1~2 minutes. Repeat this process according to your

Page-3-
eMail:sunredbio@msn.cn (Technical MSN service online)



requirements.

Automatic washing method: if there is automatic washing machine, it should only be used in the test when you are quite familiar with its function and performance.

Specimen requirements

1. Can't detect the sample which contain NaN_3 , because NaN_3 inhibits HRP active
2. extract as soon as possible after Specimen collection, and according to the relevant literature, and should be experiment as soon as possible after the extraction. If it can't, specimen can be kept in -20°C to preserve, Avoid repeated freeze-thaw cycles.
3. serum: coagulation at room temperature 10-20 mins, centrifugation 20-min at the speed of 2000-3000 r.p.m. remove supernatant, If precipitation appeared, Centrifugal again.
4. plasma: use suited EDTA or citrate plasma as an anticoagulant, mix 10-20 mins, centrifugation 20-min at the speed of 2000-3000 r.p.m. remove supernatant, If precipitation appeared, Centrifugal again.
5. Urine: collect use a sterile container, centrifugation 20-min at the speed of 2000-3000 r.p.m. remove supernatant, If precipitation appeared, Centrifugal again. The Operation of Hydrothorax and cerebrospinal fluid Reference to it.
6. cell culture supernatant: detect secretory components, collect use a sterile container, centrifugation 20-min at the speed of 2000-3000 r.p.m. remove supernatant, detect the composition of cells, Dilut cell suspension with PBS (PH7.2-7.4), Cell concentration reached 1 million / ml, repeated freeze-thaw cycles, damage cells and release of intracellular components,

Page-4-

eMail:sunredbio@msn.cn (Technical MSN service online)



centrifugation 20-min at the speed of 2000-3000 r.p.m. remove supernatant, If precipitation appeared, Centrifugal again.

7. Tissue samples: After cutting samples, check the weight, add PBS (PH7.2-7.4), Rapidly frozen with liquid nitrogen, maintain samples at -2°C after melting, add PBS (PH7.4), Homogenized by hand or Grinders, centrifugation 20-min at the speed of 2000-3000 r.p.m. remove supernatant.

Note: Grossly hemolyzed samples are not suitable for use in this assay.

Assay procedure

1. Standard dilution:

this test kit will supply one original Standard reagent, please dilute it by yourself according to the instruction.

4800pg/ml	Standard No.5	120 μl Original Standard + 120 μl Standard diluents
2400pg/ml	Standard No.4	120 μl Standard No.5 + 120 μl Standard diluents
1200pg/ml	Standard No.3	120 μl Standard No.4 + 120 μl Standard diluent
600pg/ml	Standard No.2	120 μl Standard No.3 + 120 μl Standard diluent
300pg/ml	Standard No.1	120 μl Standard No.2 + 120 μl Standard diluent

2. The quantity of the plates depends on the quantities of to-be-tested samples and the standards. It is suggested to duplicate each standard and blank well. Every sample shall be made according to your required quantity, and try to use the duplicated well as possible.

3. Inject samples:

- ① Blank well: don't add samples and GHRELIN-antibody labeled with biotin, Streptavidin-HRP, only Chronogen solution A and B, and stop solution are allowed; other operations are the same.
- ② Standard wells: add standard 50 μl , Streptavidin-HRP 50 μl (since the

Page-5-

eMail:sunredbio@msn.cn (Technical MSN service online)



standard already has combined biotin antibody, it is not necessary to add the antibody);

③ To be test wells: add sample 40 μ l, and then add both GHRELIN-antibody 10 μ l and Streptavidin-HRP 50 μ l. Then seal the sealing membrane, and gently shaking, incubated 60 minutes at 37 $^{\circ}$ C.

4. Confection: dilute 30 times the 30X washing concentrate with distilled water as stanchy.

5. Washing: remove the membrane carefully, and drain the liquid, shake away the remaining water.

6. Add chromogen solution A 50 μ l, then chromogen solution B 50 μ l to each well. Gently mixed, incubate for 10 min at 37 $^{\circ}$ C away from light.

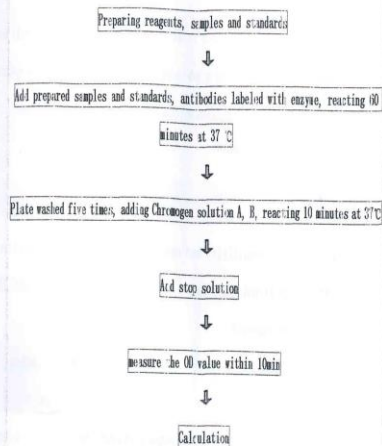
7. Stop: Add Stop Solution 50 μ l into each well to stop the reaction (the blue changes into yellow immediately).

8. Final measurement: Take blank well as zero, measure the optical density (OD) under 450 nm wavelength which should be carried out within 15min after adding the stop solution.

9. According to standards' concentration and the corresponding OD values, calculate out the standard curve linear regression equation, and then apply the OD values of the sample on the regression equation to calculate the corresponding sample's concentration. It is acceptable to use kinds of software to make calculations.



Summary procedures



Calculate

Take the standard density as the

horizontal, the OD value for the vertical, draw the standard curve

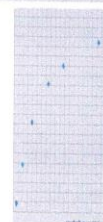
on graph paper, Find out the

corresponding density according to

the sample OD value by the Sample

curve (the result is the sample density)

or calculate the straight line regression equation of the standard curve with the standard density and the OD value, with the sample OD value in the equation, calculate the sample density.



standard curve
provide this chart for reference only



English instruction
enzyme-linked immunosorbent assay

Sensitivity, Assay range

Sensitivity: 18.225 pg/ml

(The sensitivity of this assay was defined as the lowest protein concentration that could be differentiated from zero. It was determined by subtracting two standard deviations to the mean optical density value of twenty zero standard replicates and calculating the corresponding concentration.)

Assay range: 30 pg/ml ~ 9000 pg/ml

Specificity

This assay has high sensitivity and excellent specificity for detection of GHRELIN. No significant cross-reactivity or interference between GHRELIN and analogues was observed.

* Limited by current skills and knowledge, it is impossible for us to complete the cross-reactivity detection between GHRELIN and all the analogues, therefore, cross-reactor may still exist.

* Sample linear regression with the expected concentration of the correlation coefficient R is over 0.95

Package size

961 per box

Validity & Storage

six months (2-8°C)

Page 8-

eMail: sunredbio@msn.cn (Technical MSN service online)



