



T.C

UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**PARKİNSON HASTALARINDA OTONOM DİSFONKSİYON DERECESESİ İLE
SAĞLIKLA İLİŞKİLİ YAŞAM KALİTESİ VE HASTALIĞIN ŞİDDETİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Merve EKİCİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Alev LEVENTOĞLU

ANKARA 2017

ÖNSÖZ

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'ndaki asistanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerinden faydalanma fırsatı bulduğum, tez konusu seçiminde ve tez çalışmalarım süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen, tez danışmanım değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Alev Leventoğlu'na en içten minnet ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yaralandığım değerli hocam Doç. Dr. Refah Sayın'a teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve becerilerini benimle paylaşan, yardımlarını esirgemeyen, her daim güler yüzü ve anlayışıyla destek olan Uzm. Dr. Gülin Morkavuk'a ve asistanlığımın son dönemlerinde aramıza katılan, tanımaktan ve çalışmaktan büyük keyif aldığım Uzm. Dr. Efdal Akkaya'ya teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimimin bir parçası olan Elektromiyografi laboratuvarında aynı ortamı paylaştığım, tez çalışmalarım süresince EMG çekimleri sırasında özveri ile yardımda bulunan EMG teknisyenimiz Can Kaya'ya teşekkür ederim.

İhtisasım ve tüm eğitim hayatım boyunca hep yanımda olan, desteklerini esirgemeyen ve bugünlere gelmemde sonsuz katkıları olan canım ANNEM'e ve sevgili aileme, tez çalışmalarım sırasında her zaman desteğini hissettiğim, tecrübelerinden faydalandığım, anlayışı ve katkılarıyla bana güç veren değerli eşim Doç. Dr. Berkay Ekici'ye ve asistanlık eğitimimin bana en güzel hediyesi olan, uzmanlığa giden bu yolda en büyük motivasyon kaynağım canım oğlum METEHAN'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve EKİCİ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ŞEKİLLER DİZİNİ

TABLolar DİZİNİ

1.GİRİŞ VE AMAÇ

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Parkinson hastalığı

2.1.1 Parkinsonizm

2.1.2 Parkinson Hastalığının Tarihçesi

2.1.3 Parkinson Hastalığı Epidemiyolojisi

2.1.4 Parkinson Hastalığı Etyolojisi

2.1.5 Parkinson Hastalığı ve Genetik Faktörler

2.1.6 Parkinson Hastalığı Patofizyolojisi

2.1.7 Parkinson Hastalığında Klinik Özellikler

2.1.8 Parkinson Hastalığı Tanısı

2.1.9 Parkinson Hastalığında Ayırıcı Tanı

2.1.10 Parkinson Hastalığının Prognozu

2.1.11 Parkinson Hastalığı Tedavisi

2.2 Otonom Sinir sistemi

2.2.1 Parasempatik Sinir Sistemi

2.2.2 Sempatik Sinir Sistemi

2.3 Parkinson Hastalığında Otonomik Disfonksiyon

2.3.1 Kardiyovasküler Disfonksiyon

2.3.1.1 Ortostatik Hipotansiyon

2.3.1.2 Supin Hipertansiyon

2.3.1.3 Postprandiyal Hipotansiyon

2.3.1.4 Parasempatik Kardiyovasküler Disfonksiyon

2.3.2 Gastrointestinal Disfonksiyon

2.3.3 Üriner Disfonksiyon

2.3.4 Seksüel Disfonksiyon

2.3.5 Termoregülatuar Disfonksiyon

2.3.6. Pupiller Değişiklikler

2.4 Otonom Sinir Sistemini Değerlendiren Testler

2.4.1 Kalp Hızı Değişkenliği (KHD)

2.4.2 Sempatik Deri Yanıtı

3.MATERYAL VE METOD

4.BULGULAR

5.TARTIŞMA

6.SONUÇLAR

7.ÖZET

8.SUMMARY

9.KAYNAKLAR

10.EKLER

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

PH: Parkinson Hastalığı

SN: Substantia Nigra

ET: Esansiyel Tremor

LD: Levodopa

DA: Dopamin Agonistleri

KHD: Kalp Hızı Değişkenliği

OKH: Ortalama Kalp Hızı

SDNN: Standart Deviation of all Normalto-Normal İntervals(NNI)

SDHR: Standart Deviation of Heart Rate

RMSSD: Square Root of the Mean of the Sum of the Squares of Differences Between Adjacent

KH max: Maksimum kalp hızı

KH min: Minimum kalp hızı

pNN50: Percentage of the consecutive R-R intervals Which are different from 50 ms

LF: Low-Frequency

VLF: Very Low Frequency

HF: High Frequency

BPHDÖ: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

GYA: Günlük Yaşam Aktivitesi

TK: Tedavi Komplikasyonu

DD: Duygu düşünce

GA: Günlük aktivite

MD: Motor değerlendirme

NSP: Nottingham Sağlık Profili

ES: Enerji seviyesi

ER: Emosyonel reaksiyon

Sİ: Sosyal izolasyon

FY: Fiziksel yetenek

HBS: Huzursuz Bacak Sendromu

MAO: Monoaminoksidaz

SSRI: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

KOMT: Katekol-O-metiltransferaz

SNC: Substansiya Nigra Pars Kompakta

SNr: Substansiya Nigra Pars Retikülata

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSA: Multisistem Atrofi

PSA: Progressif Supranükleer Paralizi

LCD: Lewy Cisimcikli Demans

KBD: Kortikobazal Dejenerasyon

BG: Bazal gangliyonlar

STN: Subtalamik nükleus

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

OSS: Otonom Sinir Sistemi

OH: Ortostatik Hipotansiyon

PHH: Postprandiyal Hipotansiyon

SHT: Supin Hipertansiyon

ED: Erektıl Disfonksiyon

YK: Yaşam Kalitesi

GKH: Gece Kalp Hızı

PAB: Pulmoner Arter Basıncı

DBS: Derin Beyin Stimülasyonu

TAİ: Triangular İndeks

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

H&Y: Hoehn-Yahr

OD: Otonomik Disfonksiyon

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 Parkinsonizm Sınıflaması

Tablo 2 Parkinson Hastalarında Motor Tutuluş ile Bağlantılı Belirti ve Bulgular

Tablo 3 Parkinson Hastalığında Nonmotor Tutuluş ile Bağlantılı Belirti ve Bulgular

Tablo 4 NINDS Parkinson Hastalığı Tanı Kriterleri

Tablo 5 UKPDS Beyin Bankası PH Tanı Kriterleri

Tablo 6 Parkinson Hastalığında otonomik disfonksiyonla ilişkili anormallikler

Tablo 7 Otonomik Disfonksiyona ve Ortostatik Hipotansiyona Neden Olan Durumlar

Tablo 8 Otonomik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan testler

Tablo 9 Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Normal Değerleri

Tablo-10 Nottingham Sağlık Profil

Tablo-11 Gruplar Arası Temel Karakteristik Özellikler

Tablo-12 Sempatik Deri Yanıtına göre Kalp Hızı Değişkenliği, BPHDÖ ve NSP Değerleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sağlıklı bir bireyin üst ekstremitelerinden elde edilen sempatik deri yanıtı

Şekil 2. Hoehn-Yahr skalasına göre belirlenmiş hafif-orta-ağır hasta grupları

Şekil 3. Parkinson hastalığının evresine göre BPHDÖ skorları

Şekil 4. Parkinson hastalığı evresi ve NSP ile belirlenen sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi arasındaki ilişki

Şekil 5. Kalp hızı değişkenliği alt birimlerinden SDNN parametresi ile BPHDÖ skoru arasındaki ilişki

Şekil 6. Kalp hızı değişkenliği alt birimlerinden SDNN ile Nottingham Sağlık Profili alt parametresi olan Emosyonel Reaksiyon arasındaki ilişki

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson hastalığı (PH) ilk olarak James Parkinson'un The Shaking Palsy (1917) adlı monografında tanımlanmıştır(1).Hastalık bugün yazarın adıyla anılmakta ve parkinsonizm sendromunun en sık görülen formunu oluşturmaktadır. Hastalığın kardinal bulgularını; istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi ve postural instabilite oluşturmaktadır(2).Bu bulguların yanında hastalığın özellikle ileri dönemlerinde, spinal otonom nöronlarda dejenerasyona veya tedavide kullanılan ilaçların yan etkilerine bağlı olarak otonom belirtiler görülebilir. Otonomik semptomlardan sık görülenler arasında konstipasyon, sık idrara çıkma, empotans, terleme bozuklukları ve ortostatik hipotansiyon sayılabilir (3,4). Parkinson hastalığı seyrinde görülen otonomik disfonksiyon, özellikle hastalığın ileri evrelerinde yaşam kalitesinin azalmasına belirgin olarak katkıda bulunur. (5).

Kardiyovasküler otonomik disfonksiyon, Parkinson hastalığındaki otonomik fonksiyon bozukluğunun bir parçasıdır (6,7). Sinüs düğümü düzeyindeki tonik otonomik etkileşimlerin bir göstergesi olan kalp hızı değişkenliği (KHD), kalbin nöral kontrolünün bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. KHD; birkaç dakikadan 24 saate kadar değişen zaman diliminde EKG üzerinde R-R intervallerinde saptanabilen değişimdir ve sinoatriyal düğüm üzerinde etkili olan SSS ve PSS arasındaki otonomik dengeyi yansıtır. Parasempatik innervasyon artmış kalp hızı değişkenliği ile ilişkili iken, sempatik innervasyon azalmış KHD ile ilişkilidir. Kalp hızındaki yüksek değişkenlik, sağlıklı bireylerde otonomik kontrol mekanizmasının iyi işlediğinin önemli bir göstergesidir. Tam tersi, KHD'de azalma birçok hastalıkta mortalitenin ön belirteçidir.

Otonom fonksiyon bozukluğunu gösteren bir diğer araştırma yöntemi Sempatik Deri Yanıtıdır (8).Sempatik Deri Yanıtı (SDY); bir iç veya dış uyararla uyarma sonrası ciltte meydana gelen elektriksel potansiyel değişimini ifade eder. Sudomotor aktiviteyi yansıtan polisınaptik bir refleksdir. SDY kayıtları klasik incelemelerde cilt direncinin en düşük olduğu

avuç içleri ve ayak tabanlarından alınır. SDY kayıtlamasında dalga formu bifazik, trifazik ve nadiren monofaziktir. Latansı kayıt yerinden etkilenir. Amplitüd ise oldukça değişkendir. Bu nedenle SDY'nin mutlak yokluğunu otonom disfonksiyon lehine değerlendirmek doğru bir yaklaşımdır.

24 saatlik holter elektrokardiografi bilgilerine dayanan KHD parametreleri ve SDY otonom disfonksiyonun gösterilmesinde kullanılan kolay uygulanabilen, non-invaziv testlerdir.

Yaşam kalitesi; kişinin yaşadığı kültür ve değer sistemleri çerçevesinde, amaçları, beklentileri, standartları ve ilgileri ile ilişkili olarak yaşamdaki pozisyonunu algılaması şeklinde tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 1948'de, sağlığı sadece hastalık ve sakatlığın olmaması değil, fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam iyilik hali olarak tanımlamasından sonra yaşam kalitesi konusu sağlık bakım uygulamalarında ve araştırmalarında önem kazanmaya başlamıştır. 1973 yılından bu yana giderek artan sayıda klinik araştırmada yaşam kalitesi kavramı araştırmanın ana çıktısı olarak kullanılmaktadır (9). Günümüzde, sadece hastalıkların ortadan kaldırılması değil, kişilerin yaşam kalitelerinin artırılması da hedeflenmektedir. Bu amaçla çalışmamızda Nottingham Sağlık Profili (NSP) kullanıldı.

Son yıllarda ülkemizde birçok hastalıkta kullanımı hızla yaygınlaşan NSP, sağlık problemlerinin standardize ölçümünü sağlamak için, ilk olarak İngiltere'de geliştirilmiştir. Kendi kendine uygulanabilen bir sorgulama yöntemi olarak tasarlanmıştır. Kısa ve kolay bir sorgulamadır. Hasta tarafından algılanan emosyonel, sosyal ve fiziksel sağlık problemlerini değerlendirir. Enerji, ağrı, fiziksel yetenekler, uyku, emosyonel reaksiyonlar ve sosyal izolasyon şeklinde altı parametreden oluşan ve cevapları evet/hayır şeklinde olan 38 sorudan oluşur. Ankette o anki yakınmalar sorgulanır. Belirli alanlara verilen pozitif cevaplar şiddeti değerlendirmede kullanılır veya altı kategorinin toplamı bir profil olarak verilebilir.

Hastalığın evrelendirmesi Hoehn-Yahr skalası ile yapıldı, klinik ciddiyet derecesi ise Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği: BPHDÖ ile değerlendirildi.

Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği, Parkinson hastalarında, hastalık semptomlarının şiddetini değerlendirmek ve tedavi yanıtını izlemek amacıyla en sık kullanılan ölçektir. BPHDÖ, Parkinson Hastalarının; Mental Durum, Davranış ve Ruhsal Durum, Günlük Yaşam Aktiviteleri, Motor Muayene, Tedavi Komplikasyonları (diskineziler, klinik dalgalanmalar ve diğer komplikasyonlar) gibi alt skorlarla detaylı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlar.

Çalışmamıza, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğine başvuran, dışlanma kriterlerinden herhangi birini taşımayan, çalışmayı kabul eden 40 yaş üzerindeki PH tanısını almış 47 hasta alındı. Çalışmaya katılan tüm bireylerin fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Otonomik disfonksiyonun diğer nedenlerini ekarte etmek için tüm vakalardan açlık kan örnekleri alınarak kan şekeri, kan üre azotu, serum kreatin, serum elektrolit ve vitamin B12 düzeyleri standart laboratuvar yöntemleri ile çalışıldı. BPHDÖ skoruyla belirlenen Parkinson hastalığı şiddeti ve NSP skorları;24 saatlik holter EKG zaman bağımlı KHD parametreleri (SDNN, SDANN, rMSSD, pNN50) ve sempatik deri yanıtları (SDY) ile karşılaştırıldı. Çalışmaya alınan her hastaya kardiyak fonksiyonları değerlendirmek amacıyla ekokardiyografi tetkiki yapıldı. Literatürde; Parkinson hastalarının kendi içinde hafif-orta-ağır şeklinde gruplandırılarak, birden çok otonomik disfonksiyon parametresinin ele alındığı fazla sayıda çalışma yoktur. Bu çalışmada, Parkinson hastalarında oluşabilecek otonom disfonksiyonun, hafif, orta, ileri evre Parkinson hasta grupları arasında karşılaştırılarak, PH şiddeti ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerine etkilerinin gösterilebilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Parkinson Hastalığı

2.1.1 Parkinsonizm

Parkinsonizm; klinik bir sendrom olarak tremor, rijidite, bradikinezi, akinezi ve postural instabilite ile karakterizedir. Parkinson hastalığı ise parkinsonizm sendromunun en sık görülen varyantıdır. Parkinsonizmin oldukça geniş bir tanı yelpazesi vardır. Nörodejeneratif hastalıklardan, toksinlere kadar farklı nedenler parkinsonizme neden olur. Parkinsonizmi etyolojiye yönelik olarak; dejeneratif ve semptomatik olarak iki ana gruba ayırmak mümkündür. Dejeneratif kökenli Parkinsonizm tablosu da üçe ayrılabilir: İdiyopatik Parkinson Hastalığı, Parkinson artı (Parkinson plus) sendromları ve Parkinsonizmin eşlik edebildiği diğer dejeneratif hastalıklar (Tablo I). Dejeneratif parkinsonizmin en sık nedeni Parkinson Hastalığıdır (10).

Tablo I Parkinsonizm Sınıflaması**Dejeneratif****1-İdiyopatik Parkinson Hastalığı****Parkinson hastalığı****Juvenil Parkinsonizm****2-Parkinson Plus Sendromları****Multisistem Atrofi****Progresif Supranükleer Palsi****Kortikobazal Dejenerasyon****Lewy cisimcikli Demans****3-Parkinsonizmin eşlik edebildiği diğer dejeneratif hastalıklar****Spinocerebellar ataksi tip 2,3,17****Huntington Hastalığı****Bilateral striapallidodentat kalsinozis(Fahr Hastalığı)****Hemiparkinson-hemiatrofi sendromu****Frontotemporal demans-parkinsonizm kompleksi****Dentatorubropallidoluysian atrofi****Pallidal dejenerasyonlar****Striatal nekrozla giden mitokondriyal hastalıklar****Pantotenat kinaza eşlik eden nörodejenerasyon****Nöroakantositoz****Semptomatik****1-Vasküler (Multiinfarkt demans, Binswanger Hastalığı)****2-Normal basınçlı hidrosefali****3-Yer kaplayıcı lezyonlar****4-İlaça bağlı: Dopamin reseptör blokerleri (Antipsikotikler, antiemetikler), rezerpin, tetrabenazin, alfa metil dopa, lityum, flunarizin****5-İntoksikasyonlar(karbon monoksit,manganez,potasyum permanganat,efedrin kötü kullanımı,civa ve diğer ağır metaller,organik çözücüler,tiner,karbon disülfid,MPTP,siyanid)****6-İnfeksiyonlar(ensefalitler,prion hastalığı,nörosifiliz,toksoplazmoz)****7-Metabolik nedenler(hipoksi,hipoparatiroidizm,ekstrapontin miyelinozis,kronik karaciğer hastalığı,Wilson Hastalığı)****8-Kafa travması,dementia pugilistica (boksörlerde)****9-Demiyelinizan hastalıklar****10-Psikojenik Parkinsonizm****2.1.2 Parkinson Hastalığının Tarihçesi**

Parkinson hastalığına ait kayıtlar eski çağlara kadar gitmektedir. Milattan önce 12. yüzyıla ait bir Mısır papirüsünde ve Hindistan antik tıp sistemi olan Ayurvedik tıpta PH'na ait tremor, siyalore (salyanın akması), bradikinezi gibi semptomlara rastlanmış olup, Hindistan'da tedavi için L-dopa'dan zengin bakla tohumundan yapılmış ilaçların kullanıldığına dair kayıtlar vardır.

Roma döneminde Galen, istirahat tremoru, postural değişiklikler ve bradikineziden bahsetmiştir (11). Bundan sonra Franciscus Sylvius, John Hunter gibi bilim adamları da PH üstünde çalışmıştır.

Parkinson hastalığı (PH) ilk olarak James Parkinson'un The Shaking Palsy (1817) adlı monografında tanımlanmıştır. Hastalık bugün yazarın adıyla anılmakta ve Parkinsonizm sendromunun en sık görülen formunu oluşturmaktadır. PH, hareket bozukluğu gurubu hastalıklar arasında esansiyel tremordan sonra en sık görülen tablodur. PH'nın tüm dünyada, tüm ırklar ve tüm etnik gruplarda görüldüğü bilinmektedir. PH özgün patolojisi, klinik tablosu ve dopaminerjik tedaviye verdiği belirgin yanıt ile ayırt edilir. Özgün Patolojiyi eozinofilik sitoplazmik inklüzyonlar ve substantia nigra (SN) yerleşimli dopaminerjik nöronların kaybı oluşturur.

Aslında son yıllarda hastalığın premotor bir dönemi olduğu ve SN dışı bölgelerden olasılıkla otonom sinir sistemi ve olfaktor alanlardan başladığı yolunda klinik ve patolojik kanıtlar bildirilmektedir. Ancak özgün klinik tablo;istirahat tremoru ile birlikte asimetric parkinsonizm şeklinde özetlenebilir.

Parkinson tablosunda dopamin eksikliğinin ilk kez 1959'da Hornykiewicz tarafından tanımlanmasını takiben, PH'daki birçok motor semptomun striatal dopamin eksikliğine bağlı olduğu saptandı.(12).Bu keşif sonuçta PH tedavisinin en büyük dönüm noktası olarak dopamin prekürsörü olan levodopa (LD) tedavisinin anti-parkinsonien etkisinin bulunmasına yol açtı. Bugün için PH'da LD,dopamin reseptör agonistleri (DA) ve dopamin yıkımını engelleyen MAO-B inhibitörleri gibi dopaminerjik etkili tedaviler etkin farmakoterapi olanağı sunmaktadır.

2.1.3 Parkinson Hastalığı Epidemiyolojisi

Parkinson hastalığının sıklığı çalışmanın yapıldığı toplumun özelliklerine, kullanılan tanı kriterlerine ve epidemiyolojik yöntemlere göre değişkenlik gösterir. Çalışma metodolojisinin insidans ve prevalans rakamlarını etkileyebileceğini akılda bulundurmak gerekir.

Mevcut çalışmalar incelendiğinde kaba insidans rakamları tüm yaş grupları için 100.000'de 4.5 ile 19 arasında değişmektedir. Ancak benzer metodolojili çalışmalar kıyaslandığında ve rakamlar referans topluma uyarlandığında insidans rakamlar arasındaki aralık daralmaktadır. Bu durumda insidans 100.000 kişi yıl için 11.0 ile 13.9 arasındadır (13).

PH insidansının en önemli belirleyicisi yaştır. PH tipik olarak orta ve ileri yaşın hastalığı olup, ortalama 60 yaşında (40-70 yaş arasında) başlar ve yaklaşık 20 yıllık bir süreçte progresif olarak ilerler. Türkiye'de yapılan bölgesel bir çalışmada prevalans 111/100.000 olarak bildirilmiştir(14). PH 50 yaşından önce ender olarak görülmekte ve yaklaşık %5'lik bir grubun 40 yaşından önce başladığı bilinmektedir. Genç başlangıçlı (40 yaş öncesi) ve juvenil başlangıçlı (20 yaş öncesi) PH olguları genellikle parkinsonizmin herediter bir formunu düşündürür. Bununla birlikte hem insidans hem prevalans değerleri 9. ve 10. dekatlara kadar giderek artmaktadır. Bu bakımdan PH, prevalansı 50 yaşından sonra giderek artan ve 60 yaşından sonra belirgin artış gösteren yaşlanma ile ilişkili bir hastalık olarak tanımlanabilir. Avrupa'da 5 ayrı ülkede yapılan ortak bir çalışmada 65 yaş üzerinde total parkinsonizm prevalansı 2.3/100, PH prevalansı 1.6/100 olarak bulunmuştur (15).

Bütün epidemiyolojik çalışmalarda olmamakla beraber, çalışmaların çoğunda PH erkeklerde daha sık görülmektedir. Erkeklerde PH insidansı da kadınlara göre daha yüksektir. (16).

PH insidansının ırklar veya etnik gruplar arasında farklılığını araştıran bir kaç çalışma vardır. Çalışmalarda PH, siyah ırktan ve Asya ırkından olan kişilerde, beyaz ırktan olanlara

göre daha az görülmektedir. Ancak sonuçlar tartışmalıdır ve bu farkın gerçek bir farktan çok çalışmalar arasındaki farklardan kaynaklanıyor olması muhtemeldir.(16,17).

İnsidans çalışmalarının en heyecan verici sorularından bir tanesi sıklığın zaman içinde değişip değişmediğidir. Finlandiya’da yapılan bir çalışmada 1971 yılı ile kıyaslandığında 1992 yılında insidansın 60 yaş üstü erkeklerde arttığını göstermiştir (18). Bu verinin yorumu çevresel maruziyet kaynaklarının zamansal değişimi şeklinde açıklanabilir. İnsidanda kararlı artış endüstrileşme veya yaşam tarzı değişikliklerinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Farklı ülkelerde yapılan prevalans çalışmaları karşılaştırıldığında; PH’nın gelişmiş ülkelerde daha sık olabileceği akla gelebilir, ancak bazı metodolojik farklılıklar, kültürel ve sağlık sistemi farklılıkları nedeniyle bu yorumun dikkatli yapılması yerinde olacaktır.(19-21).Yapılan bir başka çalışmada PH prevalansı erkeklerde ve kırsal alanda yaşayanlarda artmış olarak bulunmuştur. Yorumu risk faktörlerine maruziyetteki değişim şeklinde olabilir.

Parkinson hastalığının yaş ile sıklığının artış gösteriyor olması toplumların yaşlanması ile hasta sayısının daha artmasının bekleneceğini öngörmektedir. Nüfusu en yoğun ve PH için prevalans verileri olan 10 ülke için mevcut hasta sayısı 4.1-4.6 milyon arasında hesaplanmaktadır. Bu ülkelerin yaşlanma hızları da dikkate alınıp bir projeksiyon yapıldığında 2030 yılında bu ülkelerdeki hasta sayısının 8.7-9.1 milyona çıkacağı ileri sürülmektedir (22).

Hastalığın, çoğu çalışmanın gösterdiği üzere erkeklerde daha sık görülmesi biyolojik bir farklılığı işaret edebileceği gibi erkek ve kadın davranışının kültürel olarak belirlenmiş farklılıklarının neden olabileceği risk faktörlerine maruziyetteki fark ile de ilişkili olabilir. Biyolojik farklılığın; kadın cinsiyet hormonlarının etkileri ve Y kromozomu üstünde bulunan cinsiyet belirleyici gen “*Sex-determining region Y*” ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu genin SN’da bulunan nöronlarda yetersiz ekspresyonu sonucunda tirozin hidroksilaz aktivitesi azalır. Bu durum dopamin sentezinde azalma ile sonuçlanır(23).Ayrıca siyah ırkta

PH'nın nisbeten daha az görülüyor olmasının olası bir açıklaması dermal melaninin toksik bileşiklerin cilt yoluyla girişini engelliyor olabileceğidir (24).

PH ile etnisite ilişkisinde en önemli bulgu LRRK2 geni mutasyonlarıdır. Kuzey Avrupa ülkelerinde bu mutasyon sıklığı %1-2 civarındayken Aşkenazi Yahudilerinde ve Kuzey Afrika Berberi Araplarında %20'ler civarındadır (25,26). Bu durumda belli etnik toplumlarda PH'nın etyolojisinde muhtemelen tarihi çok eskilere uzanan mutasyonların belirgin bir rol oynadığı söylenebilir.

2.1.4 Parkinson Hastalığı Etiyolojisi

PH'da dejeneratif sürecin nedeni henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan çalışmalar PH'nın genetik ve çevresel belirleyicilerle birlikte multifaktöriyel bir hastalık olduğunu göstermektedir.

Parkinson hastalığındaki patolojik mekanizmalardan yola çıkarak birçok çevresel risk faktörü araştırılmıştır. Ancak çalışmaların çoğunluğu retrospektif çalışmalardan oluşmaktadır. Birçok çalışma kırsal yaşamın, tarımla uğraşının ve kuyu suyu kullanımının PH için risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bir meta analize göre çiftlikte yaşıyor olmak, kuyu suyu kullanmak ve pestisidler risk faktörleridir (27). Bu risk faktörlerine maruz kalınan durumlar ile PH arasındaki ilişkiyi araştıran birçok epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların yaklaşık yarısında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (28). Bu kimyasalların hayvan çalışmalarında, mitokondride görevli NADPH-ubikinon redüktaz (kompleks-I) enzimini inhibe ettiği ve dopaminerjik nöron miktarında azalmaya neden olduğu görülmüştür. Parkinson hastalığında kompleks-I yetersizliğinin saptanması da bu kimyasallarla PH arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (29).

Madde bağımlısı gençlerde 1970-1980'li yıllarda bir pestisid olan 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) ile kontamine uyuşturucu kullanımı sonrası gelişen ve LD'ya yanıt veren parkinsonizm tablosunun keşfi hastalığın gelişiminde çevresel faktörlerin

önemini ortaya koyar. Günümüzde çok sayıda pestisid kullanımdadır ve birbirilerinden farklı etki mekanizmalarına sahiptir. Mevcut çalışmalarda öne çıkanlar herbisidler, insektisidler, alkil fosfatlar, organoklorinler, ahşap koruyucular, dieldrin ve parakuattır (30,31). Yapılan çalışmalar parakuat ve rotenon gibi bazı pestisidlerin MPTP gibi hayvanlarda PH patolojisi oluşturabildiğini doğrulamıştır.

Epidemiyolojik çalışmalar çevresel metallere veya organik toksinlere maruziyetin PH riskinde bir artış ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Manganez, bakır, kurşun, amalgam, alüminyum ve çinko gibi metaller SN'da birikirler ve oksidatif strese neden olurlar. Bu nedenle PH riskini arttırabilecekleri düşünülmüştür, ancak bu konuda yeterli epidemiyolojik veri yoktur (32).

Demir serbest radikal oluşumunu tetikler. İki vaka kontrol çalışmasında PH ile demir alımı arasında pozitif bir ilişki saptanırken (33,34) , farklı iki vaka kontrol çalışmasında bu ilişki gösterilememiştir (35,36).

Esansiyel tremor PH için bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. ET hastalarının zamanla Parkinsonizm geliştirebildiği bilinmektedir (37). Yapılan bir çalışma ilk defa epidemiyolojik olarak ET'nin PH riskini 4 kat kadar artırdığını göstermiştir (38). Bu nedenle ET PH için önemli bir risk faktörüdür. Ancak hangi hastaların hangi mekanizmalarla PH'ye dönüştüğü bilinmemektedir.

Parkinson hastalığının patogenezinde, oksidatif stresin rol almasından dolayı anti-oksidanların PH üzerine etkileri araştırılmıştır. Nigral dopaminerjik hücre dejenerasyonundan sorumlu mekanizmalar belirsiz halde kalmasına rağmen, giderek artan kanıtlar substantia nigra nöronlarındaki dejenerasyonun, oksidatif stres ve serbest oksijen radikallerinin artmış oluşumundan kaynaklanabildiğini göstermektedir(39). Vitamin C ile yapılan çalışmalarda herhangi bir etki bulunmamıştır (40,41). Vitamin E ile yapılan vaka kontrol çalışmalarında, vitamin E'nin PH riskini azalttığı gösterilmesine rağmen bu etki prospektif çalışmalarda

gösterilememiştir (42,43). Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, düşük serum karotenoid ve retinol düzeylerinin PH'nın risk ve progresyonuna katkı sağladığı gösterilmiştir (44)

Diyet yağı ile PH arasındaki ilişki belirsizdir. Teorik olarak yağ içeriği yüksek diyetler lipit peroksidasyonu sonucu serbest oksijen radikallerini artırarak PH riski oluşturabilir (45). Bazı vaka kontrol çalışmalarında PH olan kişilerin yüksek yağ içeren besinler tükettiği saptanmıştır (46,47). Ancak prospektif çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir, hatta bazı çalışmalarda PH riskini azalttığı saptanmıştır (48). Doymamış yağ asitleri ile ilgili nöroprotektif ve antiinflamatuvar özellikleri olabileceği yönünde bilgiler vardır (49). İki büyük çalışmada doymamış yağ asidi tüketiminin PH riskini azalttığı saptanmıştır (50).

Bazı vaka kontrol çalışmalarında kafa travması ile PH gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (51).

Vücut kitle indeksinin 23'ten büyük olmasının PH ile ilişkili olduğu saptanmıştır (52). Depresyon ve anksiyetenin risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (53)

Sigara kullanımı PH'na ilişkin risk faktörlerinin en çok araştırılanıdır ve en tutarlı sonuçlar sigara kullanımı ile ilgilidir. Bir meta-analize göre sigara PH riskini %40 azaltmaktadır(54). Sigaranın nöron koruyucu etkisinin nikotin üzerinden olduğu düşünülmektedir (55).

Kahve ve kafein tüketimi ile PH arasında ters ilişki varlığını ve hatta doza bağımlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (56). Kafein adenosin A2 reseptörü üzerine antagonistik etki gösterir ve bir hayvan çalışmasında motor semptomları düzelttiği görülmüştür.(57). Çalışmalarda egzersizin de PH riskini azalttığı görülmüştür (58).

2.1.5 Parkinson Hastalığı ve Genetik Faktörler

Kontrol bireyleri ile kıyaslandığında PH olan bireylerde pozitif aile öyküsü uyumlu bir şekilde daha sık bildirilmektedir. Bu bulgu tek başına genetik faktörlerin PH etyolojisinde bir

rolü olduğunu akla getirmektedir. Ayrıca PH'na yol açan genlerin bulunması da genetik faktörlerin etyolojideki rolüne destek oluşturur(59,60). Bu genetik formların keşfi PH'nın genetik ve çevresel etyolojilerle birlikte bir sendrom olduğunu göstermektedir. Ancak genetik faktörler özellikle hastalığı 50 yaşın altında başlayan olgularda önemli bir rol oynuyor gözükmemektedir. Oysa PH olgularının çoğunluğunu oluşturan geç başlangıçlı sporadik hastalarda gen mutasyonlarının rolü çok net değildir. Yine de PH olgularının birinci derece yakınlarında kontrol yakınlarına göre PH geliştirme olasılığının 2-3 kat daha fazla olduğu bilinmektedir.

PH'nın patogenezinde katkıda bulunduğu saptanan ilk genetik form (PARK 1) Yunan İtalyan kökenli bir ailede kromozom 4q21-q23 üzerinde alfa-sinüklein geninde (SNCA) saptanan mutasyon olmuştur.(61). Bu ilk saptanan monojenik PH formu olgularında tipik PH özelliklerine ek olarak demans, ağır santral hipoventilasyon, ortostatik hipotansiyon, belirgin miyoklonus, idrar inkontinansı bildirilmiştir. PH'nın nadir bir nedeni olan bu gen aynı zamanda alfa-sinüklein proteininin miktarında belirgin artışa neden olan aşırı ekspresyonu (genin duplikasyonu ya da triplikasyonuna bağlı) durumunda da PARK4 olarak tanımlanmış genetik forma yol açmaktadır(62).

Otozomal resesif formlar içinde en sık rastlanan form, PARK2 olarak bilinen parkin geni mutasyonudur. Bu form 40 yaşından önce başlayan PH olgularının neredeyse yarısından sorumludur. Erken başlangıçlı ve dopaminerjik tedavilere çok iyi yanıt veren bir PH tablosuna yol açan bu formun, kromozom 6q25.2-27 üzerinde yer alan genin farklı bölgelerindeki mutasyonlar sonucu gelişebildiği saptanmıştır. Bu gen; protein degradasyonunda görev alan E3 ubiquitin-ligaz aktivitesi gösteren bir proteini kodlamaktadır. Bu bulgu PH'da protein degradasyonunun bozukluğunun nörodejenerasyonun önemli bir mekanizması olduğuna dair görüşü desteklemektedir. PARK2 hastaları tipik PH özelliklerine ek olarak hiperrefleksi, distoni, bacak tremoru, otonomik disfonksiyon, duysal

aksonal periferik nöropati,levodopa tedavisi ile erken diskinezi gelişimi,psikoz ve diğer davranışsal ve psikiyatrik sorunlar gibi bir çok atipik özellik gösterirler.

Monojenik PH tabloları arasında en çok ilgi çeken ise PARK8 olarak bilinen ve tüm PH olgularının %1-4 gibi bir bölümünden sorumlu olan otozomal dominant kalıtmı form (LRKK2) olmuştur. En sık saptanan erişkin başlangıçlı genetik form %2 olması dışında, bu mutasyonun Kuzey Afrika kökenli ve Ashkenazi Yahudisi sporadik ve ailevi PH hastalarında oldukça sık olması (%40'a varan oranlar) ilgi çekmiştir. PARK8'den sorumlu gen LRKK2 (Leucine-rich repeat kinase 2-lösinden zengin tekrar kinazı 2) olup,kromozom 12p11.23-q13.11'e lokalize edilmiştir(63).Gen ürünü dardarin olarak adlandırılan (Bask dilindeki termor anlamına gelen dardara sözcüğünden) alfa-sinüklein ve tau gibi proteinlerin fosforilasyonunda görevli sitoplazmik bir kinaz olarak işlev gören bir proteindir.(64-65).PARK8'de hastalık seyri görece iyi huyludur,sıklıkla başvuru kognitif defisitinin eşlik etmediği tipik PH düşündürülen ve dopaminerjik tedavilere iyi yanıt veren tek taraflı el ya da bacak tremorudur.Daha az görülen klinik fenotiplerde demansla birlikte parkinsonizm,halüsinasyonlar,disotonomi,amyotrofi, esansiyel tremorla birlikte parkinsonizm veya tipik esansiyel tremor kliniği bildirilmiştir. Penetrans oldukça değişken olup yaşla artmaktadır ve PH belirtileri olmayan mutasyona sahip birçok yaşlı birey bildirilmiştir.

Günümüzde; Parkin (PARK2), PINK1 (PTEN-indüklenmiş kinaz-1) (PARK6), alfa-sinüklein geni (PARK1 ve PARK4), mitokondriyal DJ-1 (PARK7), LRRK2 (PARK8) genleri için genetik testler mevcuttur, ancak bu testlerin yorumlanması zordur(66).Genetik testlerin rutin yapılması şu an için önerilmemektedir (67).

2.1.6 Parkinson Hastalığı Patofizyolojisi

PH substansiya nigra'nın pars kompakta (SNc) bölümündeki dopamin nöronlarının progresif biçimde kaybıyla giden nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanır. İstemli

hareketlerden sorumlu dopaminerjik nöronların çoğu anatomik olarak bazal gangliya içinde SN'da bulunur. Substansiya nigra anatomik olarak ikiye ayrılır; Pars kompakta ve pars retikulata. Dopaminerjik nöronlar pars kompakta bölümünde bulunur.

Dopamin, katekolamin ailesinden monoamin yapıda bir nörotransmitterdir. Başta SN olmak üzere beyinde dopaminden zengin birçok alan vardır. Dopamin nöronlarda ve adrenal medullada sentezlenir. Sentezi L-dopa, L-tirozin, L-fenilalanin aminoasitleri kullanılarak gerçekleştirilir. Dışarıdan verilen dopamin normalde kan beyin bariyerini geçemez bu nedenle PH tedavisinde kan beyin bariyerini geçen L-dopa kullanılmaktadır. Dopamin, norepinefrin ve epinefrin sentezinde yer almaktadır.

Dopamin, sentezinden sonra nöron sitozolünden sinaptik veziküllere veziküler monoamin taşıyıcısı 2 (VMAT2) ile taşınır. Sinaptik aralığa salınan dopamin postsinaptik dopamin reseptörlerine bağlanır. Dopamin ayrıca presinaptik reseptörlere de bağlanarak uyarıcı veya inhibitör etki gösterebilir. Dopamin sinaptik aralıkta etkisini gösterdikten sonra dopamine yüksek afinitesi olan dopamin taşıyıcısı (DAT) ve daha düşük afinitesi olan plazma zarı monoamin taşıyıcısı ile presinaptik nörona geri alınır. Geri alınır alınmaz tekrar VMAT2 ile tekrar veziküllere taşınır. Dopamin aktif olmayan metabolitlerine iki enzim tarafından parçalanır. Bu enzimler MAO ve COMT'dur. Dopamin MAO-A ve MAO-B tarafından eşit olarak metabolize edilir. COMT dopamini direkt olarak 3-metoksitiramine metabolize eder daha sonrada 3-metoksitiramin MAO tarafından homovalinik aside metabolize olup idrarla atılır.

Dopamin etkisini dopamin reseptörleri üstünden gösterir. D1-5 olmak üzere 5 tip dopamin reseptörü vardır. D1 ve D2 PH ile ilişkili reseptörlerdir. D1 ve D5 reseptörleri cAMP üstünden uyarıcı etki gösterirken, D2, D3, D4 ise cAMP üstünden inhibitör etki gösterir.

Bazal ganglionlar (BG), kaudat ve putamen (striatum), globus pallidusun iç ve dış bölümleri (GPI ve GPe), subtalamik nükleus (STN), SNc ve SN pars retikulata (SNr)'dan

oluşur.Bu nükleuslar serebral korteks, talamus ve beyin sapının büyük bir parçası ile bağlantı halindedir.Bazal ganglia-talamik döngüleri işlevsel olarak motor,assosiyatif ve limbik döngüler olarak üçe ayrılır ve birbirinden bağımsız olarak çalışır.Striatum ve subtalamik çekirdek BG'nin ana girdilerini alan bölgelerken GPi ve SNr ise ana çıktı çekirdekleridir.Striatum ve STN,serebral korteks veya talamusun spesifik alanlarından glutamaterjik afferentleri alır ve bilgileri bazal ganlionun çıkış çekirdekleri,GPi ve SNr'e aktarır.Striatum ve GPi/SNr arasında direk ve indirekt olarak adlandırılan iki paralel bağlantı vardır.Direkt yolun başlangıcını oluşturan striatal nöronların uzantıları monosinaptik olarak GPi/SNr'de yerleşik nöronlar ile ilişkilidir.Direkt yol Dopamin D1 reseptörleri taşıyan striatal nöronlarla karakterizedir ve substans P ile dinorfin içerirler.İndirek yolda striatal nöronlar GPe'ye projekte olur.Bu nöronlar esas olarak enkefalin içerirler ve akson terminalinde Dopamin D2 reseptörleri bulunur.

Direkt yolu SNc ve sensorimotor korteksten gelen lifler uyarır.SN'den gelen lifler bunu dopamin aracılığıyla yaparken sensorimotor korteksten gelenler ise glutamat ile eksitasyon sağlar.Bunun üzerine talamik çekirdek üzerindeki inhibisyon azalarak presantral motor alanlara eksitator girdiler ulaşır.Net etki kortikal olarak başlatılan hareketin fasilitasyonudur.İndirek yol uyarıldığında ise talamik çekirdek üzerindeki inhibisyon artar ve bu çekirdeğin eksite ettiği motor kortekste eksitator etki azalır.Nigro-striatal dopaminerjik uyarım indirekt yolu inhibe eder ve böylelikle presantral motor korteks üzerine olan negatif geri-besleme azalır.Dopaminin azalması durumunda direk yolun etkisi azalır,indirekt yolun etkisi baskın hale gelir ve net etki kortikal olarak başlatılan hareketin inhibisyonudur(68).Nöropatolojik profilin sonucu indirekt yolun aktivitesi artar,direkt yolun aktivitesi azalır,GPi/SNr'den talamusun ventroanterior ve ventrolateral nükleusuna inhibitör etki artar,sonrasında talamustan kortekse giden eksitator etki azalır.Talamustan kortekse giden eksitator aktivitenin azalmasının bradikineziden sorumlu olduğu düşünülmektedir (69).

PH'da SNc'de dikkat çekici patolojik değişiklikler ortaya çıkar. Nöromelanin içeren dopaminerjik nöronların kaybı ve gliozis SNc'de soluk görünüme neden olur. Hastalığın tanıya götürücü en önemli patolojik bulgusu ise yaşayan nöronlarda saptanan karakteristik eozinofilik sitoplazmik inklüzyonlar, yani Lewy cisimcikleridir. Lewy cisimcikleri, hiperfosforile nörofilament proteinleri, lipitler, demir, ubiquitin ve alfa-sinüklein içerir. Patolojik çalışmalar, Lewy cisimcikleri ve karakteristik dejeneratif değişikliklerin sadece SNc de değil merkezi sinir sisteminin (MSS) birçok yerinde de varlığını ortaya koymaktadır(70). Son yıllarda rastlantısal olarak Lewy cisimi patolojisi bulunan otopsi olgularında saptanan bulgular arasında patolojinin SNc'den önce olfaktor bulbus ve beyin sapının diğer pigmentli nükleuslarında (loqus serelous ve vagusun dorsal motor nükleusu gibi) başladığını göstermektedir. PH sürecinde substansiya innominata ve spinal kordun intermedyolateral kolonu da etkilenmektedir. PH ve demansı olan hastalarda ise daha yaygın kortikal etkilenme saptanmaktadır. Rastlantısal olgular ve Parkinson hastalarında myenterik intestinal ve kardiyak pleksusta da Lewy cisimcikleri saptanması PH'nın sadece bir santral sinir sistemi hastalığı olmadığını göstermektedir. Hastalığın premotor ve motor klinik süreci ile patolojisi arasında da belirgin bir paralellik olduğu görünmektedir(71).

Parkinson hastalığının motor belirtilerinden sorumlu olan selektif nöron kaybı temel olarak SN'deki dopaminerjik nöronların belli bir grubundan başlar. İlk klinik bulguların ortaya çıkması bu nöronların yaklaşık %60'ı kaybedildikten sonra tahminen 4-6 yıllık prelinik bir dönemi takiben gerçekleşir. Başlangıçta ve zamanla diğer monoaminerjik ve kolinerjik nöronlar, hastalığın ilerleyen dönemlerinde de kortikal nöronlar değişen oranlarda dejeneratif sürece katılır.

Parkinson hastalığında nöron dejenerasyonu apoptoz veya nekroz ile olur (72). Diğer bir hücre ölüm şekli otofajidir. Otofajik veziküllerin (otofagozomlar ve otofagolizozomlar)

oluşumu ile karakterizedir ve PH'daki nörodejenerasyonda önemli rol oynar (73). Normal şartlarda SN'da bulunan nöronların %0,5'inin apoptoza gittiği düşünülmektedir. Parkinson hastalığı olanlarda bu sayı %2'ye kadar çıkabilir. Deneysel modeller PH' da nörodejenerasyonun birincil mekanizmasının apoptoz olduğunu gösterse de yeterli nöropatolojik çalışma yoktur (74).

2.1.7 Parkinson Hastalığında Klinik Özellikler

Parkinson hastalığı, hipokinetik hastalıklar için prototip tablo olup, parkinsonien motor bulgular ile karakterizedir. Ana motor semptomlar; istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi ve postural instabiliteyi içerir. PH, geleneksel olarak motor sistem hastalığı olarak ele alınmaktaysa da, bugün artık motor ve nonmotor (otonomik, davranışsal, bilişsel ve duysal) tutuluş paterni ile çok daha kompleks bir sendrom olarak kabul edilmektedir.

PH'da belirtiler sinsi bir şekilde başlar ve yıllar içinde tablo giderek ağırlaşır. Hastalık genellikle nonspesifik semptomlar ile giden bir prodrom dönemi ile başlar. Bu dönemde çabuk yorulma, halsizlik ya da kişilik değişiklikleri gözlenebilir ve motor bulgular da bu dönemde belirli belirsiz yakınmalar şeklinde (güçsüzlük hissi, ılımlı inkordinasyon, yazma zorluğu gibi) olabilir. Hastalar sadece katılık, yazma güçlüğü, yavaşlık ya da ağrılardan yakınarak hekime başvurabilir. Hastaların çoğunda belirtiler tek bir beden yarısındadır ve en sık başvuru kol salınımında azalma, omuz ağrısı ve eldeki istirahat tremoru ile olur. PH'da yaklaşık %50 oranında tremor şeklinde başlangıç söz konusudur. Bradikinezi ve rijidite çoğunlukla semptomatik tarafta saptanır, ayrıca başlangıçtan itibaren yüz ifadesinde azalma gibi orta hat belirtileri bulunabilir. Bulgular zamanla karşı beden yarısına geçse de, genellikle hastalık süreci boyunca tutulan ilk tarafta belirgin olmak üzere asimmetrik bir tutulum dikkat çekicidir. PH'nın vücudun bir yarısında ve genellikle bir ekstremitede başlaması, nonmotor belirti ve bulgular tanı güçlüğüne artıran özelliklerdir. Asimmetrik bradikinezi ile başlayan olgularda, özellikle de

başlangıç dominant olmayan ekstremiteden olmuşsa tanı gecikebilir.Tremor ile başlamayan grupta,erken evrede parkinsonien semptomlar sıklıkla basit artrit,bursit,depresyon,normal yaşlanma,Alzheimer hastalığı ya da inme gibi yorumlanabilmektedir.(75).Bazen tanı ancak motor bulguların bilateral hale gelmesi ile yani aylar veya yıllar içinde konulabilmektedir.

Her hastada semptom ve bulguların kombinasyonu farklı ise de,hastalığı dominant olan motor semptomatolojiye göre subgruplara ayırmak mümkündür.Bu şekilde başlangıçtan itibaren 3 temel tipten söz edilebilir:tremor dominant tip,bradikinezi,postural instabilite ve yürüyüş bozukluğunun baskın olduğu akinetik rijid tip ve mikst tip.Olguların büyük bir kısmında belirli bir bulgunun baskın olmadığı mikst tip söz konusudur.(76)

Bradikinezi/Akinezi

Bradikinezi(hareketlerde yavaşlama),PH'da bazal ganglion disfonksiyonunun en karakteristik semptomudur.Bradikinezi sıklıkla hareketin başlatılmasında gecikme,hareketin amplitüdünün küçülmesi,bir hareketten diğerine geçememe,aynı anda iki hareketi yapamama,hareket fakirliği (hipokinezi) ve hareket edememe (akinezi) anlamında da kullanılır.Bradikinezi,her hastada er ya da geç görülür.Bradikinezinin manifestasyonları arasında yüzün ifadesiz bir görünüm alması (bradimimi),göz kırpmada azalma,yazının küçülmesi (mikrografi),monoton (hipokinetik) dizartri,yutma işlevinin yavaşlamasına bağlı ağızda salya birikimi ve akması (siyalore) ,yürüme sırasındaki otomatik kol hareketlerinin azalması ve kaybolması (assosiye hareketlerin kaybı) sayılabilir.(77).Bradikinezi de diğer parkinsonien bulgular gibi hastanın emosyonel durumu ile bağlantılıdır.Bunun en önemli görüntüsü paradoksal hiperkinezi (kinesia paradoxica) adı verilen fenomendir.Bu durumda immobil bir hastanın ani bir emosyonel tepki ile hızlı hareketler yapabildiği ya da bir topu yakalayabildiği görülür.Bu fenomen PH'da motor programların intakt olduğunu,ancak hastanın eksternal bir tetikleyicinin yardımı olmadan bunlara ulaşmakta ve kullanmakta güçlük çektiğini göstermektedir. Bradikinezi, dopamin yetmezliğinin şiddeti ile en iyi korele

olan semptomdur (78).Pozitron emisyon tomografi ile yapılan çalışmalarda bradikinezi şiddeti ile striatumda 18F-fluorodopa alımında azalma arasında ilişki gösterilmiştir (79).

Tremor

İstirahat tremoru, PH'nın en iyi tanınan ve en spesifik kardinal bulgusudur.Olguların %50-75'inde ilk motor semptom olarak tremor ortaya çıkar.Klinik izlem boyunca hafiften belirgin kadar değişik ölçülerde tremor saptanma sıklığı %85'e ulaşır.Ancak %15'lik bir grup hastada hastalığın hiçbir evresinde tremor gözlenmez(80).PH' da klasik 4-6 Hz istirahat tremoru yanında olguların %40-60'ında daha hızlı frekanslı (5-8 Hz) postural –kinetik tremor tabloya eşlik eder.PH'nın ilk bulgusu esansiyel tremora benzer şekilde postural tremor olabilir.PH'da postural tremorun ayırt edici özelliği kolların ileriye uzatılması ile tremorun ortaya çıkması arasında saniyeler ile bir dakikaya kadar süren bir latent evrenin olmasıdır(75).Bu nedenle bu fenomene 're-emergent' (tekrar beliren) tremor adı verilmektedir.

PH'da tremor en sık ellerde, bazen de ayaklar,dil,çene ya da dudakta olabilir.PH'da ses tremoru görülmez ve baş tremoru enderdir.Tremor stres ile,mental aktivite sırasında (örneğin bir aritmetik işlemi yaparken),yürürken ,diğer ekstremitenin motor hareketi sırasında artar.O ekstremitenin harekete başlamasıyla ve uyku sırasında kaybolur.

Rijidite

Agonist ve antagonist kaslarda eş zamanlı olarak tonusun artmasıdır.Proksimal (boyun,omuz,kalça bölgesinde) ve distal (el ve ayak bilekleri gibi) yerleşimli olabilir.Rijidite tremora göre daha az değişken bir bulgu olup,hastanın fonksiyonel disabilitesini daha iyi yansıtır.Hafif olgularda rijiditeyi ortaya çıkartmak,ancak karşı ekstremiteye tekrarlayıcı hareketler (diğer elin açılıp kapatılması,parmaklarının sayılması,havada kare çizilmesi gibi) yaptırmakla mümkün olabilir.Rijidite sıklıkla el bileğinde pasif rotasyon hareketleri ve dirsekte fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri ile değerlendirilir.Hastalar rijiditeyi

ekstremitelerde,boyunda bazen de sırt kaslarında subjektif sertlik şeklinde tanımlayabilir.Bazen rijiditeye bağlı rahatsızlık ve gerçek ağrı hastanın geliş yakınması olabilir. Özellikle PH'nın ilk bulgusu rijiditeye bağlı şiddetli omuz ağrısı olabilir.Rijiditeye bağlı ağrılı omuza yanlılıkla artrit,bursit ya da rotator cuff tanısı konulabilir.Rijidite sıklıkla boyun ve gövdede fleksiyon gibi postural deformitelerle birlikte dir.

Postural instabilite

PH'nın en az spesifik, ancak en fazla özür lülük yaratan kardinal bulgusudur.Propulsiyon ya da retropulsiyon ile bağlantılı denge kaybı şeklinde ve sıklıkla hastalığın geç evrelerinde ortaya çıkar. Postural instabilite PH'nın geç motor bulgusudur ve postural reflekslerin kaybı ile ilişkilidir. Parkinson hastalığında düşmenin ve düşmeye bağlı kalça kırıklarının en önemli nedenidir(81). Postural instabilitenin derecesini değerlendirmek için 'çekme(pull) testi' kullanılır. Bu testte hastanın arkasından omuzlarına uygulanan ani bir çekmeye verdiği postural yanıt değerlendirilir.Postural instabilitesi olan olgularda,özellikle gövdede fleksiyon postürü varlığında 'festinasyon' şeklinde giderek hızlanan yürüyüş ortaya çıkar.Burada hasta adeta düşmemek için ağırlık merkezini yakalamaya çalışır şekilde hızla yürür ve durmakta güçlük çeker.

Diğer Motor ve Non-Motor Bulgular

PH'da motor tutuluş ile bağlantılı sekonder bulgular arasında aksiyel tutuluşu gösteren motor bulgular (donma, festinasyon, hipokinetik dizartri gibi), fasial ve orofaringeal disfonksiyona bağlı bulgular,iskelet sistemi deformiteleri sayılabilir.(Tablo 2)Yürüyüşte donma(freezing) veya motor blok adı verilen akinezi fenomeni parkinsonizmin en özürleyici belirtilerinden biri olarak kabul edilir.Tipik olarak yürüyüş başlangıcında (başlama tereddüdü),dönüş sırasında,dar yerlerden geçerken (kapı veya asansör gibi), yoğun trafikte karşıdan karşıya geçerken veya bir hedefe ulaşırken (hedef tereddüdü) tetiklenebilir.Bu durumda adımların iyice küçülerek ayakları sürüyerek yürüme,aniden ayağı zemine yapışmış

gibi hareket ettirememeye şeklinde görüntüler ortaya çıkabilir. Donma, hastalık seyri sırasında erken dönemde ortaya çıktığında ya da baskın belirti olduğunda PH dışı bir tanı akla gelmelidir.

Parkinson hastalarında genellikle rijidite ve distoniye bağlı olarak ekstremiteler ve gövde deformiteleri ortaya çıkar. Boyun ve gövdede eğik postür, dirsek ve dizlerde abartılı fleksiyon postürü gelişebilir. PH'da baş ve vücut genellikle öne doğru eğilir. (antefleksiyon postürü). İleri evrelerde bu durum ağırlaşabilir, gövdede ve belde aşırı fleksiyon ile karakterize bu distonik postüre kamptokormia adı verilir. Kamptokormia yürüme sırasında artar, yatar pozisyonda ve bazen duysal hile (örneğin sırtını duvara dayama gibi) ile kaybolur. Ayrıca sık olmasa da 'striatal el' (ulnar deviasyon, elin metakarpofaringeal eklemlerinde fleksiyon, interfalangeal eklemlerinde ekstansiyon ve başparmağın işaret parmağına oppozisyonu ile karakterize) ve 'striatal ayak' (ayak başparmağın ekstansiyonu ve diğer ayak parmaklarında çekiç parmak benzeri fleksiyon ile karakterize) deformiteleri görülebilir.

Nonmotor semptomlar özellikle hastalığın ileri evrelerinde yaşam kalitesinin azalmasına belirgin olarak katkıda bulunur. (82) Otonomik semptomlardan sık görülenler arasında konstipasyon, sık idrara çıkma, empotans, terleme bozuklukları ve ortostatik hipotansiyon sayılabilir (Tablo 3) Kognitif ve davranışsal değişiklikler de oldukça sıktır. Yürütücü işlev bozuklukları ve demans hastaların yaklaşık %30'unda görülmekte ve bu sıklık ileri evrede artmaktadır. Anksiyete, depresyon ve diğer mizaç bozuklukları da PH'da sık görülmektedir. Uyku bozukluğu multifaktöryel olup, hastaların hemen tümü değişik örneklerde uyku problemi tanımlar. Uyku bozukluğu olarak insomni, aşırı gündüz uykululuğu, huzursuz bacak sendromu (HBS), periyodik bacak hareketleri, REM uykusu davranış bozukluğu sık görülür. Hastaların bir kısmının uyku apnesi vardır. Bazı uyku bozuklukları (aşırı gündüz uykululuğu, ani uyku atakları, canlı rüyalar, kabuslar gibi) çoğunlukla dopaminerjik ilaçlarla ilişkilidir. REM uykusu davranış bozukluğu, hareketsizlik nedeniyle sık uyanmalar gibi uyku

bozuklukları ise tedavi yetersizliği nedeniyle ortaya çıkabilir.Yorgunluk PH'nın sık görülen ve kompleks bir semptomudur.

Tablo II Parkinson Hastalarında Motor Tutuluş ile Bağlantılı Belirti ve Bulgular

<p>Kardinal Bulgular İstirahat Tremoru Rijidite (Dişli çark belirtisi) Akinezi, Bradikinezi Postural instabilite (Postural reflekslerin kaybı)</p>
<p>Diğer Klinik Belirti ve Bulgular Postür bozukluğu (Antefleksiyon, kamptokormia, skolyoz) Parkinsonien Yürüyüş (Küçük adımla, ayakları sürüyerek yürüme) Festinasyon (Giderek hızlanan yürüyüş) Donma (Freezing, Kilitlenme hali) Assosiyе hareketlerin kaybı Paradoksal hiperkinezi Hipomimi (Maske yüz) Glabellar refleks artışı (Myerson belirtisi) Distoni Mikrografi Konuşma bozukluğu (Hipokinetik dizartri) Hipofoni Yatakta dönme güçlüğü Disfaji Siyalore Periferel Ödem Solunumsal problemler Nörooftalmolojik bulgular Dopaminerjik tedavi ile bağlantılı motor bulgular</p>

Tablo III Parkinson Hastalığında Nonmotor Tutuluş ile Bağlantılı Belirti ve Bulgular

Bilişsel/Nöropsikiyatrik Demans Depresyon Anksiyete Panik Ataklar Bradifreni Uyku bozuklukları Dopaminerjik tedavi ile bağlantılı psikoz Yorgunluk
Otonomik Bozukluklar Konstipasyon Ortostatik Hipotansiyon Artmış Terleme Seksüel Disfonksiyon (Empotans,Libido Kaybı) Üriner Disfonksiyon (Nokturi, Yetiştiremem,İnkontinans)
Ağrı ve duysal bozukluklar Kramplar Ağrı Parestezi/Dizestezi
Olfaktör disfonksiyon
Seboroid dermatit

2.1.8 Parkinson Hastalığı Tanısı

PH tanısında altın standart halen nörolojik muayenedir.PH,diğer bir nörolojik tutuluşa ait belirti olmaksızın,izole parkinsonien bulguların varlığı ile karakterizedir.PH'nın başka parkinsonizm tablolarından klinik olarak ayırt edilmesine yardımcı olan diğer özellikleri ise parkinsonien bulguların asimetrisi,belirgin istirahat tremoru,levodopa ile klinik olarak anlamlı yanıtın varlığı ve hastalığın erken evresinde denge problemlerinin az ya da hiç olmamasıdır.Kısacası PH tanısı,öykü ve klinik bulgulara dayanarak ve diğer olası tanılar dışlanarak konulur.

En sık kullanılan tanı kriterleri *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)* tanı kriterleri (Tablo 4)ve *United Kingdom Parkinson's Disease Society (UKPDS)* beyin bankası tanı kriterleridir (Tablo 5) Ancak bu kriterlerin geçerliliği tam olarak belirlenmemiştir (83).

Tablo IV NINDS Parkinson Hastalığı Tanı Kriterleri

Grup A kriterler: PH için karakteristik semptomlar
İstirahat tremoru
Bradikinezi
Rijidite
Asimetrik başlangıç
Grup B kriterler: Başka bir tanıyı düşündüren durumlar
Erken dönem için atipik bulgular
Semptomların başlangıcından sonra 3 yıl içinde postural instabilite
PH'nın ilk üç yılı içinde donma fenomeni varlığı
İlaçlarla ilişkisiz ilk 3 yılda halüsinasyonların olması
Motor semptomları takiben ilk bir yıl içinde demansın ortaya çıkması
Supranükleer bakış bozukluğu
İlaçlarla ilişkisiz şiddetli otonomik disfonksiyon varlığı
Parkinsonizme neden olan ikincil nedenin gösterilmesi
Kesin PH tanısı kriterleri
Olası PH kriterlerinin hepsinin varlığı ve otopsi ile PH'nın histolojik olarak doğrulanması
Olası PH için tanı kriterleri
Grup A' da ki dört kriterden en az üçünün varlığı
Grup B' de ki hiçbir kriter olmamalı, L-dopa veya DA'ne iyi ve uzun süreli yanıt olmalı
PH için olasılık kriterleri
Grup A' da ki dört kriterden en az ikisinin varlığı, iki kriterden biri tremor veya bradikinezi olmalı
Grup B' de ki kriterlerden hiçbiri ilk 3 yıl içinde olmamalı
L-dopa veya DA'ne iyi ve uzun süreli yanıt olmalı

Tablo V UKPDS Beyin Bankası PH Tanı Kriterleri

1. Basamak
Bradikinezi
Rijidite
4-6 hertz istirahat tremoru
Primer görsel, vestibular, serebellar veya propriyoseptif bozukluklarla ilişkisiz postural instabilite
2. Basamak
Diğer parkinsonizm nedenlerinin dışlanması
3. Basamak
Aşağıdaki PH tanısını destekleyen kriterlerden en az üçünün olması
Tek taraflı başlangıç
İstirahat tremoru
Progresif seyir
İlk etkilenen tarafta daha belirgin olan ve devam eden asimetri
L-dopa'ya mükemmel yanıt (%70-%100)
Belirgin L-dopa ilişkili diskinezi
L-dopa'ya yanıtın beş yıl ve üstünde devam etmesi

Hastalığa özgü biyokimyasal veya radyolojik bir belirti bulunmadığından, rutin inceleme yöntemleri PH tanısı için gerekli olmayabilir. Ancak atipik özellikler gösteren veya parkinsonizm düşündürülen olgularda diğer tanıları dışlamak için yardımcı inceleme yöntemlerine başvurmak gerekir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi nörogörüntüleme çalışmaları genel olarak normaldir veya rastlantısal anormallikler gösterir. Ancak özellikle yapısal lezyonlar, vasküler parkinsonizm ve normal basınçlı hidrosefalinin dışlanması için görüntüleme yöntemlerine başvurmak

gerekir.Bazı özgün kranial MRG anormallikleri PSP veya MSA gibi alternatif tanuların düşünülmesinde yararlı olabilir.Rutin elektrofizyolojik testlerin PH tanısında önemli bir rolü yoktur.

Diffüz tensör MRG, fonksiyonel MRG (hastaya motor veya kognitif bir işlevi yaparken, beynin o işlevle ilgili alanlarını değerlendiren yöntem), proton manyetik rezonans spektroskopisi gibi yeni MRG yöntemleri ise özellikle atipik parkinsonizm sendromlarının ayırıcı tanısında umut vaat etmektedir (84).

PH'da radyofarmasötik ajanların kullanıldığı görüntüleme yöntemleri ile striatumda dopaminerjik tutulum (işaretleme) azalmasının gösterilmesi tanı amacı ile kullanılabilir. Fludopa PET (pozitron emisyon tomografisi) taramaları striatumda, kontralateral vücut yarısındaki semptomların şiddeti ile orantılı olmak üzere, dopaminerjik sinir terminallerinde azalmış F-dopa alımını ortaya koyar.Yine striatumdaki sinir terminallerin üzerindeki dopamin taşıyıcı (DAT) işaretleyen radyoliganlarla yapılan DAT-SPECT (tek-fotonemisyon BT) yöntemi de striatumda tutulum azalması göstermesi nedeniyle PH ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Fonksiyonel görüntülemelerin gelecekte PH tanısında, ayırıcı tanıda, motor semptomlar ortaya çıkmadan önce prelinik evrede, progresyon takibinde rutin kullanımı gerçekleştirilecektir (84).

Tanımlanmış genetik nedenlerin nadir olması ve genetik danışmanlık için yorumlanmalarındaki zorluk nedeniyle, ailesel yüklülük gösteren olgular dışında,PH tanısında DNA testleri de rutin olarak kullanılmamalıdır(85).

2.1.9 Parkinson Hastalığında Ayırıcı Tanı

Parkinsonizmin tanı yelpazesi çok geniş olduğundan, PH'nın ayırıcı tanısı oldukça zordur. Parkinsonizm ile ilgili çok sayıda belirti ve bulgu söz konusu olup,klinisyen hastadan uygun bilgileri almak ve çeşitli nörolojik bulguları ortaya çıkararak tanıya gitmek durumundadır. PH'da görülen bazı semptomlar (denge bozukluğu, rijidite) yaşlanma ya da

diyabet ve kanser gibi komorbid durumlarda görülebilir. Genel olarak MSA (Multisistem Atrofi), PSP (Progressif Supranukleer Paralizi), vasküler parkinsonizm ve esansiyel tremor tabloları yanlış tanılara neden olmaktadır.

Esansiyel tremor özellikle tremor geniş amplitüdü olduğunda, ileri yaşta başladığında ve istirahatta devam ettiğinde sık olarak PH ile karıştırılmaktadır. Esansiyel tremorda bradikinezi bulguları yoktur ve tremorun en şiddetli olduğu dönem eller hareket halinde veya eller iyice gerilmiş bir şekilde olur. Eşlik eden baş ve ses tremorunun varlığı, alkol alımı ile tremorun kaybolması, birinci derece akrabalarda tremor öyküsü esansiyel tremor lehinedir.

Erken evrede PH tanısında kırmızı bayrak olarak kabul edilen bazı bulgular mutlaka dikkate alınmalıdır. Birinci yıl içinde kognitif bozukluk Alzheimer hastalığı, LCD (Lewy Cisimcikli Demans), KBD (Kortikobazal Dejenerasyon), PSP veya FTDP (Kromozom 17 ile bağlantılı Parkinsonizm ve Frontotemporal Dejenerasyon), olasılığını gösterir. PH'da demans parkinsonizm bulgularından daha sonra ortaya çıkar. Demansın parkinsonizm bulgularından bir yıl veya daha sonra ortaya çıkması PH lehinedir (86). Lewy cisimcikli demansda klinik olarak görsel halüsinasyonlar, dalgalanan kognitif fonksiyonlar ve parkinsonizm görülür. Sık düşme, senkop, otonomik disfonksiyon, anti-psikotiklere duyarlılık, delüzyonlar ve depresyon diğer klinik bulgulardır. Kortikobazal dejenerasyonda asimetric bradikinezi ve rijidite ile postural instabilite olur. Ayırt edici bulguları ise ideomotor apraksi, yabancı el fenomeni, afazi ve kortikal duyu kaybıdır (87). Tremorun olmaması ve L-dopa'ya yanıtızlıkta kortikobazal dejenerasyonu PH'dan ayıran tipik bulgularıdır.

Simetrik ve baskın olarak orta hat veya bulber belirtilerin (postural instabilite, donma, disfaji gibi) varlığı MSA veya PSP'yi akla getirir. Multisistem atrofi genelde parkinsonizm ile kendini gösterir. Ek olarak çeşitli derecelerde otonomik fonksiyon bozukluğu, serebellar tutulum ve piramidal bulgularda vardır. Parkinsonizm bulgularının simetrik olması, tremorun olmaması ve L-dopa'ya yanıtın yetersiz olması PH'dan çok

MSA'yı düşündürür. Düşmelerle birlikte erken yürüme bozukluğu PSP veya vasküler parkinsonizm tanısını işaret eder. Progresif supranükleer palsi özellikle erken dönemlerinde PH'nı taklit edebilir. Karakteristik bulguları, vertikal supranükleer palsi, aşağı bakış bozukluğu ve açıklanamayan düşmelerle beraber olan postural instabilitedir. Bradikinezi ve rijidite başlangıçta simetriktir (88). Apati, disinhibisyon, disfori ve anksiyete sıktır (89). Tipik istirahat tremoru ise nadir görülür. Dizartri ve disfaji ile karakterize pseudobulbar palsi vakaların yaklaşık %80'inde görülür. Vasküler parkinsonizm tüm parkinsonizm vakalarının %3-%12'sini oluşturmaktadır. Vasküler lezyonlar ve laküner enfarktların bazal gangliyayı etkilemesi sonucunda ortaya çıkar. Patolojisinde LC yoktur. Genelde PH'dan farklı olarak öncelikle kendini denge bozukluğu ile gösterebilir ve PH'na göre alt ekstremitte bradikinizezi daha belirgindir.

İlaça bağlı parkinsonizm yaşlı hastalarda parkinsonizmin sık bir nedenidir. Özellikle yaşlılarda sporadik PH ile karıştırılabilir ve gereksiz yere dopaminerjik tedavi verilebilir. Nöroloji ve hareket bozukluğu kliniğinde yapılan çalışmalarda prevalansı %4-%6,8 arasında bulunmuştur (90). Yaş, yüksek doz ilaç kullanımı, demans varlığı ilaca bağlı parkinsonizmin risk faktörleridir. En sık anti-psikotik ilaçlarla rapor edilmiştir. Atipik anti-psikotikler ile risk daha düşüktür. Metoklorpropamid gibi anti-emetikler, sinerazin ve flunarazin gibi kalsiyum kanal blokerleri, anti-aritmikler, anti-depresanlar, anti-epileptikler, kanser ilaçları da ilaca bağlı parkinsonizme neden olmaktadır. İlaç kullanıldıktan günler ile haftalar arasında ortaya çıkabilir. Anti-psikotik ve anti-emetiklere bağlı kullanımdan sonra 0-6. ayda, kalsiyum kanal blokerlerine bağlı kullanımdan sonra 9-12. ayda ortaya çıkar. İlaça bağlı parkinsonizm eğer neden olan ilaç kesilirse geri dönüşlüdür. Parkinson hastalığından farkları; simetrik tutulum, subakut başlangıç, dopaminerjik tedaviye yanıtın olmaması, akatizi ve orofasiyal diskinezilerin eşlik etmesi, DAT ile yapılan PET taramada bulguların normal olmasıdır (91).

PH'nın diğer Parkinsonizm tablolarından ayırt edilmesinde en önemli kriterlerden birisi de tedaviye belirgin yanıtın saptanmasıdır. Bu nedenle PH tanısı koymada kararsız kalındığı durumlarda tedaviye yanıtın saptanması yol gösterici olabilir. Bu açıdan bazen yükleme testleri de yapılabilir. Bu amaçla levodopa yükleme testi ya da apomorfın testi yapılabilir. PH belirtilerinde belirgin düzelme ortaya konması PH tanısını destekleyecektir. Levodopa testinde L-dopa/karbidopa hastalara verilir ve Unified Parkinson Disease Scale (UPDRS) değerlendirilmesi yapılır. Testten 1 saat sonra ölçekte %30 ve daha fazla düzelme anlamlıdır. Apomorfın testinde ise apomorfın 50 µg/kg dozunda verilir ve 20 dakika sonra yine ölçekte %30 ve daha fazla düzelme beklenir. Tremorun da bu testlerle düzelmesi beklenir. Her iki testinde sensitivite ve spesifite benzerdir. Parkinson hastalığına göre diğer parkinsonizm sendromlarında bu testlere yanıt düşüktür. Ancak MSA ve vasküler parkinsonizm vakalarının bir kısmı testlere iyi yanıt verir, ek olarak PH vakalarının bir kısmında da bu testlere yanıt görülmeyebilir (92).

2.1.10 Parkinson Hastalığının Prognozu

PH kural olarak yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Dopaminerjik tedavilerin devreye girmesinden sonra hastaların prognozu anlamlı olarak düzelmiş ve ortalama yaşam beklentisi uzamıştır. Genel olarak hastalığın ilerlemesiyle dopaminerjik tedaviye bağlı motor komplikasyonlar, dopaminerjik tedaviye yanıtın azalması ve nondopaminerjik etkilenme bulgularının giderek şiddetlenmesi klinik tabloyu ağırlaştırmaktadır. Ortalama yaşam beklentisi 9,4 yıldır. PH'nın özür lülük yaratan kardinal motor belirtileri bradikinezi ve postural instabilitedir. Hastalık ilerledikçe, yürüme ve denge ilerleyici bir şekilde etkilenir ve düşmeler oluşmaya başlar. İleri evrede özellikle jeneralize bradikinezi, postural instabilite ve donma gibi motor tutuluş belirtileri, disfaji gibi bulber işlev bozuklukları ve demans gibi nonmotor tutuluş bulguları prognozu belirlemektedir. Prognoz hastadan hastaya ciddi farklılıklar gösterir. Hastalığın ilk beş yılı içinde ciddi özür lülüğü olan ya da ölen vaka oranı yaklaşık %25'tir. Beş

ile dokuz yıl arasında bu oran %67'ye, 10 ile 14 yıl arasında %80'e çıkar (93). Özellikle PH'da demans gelişimi mortalite ve bakımevlerine yatış açısından bir risk faktörüdür. Mortalitenin en önemli nedeni pnömonidir daha sonra kardiyovasküler olaylar ve inme gelir (94).

2.10.11 Parkinson Hastalığı Tedavisi

PH özgün patolojisi, klinik tablosu ve dopaminerjik tedaviye verdiği belirgin yanıt ile ayırt edilir. Bu durum PH tanısı için tedavi edilebilirliği önemli bir kriter haline getirdiği gibi, PH tanısının doğru koyulmasını da tedavi başarısının en önemli koşuluna dönüştürmektedir. Parkinson hastalığında şu an küratif tedavi yoktur. Ancak tedavi hayat kalitesini ve hastaların fonksiyonelliğini arttırmaktadır.

PH'daki birçok motor semptom striatal dopamin eksikliğine bağlı olduğundan hastalığı tedavi etmekte temel medikal yaklaşım, dopaminerjik etkinliği artırmaya yönelik tedavilerdir. Farmakolojik tedavide kullanılan başlıca ilaçlar L-dopa, MAO-B inhibitörleri, DA, KOMT inhibitörleri, anti-kolinerjik ilaçlar ve amantadindir. Genelde tedaviye L-dopa veya bir DA ile başlanır (95). İlaçlar klinik etkinliği olan en düşük farmakolojik dozda tek başına veya kombinasyon şeklinde kullanılmalıdır.

Bugün halen PH tedavisinde en etkili ve altın standart kabul edilen ilaç levodopa'dır. Bununla birlikte levodopa'nın hastanın yaşam kalitesini bozan motor komplikasyonlara (motor dalgalanmalar ve diskineziler) zemin hazırladığı, zaman içerisinde etkinliğinin giderek azaldığı ve PH'nın aksiyel motor semptomları (postural instabilite, dizartri, palilali, disfaji, fleksör postür, donma gibi) ve tremor üzerine etkisinin sınırlı olduğu bilinmektedir.

Levodopa

Levodopa şu anda klinik etkinliği en yüksek olan ilaçtır(96). Özellikle bradikineziye bağlı semptomlara karşı çok etkilidir. Rijidite ve tremor da L-dopa'ya yanıt verir ama postural instabilite genelde yanıt vermez.

Dopamin kan beyin bariyerini geçemediğinden tedavide prekürsörü olan levodopa (1-3,4 dihidroksi-fenilalanin) kullanılır. Levodopa, semptomatik etkisini beyinde dopamine çevrilerek gösterir. Bu nedenle periferde dopamine çevrilmesini önlemek amacıyla dekarboksilaz inhibitörleri (benserazid ya da karbidopa) ile birlikte kullanılır. Periferik dekarboksilaz inihibitrleri kan beyin bariyerini geçemezler.Bu ek maddeler ile kanda bulunan levodopa'nın periferde dopamine dönüşme miktarı azaltılarak,kan beyin bariyerini daha yüksek oranda geçmesi sağlanmış olur. Böylece aynı faydayı elde etmek için gereken levodopa dozu da dörtte bire kadar düşürülmüş olur. Ayrıca periferde dopamin oluşumu da azaldığından periferik dopaminergic yan etkiler (iştahsızlık, bulantı, kusma, ortostatik hipotansiyon gibi) de kısmen engellenmiş olur.

Ülkemizde levodopa preperat olarak dopa dekarboksilaz enzim inhibitörleri ile kombine olarak standart ya da kontrollü salınımlı formlarda ya da bunlara COMT (Katekol-O-metiltransferaz) enzim inhibitörünün (entakapon) de eklendiği l kombinasyon formunda bulunmaktadır.Standart form levodopa ile daha hızlı etki başlangıcı ve daha kısa etki süresi sağlanırken,kontrollü salınımlı form ile daha geç etki başlangıcı ve daha uzun etki süresi sağlanması amaçlanır.Genel olarak yavaş salınımlı levodopa'yı gece yatmadan önce kullanma eğilimi mevcuttur. Kontrollü salınımlı formların emilimi düzenli olmayıp,etkinliği de standart tabletin yaklaşık üçte ikisi ile dörtte üçü kadardır.

Levodopa PH'da birçok belirtiyi,özellikle bradikinezi ve rijiditeyi,hızla ve etkin şekilde kontrol eder.Ancak,özellikle geç hastalarda,motor komplikasyon oluşturma potansiyeli kullanımını sınırlamaktadır.Beklentinin aksine,tedaviye kontrollü salınımlı form ile ya da l

kombinasyon ile başlamanın da motor komplikasyon gelişimini geciktirmediği saptanmıştır(97).Bir meta analiz sonucuna göre levodopa tedavisinden 4-6 yıl sonra motor fluktuasyon ve diskinezi sıklığı yaklaşık olarak %40 oranına ulaşmaktadır(98).Yaşlı hastalarda levodopa ile motor komplikasyon gelişme riski daha azdır ve yaşlı hastalar diğer anti-parkinsonien ilaçların nöropsikiyatrik yan etkilerine daha duyarlıdır.Bu nedenle yaşlı popülasyonda levodopa'nın erken kullanımı daha uygundur.

Levodopa, en etkili anti-parkinsonien ajan olmakla birlikte farmakokinetik ve farmakodinamik açılarından sıkıntılı bir tedavi seçeneğidir.Farmakokinetik sorunların temelinde levodopa'nın nötral bir aminoasit olması yatar.Bu nedenle hem bağırsak emilimi aşamasında,hem de kan-beyin bariyeri geçişi sırasında diğer aminoasitlerle yarışmaya girer.Eğer proteinli gıdalar ile birlikte alınırsa beyne geçen miktar azalır ve dolayısıyla klinik etkinlik zayıflar. Levodopa için en iyi etkinlik aç karnına alındığında sağlanır.Yeterli doza çıkılmasına ve aç karnına alınmasına rağmen levodopa ile yanıt alınmamışsa PH tanısını gözden geçirmek gerekir.Levodopa'nın etkin olmadığını söylemek için verilmesi gereken en yüksek doz 2000 mg/gün'dür.

Levodopa'nın farmakodinamik sorunlarının başında zamanla etkinliğinin azalması ve motor komplikasyonlara neden olması sayılabilir.Levodopa uzun süre kullanıldığında hastalar önce etki süresinin kısalmasına bağlı bir dozun etkisinin diğer dozu yakalayamadığı (doz sonu fenomeni = 'wearing off') dönemler,daha sonra da beklenmedik zamanlarda iyi ('on') ve kötü ('off') oldukları "on off" fenomeni gibi etkinlik dalgalanmaları yaşamaya başlarlar.Tedavinin ilerleyen dönemlerinde gelişen motor komplikasyonlar arasında diskineziler (tepe dozu ve disfazik) de önemli bir sorun grubunu oluşturur.

Levodopa motor komplikasyonlar dışında,tüm dopaminerjik tedavilerde görüldüğü gibi,dopaminin periferik ve santral reseptörlerini uyarımı sonucunda da istenmeyen etkiler oluşturur.Periferde dopamin hem kan beyin bariyeri bulunmayan area postrema'daki kusma

merkezi üzerine etkisi ile bulantı ve kusma, hem de kardiyovasküler sistem üzerine etkisi ile ortostatik hipotansiyon ve aritmi gibi periferik dopaminerjik yan etkilere yol açar. Ayrıca santral dopaminerjik yan etkiler (kognitif ve psikiyatrik) içerisinde özellikle halüsinasyonlar ve psikotik bulgular ciddi problemler yaratabilir.

Dopamin Agonistleri

Dopamin reseptör agonistleri, dopamin metabolizmasına girmeden ve böylece nörodejeneratif süreçten bağımsız olarak post-sinaptik dopamin reseptörlerini uyararak semptomatik etkilerini gösteren ilaçlardır. Dopamin agonistleri hem Parkinson semptomlarının tedavisinde levodopa'dan sonraki en güçlü ilaç grubunu oluşturmaları, hem de levodopa'ya göre daha az motor komplikasyon oluşturmaları ve motor komplikasyonların (diskinezi ve motor dalgalanmalar) gelişimini geciktirmeleri nedeniyle tercih edilmektedirler. Bu nedenle son yıllarda levodopa tedavisine başlamayı geciktirmek amacıyla, özellikle genç başlangıçlı PH olgularında monoterapide ilk seçenek olarak kullanılmaktadırlar.

Hemen tüm dopamin agonistleri oral olarak kullanılmaktadır. Bunun istisnalarını parenteral kullanılan apomorfine ve son yıllarda geliştirilen transdermal flaster formundaki rotigotin oluşturmaktadır. Bromokriptin, kabergolin ve lisurid ergo türevidir; apomorfine, pramipexol, ropirinol ve ropirinol ergo olmayan dopamin agonistleridir.

Genellikle D2 reseptör agonistik aktivitenin semptomatik anti-parkinsonien etkiyi oluşturduğu kabul edilmektedir. Hemen tüm oral dopamin agonistleri D2 reseptörlerine bağlanarak etkili olurlar. Bromokriptin, pergolid, pramipexol ve ropirinol D2 reseptörlerinin yanında D3 reseptörlerini de aktive ederler. En yüksek D3 reseptör afinitesini pramipexol göstermektedir. D3 reseptör aktivasyonunun etkisinin ne kadar önemli olduğu bilinmemektedir. D3 reseptörleri mezolimbik dopaminerjik yolakta yoğun bulunduğundan, apati, motivasyon ve depresyon üzerine olumlu etkilerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Plaseboyla karşılaştırıldığında,PH'nın erken evresinde pergolid,pramipeksol ve ropirinol'ün etkili oldukları kanıtlanmıştır(99-100).Bu üç ilacın etkinlikleri klinik pratikte eşdeğer olarak değerlendirilebilir.Faydalanımın benzer olduğu göz önüne alınırsa seçim kişisel tecrübeye,tercihe ve belki de yan etki profiline göre yapılabilir.Bununla birlikte dopamin agonistlerinin klinik etkinlikleri konusunda karşılaştırmalı çalışmaların yetersiz olduğunu unutmamak gerekir.Tüm dopamin agonistleri PH'nın tremor da dahil olmak üzere tüm motor belirtileri üzerine etkili olabilir.Ancak PH ilaçlarına dirençli tremor üzerine etki konusunda sadece pramipeksol ile ilgili doğrudan kanıt bulunmaktadır.Ayrıca pribedil'in tremor üzerine etkisi konusunda anektodal bilgiler mevcuttur.

Dopamin agonistleri monoterapi olarak verildiklerinde etkili olsalar dahi monoterapide kalabilen hasta oranı yıllar içinde azalır ve tedavinin 5. yılından sonra %20'nin altına düşer.Bu nedenle tedavinin birkaç yılından sonra çoğu hastaya diğer tedaviler ve çoğunlukla levodopa eklenir.

Yapılan çalışmalar levodopa ile karşılaştırıldığında dopamin agonistlerinin diskineziye neden olma oranının daha düşük olduğunu göstermiştir(101).Bu durum dopamin agonistlerinin yarı ömrünün levodopa'dan uzun olmasına bağlanmaktadır.Tedaviye levodopa yerine dopamin agonistleri ile başlamak motor komplikasyonları geciktirir.Dopamin agonistleri uzun yarı ömürleri nedeni ile motor dalgalanmaların tedavisinde de etkilidir.Yarı ömrü en uzun olan agonistler (kabergolin ve ropirinol uzatılmış salımlı form-XL ve pramipeksol ER) günde tek doz olarak kullanılabilirler.

Suda çözünebilen apomorfın subkutan olarak enjekte edilerek "off" dönemlerini atlatmak için (kurtarma tedavisi) hızlı etkili bir dopaminergik ajan olarak kullanılır.Emetik etkisi nedeniyle hastaya ilacı başlamadan önce bulantıyı engellemek için domperidon tedavisi verilmelidir.Apomorfın,diskinezi ve "off" dönemleri arasında dalgalanma gösteren hastalarda sabit bir yanıt elde etmek için sürekli subkutan infüzyon şeklinde de uygulanabilir.

Öncelikle test dozu uygulanmalıdır (2 mg.). Hasta tolere eder ve yan etki gelişirse doz 1 mg. artırılarak 2-4 gün içinde 6 mg.'a çıkarılır. Günde beş dozdan fazla ve 20 mg.'dan fazla verilmemelidir. Hem D1 hem D2 reseptörlerini, dopamine benzer şekilde aktive etmesi nedeniyle apomorfine en güçlü dopamin agonistidir.

Dopamin agonistlerinin, levodopa'ya göre daha fazla oluşturduğu yan etkiler arasında: uyku hali, uyku atakları, konfüzyon, ortostatik hipotansiyon, bulantı ve sıklıkla eritemin eşlik ettiği ayak bileği/bacak ödemi sayılabilir. Dopamin agonistlerinin periferik dopaminerjik yan etkileri (bulantı, kusma, ortostatik hipotansiyon gibi) genellikle tedavi başlangıcında ortaya çıkar ve zamanla tolere edilir. Ancak başlangıçta ilaç dozunun yavaş artırılması ve bazen domperidon (periferik dopamin antagonisti) kullanımını gerektirir. Agonistler yaşlı ve özellikle demansiyel bulguları olan hastalarda konfüzyon ve halüsinasyonlara daha kolaylıkla yol açabilirler.

Dopamin agonistlerine bağlı DA çekilme sendromu da olabilmektedir. Dopamin agonisti aniden kesildiğinde, depresyon, terleme, bulantı, ağrı, halsizlik, DA tekrar başlama isteği, sersemlik olur. Bu durum L-dopa dahil diğer tüm anti-parkinson ilaçlara dirençlidir ve sadece DA tekrar başlanması ile düzelir (102).

Ergo türevi dopamin agonistlerinden özellikle pergolid ve kabergolin'in uzun süreli ve yüksek doz kullanımlarında kardiyak valvulopati ve pulmoner-retroperitoneal fibrozis riski ortaya çıkmaktadır.

Tüm dopamin agonistleri ayak bileği ve bacak ödemi yapma potansiyeli taşımaktadır. Yine tüm dopamin agonistlerinin, hatta tüm dopaminerjik ilaçların uyku hali ve ani uyku ataklarına neden olabilecekleri saptanmıştır. Araba kullanan hastaların ani uyku atakları nedeniyle tehlike yaşayabileceklerini bilmeleri gerekir. Yüksek doz agonist kullanan PH hastalarının küçük bir bölümünde patolojik derecede kumar oynama, aşırı yemek

yeme,hiperseksüalite,kompulsif alış-veriş,gereksiz şeyleri toplama veya tekrar tekrar düzenleme (punding) gibi dürtü kontrol bozuklukları gelişebilmektedir(103).

Sonuç olarak agonistler, levodopa tedavisine ek olarak ya da monoterapi olarak kullanılabilirler. Bugün için levodopa tedavisini erteleme stratejisi açısından bakıldığında motor komplikasyon gelişimini geciktirmekte etkin olduğu kanıtlanan tek ilaç grubu da dopamin agonistleridir.

MAO-B İnhibitörleri

MAO-B inhibitörlerinden selejilin ve rasajilin klinikte kullanılmaktadırlar. Selejilin ve rasajilin beyinde monoaminoksidaz (MAO) enziminin dopamin yıkımından sorumlu izoformu olan MAO tip B (MAO-B)'yi geri dönüşümsüz olarak bloke ederler.MAO-B inhibisyonu beyinde dopaminin yıkımını azaltarak endojen dopaminin etkisini artırmaktadır.Bu nedenle MAO-B inhibitörleri monoterapide kullanılabilirler,ancak semptomatik etkileri göreceli olarak zayıftır.

Günümüzde PH tedavisinde kullanılan selejilin ve rasajilinin benzer kimyasal yapıları vardır. Her ikisi de propargilamin bileşikleridir. Ancak rasajilin,selejilinden farklı olarak,amfetamin ve metamfetamin'e metabolize olmaz ve semptomimetrik etkisi yoktur,yan etki profili açısından güvenlidir.

MAO inhibisyonu, yüksek oranda tiamin içeren besinler alındığında ortaya çıkan "cheese effect" (peynir etkisi) denilen hipertansif krizler ve serotonin sendromuna yol açabilir.Ancak selektif MAO-B inhibitörleri bu konulardaki kaygıları azaltmışlardır.Peynir etkisi özellikle katekolaminlerin ve diyet ile alınan tiramin gibi vazopressörlerin yıkımından sorumlu MAO-A enziminin inhibisyonu ile ilişkilidir.Bu nedenle MAO-B inhibitörleri,non-selektif MAO inhibitörü ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.Ayrıca MAO-B inhibitörlerini serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile birlikte kullanırken dikkatli olunmalıdır.Özellikle selejilin,serotonin sendromu riski nedeniyle SSRI'lar ile birlikte

kullanılmamalıdır.Rasajilin'in Faz 3 çalışmalarında standart doz SSRI kullanımına izin verilmiş ve sorun yaratmadığı saptanmıştır.Ancak yüksek doz SSRI ve rasajilin'in birlikte kullanımı ile ilgili yeterli bilgi ve deneyim yoktur.

PH'da nöroprotektif medikal tedavi geliştirmek amaçlı ilk kontrollü klinik çalışma olan DATATOP çalışmasından beri selejilin'in olası nöroprotektif etkileri hakkında tartışmalar sürmektedir(104).Benzer şekilde rasajilin ile yapılan çalışmalar ,tedaviye aktif ilaç ile başlanan çalışma grubundaki hastaların plasebo ile başlanıp daha sonra aktif ilaç (rasajilin 1 mg) almaya başlayan gruba göre klinik olarak daha iyi gidiş gösterdiğine yönelik bulgular sunmuştur(105).Bu sonuç hastalığın gidişini modifiye edici bir etkinin göstergesi olarak kabul edilmektedir.

MAO-B inhibitörlerinin semptomatik etkisi levodopa ve dopamin agonistlerine görece daha zayıftır.Bu nedenle monoterapi olarak parkinsonizm bulguları hafif olan hastalarda tercih edilebilirler.Günde tek doz uygulanmaları ve titrasyona gerek olmaması kullanım kolaylığı yaratır.Erken evre PH'da MAO-B inhibitörü kullanılması dopaminerjik tedavi ihtiyacını 6 ay ile 1 yıl kadar ertelemektedir.İleri evre PH'da rasajilin'in levodopaya eklenmesinin "off" zamanını kısalttığı saptanmıştır.DATATOP çalışması yürüyüş donması (freezing) yönünden değerlendirildiğinde,selejilin alan hastaların donma açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük risk taşıdıkları ortaya konmuştur.Rasajilin'in de bu tür etkisi konusunda zayıf kanıtlar vardır.

Selejilin görece sık yan etki yapar.Dopaminerjik (bulantı,hipotansiyon,diskinezide artış gibi) yan etkileri yanında ;amfetamin metabolitine bağlı (insomni,ajitasyon gibi) yan etkileri vardır.İnsomni etkisi nedeniyle,selejilin sabah saatlerinde kullanılmalıdır.Rasajilin'in çalışmalarında yan etki profili plaseboya yakın bulunmuştur.

KOMT (katekol-O-metiltransferaz) İnhibitörleri

Levodopa,periferde dopa dekarboksilaz enzimi ile dopamine çevrilebildiği gibi,katekol-O-metiltransferaz (KOMT) enzimi ile de 3-O-metildopa oluşturmak üzere metabolize edilir.KOMT inhibitörleri,levodopa'nın beyne geçmeden önce periferde KOMT enzimi ile yıkımını önler,beyne daha fazla miktarda levodopa geçmesini sağlar.Bu nedenle,KOMT inhibitörleri daima levodopa ile birlikte kullanılmalıdır,levodopa olmadan,monoterapide etkisizdirler.Tolkapon ve entakapon günümüzde mevcut iki KOMT inhibitörüdür.Bu maddeler levodopa'nın tepe plazma seviyelerini değiştirmeden,plazma yarı ömrünü uzatırlar.Böylece levodopa'nın her bir dozunun etki süresini uzatırlar.Gün içinde çoklu doz uygulaması ile net etki,ortalama plazma konsantrasyonunu yükseltmek fakat konsantrasyondaki varyasyonları azaltmaktır.Ülkemizde entakapon preperat olarak tek başına bulunduğu gibi,levodopa ve dopa dekarboksilaz enzim inhibitörü ile birlikte üçlü kombinasyon formunda da bulunmaktadır.

Motor dalgalanmaları olmayan ve yeni tanı almış PH olgularında tedaviye levodopa carbidopa entakapon üçlü kombinasyonu ile başlamanın motor komplikasyonları arttırmadan standart levodopa'ya göre daha fazla semptomatik etki yarattığı saptanmıştır.Ayrıca ileri evre PH'da tedaviye KOMT inhibitörü eklenmesinin,plaseboyla karşılaştırıldığında ‘off’ zamanını anlamlı ölçüde kısalttığı kanıtlanmıştır.Ancak KOMT inhibitörleri ile motor komplikasyonların geciktirilmesine yönelik düzenlenen en önemli çalışma (STRIDE-PD),klasik levodopa ile karşılaştırıldığında COMT inhibitörü de içeren üçlü kombinasyonun diskinezi gelişmesini geciktirmediğini ortaya koydu (106).

Entakapon kullanan az sayıda (%5) hastada ilaç başlanmasından sonra 6 hafta içerisinde ortaya çıkan diyare bildirilmiştir.Diyare patlayıcı tarzda olabilir,hasta uyarıcı bir belirti fark etmeyebilir,idyosinkratik olduğu düşünülen bu etkinin mekanizması bilinmemektedir.Ayrıca entakapon idrar renginin kırmızımsı kahverengiye dönüşmesine yol

açar, bu zararsız kimyasal bir etkidir. Tolkapon ise sık olmasa da varolan hepatotoksisite yaptığı için saptanmış olması nedeniyle, entakapona yanıt alınmayan hastalarda ve karaciğer enzimleri kontrolü ile kullanılabilir.

Amantadin

Amantadin'in indirekt bir dopaminerjik etki ile PH semptomlarını düzelttiği tesadüfen saptanmıştır. Ancak amantadin tüm dopaminerjik ilaçlardan daha zayıf etkilidir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte veziküllerden dopamin salınımını artırarak ve sinaptik aralıktan dopamin geri alınımını engelleyerek etki gösterdiği, ayrıca antikolinergik etkisinin olduğu ileri sürülmektedir. Son yıllarda glutamat'ın NMDA tipi reseptörlerini bloke ederek diskineziler üzerine etkili olduğu saptanmıştır. Ülkemizde amantadin sülfat olarak bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalar amantadin'in erken ve ileri evre PH'da hafif bir semptomatik düzelmeye sağladığını göstermektedir. Ancak amantadin özellikle ileri evre PH'da levodopa ile indüklenen koreik diskinezileri azaltmada etkili bulunmuştur. Bu etkisi olasılıkla anti-glutamaterjik aktivitesine bağlıdır.

Amantadin'in sık görülen yan etkileri arasında dizler çevresinde ortaya çıkan livedo retikularis (kırmızı alacalı cilt), ayak bileği ödemi, görsel halüsinasyonlar ve konfüzyon sayılabilir. Amantadin büyük oranda değişmeden idrarla atılır, bu nedenle renal bozukluğu olan hastalarda dozu düşürmek gerekir. Yarı ömrü oldukça uzun olduğundan (15-28 saat) günde iki doz şeklinde kullanılması yeterlidir; stimulan etkileri nedeniyle uykusuzluğa sebep olabileceğinden ikinci doz akşam yerine öğleden sonra verilmelidir.

Antikolinergik (Antimuskarinik) İlaçlar

PH tedavisinde 1950'lerden beri kullanılmakta olup, tremor şiddetini azaltmada özellikle etkili oldukları kabul edilmektedir. Antikolinergik ilaçların, dopamin'in azalmasıyla ortaya

çıkan striatal dopamin ve asetil kolin aktiviteleri arasındaki dengesizliği düzelterek etkili olduğuna inanılmaktadır. Antikolinergikler daha çok genç yaşta ve tremoru ön planda olan hastalarda tercih edilmektedirler. Ancak tremora spesifik etkisine ait kanıtlar halen yetersizdir ve PH semptomlarına yalnızca hafif etkisi vardır.

Özellikle antikolinergiklerin kullanılmadığı yaşlı hastalarda, hafif antikolinergik ve hipnotik etkisi nedeniyle difenhidramin gibi antihistaminikler de kullanılabilir. Amitriptilin gibi antidepresanlar da antikolinergik etkileri nedeniyle hem depresyonu ya da uyku bozukluğu, hem de tremoru olan genç PH olgularında tercih edilebilir.

Antikolinergiklerin en önemli santral yan etkileri unutkanlık, mental fonksiyonlarda yavaşlama ve psikotik tablolarıdır. Yaşlı popülasyonun santral yan etkilere duyarlılığı nedeniyle, 60 yaş üzerindeki hastalarda antimuskarinik ilaçlardan kaçınılmalıdır.

Antikolinergiklerin periferik yan etkileri ağız kuruması, konstipasyon, üriner retansiyon, taşikardi ve akomodasyon güçlüğüne bağlı bulanık görmedir.

PH'nın tedavisi yıllar süren uzun süreli bir maraton gibi düşünülebilir. Şu an için genel destek gören kural tedaviye teşhis konulduğu an başlanması şeklindedir. Seçilecek ilk ilaç hastanın yaşı, belirtilerin tipi, ağırlığı ve fonksiyonel etkilenmenin derecesi göz önüne alınarak belirlenmektedir. Halen PH tedavisinde en etkili ilaçlar levodopa içeren preparatlarıdır. Hastanın özel şartlarını değerlendirmek zorunluluğunun yanında, genel bir kural olarak özellikle genç yaşta hastalarda hemen levodopa tedavisiyle başlanmaması, ilk tedavi seçeneği olarak dopamin agonistleri, MAO-B inhibitörleri gibi ilaç gruplarının tercih edilmesi söylenebilir. Ancak hastanın yaşı ne olursa olsun fonksiyonel etkilenme ve hastanın yaşam kalitesi gerektirdiği anda levodopa tedavisine başlanmasının gerekliliği de unutulmamalıdır. Yıllar içinde hastaların hemen hepsi kombinasyon tedavilerine ihtiyaç duyarlar.

Parkinson Hastalığının Cerrahi Tedavisi

PH'nın medikal tedavisindeki tüm ilerlemelere rağmen, orta-ileri evredeki hastalarda motor dalgalanmalar, levodopa'ya bağlı diskineziler ve levodopaya yanıtız semptomlar yaşam kalitesinin düşmesine neden olmaktadır. Son yıllarda bu aşamaya gelen hastalarda cerrahi yöntemlerin kullanımı giderek artmaktadır. Günümüzde cerrahi yaklaşımların temel hedefi bazal ganglionlar devresinde hastalık nedeniyle aşırı aktif hale gelen beyin nükleuslarının stereotaksik yöntemlerle hasarlanması (talamotomi, pallidotomi) ya da daha sık olarak da implante edilen uyarıcı elektrotlarla stimüle edilmesi (derin beyin stimülasyonu-DBS) şeklindedir. Derin beyin stimülasyonunun devreye girmesi ile diğer cerrahi yöntemler nadiren kullanılmaktadır. Derin beyin stimülasyonu elektriksel aktivite ile aşırı nöronal aktiviteyi azaltarak etki gösterir. Hem subtalamik çekirdeğe hem de globus pallidusa DBS uygulanmaktadır. İleri dönem PH'da, DBS'nin hem motor semptomlarda hem de motor dalgalanmalarda etkinliği gösterilmiştir. Ayrıca hayat kalitesinde düzelleme sağlamaktadır. Etkinliği üç ile beş yıl arasındadır. Önceden L-dopa'ya iyi yanıt vermiş olanlar DBS'na iyi yanıt verirler. Derin beyin stimülasyonu cihaz ayarı nedeniyle ciddi takip gerektirir. Prosedüre bağlı komplikasyonlar; geçici konfüzyon, intraserebral hemoraji, nöbet, cihaz ile ilgili teknik sorunlar, parestezi, dizartri, göz açma apraksisi, hemiballismus, diskinezi, kilo alımıdır. Mevcut huzursuz bacak sendromunu da arttırabilir. Parkinson hastalığında araştırmaları devam eden moleküller vardır. Koenzim-Q (mitokondrial disfonksiyonu önler), riluzol (glutamat salınım inhibitörü), ürik asit (gut, böbrek taşı gibi ciddi yan etkiler), nikotin, adenozin agonistleri bunlardan bazılarıdır.

Şu an rutin kullanımı olmasa da dejeneratif sürecin kendisini hedefleyen cerrahi yaklaşımlar ile ilgili çalışmalar da sürmektedir. Bunlar arasında implante edilmiş pompalar kullanılarak trofik faktörlerin aktarılması, gen tedavileri ve değişik hücrelerin bazal ganglionlara transplantasyonu şeklinde yaklaşımlar sayılabilir. *Glial derived neurotrophic*

factor (GDNF) infüzyonu, gen tedavisi, kök hücre tedavisi araştırmaları devam eden tedavilerdir (107).

2.2 Otonom Sinir sistemi

Otonom sinir sistemi vücudun visseral işlevlerinin çoğunu denetleyen sinir sistemi bölümüdür. Bu sistem arteryel basınç, sindirim sisteminin hareketliliği ve salgılaması, mesane boşalması, terleme, vücut sıcaklığı ve diğere birçok etkinliğin denetimine yardım eder ve bunlardan bazıları tümüyle, bazıları da kısmen OSS tarafından denetlenir. OSS , başlıca omurilik, beyin sapı ve hipotalamusta yer alan merkezler tarafından etkinleştirilir. Aynı zamanda serebral korteks bölümleri, özellikle limbik korteks, sinyalleri daha alt merkezlere iletebilir ve bu yolla otonom denetimi etkiler.

OSS sıklıkla visseral refleksler yolu ile de etki gösterir. Bir başka deyişle, bir iç organdan bilinç dışı duysal sinyal otonom gangliyona, beyin sapına veya hipotalamusa ulaşır ve sonra bilinç dışı refleks yanıtları olarak, iç organların etkinliğini denetlemek için doğrudan iç organlara geri döner.

Efferent otonom sinyaller vücudun çeşitli organlarına sempatik (torakolomber) sinir sistemi ve parasempatik (kraniosakral) sinir sistemi olarak adlandırılan iki temel alt bölüme aktarılır.

2.2.1. Parasempatik Sinir Sistemi

Parasempatik sinir sisteminin preganglionik nöronları beyin sapında 3, 7, 9 ve 10. kranyal sinirlerin nukleusları ile medulla spinalisin S2-S4 segmentlerinden başlar. Beyin sapında yer alan parasempatik preganglioner nöron gövdeleri beş parasempatik nukleusu oluşturur: Edinger-Westphal, lakrimal, superior salivatuvar, inferior salivatuvar ve vagusun dorsal nukleusu. Edinger- Westphal nukleusundan başlayan preganglionik lifler 3.

Kranyal sinir içinde silier gangliona; lakrimal nukleustan ve superior salivatuvar nukleustan başlayan preganglionik lifler 7. Kranyal sinir içinde sırasıyla sfenopalatin ve submandibuler gangliona; inferior salivatuvar nukleustan başlayan preganglionik lifler 9.kranyal sinir içinde otik gangliona ulaşırlar. Tüm parasempatik liflerin %75'i vagus içinde yer alır (108). Vagusun dorsal nukleusundan başlayan preganglionik lifler kalp, akciğer, özefagus, mide, ince barsak, kolonun üst yansı, karaciğer, safra kesesi, pankreas ve üreterlerin üst bölümünün innervasyonunu sağlarlar (109).

Sakral preganglionik lifler nervi erigentesi oluşturarak inen kolon, rektum, mesane, üreterlerin alt bölümü ve dış genital organların parasempatik innervasyonunu sağlar.

Parasempatik sinir sisteminin pre ve postganglionik nöronlarının tümü, sempatik sinir sisteminin preganglioner nöronlarının tümü ve ter bezlerine giden postganglioner nöronları nörotansmitter olarak asetil kolini kullanır. Asetil kolin muskarinik ve nikotinik olmak üzere iki kolinerjik reseptör ile etki eder. Muskarinik reseptörler, parasempatik postganglionik ve sempatik kolinerjik liflerdeki reseptör tipidir. Nikotinik reseptörler ise sempatik ve parasempatik preganglionik nöronlarda adrenal medullada ter bezlerinde ve iskelet-kas kavşağında bulunur.

2.2.2. Sempatik Sinir Sistemi

Sempatik sinir sistemi spinal kordun T1-L2 segmentleri arasında intermediolateral yerleşimli preganglionik nöronlardan başlar. Sempatik preganglionik nöronların çoğu spinal sinirin radix anteriorları içinde ramus communicans albus (myelinli lifler) ile paravertebral gangliona gelir ve burada postganglionik nöronla sinaps yapar. Paravertebral ganglionlar servikal bölgede 3, torasik bölgede 12, lomber bölgede 4 ya da 5, pelvik bölgede 4 ya da 5, koksigeal bölgede 1 adet olup sempatik zinciri oluştururlar. Paravertebral gangliondan çıkan postganglionik lifler ramus communicans griseous (myelinsiz lifler) yoluyla spinal sinire geri

döner ve spinal sinirin dalları boyunca damar duvarlarındaki düz kaslara, ter bezlerine, piloerektör kaslara ulaşır. Spinal sinirdeki liflerin %8'i sempatik liflerden oluşur.

Bazı preganglionik nöronlar ise paravertebral ganglionda sinaps yapıp splanchnik sinirler vasıtasıyla prevertebral (abdominal) ganglionlara ulaşır, çöliak ganglion, superior ve inferior mezenterik ganglion ve erkeklerde spermatik, kadınlarda overian ganglionlar prevertebral(abdominal) ganglionlar olup abdominal aorta ve ana dalları etrafında yerleşirler. Bu ganglionlardan çıkan postganglionik lifler aort çevresinde aşağı doğru ilerleyerek aortik pleksus, hipogastrik pleksus, pelvik ve iliak pleksusları oluştururlar.

Sempatik sinir sisteminin hemen tüm postganglionik lifleri noradrenalin ve adrenerjik reseptörlerle iletimi sağlar. Sadece ter bezlerinde sempatik postganglionik lifler nikotinik reseptörler aracılığı ile asetil kolinle etki eder. İlk kez 1948'de Ahlquist tarafından adrenerjik reseptörler α ve β olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Bunların α_1 , α_2 , β_1 , β_2 alt tipleri vardır. α reseptörlerin uyarılması vazokonstriksiyon, pilomotor ereksiyon; β reseptörlerin uyarılması ise vazodilatasyon, kalp hızında ve kasılma gücünde artış, bronkodilatasyon gibi etkiler ortaya çıkarır.

Sempatik sinir sisteminin uyarılması kalp hızı artışı, tansiyon yükselmesi, terleme, piloereksiyon, pupil dilatasyonu, bronkodilatasyon, periferik vazokonstriksiyon, hiperglisemi, peristaltizmin inhibisyonu, intestinal sfinkterlerde kasılma, erkeklerde ejakulasyon oluşmasına neden olurken parasempatik sinir sistemi genelde sempatik sinir sistemini dengeleme yönünde hareket eder. Uyarıldığında kalp hızında yavaşlama, periferik vazodilatasyon, pupil konstriksiyonu, bronkokonstriksiyon, peristaltizm artışı, eksojen glandların sekresyonunda artış, mesanede kontraksiyon, erkeklerde penil ereksiyon ortaya çıkar. Cannon bu fonksiyonları sempatik sistem için "döğüş ve kaç" (fight and flight), parasempatik sistem için "dinlen ve sindir" (rest and digest) olarak özetlemiştir (108).

2.3 Parkinson Hastalığında Otonomik Disfonksiyon

Otonomik disfonksiyon santral veya periferik sinir sistemindeki lezyonlara bağılı olarak ortaya çıkabilir. Bunun sonucunda otonomik sinir sistemine sınırlı (primer otonomik yetmezlik) veya diğerk nörolojik sistemleri etkileyen jeneralize bozukluk (multipl sistem atrofi) oluşabilir. Otonomik bozukluk nörolojik ya da sistemik bir hastalığa (örneğin; diabetes mellitus) eklenebileceğı gibi, lokalize de (Horner sendromu) olabilir. Özellikle nörodejeneratif hastalıklarda OSS; hastalığın özelliklerine göre değışik derecelerde etkilenmeler göstermektedir.

Parkinson Hastalığında otonomik disfonksiyon ilk kez 1817 yılında James Parkinson tarafından Parkinson hastalarında konstipasyon, hipersalivasyon ve üriner inkontinans yakınmalarının da bulunduğu belirtilerek tanımlanmıştır. PH'daki disotonominin patofizyolojisinin; dorsal vagal nükleus, nükleus ambiguus ve diğerk medullar merkezler (rostral ventrolateral medulla, ventromedial medulla, nükleus rafeinin kaudal bölümü) gibi otonomik fonksiyonla ilişkili çekirdeklerin dejenerasyonu ve disfonksiyonu nedeniyle olduğu düşünülmektedir(110). Kolinerjik, monoaminerjik ve serotonerjik nükleus dejenerasyonları otonomik bozuklukların asıl nedenidir (111). Örneğın parasempatik kolinerjik yetmezlik konstipasyon, ağız kuruluğı, üriner retansiyon ve erektil disfonksiyon gibi tüm sistemleri etkileyen otonomik disfonksiyonlara yol açmaktadır (Tablo VI). Sempatik kolinerjik yetmezlik; terleme azlığına, sempatik noradrenerjik yetmezlik ise ortostatik hipotansiyona neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada Parkinson hastalarında vagal sinir dorsal motor nükleusundaki preganglionik parasempatik aksonlarda, spinal kordda preganglionik sempatik nöronlarda ve çölyak ganglionda postganglionik sempatik nöronlarda dejenerasyon olduğu gösterilmiştir (112).

Otonomik disfonksiyon PH'da ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. Hastalığın ileri evrelerinde olabileceğı gibi her evresinde de görülebilir. Ayrıca anti-parkinson ilaçlarda

otonomik disfonksiyona neden olabilir (113). Otonomik alanla ilişkili semptom ve bulgular kardiovasküler, GIS, üriner, termoregulator, okülomotor ve seksüel fonksiyonları içerir. Tahmini %90dan fazla Parkinson hastasında yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi olan otonom disfonksiyon semptomları bulunmaktadır (114).

Tablo VI Parkinson Hastalığında otonomik disfonksiyonla ilişkili anormallikler

Kardiovasküler disfonksiyon
Ortostatik hipotansiyon
Bradikardi/aritmî
GIS disfonksiyonu
Konstipasyon
Disfaji
Gastroözefagial reflü
Abdominal ağrı
Erken doyma, bulantı, kusma
Aşırı salya akması
Genitouriner disfonksiyon
Üriner inkontinans,urgency,üriner retansiyon
Seksüel disfonksiyon
Termoregulator disfonksiyon
Hiperhidroz
Anhidroz
Sıcak/soğuk intoleransı
Geçici hipotermi

2.3.1 Kardiyovasküler Disfonksiyon

Kardiyovasküler otonomik disfonksiyon, Parkinson hastalığındaki otonomik fonksiyon bozukluğunun bir parçasıdır. Parkinson hastalığında hem sempatik hem de parasempatik kardiyovasküler otonomik sistem etkilenmektedir. Sempatik otonomik kardiyovasküler disfonksiyon kendisini ortostatik hipotansiyon, non-dipper olma (kan basıncı değerlerinin gündüz değerlerine yaklaşması veya geçmesi durumu), supin hipertansiyon ve postprandiyal hipotansiyon olarak gösterirken, parasempatik kardiyovasküler disfonksiyon sonucunda kalp hızı değişkenliği (KHD) etkilenmektedir.

2.3.1.1 Ortostatik Hipotansiyon

Postural hipotansiyon veya ortostaz olarak da tanımlanan bu durum, hastalar tarafından sersemlik atakları veya asansör etkisi olarak ifade edilir. Tipik olarak hastanın ayağa kalkmasını takiben kan basıncının ani olarak düşmesi ile göz kararması, sersemlik, dönücü olmayan baş dönmesi, bayılma hissi ile karakterizedir. İstirahat sonrası ayağa kalkıldığında daha belirgin olur. Yaş ile insidansı artar (115). Teşhis koymak için hastanın ayağa kalkmasını takiben ilk üç dakika içerisinde sistolik kan basıncında en az 20 mmHg ve diastolik kan basıncında en az 10 mmHg düşme olduğunun tespit edilmesi gerekir (116).

Ortostatik hipotansiyon (OH), otonom sinir sisteminin kan basıncını artırmak için yeterli olan vazokonstriksiyonu ve gerekli venöz dönüşü sağlayamaması sonucu oluşur. Normalde ayağa kalktığımız zaman yer çekiminin etkisi sonucunda alt ekstremitelerde ve splenik dolaşımda 500-1000 ml. arasında kan göllenir. Kalbe dönen venöz kan miktarında azalma olur. Kan basıncı ve kardiyak atım hacminde düşme olur ve baroreflaks yanıtı ortaya çıkar. Böylece normal bir kişide sistolik kan basıncında küçük bir düşme (5-10 mmHg.), diastolik kan basıncında artma (5-10 mmHg.) ve kalp hızında artış olur (dakikada 10-25 atım). Otonomik yetmezlikte, postganliyonik sempatik nöronlar yeterli derecede nörepinefrin

salgılayamaz. Sonuçta yeterli sempatik yanıt oluşmaz.Ortostatik hipotansiyon otonom disfonksiyon dışında,damar içi hacim kaybına bağlı olarak da ortaya çıkabilir.Ciddi damar içi hacim kaybı olanlarda refleksler sağlam olsa bile OH gelişebilir. Ortostatik hipotansiyon düşünülen hastada hipovolemi,primer ve sekonder otonomik bozukluklar,hipotansiyona neden olan ilaç tedavileri ve en sık senkop nedeni olan vazovagal senkop gözden geçirilmelidir(117) (Tablo 7).

Tablo VII Otonomik Disfonksiyona ve Ortostatik Hipotansiyona Neden Olan Durumlar

Santral Sinir Sistemi ile İlişkili Hastalıklar	Periferik Sinir Sistemi ile İlişkili Hastalıklar	İzole otonomik disfonksiyona neden olan durumlar
MSA	Diyabet	İlaçlar (antihipertansifler, MAO inhibitörleri, DA)
LC'li Demans	Amiloidoz	Yaşlanma
PH	Gullian-Barre sendromu	Cerrahi simpatektomi
Beyin Tümörleri	Otonomik nöropatiler	Hipovolemi
Wernicke hastalığı	Polinöropatiler	Elektrolit bozukluğu
Serebral enfarktler	Hereditör nöropatiler	
Sringomiyeli	Enfeksiyöz hastalıklar	
Hidrocefali	Toksik nöropatiler	
Multipl Skleroz	Konektif doku hastalıkları	
Myelopatiler	Pernisiyöz anemi	
Progresif Supranükleer Palsi	Porfiri	
Amniyotrofik	Üremi	
lateral skleroz	Paraneoplastik nöropatiler	

MSA= Multisistem atrofi, LC= Lewy cisimciği, PH= Parkinson hastalığı, MAO= Mono amin oksidaz,

DA= Dopamin agonisti

Parkinson hastalığı vakalarının %40'ında OH görülmektedir. Ortostatik hipotansiyonu olan PH vakaları genelde yaşça ileridir ve kan basıncını etkileyen daha fazla ek ilaç kullanmaktadır. Ortostatik hipotansiyon PH'da geç bir bulgu olmakla beraber, erken bir bulgu olarak da ortaya çıkabilir(118). Parkinson hastalığında OH, erken evredeki vakalarda %36 oranında, ileri evredeki vakalarda %47 oranında saptanmıştır(119).

Parkinson hastalığında sempatik kardiyovasküler disfonksiyondan torasik omurilikte ki intermediolateral çekirdekler, kardiyak sempatik ağ, sempatik gangliya ve adrenal medullada gibi sempatik alanlarda bulunan PH patolojisi sorumlu tutulmaktadır (120).

Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlar da OH'a neden olabilirler Literatürde OH neden olduklarını ve aksini gösteren çalışmalar mevcuttur (121-122).

Farmakolojik tedavide kan basıncını yükselten ajanlar kullanılır. Fludrokortizon milenokortikoid özellikte bir ajandır. Damar içi hacim artışı sağlar. Başlangıç dozu 0,1 mg.'dır, haftalık artışlarla 1 mg.'a çıkılır. Hipopotasemi, hipertansiyon, kalp yetmezliği, ödeme neden olabilir. Sempatomimetik ajanlar, fludrokortizona yanıt yoksa veya yan etkileri yüzünden kullanılamıyorsa başlanabilir. Epinefrin, psödoefedrin, fenilpropanolamin, kullanılan sempatomimetik ajanlardır.

2.3.1.2 Supin Hipertansiyon

Normalde ayakta dururken kan basıncı yatış pozisyona göre daha yüksektir. Geceleri de normalde kan basıncı gündüz değerlerine göre daha düşük seyreder. Kan basıncı değerlerinin gündüz değerlerine yaklaşması veya geçmesi durumu *non-dipper* olarak isimlendirilir. Geceleri veya yatar pozisyonda kan basıncının yüksek seyretmesine de SHT denir. Supin hipertansiyon genelde OH ile beraber olur. Hipertansiyonun şiddeti OH şiddeti ile ilişkilidir.

Supin hipertansiyon tedavisinde de farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri önemlidir. Gündüzleri yatmaktan kaçınılmalı, dinlenme gerekiyorsa oturur pozisyonda

dinlenmelidir. Anti-hipertansif tedavi planlanabilir ancak beraberindeki OH'u arttırma riski vardır. Gece için nitrogliserin bandı veya klonidin verilebilir. Nitrogliserin için başlangıç dozu 0.025 mg/saat veya 1 mg/saat'dir. Sadece geceleri yapıştırılır (123).

2.3.1.3 Postprandiyal Hipotansiyon

Postprandiyal hipotansiyon öğünden sonraki iki saat içinde sistolik kan basıncında 20 mmHg. veya daha fazla düşüş olması veya öğünden önce 100 mmHg. veya daha yüksek olan sistolik kan basıncının öğünden sonraki iki saat içinde 90 mmHg.'nin altına düşmesi şeklinde tanımlanır. Özellikle serebrovasküler hastalığı olanlarda ve yaşlılarda sık görülmektedir. Bir çalışmada hastanede yatarken senkop olan veya düşen hastaların %23'ünde PPH saptanmıştır. Parkinson hastalığında da sık görülen bir durum olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (120).

Patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Öğün sonrası kan basıncını düzenleyen mekanizmalarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Normalde öğünden sonra dalakta göllenen kan, kalp hızı, kalp atım hacmi ve periferik vasküler direnç arttırılarak kompanze edilir. Yetersiz sempatik aktivite sonucunda bu cevaplar yetersiz kalır ve hipotansiyon oluşur.

Senkop veya düşmesi olan her hastada PPH da düşünülmelidir. Özellikle riskli ve semptomatik hastalarda ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Genelde maksimum düşüş yemekten sonra 30 dakika ile bir saat içinde olur. Genelde tek bir tansiyon düşüklüğü tanı için yeterlidir. Ancak PPH'nun ölçümlerde saptanmaması tanıyı dışlamaz, semptomatik vakalarda tekrar değerlendirme gerekebilir.

Öncelikle farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri denenebilir. Sık ve az yemek, yemeklerden sonra 20 dakika yürümek, kafein almak bu yöntemlerdir. İlaç tedavisi olarak alfa glukosidaz inhibitörleri ve okreotid kullanılabilir.

2.3.1.4 Parasempatik Kardiyovasküler Disfonksiyon

Parkinson hastalığında parasempatik kardiyovasküler disfonksiyona; postgangliyonik parasempatik nöronlar ve dorsal vagal çekirdekdeki preganglionik parasempatik aksonlarda ortaya çıkan dejenerasyon neden olmaktadır (124). Kardiyovagal parasempatik fonksiyon, solunum ile ilişkili kalp hızı, valsalva manevrası sırasında kalp hızı ve postural değişikliğe kalp hızı yanıtı ile değerlendirilebilir .

Günlük normal aktiviteler içinde kalbin bir vuruşundan diğerine zamansal değişiklikler olur (R-R interval uzunluğu). Kalp ritmindeki değişimlerin analizi bize kardiyak otonomik sınırlar hakkında fikir verebilir.

Parasempatik kardiyovasküler disfonksiyon sonucunda kalp hızı değişkenliği (KHD) etkilenmektedir. Sinüs düğümü düzeyindeki tonik otonomik etkileşimlerin bir göstergesi olan KHD, kalbin nöral kontrolünün bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. KHD; birkaç dakikadan 24 saate kadar değişen zaman diliminde EKG üzerinde R-R intervallerinde saptanabilen bir değişimdir ve sinoatriyal düğüm üzerinde etkili olan SSS ve PSS arasındaki otonomik dengeyi yansıtır. Parasempatik innervasyon artmış kalp hızı değişkenliği ile ilişkili iken, sempatik innervasyon azalmış KHD ile ilişkilidir. Kalp hızındaki yüksek değişkenlik, sağlıklı bireylerde otonomik kontrol mekanizmasının iyi işlediğinin önemli bir göstergesidir. Tam tersi, KHD'de azalma birçok hastalıkta mortalitenin ön belirteçidir.

Parkinson hastalığında parasempatik kardiyovasküler otonomik disfonksiyonun varlığı; barorefleks duyarlılık ve 24 saatlik kalp hızı değişkenliği gibi parasempatik testlerle hem erken hem de ileri dönem vakalarda gösterilmiştir(125). Sistolik kan basıncında belli bir değişikliğe kalp hızı yanıtı barorefleks mekanizmalar ile sağlanır. Kan basıncında yükselmeye yanıt olarak kalp hızının düşmesi örneği verilebilir. Bu amaçla klinikte barorefleks sensitivitesi isimli yöntem kullanılmaktadır. (126). Vagal aktiviteyi gösteren KHD;24 saatlik

holter elektrokardiyografi ile zaman bağımlı (SDNN, SDNN-indeks, SDANN, RMSSD, pNN50) ve frekans bağımlı (LF, HF, VLF, LF/HF oranı) indeksler hesaplanarak ölçülebilir.

2.3.2 Gastrointestinal Disfonksiyon

Gastrointestinal problemler, PHde kardiovasküler bozukluklara ek olarak en yaygın vegetatif semptomlardandır. Disfaji (salivasyon nedeniyle), siyalore, mide boşalmasının gecikmesi, bulantı, kusma, uzamış bağırsak pasajı bu hastalıkta karşılaşılan önemli gastrointestinal problemlerdir. Enterik sinir sistemi bozuklukları motor, sekretuar, inflamatuvar ve immün disfonksiyon sonucu olabilir. Enterik nöronların kaybı anormal motiliteye ve sekretuar cevabın baskılanmasına neden olur.

Konstipasyon; otonomik disfonksiyona bağlı en sık semptomdur. Sıklığı %70-%80 arasındadır. Megakolona, volvulusa neden olabilir. Lewy cisimcik patolojisi gastrointestinal sistemdeki Meissner ve Auerbach parasemptomatik sinir sistemi ağlarında görülmektedir (113). Buna bağlı olarak gastrointestinal motilitede azalma olur(127).

Gastroparezi; Gastroparezi hastalığının tedavisiyle ilişkili olabilir ya da otonomik fonksiyon bozukluğu sonucunda gelişebilir. Gastroparezili olgular, bulantı ve şişkinlik hissinden yakınır. Bu durum L-dopa'nın dolaşıma geçmesini geciktirerek, gecikmiş L-dopa yanıtına neden olabilir. Tedavide domperidon yararlıdır (128).

Siyalore; PHde en iyi bilinen problemlerden biridir ve %70den fazla hastada görülür. Önceleri hipersalivasyonun tükürük sekresyonunda artışa bağlı olduğu düşünülürken yapılan çalışmalar sonucunda bunun yutma sıklığında azalmaya, disfajiye ve anormal postüre bağlı olduğu gösterilmiştir. Siyalore, sosyal sıkıntılara, izolasyona ve depresif semptomlarda kötüleşmeye neden olabilir. Tükürüğün ağız içinde kalması aspirasyon kaynağı olmasına ve bunun sonucunda pnömoni ve boğulmalara neden olabilir. Tedavisinde oral farmokoterapi

(antikolinerjikler, atropin içeren oftalmolojik solusyonlar), botulinum toksin injeksiyonu, cerrahi girişimler, radyoterapi ve konuşma terapisi uygulanabilir (129).

Parkinson hastalarının %50sinde subjektif yutma güçlüğü tanımlanmaktadır. Diğer nörolojik hastalıklarda görülen disfajilerden farklı olarak bunlardaki disfaji katı gıdaya karşı daha fazladır. Yutma patolojisini göstermek için kullanılan tetkik yöntemlerinden biri baryumlu incelemelerdir. Ayrıca elektromiyelografi (EMG) ve videofluoroskopik incelemelerde yapılabilir. Disfaji tedaviye oldukça dirençlidir. Hastalara antidisfajik ya da yiyecek parçalarının büyük alımını engellemek için püre diyeti önerilebilir. Prokinetik ilaç (örneğin domperidon) eklenmesi yararlı olabilir. Çok ağır olgularda gastrostomi gibi girişimsel müdahaleler gerekebilmektedir. (130).

2.3.3 Üriner Disfonksiyon

Üriner sistem bozuklukları otonomik disfonksiyonun diğer bir sonucudur. Hastaların %71'inde görülmektedir. Sık idrara çıkma, sıkışma hissi ve sıkışma tipi üriner inkontinans sık karşılaşılan üriner bozukluklardır. Ürodinamik değerlendirmede azalmış mesane kapasitesi, istemsiz detrusor kasılması ve aşırı aktivitesi görülür(131). Üriner semptomlar hastalık şiddeti ile artar. Post-void rezidüel hacmin de hastalık şiddeti ile arttığı gösterilmiştir. Her ne kadar üriner sistem otonomik bozuklukları PH'nın sık görülen belirtilerinden ise de erkek hastada prostat hastalığı dışlanmalıdır.

Detrusor overaktivitesinde antikolinerjik tedavi (oksibutinin, tolterodine) seçilir. Düşme ve kognitif gerileme gibi potansiyel yan etkileri PH'da kullanımını sınırlar.

2.3.4 Seksüel Disfonksiyon

Cinsel fonksiyon bozukluğu otonomik disfonksiyonun bir sonucudur ve hayat kalitesini önemli derecede etkiler. Parkinson hastalığı olan erkeklerin %40'ında ve kadınların %70'inde libido değişiklikleri görülür. Altta yatan depresyon ve anksiyete araştırılmalıdır. Erkeklerde ereksiyon güçlüğü, kadınlarda orgazm güçlüğü, vajinal kuruluk görülebilir.

Dopaminerjik tedavi cinsel davranışı etkileyebilir, dopaminerjik uyarım cinsel aktivitelerin yeniden başlatılmasına ve bazı hastalarda hiperseksüaliteye neden olabilir. Sildenafil sitratın PH hastalarında erektil disfonksiyon (ED) tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir(132). Ayrıca seksüel disfonksiyona neden olabilecek SSRI, trisiklik antidepresanlar, anksiyolitikler ve beta blokörler gibi bazı ilaçların dozlarının azaltılması ya da kesilmesi de faydalı olabilir.

2.3.5 Termoregülatuar Disfonksiyon

Hipotalamus normal vücut sıcaklığının sürdürülmesinde önemli rol oynar, vücut sıcaklığının düzenlenmesi için önemli olan diğer santral sinir sistemi bölümleri; serebral korteks, talamus, beyin sapı ve spinal korddur.

Periferik ter bezlerinin fonksiyonu sempatik sinir sistemi tarafından düzenlenir. Ter bezleri ısı regülasyonunda ısının dağıtımında en etkin rolü üstlenmektedir. Vücut iç ısı hipotalamusun eşik ısı değerini aştığında sempatik refleks sonucunda tüm vücutta terleme, vazodilatasyon ve hiperpne gelişir. Postganglionik sempatik kolinerjik lifler vücut yüzeyine yayılmış, ortalama 2-4 milyon terbezine ulaşır. Yüz ve göz kapakları T1-4, üst ekstremiteler T2-8, gövde T4-12 ve alt ekstremiteler ise T10-L2 segmentleri tarafından innerve olur(133).

Terleme artışı terlemenin otonomik kontrolünde ki bozulma ile ilişkilidir. Kontrollere göre PH olgularında terleme artmıştır (134). Terleme hastalığın şiddeti ile artmaktadır. Yetersiz dopaminerjik tedavi alanlarda terleme daha şiddetlidir. Dopaminerjik tedavinin düzenlenmesi, beta blokerler (propranolol) , ayrıca fokal olan aşırı terlemelerde botolinium toksin enjeksiyonu yararlı olabilir.

Terleme hastalarda değişkenlik göstermekte olup, bir kısmında tüm vücutta olurken bazılarında ise belirli bölgelerde asimetric ya da fokal hiperhidroz şeklinde olabilir. Fokal hiperhidroz genellikle başta, ensede ve sırtta olmaktadır. Termoregülasyon bozukluğu

hiperhidrozis dışında sıcak ve soğuğa dayanıksızlık, ciltte kuruma ve özellikle alt ekstremitelerde kuruluk gibi diğer bozukluklar şeklinde de görülebilir.

Parkinson hastalarında sempatik deri aktivitesini ölçmek için en sık non-invaziv bir test olan sempatik sudomotor deri yanıtı (SDY) kullanılır. Ayrıca kantitatif sudomotor akson testi ve termoregülatuvar terleme testi de uygulanabilir. Yapılan çalışmalarda hiperhidrozisi olan hastalarda benzer yakınmaları olmayan Parkinson hastalarına göre SDY anormallikleri çok daha fazla saptanmaktadır (135).

2.3.6. Pupiller Değişiklikler

Pupillerin boyutu ve reaktivitesi otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik komponentleri tarafından kontrol edilir. Pupillerin konstrüksiyonu Edinger-Westpal nükleusundan kaynaklanan üçüncü kraniyal sinirin parasempatik lifleri aracılığıyla olur. Pupillerin dilatasyonu sempatik yol aracılığıyla olur. Parkinson Hastalığı olan olgularda yapılan çalışmalarda ışığa ve ağrıya anormal yavaş pupil yanıtı olduğu gösterilmiştir. Göze uygulanan farmakolojik ajanlarla Parkinson hastalarının periferik otonom sinir sisteminin bozulmamış olduğu, pupiller anormalliklerin parasempatik EdingerWestpal çekirdeği merkezli santral otonom disfonksiyon sonucu olduğu gösterilmiştir (136).

2.4 Otonom Sinir Sistemini Değerlendiren Testler

Otonomik fonksiyon bozukluğu yönünden araştırılacak olan her hasta anamnez ve fizik muayene ile ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Anamnez alınırken ortostatik semptomların varlığı, derecesi, tetikleyici nedenler, eşlik eden belirtiler (çarpıntı, bulantı, anksiyete hali, solukluk, soğukluk, terleme bozuklukları, ağız ve göz kuruluğu, gastroparezi, diyare, konstipasyon, sık idrar yapma, mesanenin tam boşalmaması, idrarı başlatmakta zorluk, cinsel işlev bozukluğu semptomları) yönünden birey detaylı sorgulanmalıdır. Fizik muayenede

tansiyon, kalp hızı, terleme, alopesi ve hipertrikoz gibi trofik değişiklikler, pupil çapı, pupilin akomodasyona ve ışığa yanıtı gibi uyarıcı bulgulara dikkat edilmelidir.

Otonomik disfonksiyonu göstermede kullanılan invaziv ve noninvaziv birçok test vardır. Bu testler aşağıda Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo VIII Otonomik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan testler

Derin Solunuma Kalp Hızı Yanıtı	Valsalva Manevrası
Valsalva Oranı	Barorefleks Duyarlılığı
Ayakta Durmaya Kalp Hızı Yanıtı	Pressör İlaçların İnfüzyonu
Kalp hızı değişkenliği, Kalp hızı türbülansı, QT dinamisitesi	Pupil testleri %4 Kokain, %0,1 Adrenalin
İzometrik Egzersize Kan Basıncı Yanıtı Terleme Testleri	Soğuk Uygulama
Sempatik Deri Yanıtı (SSR)	Radyant Isıtma
Termoregulator Terleme Testi	Emosyonel Stres
Akson Refleksi (Qsart)	Ayakta Durmaya veya Vertikal TİLTE Kan Basıncı Yanıtı

Otonom sinir sistemi ile ani kardiyak ölüm dahil, kardiyovasküler mortalite arasında belirgin bir ilişki tanımlanmıştır. Ayrıca ölümcül aritmilere yatkınlık ile artmış sempatik ya da azalmış vagal aktivite arasında bir ilişki olduğuna dair deneysel kanıtlar, otonomik aktivitenin kantitatif göstergelerinin geliştirilmesini cesaretlendirmiştir. Kalp hızı değişkenliği (KHD) ve sempatik deri yanıtı (SDY) bu göstergeler arasında en çok ümit verenlerden ikisidir. 24 saat holter elektrokardiografi bilgilerine dayanan KHD parametreleri, kalbi kontrol eden otonom sinir sisteminin iki temel bileşeni olan sempatik ve parasempatik sistem arasındaki ilişkiyi gösterir. KHD parametreleri ve sempatik sistemin değerlendirilmesinde kullanılan non-invaziv bir yöntem olan SDY, düşük maliyet ve kolay uygulanabilirliği ile otonom sinir sisteminin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (137-138).

Yaşlı bireylerde otonom disfonksiyonu tespit etmeye yönelik yapılacak testlerin seçimi iyi yapılmalıdır. Valsalva manevrası, barorefleks duyarlılığı, pressör ilaçların infüzyonu, karotis sinüs masajı gibi invaziv testlerin yapıldığı hastalarda ventriküler fibrilasyon ve asistol gelişme riski mevcut olduğundan riskli olmayan yöntemler tercih edilmelidir.

2.4.1 Kalp Hızı Değişkenliği

KHD, zaman içinde kalp hızında ortaya çıkan değişiklikleri veya kalp ritminde ortaya çıkan periyodik farklılıkları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Diğer bir deyişle KHD parametreleri, kalbi kontrol eden otonom sinir sisteminin iki temel bileşeni olan sempatik ve parasempatik sistem arasındaki ilişkiyi gösterir.

KHD analizi kardiyovasküler ve non-kardiyovasküler birçok hastalıkta otonomik disfonksiyonu değerlendirmede kullanılan yaygın, güvenilir ve noninvaziv bir metottur (139). KHD analizi iki yöntemle yapılır: Zaman alanı (*time domain*) ölçümleri (Tablo 2.5) ve Frekans alanı (*frequency domain*) ölçümleri (Tablo 2.6) analizidir. Zaman alanı ilişkili parametrelerin analizi ile sinüs düğümünden çıkan normal atımlar arasındaki mesafeler ve kalp hızı, kaydın tümünde her an için hesaplanır (140). Zaman alanı ölçüm analizi ritimdeki değişimin miktarını verirken frekans alanı ölçümleri analizi, kalp hızının farklı frekanslardaki periyodik dalgalanmalarını ölçer (141). Zaman ve frekans alanı ölçümleri arasında güçlü korelasyon vardır (142).

KHD'nin zaman alanı ilişkili parametreleri kullanım kolaylığı ve yaygınlığı nedeni ile çalışmalarda sıkça tercih edilen parametrelerdir. Yirmi dört saatlik EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki zaman aralıklarının analizi esasına dayanır. Bu metod ile anlık kalp hızı ölçülebildiği gibi herhangi bir zaman dilimindeki normal QRS kompleksleri arasındaki kalp hızı da ölçülebilmektedir. Sürekli bir elektrokardiografi kaydında tüm QRS kompleksleri saptanır ve normal-normal aralıkları (NN) diye adlandırılır. Sonuç olarak KHD kalp hızı ve

NN aralığındaki anlık değişimleri yansıtır. Zaman alanı ilişkili KHD ölçümü için birçok indeks geliştirilmiştir. Bu yolla hesaplanabilen basit zaman ilişkili KHD parametreleri ortalama kalp hızı, ortalama NN aralıkları, en uzun ve en kısa NN aralıkları farkı ve gece-gündüz kalp hızı farkıdır. Seri kalp hızı kayıtları ve özellikle de 24 saat süresince kayıt yapılmış ise daha karmaşık istatistiksel zaman ilişkili KHD değeri elde edilebilir. Bunlar iki grup halinde incelenebilir. Birinci grup ölçümler direk NN aralıklarının veya anlık kalp hızının kullanılması ile elde edilenlerdir. İkinci grup ise NN aralıklarının farkından elde edilenlerdir. İkinci grup KHD'nin kayıt esnasındaki durumlar ile değişimini de göstermesi açısından değerlidir (uyku, dinlenme, egzersiz vb.) (139-140).

Zaman ilişkili parametrelerden başlıcaları ; SDNN, SDNN-indeks, SDANN, RMSSD, NN50 ve pNN50 'dir.

SDNN: Hesaplanabilen en basit değişken olup inceleme boyunca olan NN aralıklarının standart sapmasıdır. SDNN kayıt periyodundaki değişkenlikten sorumlu siklik bileşenleri gösterir. Bu nedenle SDNN otonomik sinir sistemi dengesinin genel bir ölçümüdür. SDNN birçok çalışmada 24 saatlik periyotlarda hesaplanmıştır. Dolayısı ile kısa dönem yüksek frekans değişiklerini ve 24 saatlik düşük frekans bileşenlerini gösterir. Bundan dolayı ölçüm süresi kısaltıkça KHD'nin toplam varyansı azalmaktadır (143). SDNN indeksi ise her 5 dakikalık segmente ait NN intervallerinin standart deviasyonunun ortalamasıdır.

SDANN: 5 dakikalık kısa periyotlardaki ortalama NN aralıklarının standart deviasyonudur (140).

RMSSD: NN aralıklarının değişkenliğinden hesaplanan RMSSD ardışık normal NN intervalleri arasındaki farkların karelerinin toplamının ortalamasının kareköküdür (142).

NN50: Tüm kayıt boyunca ardışık olup 50 milisaniyeden büyük fark olan NN aralıklarının sayısıdır. Bununla bağıntılı olarak pNN50 ise NN50'nin tüm NN aralıklarına oranıdır. pNN30' da 24 saatlik kayıt süresince ardışık normal NN intervalleri arasında 30

msn'den büyük fark olanların yüzdesi olarak tanımlanır. Tüm bu kısa dönem ölçüm parametreleri yüksek frekanslı değişkenliğin birer göstergesidirler.

Sonuç olarak zaman alanı ilişkili KHD ölçümü için birçok indeks geliştirilmiştir. NN aralığından doğrudan hesaplanabilen değişkenlerden olan SDNN, SDANN ve SDNN indeksinde diüurnal etkileşim söz konusudur ve kalp hızına, solunuma bağlı oluşan kısa süreli etkilerin katkısı azdır .NN intervalleri arasındaki farklardan hesaplanan indeksler (RMSSD, pNN50) kısa süreli ölçümler olup kalp hızındaki yüksek frekanslı varyasyonları gösterirler. RMSSD daha üstün istatistiksel özellikleri olması açısından pNN50 ve NN50 parametrelerine tercih edilmelidir. Bunlar kalp hızındaki diüurnal ve diğer etkilerden tamamen bağımsız olup vagal yoldan düzenlenen otonom tonüsdeki değişiklikleri yansıtır (144).

İstatistiki metodlar kullanılarak elde edilen bu ölçümlerin yanı sıra geometrik yöntemler kullanılarak elde edilen parametreler de mevcuttur. Bunlardan en sık kullanılanı triangular indeks'tir. Triangular index; tüm NN interval sayısının mod uzunluğundaki NN intervali sayısına bölümüdür.

Frekans alanı ilişkili parametreler, 5 dakikalık kısa kayıtlardan ya da 24 saatlik uzun dönem kayıtların 5'er dakikalık bölümlerinden incelenebilmektedir. Frekans ilişkili parametrelerinin analizi, KHD parametrelerinin değişik frekans aralıklarındaki 3 major bileşenden oluşması esasına dayanır. Birincisi yüksek frekans (HF, 0,16 ile 0,40 Hz arasındaki spektral komponent), ikincisi düşük frekans (LF, 0,04 ile 0,15 Hz arasındaki spektral komponent) ve son olarak üçüncüsü olup ayrı bir spektral pikten ziyade frekans aralığı LF bileşenine yaklaşırken gücündeki progresif düşüş ile karakterize olan çok düşük frekans (VLF) bileşeni (<0,04 Hz spektral komponent)'dir.

Kısa dönem kayıt parametreleri olan HF, LF ve VLF 2-5 dakikalık kayıtlardan hesaplanır. LF ve HF'nin merkezi frekans ve güç dağılımı sabit olmamakla birlikte kalbin otonomik ayarlamaları ile bağıntılı olarak değişim gösterir (145).VLF parametresinin

fizyolojik açıklaması ve ilişkili olduğu fizyolojik olaylar net ortaya konamadığından KHD parametreleri arasında, kısa dönem bileşenlerinden kullanımı önerilmeyen bir parametredir. VLF, HF ve LF güç bileşenleri ölçümleri genelde milisaniye kare (ms²) olarak hesaplanır. Düşük ve yüksek frekanslar mutlak değerleri ile ifade edilmesi durumunda toplam güçteki değişim nedeniyle otonomik dengedeki oynamaların yanlış yorumlanmasına neden olur. Bu nedenle normalize ünite cinsinden hesaplanarak mutlak değerleri ile birlikte verilmelidir. Yani frekans alanındaki göreceli değişiklikleri değerlendirmek için LF ve HF ayrıca normalize edilmiş üniteler (X_{nu}) olarak da; normalize HF gücü (HF_{nu} =100 X HF gücü / total güç), normalize LF gücü (LF_{nu}=100 X LF gücü / total güç) ve düşük/yüksek frekans güç oranı (LF/HF oranı= LF gücü / HF gücü) belirtilmelidir. Ayrıca 24 saatlik kayıtlarda NN intervallerinin analizi ile uzun dönem kayıt ölçümlerinden ULF (ultra düşük frekans) elde edilen diğer bir parametredir (146).

Bu frekans ilişkili parametrelerden en sık LF, HF ve bunların oranı (LF/HF) kullanılmaktadır. HF dominant olarak parasempatik sistem tarafından kontrol edilir, LF ise hem sempatik hem de parasempatik sistemin kontrolü altındadır. LF/HF oranı ise sempatovagal dengenin bir göstergesidir. Dikkat edilmesi gereken nokta, KHD ölçümlerinin otonom inputların mutlak miktarını değil inputlardaki dalgalanmayı gösterdiğiidir. Dolayısıyla otonomik çekilme de, doygunluk seviyesindeki sempatik uyarı da KHD'de azalmaya sebep olacaktır (147). Özetle basit bir şekilde ifade etmek gerekirse LF ve LF/HF sempatik aktivitenin bir göstergesi iken HF parasempatik aktivitenin bir göstergesidir.

Farklı çalışmalarda çok sayıda değişik zaman birimleri geliştirilip kullanılması karmaşaya sebep olduğundan 1996 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Kuzey Amerika Elektrofizyoloji Derneği tarafından KHD kılavuzu yayınlanmıştır. Bu kılavuzda sunulan standardizasyona göre zaman ölçümlerinden 4 tanesinin rutinde kullanımı önerilmiştir. Bunlar, uzun dönem komponentleri belirten SDANN, kısa dönem bileşenleri belirten RMSSD

ve genel KHD'yi yansıtan SDNN ve triangular indeks 'dir. Ancak bunların dışında kalan diğer zaman ilişkili parametrelerden SDNN indexi ve pNN50 de pratikte sık olarak kullanılmaktadır. Bu parametrelerin normal değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 9)

Tablo 9 Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Normal Değerleri

Zamansal Ölçümler	Normal Değerler
SDANN[ms]	127±35
SDNN[ms]	141±39
RMSSD [ms]	27±12
Toplam güç	3466±1018
HF(ms ²)	975±203
LF(ms ²)	1170±416
LF/HF	1,5-2

KHD otonomik aktivitenin önemli göstergelerinden biridir. KHD yaşlanma, solunum, diyabetik nöropati, konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı gibi birçok fizyolojik ve patolojik durumdan etkilenebilir (148). Miyokard infarktüsü sonrası azalmış KHD'nin prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (149). Orta yaşlı ve geriatric popülasyonda yapılan birçok çalışmada azalmış KHD ile tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyak mortalite arasında ilişki gösterilmiştir (150).

Anormal otonomik fonksiyonun birçok klinik ve deneysel durumda aritmilere zemin hazırladığı bilinmektedir. Sempatovagal dengesizliğin (sempatik aktivitenin artması veya vagal aktivitenin azalması) mortaliteyi gösteren güçlü ve bağımsız bir prediktör olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Tersine vagal aktivitenin artması koruyucu ve antifibrillatuar

etkilidir (151). Sonuç olarak KHD'ndeki azalma, ventriküler aritmilerin ve kardiyak ani ölümlerin patogenezi ile yakından ilişkili olan baskılanmış vagal aktivitenin göstergesidir (152).

2.4.2 Sempatik Deri Yanıtı

Sempatik deri yanıtı; bir iç veya dış uyaran ile uyarma sonrası ciltte meydana gelen elektriksel potansiyel değişimi ifade eder. SDY, periferik sempatik kolinerjik fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılır. Yani aslında sudomotor aktiviteyi yansıtan polisınaptik bir reflekstir. Çok değişik yollarla uyarılabilen bu refleks efferent yol olarak pre ve post ganglionik sempatik sudomotor lifleri kullanır ve son organ olan ter bezlerine ulaşır. SDY üst beyin sapı retiküler ağı hipotalamus arka bölümleri ve omurilikle koordineli olarak çalışır (153).

Cildin elektriksel olarak aktif olduğu uzun yıllardır bilinmesine karşın SDY ile ciltteki ter bezlerinin ilişkisi ilk kez 1890'da Tarchanoff tarafından belirlenmiş; Vergaut 1904'de SDY'nin temelini oluşturan psikogalvanik refleks fenomenini tanımlamıştır. İnsanda ilk klinik uygulama 1960'lı yıllarda yapılmış, 1973'te Goadby ve Dowman, 1984'te ise Shahani ve arkadaşları disotonik bazı hasta gruplarında SDY'yi incelemişlerdir.

SDY cilt yüzeyinden kaydedilen potansiyel değişikliklerdir ve sudomotor faaliyeti gösterir. Bu polisınaptik refleks arkın aktivasyonunun sonucudur. Refleks ark etkileyicileri ve büyük olasılıkla potansiyel değişim jeneratörleri kolinerjik lifler aracılığı ile ekrin ter bezlerini aktif hale getirir (138). SDY refleks arkının afferent yolu, geniş miyelinli grup II duysal deri lifler, işitme ve optik sinirlerden oluşur. Efferent yolu ise kısa pregangliyonik miyelinli B lifleri ve uzun miyelinli postgangliyonik C lifleri ile taşınmakta ve ter bezlerinde sonlanmaktadır. Günümüzde mesencefalik retiküler formasyon ve posterior hipotalamusun, refleksin ortaya çıkmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Serebral korteks, cevabın modifikasyonunda önemli rol oynar. Bu düzenlemenin kortikoretiküler yollar aracılığıyla

olduğu ileri sürülmektedir. Bu yüzden SDY anormalliklerinde bozukluk ya çıkan yollardan, ya inen yollardan kortikoretiküler yol ya da korteksin kendisindedir. Korteksten retiküler formasyona inen yol bilateral olduğundan, unilateral kortikal lezyonlarda bilateral SDY supresyonu ve latans gecikmesi görülebilir (154).

Sempatik deri yanıtı ısı ve termoregülasyon ile ilişkili olduğundan inceleme yapılacak EMG odasının ısısı uygun olmalıdır. Derinin ısısı el, ayak derisi üzerinde yaklaşık 32 C derecede tutulmalıdır. Düşük ısıda, SDY latansı uzar ve amplitüdü küçülür. Kayıt, hasta rahat, uyanık, otururken veya yatarken yapılır. SDY kayıtları klasik incelemelerde cilt direncinin en düşük olduğu avuç içleri ve ayak tabanlarından alınır. Kayıt elektrod olarak standart gümüş, gümüş klorür, altın kaplama, paslanmaz çelik kullanılmaktadır. Kayıt elektrotlar, elde aktif olarak avuç içine, referans olarak elin sırtına ya da ön kol anterior yüzeyine konur. Ayak için ise aktif elektrod ayak tabanının medial kısmına, referans elektrod ayağın dorsal yüzeyine yapıştırılır. Kayıtlama deride kılsız bölgeden yapılmalıdır. Topraklama elektrotları elde bileğe, ayakta ayak bileği hizasına konur. Analiz zamanı 5 veya 10 saniye olmalıdır. Kaydedici sistemin alt frekans limiti 0,1-2 Hz ve üst limit 100-2000 Hz olarak ayarlanmalıdır. Amplifikasyon duruma göre değiştirilir. En sık kullanılan uyarım yöntemi kol veya bacağın mikst sinirlerinin elektriksel olarak uyarılmasıdır. Uyarımın hastanın kabul edebileceği en az şiddette olması ve habituasyonu önlemek için düzensiz aralıklarla verilmesi gerekir. 0.2- 0.5 msn süreli 10-30 mA şiddetinde uyarım genellikle yeterli olmaktadır. Ardı sıra verilen 10 uyarıya yanıt alınamadığında yanıt yok kabul edilir. SDY kayıtlamasında dalga formu genellikle bifazik, trifazik ve nadiren monofaziktir (155). Sempatik deri yanıtında ilk ortaya çıkan pozitif ya da negatif defleksiyonun başlangıcı ile uyarı arasındaki süre latans olarak kabul edilir. Latans kayıt yerinden etkilenir. Örneğin avuç içinden yapılan bir kayıta SDY latansı 1,3-1,5 saniye arasında değişirken; ayaktan alınan latanslar 1,9-2,5 saniye arasındadır. Amplitüd, meydana gelen defleksiyonun tepeden tepeye mesafesi ölçülerek hesaplanır (153).

Genellikle yanıtın amplitüdü ellerde ayaklardan daha fazladır(156).Amplitüd oldukça değişkendir. Bu nedenle SDY'nin mutlak yokluğunu anormallik lehine değerlendirmek daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

SDY, kolay uygulanabilirliği nedeni ile değişik nöropatilerde erken otonom tutulumunun taranmasında yararlı bir testtir. Günümüzde sempatik sistem fonksiyonunun kolay elde edilebilir bir indeksi olarak kabul edilmekte ve miyelinsiz akson fonksiyon bozukluğunu saptamada yaygın olarak kullanılmaktadır (157).



3.MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza 2016-2017 yılları arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniği tarafından takip edilen 40 yaş üzerindeki PH tanısını almış 59 hasta içerisinde, dışlanma kriterlerinden herhangi birini taşımayan, çalışmayı kabul eden 47 hasta alındı. Diğer 12 hasta diyabetes mellitus (n:4), vitamin B12 eksikliği (n:2), ritm bozukluğu (n:1), tiroid hastalığı (n:1) ve polinöropatisi (n:4) olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya katılan tüm bireyler çalışmanın amacı ve uygulanacak testler hakkında bilgilendirilerek yazılı onamları alındı.

Diyabetes mellitus, tiroid hastalığı, vitamin B12 eksikliği gibi nöropatiye neden olabilecek hastalığı olan, atriyal fibrilasyon (AF) gibi kardiyak ritim bozukluğu ve kalp pili olan, sekonder Parkinsonizm tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hasta ve kontrollerin yaş, cinsiyet, doğum yeri, sigara kullanımı gibi demografik özellikleri kaydedildi. Ayrıca öz ve soygeçmişlerinde HT, kardiyak yetmezlik, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı gibi kardiyak hastalığı, kafa travması (hafif düzeyde ve tekrarlayıcı olmayan), ailede PH öyküsü olup olmadığı değerlendirildi. Parkinson hastalarının detaylı anamnezi alınarak, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, ilk belirtileri, önde gelen yakınmaları, kullandığı ilaçlar, wearing off, on-off, diskinezi gibi motor fluktuasyonları olup olmadığı sorgulandı. Çalışmaya katılan tüm bireylerin fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Otonomik disfonksiyonun diğer nedenlerini ekarte etmek için tüm vakalardan açlık kan örnekleri alınarak kan şekeri, kan üre azotu, serum kreatin, serum elektrolit ve vitamin B12 düzeyleri standart laboratuvar yöntemleri ile çalışıldı. Hastalığın evrelendirmesi Hoehn-Yahr skalası ile yapıldı, klinik ciddiyet derecesi ise Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği: BPHDÖ ile değerlendirildi (158) (EK 1).

Çalışmaya alınan her hastaya kardiyak fonksiyonları değerlendirmek amacıyla ekokardiyografi tetkiki yapıldı. Hastaların 24 saatlik Holter elektrokardiyografi kayıtları alındı. Zaman ve frekans ilişkili kalp hızı değişkenliği parametreleri hesaplandı.

Sempatik deri yanıtı(SDY); çalışmaya katılan tüm hastalarda, EMG cihazı ile hasta yatar pozisyonda iken cilt temizlendikten sonra, her iki avuc içi ve ayak tabanına aktif, el sırtı ile ayak sırtına referans yüzeyel elektrodların konulması ile kaydedildi.

Hastalarda yaşam kalitesi ve sağlık problemlerinin standardize ölçümünü sağlamak için geliştirilen Nottingham Sağlık Profili (NSP) kullanıldı (Tablo X).

Hastalığın evrelendirmesi Hoehn-Yahr skalası ile yapıldı. Hoehn-Yahr skalası, hastalığı 5 evrede incelemektedir (159).

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

Hastalar Hoehn-Yahr skalasına göre hafif(evre 1-2), orta (evre 3) ve ciddi(evre 4-5) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Buna göre 17 hasta hafif, 16 hasta orta, 14 hasta ciddi Parkinson hastası olarak değerlendirildi.

3.1 Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ)

Parkinson hastalarında hastalık şiddetinin klinik olarak değerlendirilmesi amacıyla Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ) yaygın olarak kullanılmaktadır. BPHDÖ, PH'nda değerlendirmede kullanılan klinik ölçekler arasında bir çok yönde kapsamlı bilgi verdiği için altın standart kabul edilmektedir.

Çalışmamızda PH'nın klinik olarak şiddetini belirlemek için Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ) kullanıldı. BPHDÖ, Fahn, Elton ve BPHDÖ Geliştirme Komitesi üyeleri tarafından 1987 yılında geliştirilmiştir. Ölçek 4 bölüm ve 42 maddeden oluşmaktadır. Her bir madde 0 (semptom ya da bulgu yok) ile 4 (semptom ya da bulgu olabilecek en şiddetli halinde) arasında derecelendirilmektedir (EK:1). Toplam puanın yüksekliği hastalığın daha şiddetli olduğunu gösterir.

BPHDÖ'ye ait; 1) Mental durum, davranış, ruhsal durum (16 puan), 2) Günlük yaşam aktiviteleri (GYA) (52 puan), 3) Motor alt skorları (92 puan) 4) Tedavinin komplikasyonları (23 puan) ve BPHDÖ toplam skoru (183 puan) istatistiksel analizlerde kullanıldı.

Birinci bölüm; düşünce, davranış ve duygu durumunu değerlendirmeye yöneliktir. Zihinsel bozukluk, düşünce bozukluğu, depresyon, motivasyon, inisiyatif kaybına yönelik ilk dört maddeyi içermektedir. 1 - 4. maddeler hasta ile görüşme temelinde değerlendirildi.

İkinci bölümde; günlük yaşam etkinliklerini değerlendiren; konuşma, salivasyon, yutma, yazı yazma, bıçak ve diğer mutfak gereçlerini kullanma, giyinme, kişisel temizlik, yatakta dönebilme ve yatak örtüleri ile başedebilme, düşme, yürürken donmanın varlığı, yürüyüş, tremor ve parkinsonizmle ilgili duysal yakınmaları içeren 5-17. maddeler bulunmaktadır. Her madde “on” ve “off” dönemleri için ayrı ayrı değerlendirildi. “On” ve “off” dönemlerinden neyin kastedildiğinin hasta tarafından anlaşılması sağlandı.

Üçüncü bölüm motor beceriyi skorlamaya yöneliktir. Bu bölümde; konuşma, yüz ifadesi, istirahat tremoru, ellerde aksiyon veya postüral tremor, rijidite (Hastalar oturur durumda ve gevsek bir haldeyken büyük eklemlerin pasif hareketlerine göre değerlendirildi, dişli çark ihmal edildi), parmak vurma (Hastalardan, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, başparmak ve işaret parmağını mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak birbirine vurması istendi), elleri açıp kapama (Hastadan her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, elini mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak açıp kapatması istendi), ellerin hızlı tekrarlayıcı hareketleri (Hastalardan, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak pronasyon ve supinasyon hareketlerini vertikal ya da horizontal planda yapması istendi), ayak hareketleri (Hastalardan ayağının tümünü kaldırmak suretiyle topuğunu ardarda yere vurması istendi. Hareketin amplitüdü yaklaşık 7.5 cm olarak belirlendi), sandalyeden doğrulma (Hastalar arkası düz ahşap veya metal bir sandalyeden kollarını göğsünde çaprazlayarak kalkmaya çalıştı), postür, yürüyüş, postural denge, (Hastaların ayakları birbirinden hafifçe uzak ve gözleri açık konumda ayakta duruyorken, omuzlarından ani olarak geriye doğru çekilmesine verdiği yanıt değerlendirildi. Pull Test. Hastalar önceden uyarıldı), beden bradikinezi ve hipokinezi (Yavaşlık, kararsızlık, kol sallamada azalma, amplitüd küçülmesi ve genel hareket fakirliğinin kombinasyonu) içeren 18-31. maddeler bulunmaktadır. Dördüncü bölüm ise tedavi komplikasyonlarını değerlendirmeye yöneliktir; diskinezilerin süresi, özürülük derecesi, ağrılı diskineziler ve sabah distonisinin varlığı 32-35. maddelerle; klinik dalgalanmalar ve süresi, iştahsızlık, bulantı-kusma, uyku bozuklukları ve ortostatik hipotansiyonun varlığı ise 36-42. maddelerle değerlendirildi. (160-161).

3.2 Yaşam kalitesi ve Parkinson Hastalığı

Yaşam kalitesi; kişinin yaşadığı kültür ve değer sistemleri çerçevesinde, amaçları, beklentileri, standartları ve ilgileri ile ilişkili olarak yaşamdaki pozisyonunu algılaması

şeklinde tanımlanır. Kişinin fiziksel sağlığı, psikolojik durumu, inançları, sosyal ilişkileri ve çevresiyle ilişkisinden karmaşık bir yolla etkilenen geniş bir kavramdır. Bu tanım, yaşam kalitesinin kültürel, sosyal ve çevresel kavramlara iyice gömülmüş subjektif bir değerlendirme olduğu görüşünü yansıtmaktadır Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 1948'de, sağlığı sadece hastalık ve sakatlığın olmaması değil, fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam iyilik hali olarak tanımlamasından sonra yaşam kalitesi konusu sağlık bakım uygulamalarında ve araştırmalarında önem kazanmaya başlamıştır.1973 yılından bu yana giderek artan sayıda klinik araştırmada yaşam kalitesi kavramı araştırmanın ana çıktısı olarak kullanılmaktadır (162).

Yaşam kalitesi, sağlık durumunun ve tedavilerin etkilerinin değerlendirilmesinde önemli bir sonuç ölçümüdür ancak farklı kişilere farklı şeyler ifade eden bir kavram olduğundan net bir tanım yapmak güçtür. Sadece hastalık olmaması değil, tam bir fiziksel, mental ve sosyal iyilik halidir(163). Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (Health Related Quality of Life, HRQOL) ise; esas olarak kişinin sağlığı tarafından belirlenen, klinik girişimlerle etkilenebilen genel yaşam kalitesinin bir bileşenidir. Kişinin, hastalığı ve uygulanan tedavilerin fonksiyonel etkilerini nasıl algıladığı ile ilişkilidir (164). Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçümleri bireylerin kendilerini nasıl hissettiklerini, günlük yaşam aktivitelerini nasıl yaptıklarını, hastalık durumu ve hastalığın tedavisinden nasıl etkilendiklerini, bireyin bakış açısıyla değerlendirme olanağı vermektedir (165).Yaşam kalitesi sağlık kavramını içermektedir ancak bu kavramla sınırlı değildir. İnsan yaşamındaki önemli alanlar, sağlıklı ve hasta gruplarında yapılan araştırmalar sonucunda çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır. Flanagan yaşam kalitesini 15 yön içeren 5 ana dalda sınıflandırmaktadır.

Tablo IX Flanagan'ın insan yaşamındaki önemli alanlar sınıflaması.

Fiziksel ve maddesel iyilik 1. Maddesel iyilik hali ve finansal güvenlik 2. Sağlık ve kişisel güvenlik	Kişisel gelişme ve görevleri yerine getirme 1. Entellektüel gelişim 2. Anlama ve planlama 3. Mesleki rolü sürdürme 4. Yaratıcılık ve kendini ifade etme
Diğer insanlarla ilişkiler 1. Eş ile ilişkiler 2. Çocuk sahibi olma ve büyütmek 3. Ana-baba, torun veya diğer akrabalarla ilişkiler 4. Arkadaşlarla ilişkiler	Eğlence, dinlenme 1. Başkaları ile sosyal ilişkiler 2. Pasif ve gözlemsel eğlence, dinlenme eylemleri 3. Aktif eğlenceye katılım
Sosyal, toplumsal ilişkiler 1. Diğerlerine yardım ve destek	2. Yerel ve idari işlere katılım

Sağlık durumu biyolojik, fizyolojik veya işlevsel bozuklukları ve belirtileri dikkate alarak bireyin göreceli iyilik veya hastalık halidir. Sağlık algılaması (veya algılanan sağlık) bireyin sağlık durumundan etkilenen öznel değerlendirmedir(166-167). Bazı insanlar bir veya daha çok kronik hastalık nedeniyle sıkıntı çekerken kendilerini sağlıklı saymakta, bazıları ise nesnel bir hastalık belirtisi yokken kendilerini hasta algılamaktadırlar.

Bireyin temel gereksinimlerini karşılamak, her zamanki rolünü, sağlık ve iyilik halini sürdürmek için günlük işlevlerini yerine getirmedeki yeterliliğidir(168). İşlevsel kapasite, bireyin fiziksel, psikolojik, sosyal ve ruhsal alanlardaki günlük işlevleri yerine getirmedeki en yüksek kapasitesini yansıtırken, işlevsel performans günlük yaşam akışı içindeki işlevleri içermektedir. Herkes tarafından iyi olarak değerlendirilen ancak kendisini hasta olarak gören bir kişi kapasitesinden daha düşük işlevsel performansa sahip olabilir (169).

Yaşam kalitesi ve sağlık sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan ölçütler jenerik ve hastalığa özgü olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Jenerik ölçütler; genel popülasyonda kullanılan, çeşitli sağlık durumları ve hastalıklara uygulanabilen, geniş ilgi alanlarını değerlendiren ölçütlerdir. Hastalığa özgü ölçütler ise sadece o hastalık grubunda kullanılan ölçütlerdir (170).

Son yıllarda ülkemizde birçok hastalıkta kullanımı hızla yaygınlaşan Nottingham Sağlık Profili (NSP), sağlık problemlerinin standardize ölçümünü sağlamak için, ilk olarak İngiltere’de geliştirilmiştir. Kendi kendine uygulanabilen bir sorgulama yöntemi olarak tasarlanmıştır, kısa ve kolay bir sorgulamadır. Güvenilirlik ve geçerliliği için İngiltere’de yaygın olarak test edilmiştir.

Çalışmamızda hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kaliteleri Nottingham Sağlık Profili ile denetlendi. Ankette o anki yakınmalar sorgulandı. Jenerik ölçütlerden olan NSP hasta tarafından algılanan emosyonel, sosyal ve fiziksel sağlık problemlerini değerlendirir. İki bölümden oluşmuştur. Birinci bölüm, enerji seviyesi (3 soru), ağrı (8 soru), fiziksel aktivite (8 soru), uyku (5 soru), emosyonel reaksiyonlar (9 soru) ve sosyal izolasyon (5 soru) durumlarını ölçen, altı kategoride cevapları evet/hayır şeklinde olan 38 sorudan oluşur. Belirli alanlara verilen pozitif cevaplar şiddeti değerlendirmede kullanılır veya altı kategorinin toplamı bir profil olarak verilebilir. Her bir bölüme 0-100 arası puanlama yapılır. 0 en iyi sağlık durumunu,100 en kötü sağlık durumunu gösterir (171-172).

İkinci bölüm, günlük yaşam problemleri ile ilişkin, cevapları evet/hayır şeklinde olan, iş hayatı, ev bakımı, sosyal hayat, ev hayatı, seks hayatı, ilgi alanları ve hobileri ve tatil ile ilgili olmak üzere yedi bölümde yaşam kalitesini değerlendirir. Sıfır ve bir olmak üzere sorular puanlandırılır. Sıfır kötü, bir iyi sağlığın göstergeleridir. İki bölüm birbirinden bağımsız olarak değerlendirilebilir (Bu çalışmada bölüm 1 ile değerlendirme yapılmıştır). NSP, özellikle Sağlık Değerlendirme Anketi gibi hastalığa spesifik ölçütlerle karşılaştırıldığında zaman içerisindeki klinik değişime daha az duyarlıdır. NHP'in Türkçeye adaptasyonu ve psikometrik özellikleri Küçükdeveci ve ark.'ları tarafından çalışılmıştır(173) (Tablo X)

Tablo-X Nottingham Sağlık Profili

	Alt parametre	Puan
Kendimi sürekli yorgun hissediyorum	ES	39,2
Geceleri ağrım oluyor	A	12,91
Her şey moralimi bozuyor	ER	10,47
Dayanılmaz şiddetli ağrılarım oluyor	A	19,74
Uyuyabilmek için ilaç alıyorum	U	22,37
Artık eğlenmeyi unuttum	ER	9,31
Kendimi çok sinirli hissediyorum	ER	7,22
Hareket etmek,pozisyon değiştirmek bana zor geliyor	A	9,99
Kendimi yalnız hissediyorum	Sİ	22,01
Sadece ev içinde yürüyebiliyorum	FY	11,54
Öne eğilmek benim için zor oluyor oluyor	FY	10,57
En basit işler için bile çaba sarfetmem gerekiyor	ES	36,8
Sabahları çok erken saatte uyanıyorum	U	12,57
Hiç yürüyemiyorum	FY	21,3
İnsanlarla ilişki kurmak bana zor geliyor	Sİ	19,36
Günler geçmek bilmiyor	ER	7,08
Merdivenleri inip çıkmakta zorlanıyorum	FY	10,79
Bazı şeylere uzanmak yetişmek güç oluyor	FY	9,3
Yürürken ağrım oluyor	A	11,22
Bugünlerde çok kolay öfkeleniyorum	ER	9,76
Bana yakın hiçkimse yokmuş gibi hissediyorum	Sİ	20,13
Geceleri çoğunlukla uyanık oluyorum	U	27,26
Bazen kontrolümü kaybediyormuşum gibi hissediyorum	ER	13,99
Ayakta durunca ağrım olur	A	8,96
Kendi kendime giyinmek zor oluyor	FY	12,61
Çabucak yoruluveriyorum	ES	24
Uzun süre ayakta durmak bana zor geliyor	FY	11,2
Sürekli ağrım oluyor	A	20,86
Uykuya dalabilmek için uzun süre bekliyorum	U	16,1
Çevremdeki insanlara yük oluyormuşum gibi hissediyorum	Sİ	22,53
Geceleri endişelerim yüzünden uyuyamıyorum	ER	13,95
Hayat yaşamaya değmezmiş gibi hissediyorum	ER	16,21
Gece uykularım çok kötü	U	21,7
İnsanlarla geçinmekte zorlanıyorum	Sİ	15,97
Dışarıda yürümek için yardıma ihtiyaç duyuyorum	FY	12,69
Merdiven inip çıkarken ağrım olur	A	5,83
Sabahları moralim bozuk ve keyifsiz uyanıyorum	ER	12,01
Otururken ağrı hissediyorum	A	10,49

Kısaltmalar: ES: Enerji seviyesi, ER: Emosyonel reaksiyon, A: Ağrı, Sİ: Sosyal izolasyon, FY: Fiziksel yetenek

Nottingham Sağlık Profiline Alt Parametreleri

Enerji seviyesi: Kişilerin bedensel ve ruhsal olarak olayları yapabilme gücü ve isteğini yansıtır. Kişilerin kendini sürekli yorgun hissetmesi, en basit işlerin gerçekleştirilmesinde bile güçlük çekmesi, çabucak yorulması yaşam kalitesini bozmaktadır. Yüksek ES puanı, azalmış enerji düzeyi ile yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir.

Ağrı: Ağrı ve yaşam kalitesi temel özellikleri paylaşan kavramlardır. Ağrı kontrolü sağlıkta yaşam kalitesini belirlemede anahtar bir rol oynamaktadır. Devam eden veya dindirilmeyen göğüs ağrısı hastanın yaşamının her alanında zararlı ve bozucu etkiye sahiptir. Ağrı, anksiyete ve duygusal sıkıntı oluşturur; iyilik haline zarar verir; fonksiyonel kapasiteyi etkiler ve ailesel, sosyal ve mesleki rolleri yerine getirme yeteneğini engeller. Böylesi geniş etkileri nedeniyle ağrının, hastanın fiziksel, sosyal ve ruhsal fonksiyonlarını ciddi bir şekilde etkileyerek yaşam kalitesini her yönüyle etkilediği ve azalttığı görülmektedir. Orta veya şiddetli düzeyde ağrısı olan hastaların uyku, günlük yaşam aktiviteleri, çalışma kapasitesi ve sosyal etkileşimlerinin bozulduğu bildirilmektedir (174).

Emosyonel Reaksiyon: Ruhsal durum uzun ve kısa süreli streslere (örneğin sağlık durumundaki değişiklikler) verilen duygusal yanıttır. Bireyin dünyaya karşı gösterdiği yüzü olarak tanımlanabilir. Depresyon, anksiyete veya kızgınlık, fiziksel hastalıklar ile birlikte olabilen ve bireyin işlevsel performansını, sağlık algılarını ve yaşam kalitesini etkileyen duygusal durumlardır (175).

Uyku: Uyku bozuklukları insanların sosyal yaşam ve günlük hayatlarını ciddi şekilde etkilemektedir. Uyku hastalıklarına bağlı gündüz artmış uyku hali, hastaların işlerini yapmasını engelleyerek onları başarısızlığa sürükleyebilmektedir. Uyuyabilmek için ilaç alma gereksinimi, sabahları çok erken saatlerde uyanıyor olmak, geceleri çoğunlukla uyanık olmak,

uyumakta güçlük çekmek ve uyku kalitesinin bozuk olması yaşamı olumsuz yönde etkilemektedir

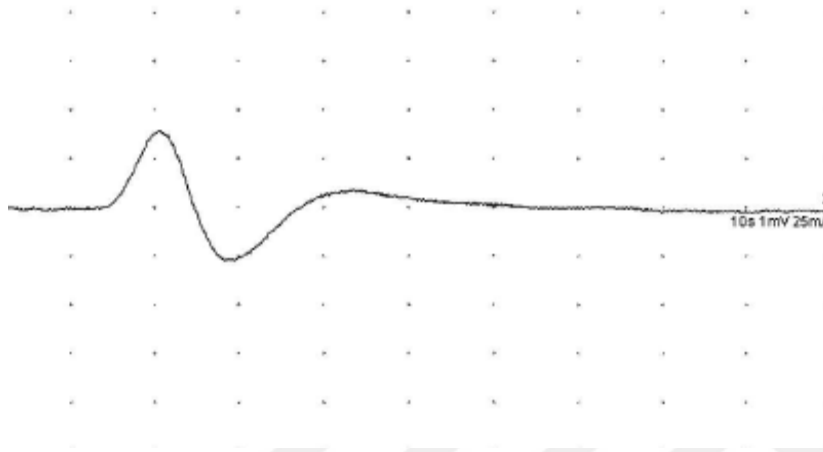
Sosyal İzolasyon: Kişilerin yaşamış oldukları toplumdaki konumları, diğer insanlarla olan ilişkileri yaşam kalitesini doğrudan etkilemektedir. Kendini yalnız hissetme hissi, insanlarla geçinmekte zorlanma, iletişim kurmakta güçlük çekme, çevredekilere yük olma hissi yaşamı olumsuz yönde etkileyip kişileri toplumdan izole etmektedir.

Fiziksel Yetenekler: Bireylerin günlük hayattaki fiziksel gereksinimlerini yapmaktaki güçlükleri, onları hem psikososyal yönde olumsuz etkilemekte hem de sağlıklı olma durumunu bozmaktadır. Yürüme, merdiven inip çıkma, öne eğilme, bir yere uzanma, giyinme, ayakta durma gibi temel fiziksel ihtiyaçları gerçekleşmedeki zorluklar bireylerin yaşam kalitesini doğrudan etkilemektedir. Farklı çalışmalarda, kronik hastalığa sahip bireylerin yaşam kaliteleri ölçülmüş ve bu hastalıkların yaşam kalitesini olumsuz etkiledikleri gösterilmiştir.

3.3.Sempatik Deri Yanıtı

Sempatik deri yanıtı(SDY); “ Medelec Synergy EMG cihazı ile hasta yatar pozisyonda iken cilt temizlendikten sonra, her iki avuc içi ve ayak tabanına aktif, el sırtı ile ayak sırtına referans yuzeyel elektrodların konulması ile kaydedildi. Sempatik deri yanıtı çalışması yapılırken oda sıcaklığının 23- 25°C arasında olması yanında sessiz ve loş bir ortam da sağlandı. EMG cihazının filtreleri 0,3 Hz-2 kHz, duyarlılık 1 mV, süpürme hızı 10 s olarak ayarlandı. Her iki üst ve alt ekstremiteden kayıt alındı. Cilt sıcaklığının 34 C nin altına düşmemesine, kaydı etkileyebilecek dış uyaranların olmamasına dikkat edildi. Cildi kuru ise alkollü pamukla nemlendirildi. Elektriksel uyarı her iki median ve posterior tibial sinire ayrı ayrı habituasyondan kaçınarak en az 20 saniye aralıkla duzensiz olarak verildi. Uyarı suresi 0,01sn uyarı şiddeti 10–30 mA arasında tutuldu. Her ekstremiteye 8 uyarı verilerek en az 5 uyarana yanıt alınamıyorsa “yanıt yok” olarak kabul edildi. SDY latansı negatif defleksiyonun

başlangıç noktası, SDY amplitutu ise negatif ve pozitif defleksiyonların tepe noktaları dikkate alınarak ölçüldü. SDY sonucu sadece yanıt alınmadığında patolojik olarak değerlendirildi. Filtre ayarları 0,1- 1000 Hz arasında, sensitivite 0,5-2mV ve sweep speed 5 ya da 10 sn olarak kayıt yapıldı.



Şekil 1.Sağlıklı bir bireyin üst ekstremitesinde elde edilen sempatik deri yanıtı.

3.4. Transtorasik Ekokardiyografi

Tüm hastalar, hastalığın şiddet derecesinden habersiz deneyimli bir kardiyolog tarafından M-Mod, 2 boyutlu eko ve doku Doppler ultrasonografi teknikleri kullanılarak GE VIVID 7 Pro system ekokardiyografi cihazı ile parasternal kısa, uzun aks, apikal dört ve iki boşluk pencereleri kullanılarak (2.5–3.5 MHz transducer) (GE, Horten, Norway) morfolojik ve fizyolojik olarak değerlendirildi. Apikal dört boşluk, subkostal ve parasternal kısa aks görüntülemelerde triküspid kapak yetmezliği jeti üzerinden tahmini sistolik pulmoner arter basıçları hesaplandı. Renkli Doppler ekokardiyografi ile kalp kapak yetmezliği mevcudiyetine bakıldı. Ejeksiyon fraksiyonu değerlendirmesi modifiye Simpson yöntemi ile yapıldı.

3.5. Holter elektrokardiyografi

Kalp hızı değişkenliği (KHD) analizi kardiyovasküler ve non-kardiyovasküler birçok hastalıkta otonomik disfonksiyonu değerlendirmede kullanılan yaygın, güvenilir ve noninvaziv bir metottur. Çalışmaya katılan hastalara 24 saat boyunca 3 kanallı hafıza kartı içeren Holter EKG cihazı uygulandı (Biomedical Systems Elite-3 Digital Holter Recorder, D-53572 Bruchhausen, Germany). Kayıtlar bipolar özellikli kablolarla V2, V5 ve modifiye aVF derivasyonlarından elde edildi. Zaman bağımlı KHD parametrelerinin analizi 24 saatlik Holter EKG kayıtları kullanılarak yapıldı. Zaman bağımlı analiz 24 saat boyunca kaydedilen tüm RR intervallerindeki değişimlerin istatistiksel analizleri ile elde edildi. Zaman bağımlı ölçüm 24 saat boyunca kalp hızında ne kadar değişkenlik olduğunu belirtir. Bu çalışmada zaman bağımlı KHD parametrelerinden ortalama kalp hızı, ortalama gece kalp hızı, 24 saat içindeki tüm normal sinüs RR intervallerinin standart deviasyonu (SDNN) (176), 24 saatlik kayıt boyunca her 5 dakikalık segmentlerde normal sinüs RR intervallerinin ortalamasının standart deviasyonu (SDANN), normal sinüs RR intervallerinde ardışık değişimlerin ortalama karekökü (RMSSD), 50 milisaniyeyi aşan ardışık NN intervalleri arasındaki farkın yüzdesi (PNN50) kullanıldı. İstatistiki metodlar kullanılarak elde edilen bu ölçümlerin yanı sıra geometrik yöntemler kullanılarak elde edilen parametreler de mevcuttur. Bunlardan en sık kullanılanı triangular indeks'tir. Bu parametre genelde KHD'ni yansıtır fakat düşük frekanslı ve uzun süreli bileşenlerden daha fazla etkilenmektedir (177).

3.6. İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenler, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Kategorik değişkenlerin sıklığı sayısal ve yüzde olarak verildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Çoklu karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi, ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi ve değerleri ölçülemeyen ve karşılaştırılmayan iki değişken arasındaki ilişkiyi ölçmek için ki-kare testi kullanıldı. BPPHDÖ ve NSP skoru ile

diğer parametrelerin ilişkisi Spearman korelasyon analizi ile araştırıldı. İstatistiksel analizde IBM SPSS Statistics 21 software (IBM, USA) kullanıldı. p değeri 0.05 altı anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD polikliniğimize başvuran 29 erkek (%61.7), 18 kadın (%38.3) toplam 47 hastanın yapılan istatistiksel analizleri sonucunda; 26 hastada HT (% 55,3), 27 hastada HL (%57.4), 9 hastada KAH (%19.1), 9 hastada 10 yıla kadar, 22 hastada >10 yıl olmak üzere toplam 31 hastada geçmişte sigara içme öyküsü mevcuttu. Hastaların hiçbiri aktif sigara içicisi değildi. Yaş ortalamaları 72.72 ± 10.11 olarak tespit edildi. Hastalar Hoehn-Yahr skalasına göre hafif(evre 1-2), orta (evre 3) ve ciddi(evre 4-5) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Buna göre 17 hasta hafif, 16 hasta orta, 14 hasta ciddi Parkinson hastası olarak değerlendirildi (Şekil 2). Grupların temel karakteristik özellikleri Tablo XI' de verildi ve Kruskal-Wallis analizine göre üç grup arasında karşılaştırmalar yapıldı. Buna göre Parkinson yılı arttıkça, hastalığın ciddiyeti de artıyordu ($p=0.011$). Cinsiyetin PH ciddiyeti üzerine etkisi görülmedi ($p=0.295$). Koroner arter hastalığı, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi sistemik hastalıkların PH şiddeti üzerinde etkisi izlenmedi ($p>0.05$). Hastalığın evresi arttıkça BPHDÖ skorlarında istatistiksel olarak anlamlı olarak artış gösterdiği belirlendi (Şekil 3).

Çalışma popülasyonunun tümünde transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen ejeksiyon fraksiyonu (EF) değeri normal olmakla birlikte, hastalığın ilerlemesi ile EF değerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi ($p=0.040$). Yine diyastolik fonksiyonlarda hastalığın ileri aşamalarında trend bazında daha sık olarak gözlemlendi ancak bu ilişki istatistiksel anlam göstermedi ($p=0.565$). Hastaların hiçbirinde cerrahi gerektirecek derecede kalp kapak

hastalığı bulunmadı. Yine ortalama değerler normal sınırlarda olmakla beraber, hastalığın ciddiyeti arttıkça pulmoner arter basınçlarında (PAB) arttığı izlendi ($p=0.001$). Yaşla EF değeri arasında negatif, PAB ve sol ventrikül kitlesi arasında ise pozitif korelasyon izlendi (sırasıyla, $p=0.048$, $r=-0.290$; $p=0.004$, $r=0.416$; $p=0.043$, $r=0.297$). BPHDÖ skoru ile EF arasında negatif; PAB arasında ise pozitif korelasyonlar izlendi ($p=0.033$, $r=-0.312$; $p<0.001$, $r=0.571$).

Hastalığın ciddiyeti arttıkça, kalp hızı değişkenliği parametrelerinde, başta SDNN olmak üzere genel olarak trend bazında azalma izlendi ($p=0.052$). NSP toplam ve alt birim puanları da hastalığın ilerlemesi ile artış gösteriyordu ($p<0.05$) (Tablo I.) (Şekil 4). Buna göre, hastalığın evresi arttıkça bozulmuş yaşam kalitesini gösteren daha yüksek enerji seviyesi, ağrı, emosyonel reaksiyon, sosyal izolasyon, uyku ve fiziksel yetenek puanları tespit edildi. Hastaların 25' i (%53.2' si) rasajilin, 20'si (%42.6) levodopa + benserazid kombinasyonu, 16' sı (%34) pramipeksol, 14' ü (%29.8) levodopa + karbidopa + entakapon kombinasyonu, 5' i (%10.6) ropinirol ve 1'i (%2.1) pridedil kullanıyordu. Bu farmasötikler aynı hastada ihtiyaca göre kombine olarakta kullanıldı.

Tablo XI. Gruplar Arası Temel Karakteristik Özellikler

	Hafif (n:17)	Orta (n:16)	Ciddi (n: 14)	p Değeri
Yaş	70.88±10.64	70.93±11.26	77.00±6.91	0.134
Cins (K/E)	8/9	7/9	3/11	0.295
Parkinson Yılı	3.69±3.08	3.54±2.95	7.28±3.56	0.011
Hipertansiyon	%52.9	%62.5	%50	0.766
Hiperlipidemi	%47.1	%62.5	%64.3	0.553
KAH	%11.8	%25	%21.4	0.607
Hemoglobin (g/dL)	14.13±1.57	13.09±1.18	12.46±0.89	0.006
AST (U/L)	20.00±6.52	20.06±7.24	19.71±5.63	0.884
ALT (U/L)	18.47±9.00	23.56±10.97	17.71±5.90	0.158
GGT (U/L)	39.47±15.98	43.18±16.49	42.21±13.74	0.606
BUN (mg/dL)	17.01±4.47	18.21±2.98	17.57±4.73	0.622
Kreatinin (mg/dL)	0.94±0.18	0.91±0.19	0.94±0.21	0.853
Vitamin B12 (pg/mL)	322.17±53.93	398.56±186.88	353.42±121.78	0.954
EF (%)	64.58±6.32	60.31±7.61	59.78±4.97	0.040
Diyastolik Disfonksiyon	%70.58	%81.25	%85.70	0.565
PAB (mmHg)	25.29±12.25	30.37±7.41	34.42±5.33	0.001
Gece Kalp Hızı (/dk)	71.76±10.88	71.75±10.58	71.85±8.50	0.990
Ortalama Kalp Hızı (/dk)	75.94±10.49	75.56±11.28	74.28±6.78	0.765
SDNN	115.17±31.33	94.06±35.00	87.92±27.34	0.052
SDANN	97.58±25.22	80.43±24.59	76.35±26.64	0.068
RMSSD	44.00±48.61	53.43±45.07	38.07±16.11	0.273
Triangular indeks	438.52±104.21	396.75±127.55	382.07±127.91	0.398
pNN50	9.58±13.95	14.12±26.59	8.42±5.38	0.515
SDY (-) N (%)	1 (%5.9)	12 (%75)	12 (%85.7)	<0.001
BPHDÖ	42.05±12.89	89.00±13.41	135.85±7.83	<0.001
DD	2.52±1.41	6.25±1.57	8.78±0.89	<0.001
GA	9.17±3.28	22.25±3.66	34.50±1.74	<0.001
MD	29.35±8.81	58.43±8.68	88.78±6.14	<0.001
TK	1.00±1.36	2.06±1.43	3.78±1.12	<0.001
NSP	160.19±127.56	242.85±61.04	393.09±62.73	<0.001
ES	32.61±40.40	43.80±32.80	91.77±16.36	<0.001
Ağrı	22.26±23.20	40.62±16.78	52.89±14.92	0.001
ER	22.45±20.41	33.50±18.77	62.71±18.40	<0.001
Sİ	26.08±27.11	41.01±33.00	70.04±22.28	0.001
Uyku	29.12±33.78	37.32±23.40	41.05±22.54	0.095
FY	27.70±18.43	46.59±13.90	74.60±12.24	<0.001

Kısaltmalar: PAB: Pulmoner arter basıncı, SDY: Sempatik deri yanıtı, BPHDÖ: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği, DD: Duygu düşünce, GA: Günlük aktivite, MD: Motor değerlendirme, TK: Tedavi komplikasyonları, NSP: Nottingham Sağlık Profili, ES: Enerji seviyesi, ER: Emosyonel reaksiyon, Sİ: Sosyal izolasyon, FY: Fiziksel yetenek

Kalp hızı değişkenliği göstergelerinden olan SDNN parametresi ile BPHDÖ skoru ve alt birimleri arasında (DD, GA, MD) negatif korelasyon izlendi (sırasıyla, p=0.025, r=-0.327;

$p= 0.049$, $r= -0.288$; $p=0.029$, $r=-0.318$ ve $p= 0.018$, $r=-0.344$) (Şekil 5) NSP alt parametrelerinden olan Uyku skoru ile GKH ve OKH arasında pozitif korelasyonlar izlendi (sırasıyla, $p= 0.030$, $r=0.317$; $p=0.049$, $r=0.288$). SDNN ile emosyonel reaksiyon arasında da negatif korelasyon izlendi ($p=0.021$, $r=-0.336$) (Şekil 6). pNNN50 ile TK arasında pozitif korelasyon izlendi ($p=0.026$, $r=0.324$). Kalp hızı değişkenliği parametrelerinden olan SDANN ile GKH ve arasında negatif korelasyon izlendi ($p=0.001$, $r= -0.467$). Aynı zamanda SDANN ile BPHDÖ skoru ve alt birimleri arasında (DD, GA, MD) negatif korelasyon izlendi (sırasıyla, $p=0.019$, $r=-0.342$; $p=0.022$, $r=-0.333$; $p=0.034$, $r=-0.310$; $p=0.021$, $r=-0.336$).

BPHDÖ skoru ile NSP ve alt birimleri (ES, Ağrı, ER, Sİ, Uyku, FY) arasında kuvvetli pozitif korelasyon izlendi (sırasıyla, $p<0.001$, $r=0.762$; $p<0.001$, $r=0.656$; $p<0.001$, $r=0.658$; $p<0.001$, $r=0.653$; $p<0.001$, $r=0.502$; $p<0.001$, $r=0.389$; $p<0.001$, $r=0.812$). Buna göre PH ciddiyetini gösteren BPHDÖ skoru arttıkça, azalmış yaşam kalitesini gösteren daha yüksek NHP total, ES, Ağrı, ER, Sİ, Uyku ve FY skorları elde edildi. Benzer şekilde BPHDÖ skoru alt birimleri ve NSP alt birimleri aralarında da istatistiksel olarak anlamlı kuvvetli pozitif korelasyon izlendi (tüm karşılaştırmalar için $p<0.05$).

Tam kan sayımı ile tespit edilen hemoglobin düzeyi ile SDNN, SDANN ve Trianguler indeks arasında pozitif korelasyonlar görüldü (sırasıyla, $p=0.009$, $r=0.379$; $p=0.004$, $r=0.413$, $p=0.005$, $r=0.406$). Bunlara ters olarak hemoglobin değerleri ile BPHDÖ skoru ve alt birimleri (DD, GA, MD) ve NSP ve alt birimleri (Ağrı, ER, FY) arasında negatif korelasyonlar izlendi (sırasıyla, $p=0.008$, $r=-0.385$; $p=0.012$, $r=-0.365$; $p=0.001$, $r=-0.459$; $p=0.006$, $r=-0.394$ ve $p=0.044$, $r=-0.295$; $p=0.004$, $r=-0.409$; $p=0.015$, $r=-0.354$, $p=0.010$, $r=-0.374$).

Parkinson hastalığının yıl olarak artması ile istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek BPHDÖ ve alt birimleri ve NSP ve alt birim (uyku hariç) skorları izlendi.

Elektromiyografi (EMG) ile bakılan sempatik deri yanıtı elde edilemeyen hastaların daha uzun süreli Parkinson hastası olduğu ve BPHDÖ, NSP ve alt birim skorlarının daha

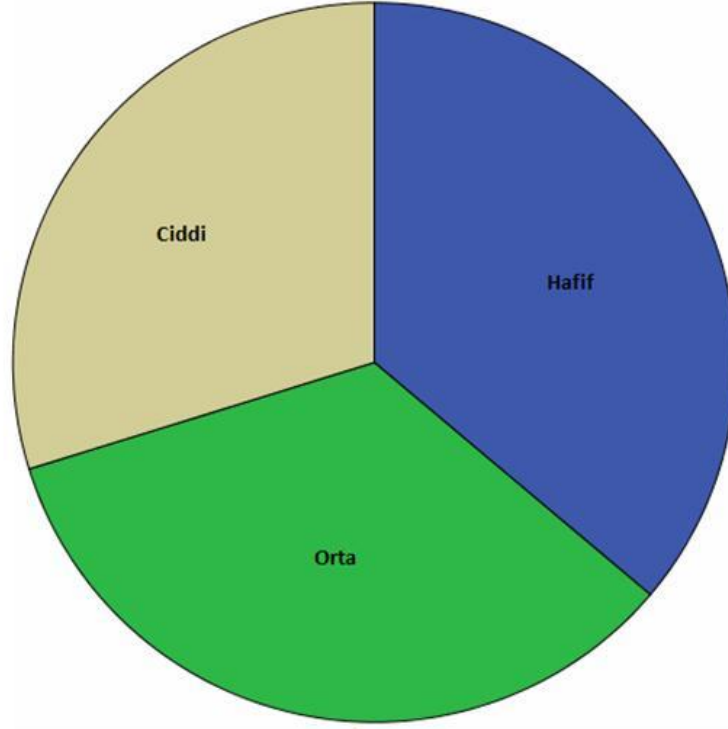
yüksek olduğu bulundu (Tablo XII.). Benzer şekilde ki-kare testine göre SDY ile hastalık şiddet derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p < 0.001$).

Tablo XII. Sempatik Deri Yanıtına göre Kalp Hızı Değişkenliği, BPHDÖ ve NSP Değerleri

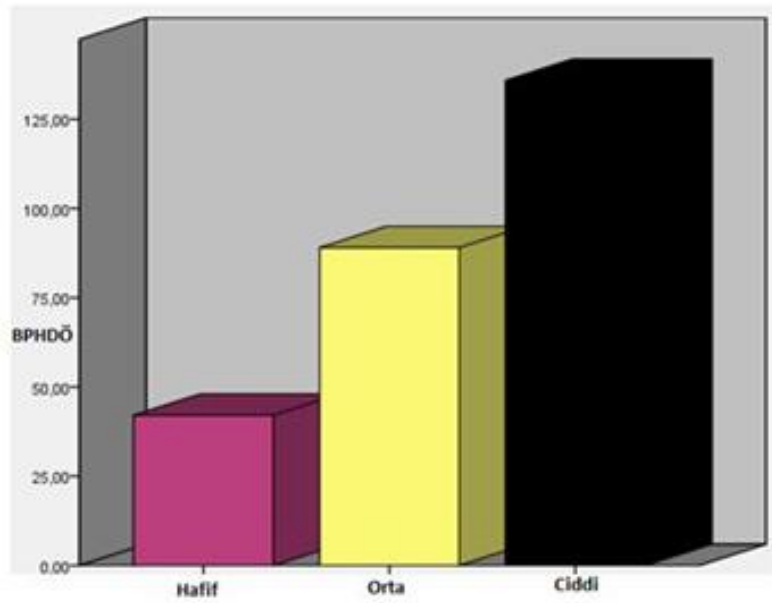
	SDY (+)	SDY (-)	p değeri
Gece Kalp Hızı (/dk)	71.77±10.37	71.80±9.69	0.831
Ortalama Kalp Hızı (/dk)	75.31±9.62	75.32±9.89	0.831
SDNN(ms)	107.54±31.70	93.12±33.41	0.232
SDANN(ms)	91.68±25.84	79.92±26.53	0.159
RMSSD (ms)	43.77±43.00	46.92±37.93	0.507
Triangular indeks(ms)	427.45±105.47	389.92±130.33	0.301
pNN50(%)	8.63±12.50	12.68±21.31	0.448
Parkinson Yılı	3.17±2.74	6.06±3.67	0.005
BPHDÖ	58.04±30.61	110.56±30.25	<0.001
DD	3.72±2.54	7.36±2.01	<0.001
GA	13.36±8.14	28.04±7.77	<0.001
MD	39.77±19.74	72.08±20.03	<0.001
TK	1.18±1.43	3.08±1.46	<0.001
NSP	183.87±131.19	322.68±91.82	<0.001
ES	34.80±39.46	70.97±33.62	0.003
Ağrı	26.97±22.52	47.02±18.02	0.003
ER	29.59±23.30	45.78±24.89	0.029
Sİ	28.91±29.27	57.77±30.22	0.002
Uyku	28.95±28.32	41.20±25.54	0.050
FY	34.68±22.30	59.91±19.71	0.001

Kısaltmalar: SDY: Sempatik deri yanıtı, BPHDÖ: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği, DD: Duygu düşünce, GA: Günlük aktivite, MD: Motor değerlendirme, TK: Tedavi komplikasyonları,

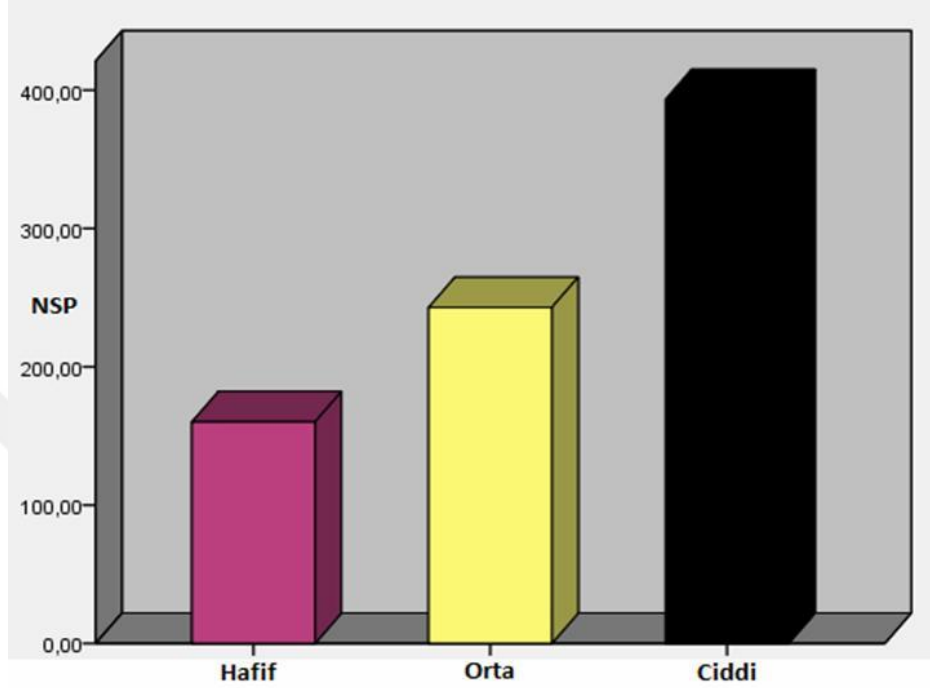
NSP: Nottingham Sağlık Profili, ES: Enerji seviyesi, ER: Emosyonel reaksiyon, Si: Sosyal izolasyon, FY: Fiziksel yetenek



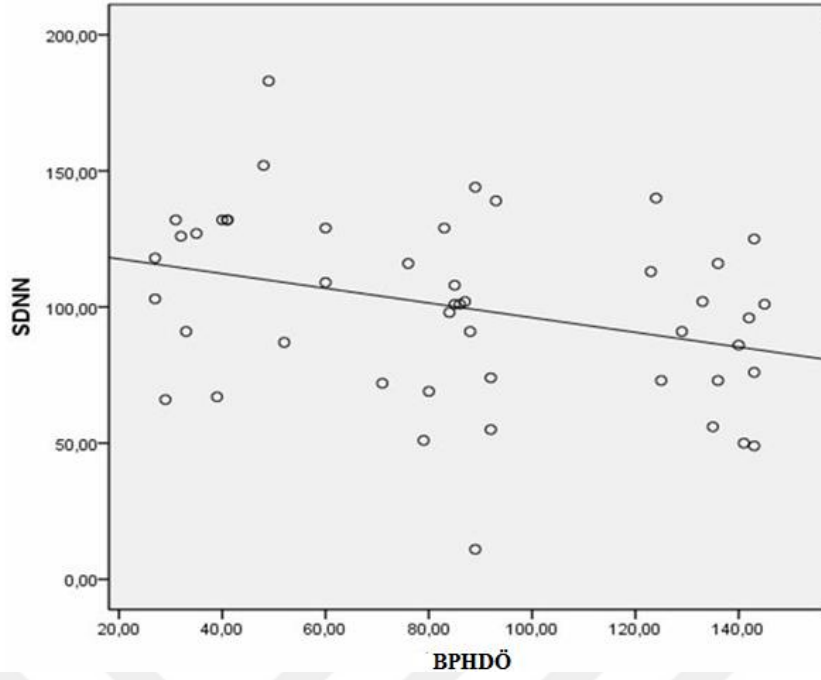
Şekil 2. Hoehn-Yahr skalasına göre 17 hasta hafif, 16 hasta orta, 14 hasta ciddi Parkinson hastasıydı.



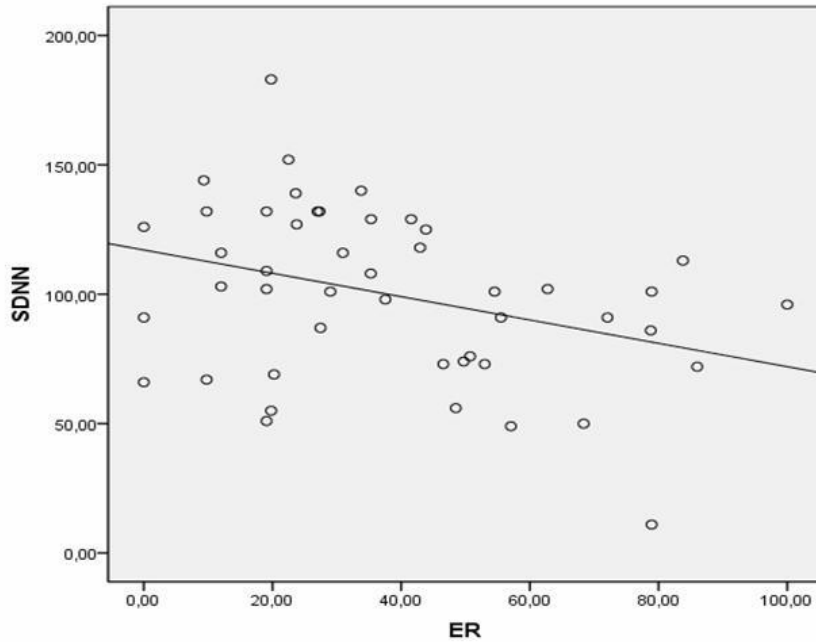
Şekil 3. Parkinson hastalığı evresine göre BPHDÖ skorları



Şekil 4. Parkinson hastalığı evresine göre NSP ile belirlenen sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi ilişkisi. Hastalığın evresi arttıkça bozulmuş yaşam kalitesini gösteren daha yüksek enerji seviyesi, ağrı, emosyonel reaksiyon, sosyal izolasyon, uyku, fiziksel yetenek ve bunların toplamından oluşan toplam NHP puanları bulundu.



Şekil 5. Kalp hızı değişkenliği alt birimlerinden SDNN parametresi ile BPHDÖ skoru arasında negatif korelasyon izlendi ($p=0.025$, $r=-0.327$)



Şekil 6. Kalp hızı değişkenliği alt birimlerinden SDNN ile Nottingham Sağlık Profili alt parametresi olan Emosyonel Reaksiyon arasında negatif korelasyon izlendi ($p=0.021$, $r=-0.336$).

5.TARTIŞMA

Parkinson hastalığı (PH) ilk olarak James Parkinson'un The Shaking Palsy (1817) adlı monografında tanımlanmıştır. Hastalık bugün yazarın adıyla anılmakta ve Parkinsonizm sendromunun en sık görülen formunu oluşturmaktadır. PH, hareket bozukluğu gurubu hastalıklar arasında esansiyel tremordan sonra en sık görülen tablodur. Ana motor semptomlar; istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi ve postural instabiliteyi içerir. Son yıllarda motor semptomlar dışında hastalığın herhangi bir döneminde vakaların büyük bir kısmında motor olmayan semptomların görüldüğü saptanmıştır (178). Otonomik disfonksiyon da nonmotor semptomlardan biri olup vakaların %90'ında görülmektedir (179).

Yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi olan otonomik disfonksiyon PH'da ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. Hastalığın ileri evrelerinde olabileceği gibi her evresinde de görülebilir. Kalp hızı değişkenliği (KHD) ve sempatik deri yanıtı (SDY) otonomik disfonksiyonu göstermede kullanılan noninvaziv testlerdir. Bu çalışmada Parkinson hastalarındaki otonom disfonksiyonun varlığı; hastalığın şiddeti ve yaşam kalitesi ile ilişkilendirilerek değerlendirilmiştir.

Kardiyovasküler otonomik disfonksiyon, Parkinson hastalığındaki otonomik fonksiyon bozukluğunun bir parçasıdır. KHD, zaman içinde kalp hızında ortaya çıkan değişiklikleri veya kalp ritminde ortaya çıkan periyodik farklılıkları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Kalp hızındaki yüksek değişkenlik, sağlıklı bireylerde otonomik kontrol mekanizmasının iyi işlediğinin önemli bir göstergesidir. Tam tersi, KHD'de azalma birçok hastalıkta mortalitenin ön belirteçidir. KHD'nin zaman alanı ilişkili parametreleri kullanım kolaylığı ve yaygınlığı nedeni ile çalışmalarda sıkça tercih edilen parametrelerdir.

Bizim çalışmamızda da kardiyovasküler otonomik disfonksiyonu değerlendirmek için 24 saatlik Holter EKG bilgilerine dayanan zaman alanı ilişkili KHD parametreleri; ortalama

kalp hızı, ortalama gece kalp hızı, SDNN, SDANN, rMSSD, PNN50 ve triangular indeks kullanıldı. Aynı zamanda bu parametreler Hoehn-Yahr skalası ile belirlenen hafif, orta, ağır Parkinson hasta grupları arasında karşılaştırıldı.

SDNN, OSS dengesinin genel bir ölçümünü temsil ederken, rMSSD ve pNN50 baskın olarak parasempatik aktiviteyi yansıtmaktadır. Literatürde, KHD ve PH şiddeti arasındaki olası ilişki üzerine çelişkili bilgiler mevcuttur. Maetzler ve ark., rMSSD'nin Parkinson hastalarında kontrol denekleri ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğunu ve rMSSD' nin OSS disfonksiyonunu yansıtan en umut verici doğrusal parametre olduğunu bildirmiştir (180). Alonso ve arkadaşları, zaman bağımlı KHD parametrelerinin (SDNN, rMSSD), PH riski ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Aynı ilişkinin LF (düşük frekans), HF (yüksek frekans) ve LF/HF oranı gibi frekans bağımlı KHD parametleri ile olmadığını söylemişlerdir (181).

Bu çalışmaların aksine, bir başka araştırmada KHD ve PH tanısı arasında ilişki görülmemiştir (182) . Buna benzer şekilde, Gibbons ve arkadaşları, KHD ile PH şiddeti ve prognozu arasında bağlantı olmadığını bildirmişlerdir (183). Bizim çalışmamızda, KHD parametrelerinden SDNN, SDANN ve triangüler indeks değerleri hastalığın evresinin artması ile azalma trendi göstermekle beraber; bu eğilim gruplar arasında istatistiksel anlamlılık göstermedi. Bu durum nispeten çalışma popülasyonunun örneklem genişliğinin az olması ile açıklanabilir. Ancak PH klinik şiddeti ile korele olan BPHDÖ toplam ve alt birim skorları ve KHD parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlendi. Bu durum PH'nın ciddiyetinin artması ile birlikte otonom disfonksiyonun bir belirteci olan KHD'nin azaldığını göstermektedir. Azalmış KHD ileride gelişebilecek olumsuz kardiyovasküler sonlanımların bir belirtecidir. Bu durum daha ileri evre PH olanlarda kardiyovasküler hastalıklar açısından dikkatli olunması gerekli olduğunu düşündürmektedir.

Bunlara ek olarak PH evresinin artması ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde pulmoner arter basıncının artış gösterdiği izlendi. Literatürde ergot derivesi DA Parkinson ilaçlarının pulmoner arter basıncını arttırabileceği bildirilmektedir (184). Özellikle diyabetik, kabergolin kullanan, >60 yaş, kadın hastalarda pulmoner hipertansiyon gelişebileceği bildirilmiştir (185). Çalışmamızın sonucu; PH evresi ve non-ergot türevi DA ilaçların pulmoner arter basıncı üzerindeki etkilerini ortaya koyan yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

PH ve düşük ejeksiyon fraksiyonuna sebep olabilen kardiyomiyopati birlikteliğinin kontrollere göre daha sık olduğu ve %19.4 kadar sık rastlanabildiği daha önce bildirilmiştir (186). Bunun olası nedenleri arasında gösterilen, PH'daki kalbin bozulmuş sempatik innervasyonu hala tartışmalıdır (187). PH' da özellikle >60 yaş, Permax kullanan ve aritmileri olanlarda ejeksiyon fraksiyonunun azaldığı bildirilmiştir. Rasmussen ve arkadaşları ergot derivesi dopamin agonistlerinin miyokardın sistolik ve diastolik fonksiyonları üzerine etkili olmadığını belirtmişlerdir (188). Oral 200 mg levodopa/50 mg benserazide kullanımı, ortalama arteriyel basınçta (-15%, $p < 0.001$), kardiyak atım hacminde (-13%, $p < 0.01$) ve kardiyak kontraktilitede (dP/dt : -18%, $p < 0.001$) azalma ile ilişkili rapor edilmiştir (189). Ancak, Jenkins ve arkadaşları Levodopa tedavisinin kardiyak olumsuz etkilerinin olmadığını bildirmişlerdir (190). Rasajilin, postural hipotansiyon yapmakla birlikte şuna kadar kardiyotoksik etki bildirilmemiştir (191). Üç farklı çalışmada pramipeksolün kalp yetmezliği yapabileceği bildirilmiştir (192). Çalışmamızda da benzer olarak hastalık şiddetinin artması ile tüm hastalar normal sınırlar içerisinde kalmakla birlikte, sol ventrikül EF' de azalma bulundu. PH tedavisinde sık olarak ve uzun yıllarca kullanılan bu ilaç grubunun, miyokard fonksiyonları üzerine yaptığı muhtemel olumsuz etkileri, klinik olarak kalp yetersizliği oluşmadan önce saptamak çok büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, daha geniş bir hasta grubuyla, ileriye dönük çalışmalar yapılması ve bu ilaçların kardiyak yan etkilerinin mevcut olup olmadığının aydınlatılması gerekmektedir.

Yaşam süresinin uzaması ve yeni tedavi alternatiflerinin uygulanmaya başlanması, sağlık hizmeti kalitesinin ölçümünde geleneksel yöntemlerin yetersiz kalmasına yol açmıştır. Yaşam Kalitesi, mutlu olma ve yaşamdan hoşnut olmayı içeren, genel olarak “iyi olma durumu” olarak kullanılan bir kavramdır (193). Literatürde çeşitli şekillerde değerlendirilen SİYK, hastalıkların hastalar üzerinde oluşturduğu olumsuz fiziksel, ruhsal ve sosyal etkileri konusunda bilgi vermektedir. PH, diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi, hastaların ve yakınlarının yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilemektedir. PH' da yaşam kalitesini etkileyen faktörler birçok çalışmada değerlendirilmiş olup, bu konuda hem demografik hem de hastalığa özgü faktörlerin etkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmaların çoğunda PH' da yaşam kalitesini en çok bozan faktörlerin hastalığın şiddeti, evresi, süresi, disabilite düzeyi, yürüme bozukluğu, postüral instabilite ve motor komplikasyonlar olarak saptanmıştır. Yalnız yaşayanlarda ve kadın cinsiyette yaşam kalitesinin daha kötü olduğu bazı çalışmalarda bildirilmekle beraber, diğer çalışmalarda bu bulgular doğrulanmamıştır. PDQ-39 yaşam kalitesi ölçeğinde, mobilite, günlük yaşam aktiviteleri ve duygusal durum en fazla etkilenen alanlar olarak saptanmıştır (194). Yozbatıran ve ark., Parkinson hastalığının motor semptomlarına ait dizabilite düzeyinin yaşam kalitesine etkisini hastalığa özgü (PDQ-39) ve genel (SF-36) iki farklı ölçekle değerlendirmişler ve PDQ-39'un bu konuda daha hassas olduğu sonucuna varmışlardır (195). Özdilek ve ark. Parkinson hastalarına bakım veren yükünü ve bakım veren YK'ni değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada hastalık şiddeti, disabilite düzeyi, BPHDÖ skoru, anksiyete, depresif semptomlar ve aşırı gündüz uykululuğunun bakım veren yükünü; diskinezi, siyalore ve anksiyete semptomlarının bakım veren yaşam kalitesini anlamlı derecede etkilediği saptanmıştır. Özellikle hastalığın ileri evrelerinde ve depresyonu olan hastalarda bakım veren yükü artmış ve bakım veren YK bozulmuş olarak saptanmıştır (196). Onur ve ark.'nın çalışmasında hastaların yaşı, PH süresi, Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği, Mini Mental Durum Değerlendirmesi, Hamilton Depresyon Ölçeği

gibi değişkenlerin hepsinin YK üzerine anlamlı ve olumsuz bir etki gösterdiği saptanmıştır. Hamilton Depresyon Ölçeğinin, Yaşam Kalitesi Ölçeğinin (WHOQOLBREF) tüm alt alanları ile korelasyon gösterdiği gözlenmiştir (197). Biz çalışmamızda literatürle uyumlu olarak PH ciddiyetinin artması ile NSP ile belirlenen SİYK ve onun alt birimlerinin olumsuz yönde etkilendiğini bulduk (198). Buna göre hastalığın şiddeti arttıkça hastaların uyku kalitelerinin bozulma trendinde olduğunu, daha çok fiziksel olarak kısıtlanma ve ağrıdan yakındıklarını, birşey yapmak için kendilerinde daha az enerji hissettiklerini ve bunlara ek olarak yaşadıkları çevrede kendilerini sosyal olarak izole etme eğiliminde olduklarını tespit ettik. Bütün bunların literatürle uyumlu olarak hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediğini ve önemli morbidite sebebi olduğunu görmekteyiz.

Sempatik deri yanıtı, periferik sempatik kolinerjik fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan non-invaziv elektrofizyolojik bir testtir. SDY; bir iç veya dış uyaran ile uyarma sonrası ciltte meydana gelen elektriksel potansiyel değişimi ifade eder. SDY kayıtları klasik incelemelerde cilt direncinin en düşük olduğu avuc icleri ve ayak tabanlarından alınır. Sempatik deri yanıtı, çeşitli hastalıklarda otonom disfonksiyonun varlığını araştırmakta kullanılmıştır (199-201).

Yapılan bir çalışmada SDY açısından, Parkinson hastaları ve kontroller arasında önemli bir ilişki izlenmediği bildirilmiştir (180). Bir başka çalışma ise, SDY' nin Parkinson hastalarında sempatik kolinerjik fonksiyon üzerine önemli bilgiler sağladığını bildirmiştir (202). Jiang-Qiong ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise, sağlıklı gönüllülere göre PH' larında SDY'nin istatistiksel olarak anlamlı bozuk olduğu izlenmiştir (203). Otuz yedi Parkinson hastası ve 33 sağlıklı gönüllüden oluşan SDY ve EKG monitorizasyon kaydıyla 30:15 oranı (EKG'de 15. vuruadaki RR aralığı ile 30. vuruadaki RR aralığı), derin solunuma kalp hızı yanıtı, valsava oranı ve izometrik egzersize kan basıncı yanıtı gibi kardiyak otonomik testlerin yapıldığı bir çalışmada Parkinson hastalarının %59'unda SDY

elde edilememiştir (bu oran kontrol grubunda %0) SDY elde edilemeyen hastaların elde edilenlere göre daha sık ve şiddetli kardiyak otonomik test anormalliği olduğunu gözlemlenmiş ve bu bulgularla SDY anormalliğinin kardiyak otonomik disfonksiyonla korele olduğu yorumunu yapmışlardır. (204). Bizim çalışmamızda da SDY olmayan Parkinson hastalarında azalmış KHD' ni gösteren daha düşük SDNN, SDANN ve TAI değerleri tespit edildi. Ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlam kazanmayıp, trend bazında kalmıştır. Bu durum, çalışmamızda sağlıklı gönüllülerin yer almaması, Parkinson hastalarının kendi aralarında karşılaştırma yapılması ve nispeten küçük örneklem çapı ile açıklanabilir. Önceki çalışmalar, SDY parametrelerinin BPHDÖ skoru, hastalık süresi, hastalık evresi, bradikinezi ve rijidite ile korele olduğunu göstermiştir (199,205). Çalışmamızda da bu bilgiler ile uyumlu olarak, BPHDÖ ve alt birim skorları, SDY olmayan hastalarda, olanlara göre daha yüksek olarak bulundu. Buna göre SDY elde edilen Parkinson hastaları, edilemeyenlere göre daha ciddi PH kliniği göstermekteydi. Otonomik disfonksiyonun Parkinson hastalarının yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri yaygın bir şekilde kabul görmüştür (206,207). Ancak SDY ile sağlıklı ilişkili yaşam kalitesini gösteren NSP arasındaki olası ilişki hakkında literatürde bir bilgiye rastlamadık. Çalışmamızda SDY olmayanlarda, olan Parkinson hastalarına göre sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi skorları daha kötü düzeyde bulundu. Buna göre SDY' nin olmaması hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekteydi.

Erken yaşta anemi gelişimi ile ileride oluşabilecek PH arasında ilişki olabileceği daha önceden bildirilmiştir. DSÖ kriterlerine göre tanımlanan anemi, PH motor belirtilerinden 20 yıl önce saptanabilir. Biz de çalışmamızda uyumlu olarak, hastalık ciddiyeti arttıkça kan hemoglobin düzeyinde azalma tespit ettik. Literatürde, PH ve anemi arasındaki ilişki çeşitli şekillerde açıklanmıştır. PH sistemik bir hastalık olması nedeniyle hastalığın erken zamanlarında kemik iliğinin olumsuz etkilenmesi sonucu, anemi, beyaz küre ve trombosit

anormallikleri izlenebileceği, demir ve folat eksikliği sonucu anemi gelişebileceği, anemi ve PH için bazı genetik varyantların PH oluşumundan sorumlu olabileceği bildirilmiştir. (208).

Sonuç olarak, PH’da yaşam kalitesini bozan, mortalite ve morbiditeyi arttıran otonomik disfonksiyonun her hastada değerlendirilmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda; KHD ve SDY gibi otonomik disfonksiyonu değerlendiren noninvaziv testlerin kullanılarak değerli bilgiler elde edilebileceğini gözlemledik. Bu testlerdeki anormalliğin, otonomik disfonksiyonu göstermenin dışında, şiddetli hastalık ve kötü yaşam kalitesi ile ilişkili olduğunu saptadık. Ayrıca, otonomik disfonksiyonun sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkilerini değerlendirmede NSP’nin kolay uygulanabilir yararlı bir ölçek olduğu yorumunu yapabiliriz. Çalışmamızdaki bulgular eşliğinde, Parkinson hastalarında yaygın olarak görülen otonomik disfonksiyonun hastalığın progresyonu ve şiddetine katkı sağladığını söyleyebiliriz.

6. SONUÇLAR

Parkinson hastalarında otonomik fonksiyon bozukluğu sık görülmektedir. Otonomik semptomlar hastalığın her evresinde görülebilir. Otonomik disfonksiyon PH’da ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. Bu nedenle PH’ında otonom disfonksiyonun saptanması son derece önemlidir.

Otonomik disfonksiyon PH süresi, evresi ve hastalık şiddetiyle ilişkilidir. Çalışmamıza göre, PH yılı arttıkça hastalığın ciddiyeti artmaktadır. Çalışmamızda BPHDÖ’nin otonom disfonksiyon semptomları ve hastalığın şiddetini belirlemede değerli bilgiler verdiğini gözlemledik. Ayrıca, NSP’nin hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin belirlenmesinde önemli bir ölçek olduğunu söyleyebiliriz.

Biz bu çalışmada, PH’nın ciddiyetinin artması ile birlikte otonom disfonksiyonun bir belirteci olan KHD’nin azaldığını saptadık. Bu durum daha ileri evre PH olanlarda

kardiyovasküler hastalıklar açısından dikkatli olunması gerekli olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca; çalışmamızda hastalık şiddetinin artması ile tüm hastalar normal sınırlar içerisinde kalmakla birlikte, sol ventrikül EF' de azalma olduğunu izledik. PH tedavisinde kullanılan levodopa ve dopamin agonisti ilaçların miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerine olan etkilerini inceleyen birçok çalışma vardır. Klinik olarak kalp yetersizliğini oluşmadan önce saptamak çok büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, daha geniş bir hasta grubuyla, ileriye dönük çalışmalar yapılması ve bu ilaçların kardiyak yan etkilerinin mevcut olup olmadığının aydınlatılması gerekmektedir. Bunlara ek olarak; çalışmamızda; PH evresinin artmasıyla pulmoner arter basıncının artış gösterdiği izlendi. Buna göre,PH evresi ve non-ergot türevi DA ilaçların pulmoner arter basıncı üzerindeki etkilerini ortaya koyan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda BPHDÖ ve alt birim skorları, SDY olmayan hastalarda, olanlara göre daha yüksek olarak bulundu. Buna göre SDY elde edilen Parkinson hastaları, edilemeyenlere göre daha ciddi PH kliniği göstermektedir. Bizim çalışmamızda, SDY' nin elde edilememesi kötü yaşam kalitesi ile ilişkili bulundu. SDY elde edilemeyen hastalarda elde edilenlere göre daha sık ve şiddetli kardiyak otonomik test anormalliği gözlenmiştir. Buna göre, SDY anormalliği kardiyak otonomik disfonksiyonla birliktelik göstermektedir.

Literatürde, PH ve anemi arasındaki ilişki çeşitli şekillerde açıklanmıştır. PH sistemik bir hastalık olması nedeniyle hastalığın erken zamanlarında kemik iliğinin olumsuz etkilenmesi sonucu, anemi, beyaz küre ve trombosit anormallikleri izlenebileceği, demir ve folat eksikliği sonucu anemi gelişebileceği, anemi ve PH için bazı genetik varyantların PH oluşumundan sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda bunlarla uyumlu olarak, hastalık ciddiyeti arttıkça kan hemoglobin düzeyinde azalma tespit ettik.

Çalışmamızda; PH ciddiyetinin artması ile NSP ile belirlenen SİYK ve onun alt birimleri olumsuz yönde etkilendiğini belirledik. Hastalığın şiddeti arttıkça hastaların uyku

kaliteleri bozulmakta ve hastalar bir şey yapmak için kendilerinde daha az enerji hissettiklerini ifade etmektedir. Hastalar daha çok fiziksel olarak kısıtlanma ve ağrıdan yakınmakta olup, yaşadıkları çevrede kendilerini sosyal olarak izole etme eğilimindedir. Buna göre, otonomik disfonksiyon Parkinson hastalarının yaşam kalitesini olumsuz etkiler.

Sonuç olarak; Parkinson hastalarında yaygın olarak görülen otonomik disfonksiyon, hastalığın progresyonu ve şiddetine katkı sağlamakta, bununla birlikte yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. KHD ve SDY otonom disfonksiyonun gösterilmesinde kullanılan kolay uygulanabilen ve non-invaziv testlerdir. Her PH vakasının otonom disfonksiyon açısından değerlendirilmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

7. ÖZET

Giriş: Parkinson hastalığı (PH), esansiyel tremordan sonra en sık görülen hareket bozukluğu ve Alzheimer hastalığından sonra görülen ikinci en yaygın nörodejeneratif hastalıktır. Ana motor semptomlar; istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi ve postural instabiliteyi içermektedir. Ancak hastalığın non-motor komplikasyonları da oldukça önemlidir. Otonomik disfonksiyon PH'nın en yaygın non-motor özelliklerinden biridir. Hastalığın ileri evrelerinde olabileceği gibi her evresinde görülebilir. Otonomik disfonksiyon PH'da ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. Bu çalışmanın amacı; Parkinson hastalarında oluşabilecek otonom disfonksiyonu, hafif, orta, ağır Parkinson hastaları arasında karşılaştırarak, PH şiddeti ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerine etkilerini gösterebilmektir.

Yöntemler: Çalışmamıza 2016-2017 yılları arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniği tarafından takip edilen 40 yaş üzerindeki PH tanısını almış, dışlanma kriterlerinden herhangi birini taşımayan, çalışmayı kabul eden 47 hasta alındı. Hastalığın evrelendirmesi Hoehn-Yahr skalası ile yapıldı. Klinik ciddiyet derecesi ise Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) ile değerlendirildi. Çalışmaya alınan her hastaya kardiyak fonksiyonları değerlendirmek amacıyla ekokardiyografi tetkiki yapıldı. Hastaların 24 saatlik Holter elektrokardiyografi kayıtları alındı. Zaman ilişkili kalp hızı değişkenliği parametreleri hesaplandı. Sempatik deri yanıtı (SDY); çalışmaya katılan tüm hastalarda, EMG cihazı ile kaydedildi. Hastalarda yaşam kalitesi ve sağlık problemlerinin standardize ölçümünü sağlamak için geliştirilen Nottingham Sağlık Profili (NSP) kullanıldı. Hastalar Hoehn-Yahr skalasına göre hafif(evre 1-2), orta (evre 3) ve ciddi(evre 4-5) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Kruskal-Wallis analizine göre üç grup arasında karşılaştırmalar yapıldı.

Bulgular: Parkinson yılı arttıkça, hastalığın ciddiyeti istatistiksel olarak artıyordu ($p=0.011$). Çalışma popülasyonunun tümünde transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen ejeksiyon fraksiyonu (EF) değeri normal olmakla birlikte, hastalığın ilerlemesi ile EF değerinde

istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi ($p=0.040$). Hastalığın ciddiyeti arttıkça, kalp hızı değişkenliği parametrelerinde, başta SDNN olmak üzere genel olarak trend bazında azalma izlendi ($p=0.052$).NSP toplam ve alt birim puanları da hastalığın ilerlemesi ile artış göstermekteydi. ($p<0.05$). BPHDÖ skoru ile NSP ve alt birimleri (ES, Ağrı, ER, Sİ, Uyku, FY) arasında kuvvetli pozitif korelasyon izlendi. Hemogloblin değerleri ile BPHDÖ skoru ve alt birimleri (DD, GA, MD) ve NSP ve alt birimleri (Ağrı, ER, FY) arasında negatif korelasyonlar izlendi. Elektromiyografi (EMG) ile bakılan sempatik deri yanıtı elde edilemeyen hastaların daha uzun süreli Parkinson hastası olduğu ve BPHDÖ, NSP ve alt birim skorlarının daha yüksek olduğu bulundu.

Sonuç: Sonuç olarak; Parkinson hastalarında yaygın olarak görülen otonomik disfonksiyon, hastalığın progresyonu ve şiddetine katkı sağlamakta, bununla birlikte yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Yaşlılarda PH'da yaşam kalitesini bozan, mortalite ve morbiditeyi arttıran otonomik disfonksiyonun her hastada değerlendirilmesi önemlidir.

Anahtar sözcükler: Parkinson hastalığı, otonomik disfonksiyon, sempatik deri yanıtı, kalp hızı değişkenliği

8.SUMMARY

Introduction: Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease seen after Alzheimer's disease and the most common movement disorder after essential tremor. Main motor symptoms; Resting tremor, rigidity, bradykinesia, and postural instability. Non-motor complications of the disease are also very important. Autonomic dysfunction is one of the most common non-motor properties of PH. It may be seen in advanced stages of the disease as well as in every stage of the disease. Autonomic dysfunction is a cause of serious mortality and morbidity in PH. The purpose of this study is; Autonomic dysfunction that may occur in Parkinson's disease patients can affect PH severity and health-related quality of life by comparing between mild, moderate, and severe Parkinson's disease.

Methods: Between 2016 and 2017, 47 patients who were diagnosed with PH above the age of 40 who were followed by the Neurology Clinic of Ufuk University Faculty of Medicine between the years of 2016 and 2017 and who do not have any of the exclusion criteria and accepted to work were included. Staging of the disease was done by the Hoehn-Yahr scale. Clinical severity rating was the Unified Parkinson's Disease Rating Scale: It was evaluated by UPDRS. Echocardiographic examinations were performed on each patient to evaluate cardiac functions. 24-hour Holter electrocardiography records of patients were obtained. Parameters related to heart rate variability were calculated. Sympathetic skin response (SSR) was recorded by the EMG device from all patients participating in the study. The Nottingham Health Profile (NHP) was used to provide standardized measurement of quality of life and health problems in patients. The patients were divided into three groups according to the Hoehn-Yahr scale: mild (stage 1-2), moderate (stage 3) and severe (stage 4-5). Comparisons were made between the three groups according to the Kruskal-Wallis analysis.

Results: As the years of Parkinson increased, the severity of the disease was increasing statistically ($p=0.011$). Statistically significant decrease in the EF value was observed with progression of disease ($p=0.040$), although the ejection fraction (EF) value measured by

transthoracic echocardiography was normal throughout the study population. As the severity of the disease increased, the heart rate variability parameters showed a trend-based decrease (SDNN) in general ($p = 0.052$). NSP total and subunit scores also increased with the progression of the disease ($p < 0.05$). A strong positive correlation was observed between UPDRS score and NSP and sub units (ES, Pain, ER, SI, Sleep, FY). Negative correlations were observed between hemoglobin values and UPDRS score and subunits (DD, GA, MD) and NSP and subunits (Pain, ER, FH). Patients who had no sympathetic skin response by electromyography (EMG) were found to have Parkinson's disease since a longer time and had higher UPDRS, NSP and subunit scores

Conclusion: As a result; Autonomic dysfunction, which is common in patients with Parkinson's disease, contributes to the progression and severity of the disease, which in turn affects quality of life negatively. It is important to evaluate cardiovascular autonomic dysfunction, which affects both quality of life and increases mortality and morbidity, in each patient in the elderly.

Key words: Parkinson's disease, autonomic dysfunction, sympathetic skin response, heart rate variability

9. KAYNAKLAR

- 1-Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London Sherwood, Neely & Jones 1817;66
- 2-Reichmann, H., Clinical criteria for the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*, 2010. 7(5): p. 284-90
- 3-Adler CH. Nonmotor complications in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20, 11:S23-29
- 4-Jost WH. Autonomic dysfunction in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2003;250:28-30
- 5-Dubow JS. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Mov. Disord. Center, Evanston Northwestern Healthcare, Glenbrook Hospital, Glenview, Illinois, USA. Dis Mon*. 2007;53:265-274
- 6-Ziemssen, T. and H. Reichmann, Cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 2010. 289(1-2): p. 74-80
- 7-Sharabi, Y. and D.S. Goldstein, Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease. *J Neurol Sci*, 2011. 310(1-2): p. 123-8
- 8- Zakrzewska-Pniewska B, Jamrozik Z, Are electrophysiological autonomic tests useful in the assessment of dysautonomia in Parkinson's disease? Department of Neurology, The Medical University of Warsaw, Banacha 1a, Str, 02 097, Warsaw, Poland. *Parkinsonism and Related Disorders* 2003; 179183
- 9-World Health Organisation. The first ten years of the World Health Organisation. Geneva. WHO.1958, Fries JF, Singh G. The hierarchy of patient outcomes. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Second Edition, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. p.33
- 10-Bohlhalter, S. and G. Kaegi, Parkinsonism: heterogeneity of a common neurological syndrome. *Swiss Med Wkly*, 2011. 141: p. w13293
- 11-Garcia Ruiz, P.J., [Prehistory of Parkinson's disease]. *Neurologia*, 2004. 19(10): p. 735-7
- 12-Hornykiewicz O:Dopamin (3-hydroxytyramine) and brain function.*Pharmacol Rev* 1966;18:925-964
- 13-Tanner CM.Epidemiology of Parkinson's disease.*Neurol Clin*.1992;10(2):317-329
- 14-Torun Ş,Uysal M,Güçüyener D,Özdemir G.Parkinson's disease in Eskişehir,Turkey.*Eur J Neurol*,1995;2(suppl.1):44-45
- 15-de Rijk MC ,Tzourio C,Breteler MM et al.Prevalance of Parkinsonism and Parkinson's disease in Europe:the EUROPARKINSON Collaborative Study.European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's Disease.*J Neurol Neurosurg Psychiatri* 1997;62:10-15

- 16-**Van Den Eeden SK,Tanner CM ve ark.Incidence of Parkinson's disease:variation by age,gender,and race/ethnicity.Am J Epidemiol 2003;157:1015-1022
- 17-**Mayeux R,Marder K,Cote LJ ve ark.The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age,ethnic group,and sex in Northern Manhattan,1988-1993.Am J Epidemiol 1995;142:820-827
- 18-**Kuopio AM,Martila RJ,Helenius H,Rinne UK.Changing Epidemiology of Parkinson disease in southwestern Finland.Neurology 1999;52:302-308
- 19-**Wang SJ,Fuh JL,Liu CY ve ark.Parkinson's disease in Kin-Hu,Kinmen:a community survey by neurologists.Neuroepidemiology.1994;13(1-2):69-74,
- 20-**Mortange L,Rocca WA,Di Rosa AE ve ark. Prevalence of Parkinson's disease and other types of parkinsonism:a door to door survey in three Sicilian municipalities.The Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group.Neurology 1992;42(10):1901-1907
- 21-**Chan DK,Cordato D,Karr M ve ark.Prevalence of Parkinson's disease in Sydney.Acta Neurol Scand.2005 Jan ;111(1):7-11
- 22-**Dorsey ER, Constantinescu R,Thompson JP ve ark.Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations,2005 through 2030.Neurology.2007;68(5):384-386
- 23-**Dewing, P., et al., Direct regulation of adult brain function by the male-specific factor SRY. *Curr Biol*, 2006. 16(4): p. 415-20
- 24-**Mars U ve Larsson BS.Pheomelanin as a binding site for drugs and chemicals.Pigment Cell Res.1999 Aug;12(4):266-274
- 25-**Lesage S,Ibanez P,Lohmann E ve ark.G2019S LRRK2 mutation in French and North African families with Parkinson's disease.Ann Neurol 2005;58(5):784-787
- 26-**Ozelius L.J,Senthil G, Saunders-Pullman R ve ark. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews (Letter).*N Eng J Med* 2006;35(4):424-425
- 27-**Priyadarshi A,Khuder SA,Schaub EA,Shrivastava S. A metaanalysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides.*Neurotoxicology*.2000;21(4):435-440
- 28-**Lai, B.C., et al., Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2002. 8(5): p. 297-309
- 29-**Betarbet, R. and J.T. Greenamyre, Regulation of dopamine receptor and neuropeptide expression in the basal ganglia of monkeys treated with MPTP. *Exp Neurol*, 2004. 189(2): p. 393-403
- 30-**Firestone JA;Smith-Weller T,Franklin G; Swanson P,Longstreth WT Jr, Checkoway H.Pesticides and risk of Parkinson disease :a population-based case-control study.*Arch Neurol*.2005;62(1):91-95
- 31-**Korell M, Tanner CM.Epidemiology of Parkinson's disease:an overview.In :M Ebadi, RF Pfeiffer (Eds.), Parkinson's disease.CRC Press , New York,pp 39-50 2005
- 32-**Lai, B.C., et al., Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2002. 8(5): p. 297-309

- 33-**Johnson, C.C., et al., Adult nutrient intake as a risk factor for Parkinson's disease. *Int J Epidemiol*, 1999. 28(6): p. 1102-9
- 34-**Powers, K.M., et al., Parkinson's disease risks associated with dietary iron, manganese, and other nutrient intakes. *Neurology*, 2003. 60(11): p. 1761-6
- 35-**Anderson, C., et al., Dietary factors in Parkinson's disease: the role of food groups and specific foods. *Mov Disord*, 1999. 14(1): p. 21-7
- 36-**Logroscino, G., et al., Dietary lipids and antioxidants in Parkinson's disease: a population-based, case-control study. *Ann Neurol*, 1996. 39(1): p. 89-94
- 37-**Shaded J ve Jankovic J.Exploring the relationship between esantial tremor and Parkinson's disease.*Parkinsonism Relat Disord* ,2007;13:67-76
- 38-**Benito-Leon J,Louis ED,Permejo-Pareja F. Risk of incident Parkinson's disease and Parkinsonism in essential tremor:a population-based study.*J Neurology Neurosurgery Psychiatry* 2008 in press
- 39-**Jenner P, Olanow CW. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology* 1996;47:S161-70
- 40-**de Rijk, M.C., et al., Dietary antioxidants and Parkinson disease. The Rotterdam Study. *Arch Neurol*, 1997. 54(6): p. 762-5,
- 41-**Golbe, L.I., T.M. Farrell, and P.H. Davis, Follow-up study of early-life protective and risk factors in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 1990. 5(1): p. 66-70
- 42-**Zhang, S.M., et al., Intakes of vitamins E and C, carotenoids, vitamin supplements, and PD risk. *Neurology*, 2002. 59(8): p. 1161-9,
- 43-**Morens, D.M., et al., Case-control study of idiopathic Parkinson's disease and dietary vitamin E intake. *Neurology*, 1996. 46(5): p. 1270-4
- 44-**Association of serum carotenoid, retinol, and tocopherol concentrations with the progression of Parkinson's Disease Ji Hyun Kim ve ark.2017
- 45-**Farooqui, A.A. and L.A. Horrocks, Lipid peroxides in the free radical pathophysiology of brain diseases. *Cell Mol Neurobiol*, 1998. 18(6): p. 599-608
- 46-**Logroscino, G., et al., Dietary lipids and antioxidants in Parkinson's disease: a population-based, case-control study. *Ann Neurol*, 1996. 39(1): p. 89-94
- 47-**Johnson, C.C., et al., Adult nutrient intake as a risk factor for Parkinson's disease. *Int J Epidemiol*, 1999. 28(6): p. 1102-9
- 48-**Chen, H., et al., Dietary intakes of fat and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*, 2003. 157(11): p. 1007-14
- 49-**Youdim, K.A., A. Martin, and J.A. Joseph, Essential fatty acids and the brain: possible health implications. *Int J Dev Neurosci*, 2000. 18(4-5): p. 383-99
- 50-**de Lau, L.M., et al., Dietary fatty acids and the risk of Parkinson disease: the Rotterdam study. *Neurology*, 2005. 64(12): p. 2040-5

- 51-** Lai, B.C., et al., Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2002. 8(5): p. 297-309
- 52-** Hu, G., et al., Body mass index and the risk of Parkinson disease. *Neurology*, 2006. 67(11): p. 1955-9
- 53-** Wolters, E.C., et al., Preclinical (premotor) Parkinson's disease. *J Neurol*, 2000. 247 Suppl 2: p. II103-9
- 54-** Hernan, M.A., et al., Cigarette smoking and the incidence of Parkinson's disease in two prospective studies. *Ann Neurol*, 2001. 50(6): p. 780-6
- 55-** Quik, M., Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends Neurosci*, 2004. 27(9): p. 561-8
- 56-** Ross, G.W., et al., Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA*, 2000. 283(20): p. 2674-9
- 57-** Ross, G.W., et al., Relationship between caffeine intake and parkinson disease. *JAMA*, 2000. 284(11): p. 1378-9
- 58-** Chen, H., et al., Physical activity and the risk of Parkinson disease. *Neurology*, 2005. 64(4): p. 664-9
- 59-** Marder, K., et al., Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: A community-based study. *Neurology*, 1996. 47(1): p. 155-60
- 60-** Polymeropoulos, M.H., et al., Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science*, 1996. 274(5290): p. 1197-9
- 61-** Maraganore, D.M., et al., Collaborative analysis of alpha-synuclein gene promoter variability and Parkinson disease. *JAMA*, 2006. 296(6): p. 661-70
- 62-** Simon-Sanchez, J., et al., Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nat Genet*, 2009. 41(12): p. 1308-12
- 63-** Funayama, M., et al., A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1. *Ann Neurol*, 2002. 51(3): p. 296-301
- 64-** Schapira, A.H., The importance of LRRK2 mutations in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2006. 63(9): p. 1225-8
- 65-** Whaley, N.R., et al., Clinical and pathologic features of families with LRRK2-associated Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*, 2006(70): p. 221-9
- 66-** Pankratz, N.D., J. Wojcieszek, and T. Foroud, Parkinson Disease Overview, in *GeneReviews*, R.A. Pagon, et al., Editors. 1993: Seattle WA
- 67-** Tan, E.K. and J. Jankovic, Genetic testing in Parkinson disease: promises and pitfalls. *Arch Neurol*, 2006. 63(9): p. 1232-7
- 68-** Galvan A, Wichman T Pathophysiology of parkinsonism *Clin Neurophysiol* 2008 Jul, 119 (7): 1459-474

- 69-**Wichmann t,De Long MR. Functional neuroanatomy of the basal ganglia in Parkinson's disease .Adv Neurol 2003;91:9-18
- 70-**Braak H,Bohl JR,Müller CM,Rüb U,de Vos RA,Del Tredici K.Stanley Fahn Lecture 2005:The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered Mov Disord,2006;21:2042-51
- 71-**Hawkes CH,Del Tredici K,Braak H.A timeline for Parkinson's disease.Parkinsonism Relat Disord.2010;16:79-84
- 72-**Savitt, J.M., V.L. Dawson, and T.M. Dawson, Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine. J Clin Invest, 2006. 116(7): p. 1744-54
- 73-**Pan, T., et al., The role of autophagy-lysosome pathway in neurodegeneration associated with Parkinson's disease. Brain, 2008. 131(Pt 8): p. 1969-78
- 74-**Jellinger, K.A., Cell death mechanisms in Parkinson's disease. J Neural Transm, 2000. 107(1): p. 1-29
- 75-**Jankovic J.Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and Signs.In:Pahwa R,Lyons KE,Koller WC (eds) Handbook of Parkinson's Disease ,3rd edition,Marcel Dekker Inc.,New York,2003: 71-107
- 76-**Çakmur R. Parkinson Hastalığı Epidemiyolojisi ve Klinik Özellikleri Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 2003:160-163
- 77-**Shahed, J. and J. Jankovic, Motor symptoms in Parkinson's disease. Handb Clin Neurol, 2007. 83: p. 329-42
- 78-**Vingerhoets, F.J., et al., Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? Ann Neurol, 1997. 41(1): p. 58-64
- 79-**Lozza, C., R.M. Marie, and J.C. Baron, The metabolic substrates of bradykinesia and tremor in uncomplicated Parkinson's disease. Neuroimage, 2002. 17(2): p. 688-99
- 80-**Martin WE,Loewenson RB,Resch JA,et al.Parkinson's disease:Clinical analysis of 100 patients.Neurology 1983;23:783-790
- 81-**Williams, D.R., H.C. Watt, and A.J. Lees, Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006. 77(4): p. 468-73
- 82-**Chaudhuri KR,Healy DG,Schapira AH Non-motor symptoms of Parkinson's disease:diagnosis and management.Lancet Neurol.2006;5:235-45
- 83-**de Rijk, M.C., et al., A population perspective on diagnostic criteria for Parkinson's disease. Neurology, 1997. 48(5): p. 1277-81).
- 84-**Stoessl, A.J., Neuroimaging in Parkinson's disease. Neurotherapeutics, 2011. 8(1): p. 72-81
- 85-**Tan E.K,ve Jankovic J.Genetic testing in Parkinson disease:promises and pitfalls.Arch Neurol.2006 Sep;63:1232-7
- 86-**Rojas-Fernandez, C.H. and C. MacKnight, Dementia with Lewy bodies: review and pharmacotherapeutic implications. Pharmacotherapy, 1999. 19(7): p. 795-803

- 87-**Christine, C.W. and M.J. Aminoff, Clinical differentiation of parkinsonian syndromes: prognostic and therapeutic relevance. *Am J Med*, 2004. 117(6): p. 412-9
- 88-**Quinn, N., Parkinsonism--recognition and differential diagnosis. *BMJ*, 1995. 310(6977): p. 447-52
- 89-**Litvan, I., et al., Neuropsychiatric aspects of progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 1996. 47(5): p. 1184-9
- 90-**Esper, C.D. and S.A. Factor, Failure of recognition of drug-induced parkinsonism in the elderly. *Mov Disord*, 2008. 23(3): p. 401-4
- 91-**Thanvi, B. and S. Treadwell, Drug induced parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older people. *Postgrad Med J*, 2009. 85(1004): p. 322-6
- 92-**Reichmann, H., Clinical criteria for the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*, 2010. 7(5): p. 284-90
- 93-**Di Rocco, A., et al., Parkinson's disease: progression and mortality in the L-DOPA era. *Adv Neurol*, 1996. 69: p. 3-11
- 94-**Poewe, W. and P. Mahlknecht, The clinical progression of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009. 15 Suppl 4: p. S28-32
- 95-**Miyasaki, J.M., et al., Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2002. 58(1): p. 11-7
- 96-**Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 2004;351:2498-2508
- 97-**Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, et al. Initiating Levodopa/Carbidopa Therapy With and Without Entacapone in Early Parkinson Disease: The STRIDE-PD Study. *Ann Neurol* 2010;68:18-2
- 98-**Ahlskog JE, Muenter MD: Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Movement Disorders* 2001;16:448-458
- 99-**Hubble, J.P., et al., Pramipexole in patients with early Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*, 1995. 18(4): p. 338-47. 79
- 100-**Rascol, O., et al., Ropinirole in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 5-year levodopa-controlled study. 056 Study Group. *Mov Disord*, 1998. 13(1): p. 39-45
- 101-**Olanow, C.W., R.L. Watts, and W.C. Koller, An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology*, 2001. 56(11 Suppl 5): p. S1-S88
- 102-**Rabinak, C.A. and M.J. Nirenberg, Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2010. 67(1): p. 58-63.
- 103-**Weintraub, D., et al., Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*, 2010. 67(5): p. 589-95.

- 104**-Parkinson Study Group:Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease.N Engl J Med 1989;321:1364-1371
- 105**-Olanow CW, Rascol O,Hauser R,et al.A double-blind,delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease.N Engl J Med.2009;361:1268-78
- 106**-Stocchi F,Rascol O,Kieburtz K,et al.Initiating Levodopa/Carbidopa Therapy With and With Entacapone in Early Parkinson Disease:The STRIDE-PD Study.Ann.Neurol 2010;68:18-2
- 107**-Gasser, T., Molecular pathogenesis of Parkinson disease: insights from genetic studies. *Expert Rev Mol Med*, 2009. 11: p. e22.
- 108**-Snell SR. *Clinical Neuroanatomy* Çev ed: Mehmet Yıldırım Lippincott-Williams 2000:342-380
- 109**-Lindsay KW, Bone I,Callender R. *Neurology and Neurosurgery illustrated* Çev ed: M.Bozbuğa 2000:341-347
- 110**-Hou JGG,Lai EC.Nonmotor symptoms of Parkinson's disease:diagnosis and management.Lancet Neurol.2006;5:235-245
- 111**-Chaudhuri KR,Healy DG,Schapira AHV.Non-motor symptoms of Parkinson's disease diagnosis and management.Lancet Neurol.2006;5:235-245
- 112**-Braak H,Tredici KD,Rüb U,Vos RAI,Steur ENHJ,Braak E.Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease.Neurobiology of Aging 2003;24:197-211
- 113**-Dubow, J.S., Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Dis Mon*, 2007. 53(5): p. 265-74
- 114**-Dewey RB. Autonomic dysfunction in Parkinson's Disease *Neurol Clin* 22 2004:127-139
- 115**-Freeman R. Clinical practise.Neurogenic orthostatic hypotension.N Engl J Med.2008;358(6):615-24
- 116**-Medow MS et al.Pathophysiology,diagnosis,and treatment of orthostatic hypotension and vasovagal syncope.*Cardiol Rev*.2008;16(!):4-20
- 117**-Mathias CJ: Role of autonomic evaluation in the diagnosis and management of syncope.*Clin Auton Res* . 2008;18(6):325-30
- 118**-Goldstein, D.S., Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson's disease. *Clin Auton Res*, 2006. 16(1): p. 46-54
- 119**-Krygowska-Wajs, A., et al., [Early diagnosis of orthostatic hypotension in idiopathic Parkinson's disease]. *Folia Med Cracov*, 2002. 43(1-2): p. 59-67
- 120**-Wakabayashi, K. and H. Takahashi, Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur Neurol*, 1997. 38 Suppl 2: p. 2-7
- 121**-Turkka, J., et al., Selegiline diminishes cardiovascular autonomic responses in Parkinson's disease. *Neurology*, 1997. 48(3): p. 662-7

- 122-**Dooley, M. and A. Markham, Pramipexole. A review of its use in the management of early and advanced Parkinson's disease. *Drugs Aging*, 1998. 12(6): p. 495-514
- 123-**Post, K.K., C. Singer, and S. Papapetropoulos, Cardiac denervation and dysautonomia in Parkinson's disease: a review of screening techniques. *Parkinsonism Relat Disord*, 2008. 14(7): p. 524-31
- 124-**Shibata, M., et al., Cardiac parasympathetic dysfunction concurrent with cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 2009. 276(1-2): p. 79-83
- 125-**Buob, A., et al., Parasympathetic but not sympathetic cardiac dysfunction at early stages of Parkinson's disease. *Clin Res Cardiol*, 2010. 99(11): p. 701-6
- 126-**Ziemssen, T. and H. Reichmann, Cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 2010. 289(1-2): p. 74-80
- 127-**Braak, H., et al., Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett*, 2006. 396(1): p. 67-72
- 128-**Heetun, Z.S. and E.M. Quigley, Gastroparesis and Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012. 18(5): p. 433-40
- 129-**Chou KL, Ewatt M, Hinson V, Kompoliti K. Sialorrhea in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord*. 2007;22(16):2306-2313
- 130-**Jost HW: Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's Disease. *J Neurol Sci*. 2010;15,289 (1-2):69-73
- 131-**Araki, I., et al., Voiding dysfunction and Parkinson's disease: urodynamic abnormalities and urinary symptoms. *J Urol*, 2000. 164(5): p. 1640-3
- 132-**Meco G, Rubino A, Caranova N, Valente M. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008 Aug;14(6):451-456
- 133-**Cheshire WP, Freeman R. Disorders of sweating. *Semin Neurol*. 2003;23(4):399-406
- 134-**Dubow, J.S., Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Dis Mon*, 2007. 53(5): p. 265-74
- 135-**Schestatsky P, Valls-Sole J, Ehlers JA, Rieder CR, Gomes I. Hyperhidrosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21(10):1744-1748
- 136-**Micieli G, Tosi P, Marcheselli S, Cavallini A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2003;24 1:32-34
- 137-**Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996; 17: 354-8
- 138-**Kucera P, Goldenberg Z, Kurca E. Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy*. 2004; 105:108-16
- 139-**Stein PK. Inferring vagal tone from heart rate variability. *Psychosom Med*. 1994;56(6):577-8

- 140-**Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65
- 141-**Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J*. 1994;127(5):1376-81
- 142-**Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS, Chung MK, Cook JR, Rolnitzky LM, et al. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol*. 1991;68(6):626-30
- 143-**Saul JP, Albrecht P, Berger RD, Cohen RJ. Analysis of long term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications. *Comput Cardiol*. 1988;14:419-22
- 144-**Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin*. 1992;10(3):487-98
- 145-**Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation*. 1990;81(2):537-47
- 146-** Irisawa H, GWSaanceceIZD, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co, 1990:95-102
- 147-**Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability--what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol*. 1993;72(11):821-2
- 148-**Liao D, Barnes RW, Chambless LE, Simpson RJ, Sorlie P, Heiss G. Age, race, and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of heart rate variability--the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities*. *Am J Cardiol*. 1995;76(12):906-12,
- 149-**Singh N, Mironov D, Armstrong PW, Ross AM, Langer A. Heart rate variability assessment early after acute myocardial infarction. Pathophysiological and prognostic correlates. GUSTO ECG Substudy Investigators. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Arteries. *Circulation*. 1996;93(7):1388-95
- 150-**Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;90(2):878-83
- 151-**Pumprla J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol*. 2002;84(1):1-14
- 152-**Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986;59(2):178-93
- 153-**Ertekin C. Santral ve periferik EMG Otonom sinir sistemi. 2006:884-909
- 154-**Selçuk B, Atlı D, Kurturan A, İnandır M, Akyüz M. Serebrovasküler Olay Sonrası Hemipleji Gelişen Hastalarda Sempatik Deri Yanıtları, *Türk Fiz. Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 2003:18-23

- 155-**Akyuz G. Elektrodiagnoz Otonom sinir sistemi elektrofizyolojisi. 2003:437-463
- 156-**Cohen AM, Vig PS. A serial growth study of the tongue and intermaxillary space. *Angle Orthod.* 1976; 46: 332-7
- 157-**Schondorf R. New investigations of autonomic nervous system function. *J Clin Neurophysiol.* 1993; 10: 28-38
- 158-**Lang AET, Fahn S. Assessment of Parkinson's disease in quantification of neurological deficit (ed TL munsat) Butterworths, Stoneham 1989
- 159-**Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-442
- 160-**Susan B.O. (2001) Parkinson's Disease: Neurological Rehabilitation Assessment and Treatment, Ed: Sullivan, S.B. Schmitz, T.J, FA Davis Company, Philadelphia, s.747-780
- 161-**Yamada K. Hamasaki, T. Kuratsu J. Yamada K. Et Al (2009) Subthalamic Nucleus Stimulation Applied In The Earlier Vs. Advanced Stage of Parkinson's Disease-Retrospective Evaluation Of Postoperative Independence In Pursuing Daily Activities. *Parkinsonism And Related Disorders*, 15:746-751
- 162-**World Health Organisation. The first ten years of the World Health Organisation. Geneva. WHO.1958, Fries JF, Singh G. The hierarchy of patient outcomes. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials.* Second Edition, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. p.33
- 163-**Stucki G, Kroeling P. Principles of rehabilitation. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology.* Toronto: Mosby, 2003:517-530
- 164-**Juniper EF. How important is quality of life in pediatric asthma? *Pediatr Pulmonol*, 1997; Suppl 15:17-21
- 165-**Başalan F, Özer M. Yaşam doyumu ve yaşam kalitesi kavramlarına bir bakış. *Hemşirelik Forumu Dergisi* 2003;6(4):24-26
- 166-**Muldoon MF, Barger SD, Flory JD, Manuck SB. What are Quality of Life measurements measuring? *BMJ* 1998;316:542.
- 167-**Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health related quality of life. *JAMA* 1995;59
- 168-**Leidy NK. Functional status and the forward progress of merry go-rounds. Toward a coherent analytical framework. *Nurse Res* 1994;43:196
- 169-**Flanagan JC. A research approach to improving our quality of Life. *Am Psychocol* 1978;33:138
- 170-**Bellamy N. Principles of outcome assessment. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology.* Toronto: Mosby, 2003:21-30
- 171-**Hunt SM, McKenna SP, McEwen J. Reliability of a population survey tool for measuring perceived health problems: A study of patients with osteoarthritis. *J Epidemiol Community Health* 1981; 35: 297-300

- 172-**Peker Ö. Fonksiyonel Değerlendirme. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, eds. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Gineş Kitabevi, 2000:642-656
- 173-**Kucukdeveci AA, McKenna SP, Kutlay S et al. The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham Health Profile. *Int J Rehabil Res* 2000; 23(1):31-8
- 174-**Yıldırım Y.K., Uyar M., Fadilloğlu Ç. Kanser ağrısı ve yaşam kalitesine etkisi Ağrı. Yıl: 2005 Cilt: 17 Sayı: 4 17-22
- 175-**Moody L, McCormick K, Williams A. Disease and symptom severity, functional status and quality of life in chronic bronchitis and emphysem. *J Behav Med* 1990;13:297
- 176-**Saul JP, Albrecht P, Berger RD, Cohen RJ. Analysis of long term heart rate variability:methods, 1/f scaling and implications. *Comput Cardiol.* 1988;14:419-22
- 177-**Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65
- 178-**Burch, D. and F. Sheerin, Parkinson's disease. *Lancet*, 2005. 365(9459): p. 622-7
- 179-**Sharabi, Y., et al., Generalized and neurotransmitter-selective noradrenergic denervation in Parkinson's disease with orthostatic hypotension. *Mov Disord*, 2008. 23(12): p. 1725-32
- 180-**Maetzler W, Karam M, Berger MF, et al. Time- and frequency-domain parameters of heart rate variability and sympathetic skin response in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2015;122:419–25.
- 181-**Alonso A, Huang X, Mosley TH, et al. Heart rate variability and the risk of Parkinson disease: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Ann Neurol* 2015;77:877–83.
- 182-**Jain S, Ton TG, Perera S, et al. Cardiovascular physiology in premotor Parkinson's disease: a neuroepidemiologic study. *Mov Disord* 2012;27: 988–95
- 183-**Gibbons CH, Simon DK, Huang M, et al. Autonomic and electrocardiographic findings in Parkinson's disease. *Auton Neurosci.* 2017 Apr 14. pii: S1566-0702(17)30002-4.
- 184-**Rasmussen VG, Poulsen SH, Dupont E, Østergaard K, Safikhany G, Egeblad H. Heart abnormalities in Parkinson patients after discontinuation or continuation of ergot-derived dopamine agonists: a treatment-blinded echocardiographic study. *J Heart Valve Dis.* 2009 Jul;18(4):463-9.
- 185-**Haro-Estarriol M, Sabater-Talaverano G, Rodríguez-Jerez F, Obrador-Lagares A, Genís Batlle D, Sendra Salillas S. Pleural effusion and pulmonary hypertension in a patient with Parkinson disease treated with cabergoline. *Arch Bronconeumol.* 2009 Feb;45(2):100-2.
- 186-**Zesiewicz TA, Strom JA, Borenstein AR, Hauser RA, Cimino CR, Fontanet HL, Cintron GB, Staffetti JF, Dunne PB, Sullivan KL. Heart failure in Parkinson's disease: analysis of the United States medicare current beneficiary survey. *Parkinsonism Relat Disord* 2004 10(7):417–420
- 187-**Satoh A, Serita T, Seto M, Tomita I, Satoh H, Iwanaga K, Takashima H, Tsujihata M Loss of 123I-MIBG uptake by the heart in Parkinson's disease: assessment of cardiac sympathetic denervation and diagnostic value. *J Nucl Med* 1999;40(3):371–375

- 188-**Rasmussen VG, Poulsen SH, Dupont E, Ostergaard K, Safikhany G, Egeblad H. Ergotamine-derived dopamine agonists and left ventricular function in Parkinson patients: systolic and diastolic function studied by conventional echocardiography, tissue Doppler imaging, and two-dimensional speckle tracking. *Eur J Echocardiogr.* 2008 Nov;9(6):803-8.
- 189-**Noack C, Schroeder C, Heusser K, Lipp A. Cardiovascular effects of levodopa in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Aug;20(8):815-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.04.007. Epub 2014 Apr 30.
- 190-**Jenkins RB, Mendelson SH, Lamid S, Klawans HL (1972) Levodopa therapy of patients with Parkinsonism and heart disease. *Br Med J* 3(5825):512–514
- 191-**Nayak L, Claire Henchcliffe C Rasagiline in treatment of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008 Feb; 4(1): 23–32.
- 192-**Mokhles MM, Trifirio G, Dieleman JP, et al. The risk of new onset heart failure associated with dopamine agonist use in Parkinson's disease. *Pharmacol Res* 2012;65:358–364.
- 193-**Bowling A. The conceptualizing of functioning, health and quality of life. In: *Mesuring Health* (ed: Ann Bowling). P.1-11. (1991), Open University Press, Philadelphia.
- 194-**Wu Y, Guo XY, Wei QQ, Song W, Chen K, Cao B, Ou RW, Zhao B, Shang HF. Determinants of the quality of life in Parkinson's disease: results of a cohort study from Southwest China *J Neurol Sci.* 2014;340(1-2):144-9.
- 195-**Yozbatıran N, Dönmez Çolakoğlu B, Kul H, Karadıbak D, Çakmur R, “Parkinsonlu Hastalarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesinde İki Farklı Ölçeğin Kullanımı: PDQ-39 ve SF-36”, *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi* 2005;8(2): 102-109
- 196-**Ozdilek B, Gunal DI. Motor and non-motor symptoms in Turkish patients with Parkinson's disease affecting family caregiver burden and quality of life. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2012;24(4):478-83
- 197-**Onur E, Yemez B, Çetincengiz N, Mertol S, Yaka E, Gürzyalçın N, Cimilli C, Çakmur R. Parkinson Hastalığı'nda Depresyon Sıklığı ve Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörler. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2007;44: 49-53
- 198-**Martinez-Martin P1,Jeukens-Visser M,Lyons KE,Rodriguez-Blazquez C, Selai C, Siderowf A, WelshM,PoeweW,RascolO,Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG, Schrag A.Health-related quality-of-life scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2011;26(13):2371-80.
- 199-**Giza E, Katsarou Z, Georgiadis G, et al. Sympathetic skin response in Parkinson's disease before and after mental stress. *Neurophysiol Clin* 2012;42:125–31.
- 200-**Hubli M, Krassioukov AV. How reliable are sympathetic skin responses in subjects with spinal cord injury. *Clin Auton Res* 2015;25:117–24.
- 201-**Çakır T, Evcik FD, Subası V, et al. Investigation of the H reflexes, F waves and sympathetic skin response with electromyography (EMG) in patients with stroke and the determination of the relationship with functional capacity. *Acta Neurol Belg* 2015;115:295–301.

- 202-**Schestatsky P, Ehlers JA, Rieder CR, et al. Evaluation of sympathetic skin response in Parkinson's disease. *Parinsonism Relate Disord* 2006;12: 486–91
- 203**KeJQ, Shao SM, Zheng YY, Fu FW, Zheng GQ, Liu CF. Sympathetic skin response and heart rate variability in predicting autonomic disorders in patients with Parkinson disease. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(18):e6523.
- 204-**Choi BO, Bang OY, Sohn YH, Sunwoo IN. Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function tests in Parkinson's disease. *Yonsei Med J*. 1998;39(5):439-445
- 205-**Del Tredici K, Braak H. Spinal cord lesions in sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2012;124:643–64
- 206-**Li K, Reichmann H, Ziemssen T. Recognition and treatment of autonomic disturbances in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2015;15:1189–203
- 207-**Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, et al. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:399–406.
- 208-**Savica R, Grossardt BR, Carlin JM, Icen M, Bower JH, Ahlskog JE, et al. Anemia or low hemoglobin levels preceding Parkinson disease: a case-control study. *Neurology*. 2009 Oct 27;73(17):1381-7

10.EKLER

EK-1: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ)

I. MENTAL DURUM, DAVRANIŞ VE RUHSAL DURUM

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

1. Entelektüel Yıkım

0- Yoktur

- 1- Hafif derecededir. Olayları kısmen unutma dışında güçlük yok, sürekli unutkanlık hali.
- 2- Orta derecededir. Dezoryantasyon ve kompleks problemlerle baş etmede güçlük ile giden orta derecede bellek yitimi. Evdeki fonksiyonlarda hafif ama kesin bir bozukluk ve zaman zaman yönlendirme gereksinimi mevcut.
- 3- Ağır bellek yitimi. Zaman ve yer dezoryantasyonu ile giden ağır bellek yitimi. Problemlerle baş etmede ağır bozukluk.
- 4- Ağır bellek yitimi. Sadece kişi oryantasyonun korunması ile giden ağır bellek yitimi. Muhakeme veya problem çözmeyi başaramaz. Bakım için çok fazla yardım gereksinimi vardır. Hiçbir zaman yalnız bırakılamaz.

2. Düşünce Bozuklukları (Demans veya İlaç Entoksikasyonuna Bağlı)

- 0- Yoktur
- 1- Canlı rüyalar vardır
- 2- İç görünün korunduğu "benign" halüsinasyonlar.
- 3- Ara sıra veya sık sık hallüsinasyon ya da hezeyanlar, içgörü bozulmuştur; günlük aktiviteleri engelleyebilir.
- 4- Sürekli hallüsinasyon, veya belirgin psikoz vardır. Kendine bakamaz

3. Depresyon

- 0- Yoktur
- 1- Mutsuzluk veya suçluluk dönemleri normalden fazla, ancak gün boyu ya da haftalarca sürmez.
- 2- Sürekli depresyon hali (1 hafta veya daha fazla).
- 3- Vejetatif semptomlarla birlikte sürekli depresyon hali (uykusuzluk, anoreksi, kilo yitimi, ilgi yitimi).
- 4- Vejetatif semptomlar ve intihar düşünceleri ya da niyeti ile giden sürekli depresyon.

4. Motivasyon / İnisiyatif

- 0- Normal
- 1- Eskisinden daha az hakkını savunur, daha pasif.
- 2- Seçilmiş (rutin olmayan) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.
- 3- Günlük (rutin) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.
- 4- İçer kapanıklık, tam motivasyon yitimi.

II. GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ

“On/off” dönemleri belirtilir.

(5-17. maddeler) Her madde “on” ve “off” dönemleri için ayrı ayrı değerlendirilir. “on” ve “off” dönemlerinden neyin kastedildiğinin hasta tarafından anlaşılması sağlanmalıdır.

Böylece On

ve Off dönemleri için günlük fonksiyonel yeterliliği hakkındaki sorularınızı yanıtlayabilir.

5. Konuşma

- 0- Normal
- 1- Hafif derecede bozulmuştur. Anlaşılmasında güçlük yoktur.

- 2- Orta derecede bozulmuştur. Bazen tekrarlaması istenir.
- 3- Ağır derecede bozulmuştur. Sık sık tekrarlaması istenir.
- 4- Çoğu zaman anlaşılamaz.

6. Salivasyon

0- Normal

- 1- Hafif, ancak ağızda tükürük birikmesi kesindir; geceleri tükürük akabilir.
- 2- Orta derecede tükürük birikimi, minimal derece akabilir.
- 3- Belirgin tükürük artışı ile giden bir miktar tükürük akması olur.
- 4- Belirgin biçimde tükürük birikimi ve sürekli mendil gereksinimi mevcut.

7. Yutma

0- Normal.

- 1- Nadiren yutma problemi.
- 2- Ara sıra yutma problemi.
- 3- Yumuşak gıda gerektirecek kadar yutma problemi
- 4- Nazogastrik tüp veya gastrotomi gereklidir.

8. Yazı

0- Normal

- 1- Hafif yavaşlama veya harflerde küçülme.
- 2- Orta derecede yavaşlama veya harflerde küçülme; tüm kelimeler okunabilir.
- 3- Ağır derecede bozulma, kelimelerin tümü okunamaz.
- 4- Kelimelerin büyük çoğunluğu okunamaz.

9. Bıçak ve Diğer Mutfak Gereçlerini Kullanma

0- Normal.

- 1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur.
- 2- Beceriksiz ve yavaş olmasına karşın birçok gıda maddesini kesebilir, kısmen yardım gereksinimi vardır.
- 3- Gıdalar başkası tarafından kesilmelidir, ancak halen, yavaş bir şekilde yiyebilir.
- 4- Beslenmede tamamen yardıma muhtaçtır.

10. Giyinme

0- Normal.

- 1- Biraz yavaş, fakat yardım gereksinimi yoktur.
- 2- Zaman zaman düğme ilikleme, giysilerin kollarını geçirmede yardım gerekir.
- 3- Önemli ölçüde yardım gereksinimi vardır, ancak bazılarını yalnız yapabilir.
- 4- Tamamen yardım gerekir.

11. Kişisel Temizlik

0- Normal

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

12. Yatakta Dönme ve Yatak Örtüleri ile Başedebilme

0- Normal

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

13. Düşme (Donma ile İlişkisiz)

0- Yoktur

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

14. Yürürken Donma

0- Yoktur.

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

15. Yürüme

0- Normal

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

16. Tremor

0- Yoktur

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

17. Parkinsonizmle İlgili Duysal Yakınmalar

0- Yoktur

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

III. MOTOR MUAYENE

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

18. Konuşma

0- Normal

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

19. Yüz İfadesi

0- Normal

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

20. İstirahat Tremoru

0- Yoktur

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

21. Ellerde Aksiyon veya Postüral Tremor

0- Yoktur

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

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

0- Yoktur

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

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

0- Normal

- 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.
- 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
- 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette duraklamalar olabilir.
- 4- Hareket çok güç yapılabilir

24. EI Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, elini mümkün olduğunca büyük

amplitüdü ve hızlı olarak açıp kapatır)

0- Normal

- 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.
- 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
- 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.
- 4- Hareket çok güç yapılabilir.

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

0- Normal

- 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme
- 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
- 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.
- 4- Hareket çok güç yapılabilir.

26. Ayak Hareketleri (Hasta ayağının tümünü kaldırmak suretiyle topuğunu ardarda yere vurur.

Hareketin amplitüdü yaklaşık 7.5 cm olmalıdır)

0- Normal

- 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.
- 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
- 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.
- 4- Hareket çok güç yapılabilir.

27. Sandalyeden Doğrulma (Hasta arkası düz ahşap veya metal bir sandalyeden kollarını

göğsünde çaprazlayarak kalkmaya çalışır.)

0- Normal

- 1- Yavaşır; birden fazla girişim gerekebilir.
- 2- Sandalyenin kolundan destek alarak yapabilir.
- 3- Sandalyeye tekrar düşme eğilimi vardır ve birden fazla girişim gerekebilir, ancak yardımsız kalkabilir.
- 4- Yardımsız kalkamaz.

28. Postür

0- Normal erek postür.

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

29. Yürüme

0- Normal

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

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

Hasta önceden uyarılır)

0- Normal.

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

31. Beden Bradikinezi ve Hipokinezi (Yavaşlık, kararsızlık, kol sallamada azalma,

amplitüd küçülmesi ve genel hareket fakirliğinin kombinasyonudur.).

0- Yoktur

1- Hareketi temkinli gösteren minimal yavaşlık, bazı kimseler için normal sayılabilir. Olasılıkla amplitüd azalması mevcut.

2- Hareketin kesinlikle anormal derecede olmak üzere hafif derecede yavaşlığı ve fakirliği ya da amplitüdünün kısmen düşüklüğü.

3- Orta derecede yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.

4- Belirgin yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.

IV. TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI (Son bir haftaya ait)

A. DİSKİNEZİLER

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

0- Yoktur

1- Günün % 1-25'ini

2- Günün % 26-50'sini

3- Günün % 51-75'ini

4- Günün % 76-100'ünü

33. Diskineziler ne kadar özürlülük (disabilite) yaratmaktadır? (Anamnez bilgisi; muayene ile değişikliğe uğrayabilir.)

0- Özürlülük yaratmaz.

1- Hafif derecede özürlülük

2- Orta derecede özürlülük

3- Ağır derecede özürlülük

4- Tamamen

34. Ağrılı Diskineziler: Diskineziler ne kadar ağrılıdır?

0- Ağrılı diskenizi yoktur

1- Hafif derecededir

2- Orta derecededir

3- Şiddetlidir

4- Ağırdır

35. Erken Sabah Distoni Varlığı: (Anamnez bilgisi)

0- Hayır

1- Evet

B- KLİNİK DALGALANMALAR

36. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenen "off" dönemi var mı ?

- 0- Hayır
- 1- Evet

37. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenmedik "off" dönemi var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet

38. Herhangi bir "off" dönemi aniden, örneğin birkaç saniye içinde ortaya çıkıyor mu?

- 0- Hayır
- 1- Evet

39. Gündüz uyanık olduğu zaman "off" döneminde geçen ortalama süresi ne kadardır?

- 0- Yoktur
- 1- Günün % 1-25'i
- 2- Günün % 26-50'si
- 3- Günün % 51-75'i
- 4- Günün % 76-100'ü

C. DİĞER KOMPLİKASYONLAR

40. Hastanın anoreksi, bulantı veya kusması var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet

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

- 0- Hayır
- 1- Evet

42. Hastanın semptomatik ortostatik hipotansiyonu var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet