

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PARKİNSON HASTALARINDA MOTOR OLMAYAN
BULGULARIN NMSQ ANKETİ KULLANILARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. ŞEYDA ÇANKAYA
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR.SİBEL ALTINAYAR**

MALATYA-2010

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PARKİNSON HASTALARINDA MOTOR OLMAYAN
BULGULARIN NMSQ ANKETİ KULLANILARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. ŞEYDA ÇANKAYA
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

MALATYA-2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. A. Cemal Özcan'a ve tez çalışmam süresince gösterdiği sabır ve bilimsel katkılarından dolayı tez hocam Doç. Dr. Sibel Altınayar'a, manevi desteği ve ilgisi nedeniyle Doç. Dr. Yüksel Kablan'a, nörolojiyi anlamamda ve sevmemde katkıları olan tüm hocalarıma teşekkür ederim. Eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum Psikiyatri ve Çocuk Nörolojisi rotasyonlarımda deneyimlerinden yararlandığım Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Rıfat Karlıdağ' a, Çocuk Nörolojisi Bölüm Başkanı Doç. Dr. Serdal Güngör'e, verilerin istatistiksel olarak değerlendirmesinde desteğini aldığım Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Saim Yoloğlu'na, her konuda yardımlarından dolayı tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline destekleri için teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olmalarını dilediğim arkadaşlarıma ve hayatımın her anında yanımda oldukları ve beni her konuda sabır ve anlayışla destekledikleri için değerli annem Şermin Çankaya'ya , babam Yusuf Çankaya'ya ve sevgili ağabeyim Barış Çankaya'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Şeyda ÇANKAYA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
KISALTMALAR	iv
1.GİRİŞ VE AMAÇ:.....	1
2. GENEL BİLGİLER:.....	4
3. GEREÇ VE YÖNTEM:.....	42
4. BULGULAR:.....	48
5. TARTIŞMA:.....	56
6. SONUÇ.....	84
7. ÖZET:.....	88
8. SUMMARY	90
9. KAYNAKLAR:.....	92
10.EKLER:.....	108

ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ

Grafik 1. Parkinson Hastalığı'nın Nöroanatomik Mekanizmaları.....	14
Tablo 1. İdiyopatik Parkinson Hastalığı.....	5
Tablo 2. İdyopatik Parkinson Hastalığı'nın klinik tanısı.....	9
Tablo 3. İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın Histopatolojik Doğrulaması İçin Önerilen Ölçütler.....	11
Tablo 4. GGIPH'da şimdye kadar bulunmuş lokuslar ve bu lokuslarda tanımlanmış genler ile kalıtım şekilleri.....	15
Tablo 5. Parkinson Hastalığında Motor Olmayan Belirtiler.....	22
Tablo 6. Fonksiyonel kabızlık–Roma III tanı kriterleri.....	26
Tablo 7. Parkinson hastalığı demansındaki bilişsel işlev bozuklukları ve hasta başında test etme yöntemleri.....	32
Tablo 8. Ortostatik Hipotansiyon Tedavisi.....	36
Tablo 9. Kadın ver erkek İdiyopatik Parkinson hastalarının yaş ortalamaları.....	49
Tablo 10. İdiyopatik Parkinson hastalarının eğitim düzeyleri.....	50
Tablo 11. İdiyopatik Parkinson hastalarında hastalığın başlangıç yaşı ve Süresi.....	50
Tablo 12. İdiyopatik Parkinson hastalarının Hoehn-Yahr Skalası (H&Y)'na göre Evreleri.....	50
Tablo 13. İdiyopatik Parkinson hastalarında kullanılan ilaçlar.....	51
Tablo 14. İdiyopatik Parkinson hastalarında BPHDÖ puanı.....	51
Tablo 15. İdiyopatik Parkinson hastalarının sorulara verdikleri cevapların sayısı ve yüzdesi.....	52
Tablo 16. Grup I ve Grup II'deki İdiyopatik Parkinson hastalarının sorulara verdikleri cevapların sayısı ve yüzdesi.....	54

KISALTMALAR

Ach	: Asetilkolin
ARC	: Arkuat nukleus
BG	: Bazal gangliyon
BIPHDÖ	: Bileşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği
CİB	: Cinsel İşlev Bozukluğu
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKT	: Elektrokonvülfif tedavi
GGIPH	: Genetik geçişli Parkinson Hastalığı
GIS	: Gastrointestinal Sistem
GPI	: Globus pallidus internus
GPe	: Globus pallidus eksternus
H&Y	: Hoehn-Yahr skalası
ICD-10	: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICSD	: International Classification of Sleep Disorders
IPH	: İdyopatik Parkinson Hastalığı
LBD	: Lewy Body Demansı
LC	: Lewy cisimciği
MOB	: Motor olmayan belirti
MPTP	: 1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropridin
MSA	: Multiple system atrofi
NMSQuest	: Non Motor Symptom Questionnaire
NMS	: Non Motor Semptom Skalası
ODIPH	: Otozomal dominant İdyopatik Parkinson Hastalığı
ORIPH	: Otozomal resesif İdyopatik Parkinson Hastalığı
OSS	: Otonom sinir sistemi
PET	: Pozitron emisyon tomografi
RDB	: Rem Uykusu Dönemi Davranış Bozukluğu
SN	: Substansiya nigra
SNc	: Substansiya nigra pars compacta
SNr	: Substansiya nigra pars retikülata

SON	: Supra-Optik Nukleus
SSRI	: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
SSS	: Santral sinir sistemi
STN	: Subtalamik nukleus
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
VMN	: Ventro-Medial Nukleus

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İdiyopatik Parkinson Hastalığı (IPH) en sık görülen nörodejeneratif hastalıklardan birisidir. Parkinson hastalığının beyinde dopaminerjik ve non-dopaminerjik hücrelerin ölümü nedeniyle ortaya çıktığı bilinmektedir. Nigrostriyatal dopaminerjik nöronların tutulumu, hastalığın motor belirtileri ile ilişkilidir (1). Hastalığın major bulguları istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postural insitabiledir (1,2). Parkinson hastalarının büyük çoğunluğunda rastlanabilen ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen motor olmayan belirtiler (MOB) ise, IPH patolojisinin, dopaminerjik nigrostriyatal sistem dışındaki sinir sistemi yapılarını tutması sonucu gelişmektedir (3). Bu belirtiler IPH' nın seyri sırasında her evrede görülebilen depresyon, anksiyete, cinsel işlev bozukluğu, kognitif disfonksiyon, apati, psikoz, uyku bozuklukları, otonomik ve duysal bozukluklar gibi çeşitli MOB'lerdir (4). Bu semptomlar Parkinson hastalarında %88' e varan oranlarda görülür ve hastanın günlük yaşamını motor semptomlardan daha fazla etkileyebilirler (5).

Hastalık ilerledikçe MOB; karmaşık fiziksel, psikolojik ve sosyal sorunlara neden olabilir (6).

Motor olmayan belirtilerin bir kısmı IPH'nin motor belirti ve bulgularından önce, diğerleri de hastalığın seyri sırasında ortaya çıkabilir. Genellikle hastalığın seyri boyunca giderek daha sık ve daha belirgin hale gelirler (3). Ayrıca IPH'nin

seyri sırasında MOB'lerin şiddeti ve sıklığı değişebilir. Tanı konduğu takdirde semptomatik tedavi MOB'lerin önemli bir kısmında başarılıdır. Bu nedenle IPH'de MOB'lerin erken tanınması ve uygun olarak tedavi edilmesi hastaların yaşam kalitesi açısından çok önemlidir (7).

Klinik pratikte Parkinson Hastalığı'nın MOB'leri rutin konsültasyonlarda hem birinci hem de ikinci basamakta iyi tanınmamakta ve sıklıkla gözden kaçmaktadır. Bu durum; hastaların bu belirtileri IPH ile ilişkilendirememelerinden, motor belirtileri kadar önemsememelerinden, tedavi edilebileceğini düşünmediklerinden ya da hekimin yeterince sorgulamamasından kaynaklanıyor olabilir (8).

Sonuç olarak, semptomlar çoğu zaman gözden kaçmakta, tedavi edilmemekte ve Parkinson hastaları için özürüllüğün ana nedeni olmaktadır (8).

2006 yılında bir grup uzmandan ve hasta temsilcilerinden oluşan multidisipliner bir ekip, Parkinson hastaları içinde nonmotor semptomu olanları kolay saptamak ve geniş kapsamlı olarak değerlendirmek için NMSQuest'i (Nonmotor Symptoms Questionnaire- Motor Olmayan Belirtileri Değerlendirme Anketi) geliştirdiler (9).

545 hastada uygulanan skalanın, hastaların daha önce sağlık çalışanlarına hiçbir zaman belirtmedikleri diplopi, salya artışı, apati, depresyon, tat ve koku problemleri gibi MOB'leri ortaya çıkardığı görüldü. Pratik kullanımda NMSQuest'in etkisini ölçmek için hasta bakıcılara ve hastalara ayrı bir izlem yürütüldü. Sonuç olarak %75'inden fazlası NMSQuest'in IPH'ını daha iyi tedavi etmekte yardımcı olduğu konusunda fikir birliğine vardılar. Ayrıca %90'ından fazlası da NMSQuest başlıklarının günlük yaşama uygun olduğunu belirtti (9).

Genelde IPH'da kullanılan skalalar uyku bozukluğu, yorgunluk, depresyon gibi bireysel semptomlara odaklanır. Ancak aynı hastada zamanla çok fazla alanda ve sayıda MOB ortaya çıkar. Güncel olarak IPH'da MOB'lerle ilişkili durumların tamamı ya da büyük kısmının ortaya çıkmasını sağlayacak hiçbir izlem aracı yoktur (10). Belirgin morbiditeye neden olan ve yaşam kalitesinde anlamlı bozulmaya yol açan MOB'lerin önemli bir kısmında başarılı olan semptomatik tedavinin yaşam kalitesini artıracığı açıktır (3). Bu durumda asıl sorun MOB'lerin tanınması aşamasında yaşanmaktadır.

Chaudhuri ve ark. tarafından çok merkezli olarak hazırlanan NMSQuest'in, IPH'da bir izlem aracı olarak rutin kullanımı önerilmektedir (10).

Türkiye'de Parkinson hastalarının MOB'lerini değerlendiren bir skala veya anket formu yoktur. Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de "farkına varma" sorununun çözümlenmesinde NMSQuest'in önemli katkı sağlayacağı kanısındayız.

Bu tez çalışmasının amacı;

1-) İdiyopatik Parkinson Hastalarında MOB'in erken tanınmasının önemini vurgulamak

2-) İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran hastalardaki MOB'leri NMSQuest yardımıyla ortaya çıkarmak

3-) Motor olmayan belirtilerin tanı ve semptomatik tedavisini güncel literatür eşliğinde incelemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İdiyopatik Parkinson Hastalığı

Parkinson Hastalığı'nı ilk olarak 1817 yılında İngiliz hekim James Parkinson, istirahat tremoru, hafif kambur postür, ayakları sürüyerek yürüme, arkaya düşme eğiliminin beraberce görüldüğü tabloyu tarif ederek "shaking palsy" (titrek felç) adıyla tanımlamıştır (11). Fransız hekim Jean Marie Charcot rijidite, mikrografi ve duysal değişiklikleri de ekleyerek orjinal hastalığın tarifini yapmış ve hastalığa onu ilk tarif eden kişinin adını vermiştir (12).

İdiyopatik Parkinson Hastalığı, nörodejeneratif hastalıkların en sık görülenlerinden birisidir. Klinik olarak istirahat tremoru, dişli çark rijiditesi, bradikinezi ve postural reflekslerde bozulma ile karakterize progresif bir bozukluktur. Tanı kardinal belirti ve bulguların oluşturduğu klinik tabloya göre konur (13). İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın tüm ırklar ve tüm etnik gruplarda görüldüğü bilinmektedir.

Parkinsonizm, tek bir etyolojiden daha çok klinik bir antitedir, belli bir hastalıktan çok bir dizi belirtilerle giden bir tabloyu adlandırmak amacıyla kullanılır (14). İdiyopatik Parkinson Hastalığı özgün patolojisi, klinik tablosu ve dopaminerjik tedaviye verdiği belirgin yanıt ile ayırt edilir. Bu durum IPH tanısı için tedavi edilebilirliği önemli bir kriter haline getirdiği gibi, tanısının doğru koyulmasını da tedavi başarısının en önemli koşuluna dönüştürmektedir. Çünkü

IPH farmakolojik tedavinin en başarılı olduğu nörodejeneratif hastalıktır. Parkinsonizm tablolarının sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir (15).

Tablo 1: Parkinsonizm Sınıflaması

I) Parkinson Hastalığı

- Sporadik
- Herediter

II) Multisistem Dejenerasyonlar (“Parkinsonizm Plus”)

- Progresif supranükleer palsi (PSP)
- Multisistem Atrofi (Shy Drager sendromu)
- MSAP (Striatonigral dejenarasyon)
- MSAC (Olivopontoserebellar atrofi)
- Lytico-Bodig Hastalığı veya Guam'ın amiyotrofik lateral skleroz ve parkinsonizm demans kompleksi
- Kortikobazal dejenerasyon
- Progresif pallidal atrofi
- Parkinsonizmdemans kompleksi
- Pallidopiramidal hastalık

III) Heredodejeneratif parkinsonizm

- Dopa yanıtı distoni
- Huntington hastalığı
- Wilson hastalığı
- Herediter seruloplazmin eksikliği
- HallervordenSpatz hastalığı (pantothenate kinazla ilişkili beyinde demir birikimiyle nörodejenerasyon)
- Olivopontoserebellar ve spinoserebellar atrofiler, MachadoJoseph hastalığı
- Frontotemporal demans (FTDP) ve parkinsonizm
- GerstmannStrausslerScheincker hastalığı
- Familial progresif subkortikal gliozis
- Lubag (Xlinked distoniparkinsonizm)
- Familial basal ganglion kalsifikasyonu

- Striatal nekrozla giden mitokondrial sitopatiler
- Seroid lipofuksinozis
- Periferel nöropati ile giden familyal parkinsonizm
- Parkinsonian piramidal sendrom
- Nöroakantositoz
- Herediter hemokromatozis
- Nöroferritinopati
- Aseruloplazminemi

IV) Sekonder(kazanılmış semptomatik) parkinsonizm

- Enfeksiyöz: Postensefalitik, kazanılmış immun yetmezlik sendromu, subakut sklerozan panensefalit, CreutzfeldtJakob hastalığı, prion hastalıkları
 - İlaçlar: Dopamin reseptör blokerleri (antipsikotik, antiemetik ilaçlar) ,reserpin, tetrabenazin, metildopa, lityum, flunarizin, sinarizin
 - Toksinler: 1 metil 4 fenil 1,2,3,6 tetrahidropridin (MPTP), karbon monoksit, manganez, civa, karbon disülfid, siyanid, metanol, etanol
 - Vasküler: Multienfarkt demans
 - Travma: Pugilistik Ensefalopati
- Diğer: Paratiroid anormallikleri, hipotiroidizm, heptoserebral dejenerasyon, beyin tümörü, paraneoplastik, Normal Basıncılı Hidrosefali, nonkommunikanhidrosefali, siringomesensefali, hemiatrofi hemiparkinsonizm, periferel indüklenmiş tremor ve parkinsonizm, psikojenik nedenler.

2.2. Epidemiyoloji

İdiopatik Parkinson Hastalığı tipik olarak orta ve ileri yaşın hastalığıdır. Ortalama 50-60 yaşlarda başlayıp, yaklaşık 10-20 yıllık bir süreçte progressif olarak ilerlemektedir (16,17). Hastalık nadiren genç yaşlarda da başlayabilir, tüm hastaların %5'inde hastalığın 40 yaşından önce başladığı bilinmekte ve "Erken Başlangıçlı Parkinson Hastalığı" olarak tanımlanmaktadır (17). Yirmi yaşından önce başlayanlar "Juvenil Parkinsonizm" adını alır. İnsidans ve prevalans yaşla birlikte yükselir. Erkeklerde biraz daha sıktır. 65 yaş üstü popülasyonun %1'ini etkiler (18).

En güvenilir insidans değerlerinin elde edildiği Rochster, Minnesota'da 1935-1990 yılları arasında yapılan değişik çalışmalarda, parkinsonizm insidansının büyük bir değişiklik göstermeksizin 18,2-20,5/10.000 arasında değiştiği görülmektedir(19). Değişik toplumlarda yapılan çalışmalarda parkinsonizm prevalansı için de 18-328/100.000 arasında değişen rakamlar bildirilmektedir(17,20). Parkinsonizm tablolarının en sık görülen formu olarak, bu oranların yaklaşık %75-80'ini IPH olguları oluşturmaktadır. Eskişehir'de yapılan bir çalışma da Türkiye için prevalans değeri 111/100.000 olarak bildirilmiştir(21). Avrupa'da 5 ayrı ülkede yapılan ortak bir çalışmada (Europarkinson Collaborative Study) 65 yaş üzerinde total parkinsonizm prevalansı 2.3/100 ve IPH prevalansı 1.6/100 olarak bulunmuştur (22).

Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilse de, genel olarak parkinsonizmin yıllık insidansının 4,5-21/100000 arasında değiştiği bilinmektedir(16,17). Hastalığın prevalans değerleri değişkenlik göstermektedir ve yapılan bir çalışmada 80,6-187/100.000 olarak bildirilmiştir (23).

2.3. İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın Klinik Özellikleri

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın major klinik bulguları tremor, bradikinezi, rijidite ve postural instabilitedir (24). Hastalık genellikle sinsi bir şekilde başlar. Semptomlar başlangıçta tek taraflıyken, zamanla vücudun diğer yarısında da görülmeye başlar.

Bradikinezi: İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda bazal gangliyon disfonksiyonunun en karakteristik semptomu bradikinezidir. "United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank" tanı kriterlerine göre IPH tanısı için bradikinezi varlığı şarttır. Bradikinezi hareketleri başlatmakta güçlük, uygulamada yavaşlık ve zorluk, genel olarak hareketlerin fakirleşmesi olarak tanımlanır (25). Hastalığın erken dönemlerinde hareket amplitüdünde azalma (hipokinezi) söz konusuysen zamanla bradikinezi ve akinezin(hareketin olmaması) de tabloya eklenir. Başlangıçta sadece distal kaslarla kısıtlı iken (mikrografi, parmak hareketlerinde kısıtlılık) zamanla tüm kas grupları etkilenir (26).

Rijidite: İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda rijidite görülme sıklığı %89-99 arasında değişmektedir. Rijidite, agonist ve antagonist kasların eş zamanlı kasılmasıdır.

Ekstremitenin pasif hareketi esnasında bir kurşun boruyu bükercesine devamlı bir direnme şeklinde kendini gösteren kas tonusundaki artışıdır. Hareketin hız ve şiddetinden büyük ölçüde etkilenmez ve bu durum hıza bağlı tonusun arttığı, ayrıca hareket genliği boyunca direncin değişkenlik gösterdiği spastisiteden rijiditeyi ayırt ettirir. El bileği kaslarında olduğunda dişli çark belirtisi alınır. Karşı ekstremitenin kuvvetle aktive edilmesi esnasında rijidite artar veya hafifse ortaya çıkar (27). Rijidite tüm kas gruplarını (ekstremiteler, aksiyel, fleksör, ekstansör) tutabilir. Rijidite istemli hareket hızını sınırladığı halde, rijiditesi olan bazı hastalar motor işlevlerini rahat sürdürebilirler ve bradikinezi, hastanın özür lülüğünde rijiditeden daha belirleyici bir rol oynar.

Tremor: İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın en özgün bulgusudur. Hastaların %50-75'inde ilk ortaya çıkan bulgudur. Hastalık sırasında tremor saptanma sıklığı %85'dir (28). Tremor gün içinde değişen şiddetlerde aralıklı olarak ortaya çıkabilir ve uykuda kaybolup emosyonel stres varlığında şiddetlenir (26).

Tipik olarak istirahat halinde görülür, hareket sırasında ortadan kaybolur, ancak ekstremiteler belli bir postürü aldıktan kısa bir süre sonra tekrar belirir (26). Postural tremor şeklinde kollar ileri yukarı doğru uzatıldığında da ortaya çıkabilir. Postural tremor istirahat tremorundan farklı olarak latent bir evreden sonra ortaya çıkar.

Tremor sıklıkla başparmak ve işaret parmağının birbirine ritmik sürtmesi şeklinde olup para sayma tremoru olarak da adlandırılır. Klasik olarak 4-6 Hz. frekanstadır (24). En sık ellerde görülmeyle beraber, bazen de ayaklar, dil, çene ya da dudakta olabilir. Baş tremoru IPH'da görülmez (27). Nadiren hastalar titremeyi içlerinde hissettiklerini ifade ederler (internal tremor) (26).

Postural İnstabilite: Postür al refleksler dik durmamızı ve herhangi bir postürü sürdürürken dengemizi korumamızı, dönüşlerde veya yürüyüş sırasında yön değiştirirken dengemizi sürdürebilmeyi sağlar (26).

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın en az spesifik, ancak en fazla özürüllük yaratan kardinal bulgusudur. Sıklıkla hastalığın geç evrelerinde ortaya çıkar ve IPH'daki düşmelerin en önemli nedenlerinden birisidir (27). Postural instabilite dopaminerjik tedaviye en dirençli klinik bulgudur (16). Postural refleksler parkinsonizmin erken dönemlerinde etkilenmiş ise, tanı büyük olasılıkla IPH değildir ve PSP veya MSA gibi diğer nörodejeneratif parkinsonizmlerden biri söz konusudur (26).

İdiyopatik Parkinson Hastalığı tanısı için değişik tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bunların arasında en sık kullanılan Hughes ve arkadaşlarının 1992 yılında yayınladıkları tanı kriterleridir. Bu kriterlere göre tanı 3 basamaktan oluşmaktadır (25) (Tablo 2).

Tablo 2: İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın klinik tanısı (UK Parkinson hastalığı cemiyeti beyin bankası klinik tanı ölçütleri)

I. Parkinsonien Sendromun Tanısı:

- i) Bradikinezi (istemli harekete başlamakta yavaşlama, hareket hızının ve amplitüdünün tekrarlayan hareketlerde giderek azalması)
- ii) Aşağıdakilerden en az birinin bulunması
 1. Kas rijiditesi
 2. 4-6 Hz istirahat tremoru
 3. Birincil olarak görsel, vestibuler, serebellar veya proprioseptif fonksiyon bozukluğunun neden olmadığı postural instabilite

II. IPH için dışlama ölçütleri:

- i) Anamnezde tekrarlayan inmelerle beraber Parkinsonien benzeri belirtilerin adım adım ilerlemesi
- ii) Tekrarlayan kafa travması öyküsü
- iii) Kesin tanı konmuş ensefalit öyküsü
- iv) Okülojirik ataklar
- v) Semptomların başladığı dönemde nöroleptik tedavi uygulanması
- vi) Birden fazla sayıda akrabada maruziyet
- vii) Uzamış remisyon
- viii) Üç yılın ardından mutlak olarak belirtilerin unilateral olması

- ix) Supranükleer bakış felci
- x) Serebellar bulgular
- xi) Erken dönemde şiddetli otonomik tutulum
- xii) Erken dönemde bellek, dil ve praksi bozukluğunun eşlik ettiği şiddetli demans
- xiii) Babinski bulgusu
- xiv) Bilgisayarlı tomografi taramasında serebral tümör veya kormünikan hidrosefalinin varlığı
- xv) Yüksek dozlarda levodopaya negatif yanıt (malabsorbsiyon tanısı dışlanmış ise)
- xvi) MPTP'ye maruz kalmış olmak

III. IPH için destekleyici prospektif pozitif ölçütler:

(Parkinson hastalığının kesin tanısı için üç veya daha fazlası gerekmektedir.)

- i) Unilateral başlangıç
- ii) İstirahat tremorunun olması
- iii) Hastalığın ilerleyici olması
- iv) Çoğunlukla hastalığın başladığı tarafta olmak üzere dirençli simetrinin varlığı
- v) Levodopaya mükemmel (%70-100) yanıt olması
- vi) Levodopaya bağlı şiddetli kore gelişmesi
- vii) Levodopaya yanıtın en az 5 yıl veya daha fazla devam etmesi
- viii) Klinik seyrin 10 yıl veya daha fazla devam etmesi

2.4. İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın Nöropatolojisi

Klasik olarak İPH'na özgü nöropatolojik özellikler görecelidir. İdiyopatik Parkinson Hastalığı için bütünüyle güvenilir bir klinik gösterge bulunmaması nöropatolojik desteği zorunlu kılmaktadır (29). Parkinson hastalığındaki patolojik değişiklikler substansiya nigranın pars kompaktasındaki (SNc) melanin içeren

dopaminerjik hücrelerin kaybı, kalan hücrelerin içinde de Lewy cisimciği (LC) olarak adlandırılan, ağırlıklı olarak "alfa-sinüklein" ve "ubiquitin" adı verilen proteinler içeren küresel inklüzyon cisimciklerinin varlığı şeklindedir. Bu cisimciklerin saptanması IPH için tanımlayıcı sayılır. Klinik belirtilerin ortaya çıkması için dopaminerjik hücre kaybının %60-70 seviyelerinde gerçekleşmesi gerekmektedir. Parkinson Hastalığı'nın patolojik olarak kesin teşhisinin konulması için mutlaka bu değişikliklerin saptanması gereklidir. İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın patolojik belirleyicisi olan LC, ilk kez 1912 yılında F.H.Lewy tarafından Parkinson hastalarının beyin sapında, SN'nin nöromelanin içeren nöronlarının sitoplazmasında yer alan küre biçiminde inklüzyonlar olarak tanımlanmıştır (29).

Çoğu zaman lokus seruleus, Meynert'in bazal çekirdeği, vagusun dorsal motor çekirdeği, hipotalamus ve başka bazı eğilimli bölgelerde de LC vardır. Tipik klinik özelliklerle birlikte bu patolojik bulguların gözlemlendiği hastalarda tanı nettir. Bununla birlikte, bazen nöropatolojik bulgular bu denli açık değildir ve karışıklığa neden olmaktadır. Bazı hastalarda tipik klinik özellikler ve SN'de nöron kaybı olmasına karşın, LC bulunmazken, bazı hastalarda nöronal dejenerasyon, hatta klinik anormallikler bulunmaksızın LC bulunur.

Ayrıca ilerleyen yaşla birlikte asemptomatik bireylerin beyinlerinde LC bulunma insidansı artmaktadır (34,35). Lewy cisimciği, Alzheimer hastalığı, motor nöron hastalığı, subakut sklerozan panensefalit, ataksik telenjiyektazi, kortikobazal gangliyonik dejenerasyon ve Hallervorden-Spatz hastalığı olan bireylerin %10-40'ında görülmektedir (35,36). İdiyopatik Parkinson Hastalığı tanısı için herkes tarafından kabul edilen histopatolojik ölçütler bulunmamaktadır. Tablo 3'de sunulan ölçütler, yayınlanmış klinik-patolojik serilerde kullanılan tipik ölçütlere uygundur (37).

Tablo 3. İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın Histopatolojik Doğrulaması için Önerilen Ölçütler

1. Substansiya nigra da önemli boyutlarda sinir hücresi kaybı ve buna eşlik eden gliozis
2. Substansiya nigra ya da lokus seruleusta en az bir Lewy Cisimciği

3. Parkinsonizme yol açan diğer hastalıklara ilişkin patolojik bulgu olmaması (Örn; PSP, MSA, kortikobazal gangliyonik dejenerasyon vb.)

Son zamanlarda yapılan çalışmalar Parkinson Hastalığı'na ait ilk patolojik değişikliklerin olfaktor bulbus ve beyinsapı yapılarından başladığını, daha sonra SNC'ya yayıldığını ve hastalığın ileri evrelerinde ise kortikal yapılara ulaştığını göstermiştir (30,31).

Bu çalışmalara göre yapılan İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın patolojik evrelemesinde, presemptomatik evrede (Evre 1-2) inklüzyon cisimcik patolojisi medulla oblongata/pontin tegmentum ve olfaktor bulbus/ön olfaktor nukleusta sınırlıdır. Evre 3-4'te substantia nigra ile diğer ön ve orta beyin çekirdekleri de önce hafif daha sonra ciddi şekilde patolojik değişikliğe uğrarlar. Evre 3-4'te İPH'nın klinik fazı ortaya çıkar. Evre 5-6'da neokorteks de etkilenir ve hastalık tüm klinik boyutlarını gösterir (30,31).

Substantia nigra (SN) bulunan dopaminerjik (DA) nöronların ilerleyici bir şekilde dejenerasyonu sonucunda striatumdaki (putamen ve kaudat çekirdekler) DA seviyeleri azalır.

İdiyopatik Parkinson Hastalığı beyinde tanımlanmış nigrostriatal yolakta oluşan nöronal hasar ile doğrudan ilişkilidir. Bu yolak SNC'daki nöronların aksonlarından kaynak alır, diensefalonda median ön beyin içine girer ve korpus striatumda sonlanır. Yolaktaki nöronlarda oluşan dejenerasyona bağlı olarak yeterince dopamin üretilmemesi ve dopaminerjik etkinliğin azalması hastalığın başlıca nedenidir (32,33).

2.5. İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın Nöroanatomik Mekanizmaları

Bazal gangliyonlar (BG), büyük bir çekirdek grubudur ve serebral hemisferin ventromedialinde yerleşmiştir. Ana parçalarını kaudat nukleus, putamen ve globus pallidus (eksternus ve internus) oluşturur. Diğer iki subkortikal çekirdek, subtalamik nukleus ve SN (pars kompakta ve pars retikülata), bazal gangliyonların spesifik kısımlarından olmadıkları halde, bu sistemle fonksiyonel olarak ilgilidirler (38).

Ana görevi kontrol, ince ayar ve modülasyon olduğu düşünölen BG'lar bu işlevi yerine getirebilmek için kontrol edeceği ve ince ayarını yapacağı bölgelerden bilgi almak (afferent uyarılar) ve o bölgelere bilgi vermek (efferent uyarılar) durumundadır. Afferent girdilerin önemli bir kısmı frontal korteksten (motor korteks, premotor alan, suplamenter motor alan, singulat korteks, dorso-lateral ve orbito-lateral frontal korteks) bir kısmı da parietal korteksten gelir. Bu afferent sinyallerin BG'lara giriş yaptığı tek kapı, striatum'dur (putamen, nukleus kaudatus ve ventral striatum). İşlem gören bilgilerin BG'lardan çıkış kapıları globus pallidus internus (GPi) ve substansiya nigra pars retikülata (SNr)'dır.

Efferent sinyallerin çok büyük bir kısmı ise BG'lardan talamusa, küçük bir kısmı ise beyin sapındaki pedinkülopontin nukleusa giderler.

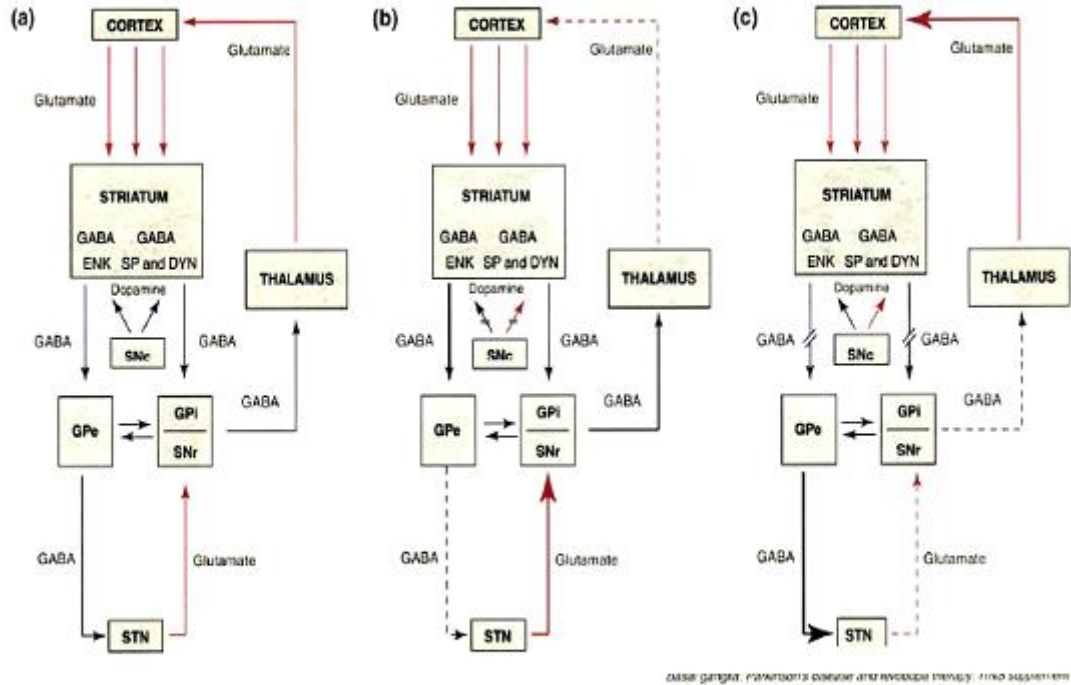
Serebral korteks ve bazal gangliyonlar arasında biri direkt diğeri indirekt olmak üzere iki yol vardır. Direkt yol korteksin aktivitesini artırırken, indirekt yol inhibe eder. Direkt yolda korteksten putamene giren sinyaller BG içindeki diğeri yollara uğramadan doğrudan çıkış kapısına yani Gpi ve SNr'ya yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. İndirekt yolda ise korteksten putamene giren sinyaller globus pallidus eksternus (GPe), subtalamik nukleus (STN) ara istasyonlarından geçtikten sonra çıkış kapısına, yani Gpi/SNr'ye yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler.

Direkt yol gabaerjiktir (inhibitör) ve nöropeptid olarak tachykinin (Substans P/dinorfin) içerir. Hücre gövdelerinde esas olarak D1 reseptörü vardır. SN ve globus pallidus'un internal segmentini innerve eder. İndirekt yolda gabaerjiktir, nöropeptid olarak enkefalinleri içerir. Hücre gövdelerinde D2 reseptörlerini bulundurur. Globus pallidusun eksternal segmentini innerve eder. Dopamin D1 tipindeki reseptörlere bağlandığında uyarıcı, D2 tipindeki reseptörlere bağlandığında ise inhibe edici etki yapar. Sonuç olarak dopamin, direkt yolu uyarıp indirekt yolu baskılayarak talamokortikal çıkış sinyallerini her iki yolda artırır ve korteks aktive olur. Normalde bu iki yol dengededir. Ancak İPH'da dopamin azalması sonucunda bu denge indirekt yolun lehine bozulur.

Sonuçta talamus üzerine indirekt yolun artmış etkisi ortaya çıkar. Bazal gangliyonlardan talamusa çıkışın artması sonucunda kortikal aktivasyonda azalma olur (Grafik 1). Yeni araştırmalar daha komplike yolların ve bazal

gangliyon yapılarının etkileşim halinde olduğunu, normal beyinde bazal gangliyonlardaki bilgi akışının bağımsız ve paralel döngülerle olurken İPH'da ise bu döngülerin kırıldığı, aktif ve senkronize hale geldiği bildirilmiştir(39,40)

GRAFİK 1: Parkinson hastalığının nöroanatomik mekanizmaları



Grafik 1: a) Bazal gangliyonların normal işleyiş mekanizmaları, b) SNc'deki dopaminerjik çıkışların kesintiye uğraması, c) Striatal GABAerjik nöronların hasarı

2.6. İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda Etiyoloji

Beyin hücreleri rejenere olamadıklarından ve sıklıkla büyük miktarda enerjiye ihtiyaç duyduklarından zarar verici ajanlara karşı çok hassastırlar. Tüm insanlarda yaşamları boyunca dopaminerjik nöronlar yavaş bir şekilde azalma gösterir (41). Dopaminerjik nöronların %60-65'nin kaybı sonucu striatal dopamin seviyesinin %80-85 oranında azalmasıyla İPH'nın klinik belirtileri ortaya çıkar (42). 80 yaşın üzerinde %1-2 oranında İPH saptanır (43). Bu hücrelerin ölüm oranı ve hızının bazı insanlarda artmış olmasının nedeni; genetik faktörler, viral epidemiler ve çevresel toksinlerdir. Genetik faktörler sıklıkla genç hastalarda saptanır. İki gen defekti hastalığın ortaya çıkışıyla ilintili bulunmuştur; alfa sinonüklein ve parkin (42).

Bununla beraber IPH sıklıkla ailesel değil sporadiktir. Diğer genetik faktörler mitokondrial DNA defektleridir ki bunlar enerji üretiminde ve maternal geçişde bozulmalardır. Mitokondrial hasarlanma kişinin yaşamı boyunca birikir ve enerji eksikliğine yol açarak nöron ölümüne neden olur (41,43) .

Genetik ve biyokimyasal veriler ışığında genetik ve/veya çevresel nedenlerle hasara uğrayan ubiquitin-proteozom sisteminin IPH'nın patogenezinin sorumlu ana mekanizma olduğu düşünülmektedir (44). Ubikülin/proteozom sistemi hücredeki protein yıkımı faaliyetinin önemli bir kısmından sorumludur. Bu sistemin herhangi bir şekilde sekteye uğraması hücrede stres yaratmakta, bu da bir takım patolojik olayları tetiklemektedir (42).

Genetik Faktörler: Parkinson hastalarının %15'inde, en az bir birinci derece akrabada IPH vardır. İki çalışmada monozygotik ikizlerde %8, dizigotik ikizlerde %5 oranında IPH görüldüğü bildirilmiştir. Genetik geçişli Parkinson hastalığı (GGIPH), otozomal dominant (ODIPH) ve otozomal resesif (ORIPH) olmak üzere iki gruba ayrılır. ODIPH geç-başlangıçlıdır (ortalama 52 yaş), ORIPH'da ise başlangıç yaşı 45'ten düşüktür. Bu gruba dâhil edilen Juvenil PH'nın başlangıç yaşı ise 21'in altındadır. Bugüne kadar genom üzerinde genetik geçişli IPH'ya neden olan 11 lokus tanımlanmıştır, bunlardan halen altı tanesinde sorumlu gen bulunabilmiştir (45,46) (Tablo-4).

Tablo 4. GGIPH'da şimdiye kadar bulunmuş lokuslar ve bu lokuslarda tanımlanmış genler ile kalıtım şekilleri (OD: Otozomal dominant, OR: Otozomal resesif).

Lokus	Kromozomal Bölgesel	Kalıtım Şekli	Gen
PARK1	4q21-q23	OD	α -sinüklein
PARK2	6q25.2-q27	OR	Parkin
PARK3	2p13	OD	?
PARK4	4p15	OD	α -sinüklein
PARK5	4p14	OD	UCH-L1
PARK6	1p35-p36	OR	PINK-1
PARK7	1p36	OR	DJ-1
PARK8	12p11.2-q13.1	OD	LRRK2
PARK9	1p36	OR	?
PARK10	10p32	?	?
PARK11	2q36-q37	OD	?

Olgulardan ODIPH olanların incelenmesiyle tanımlanan bu lokus ve gen, genetik geçişli IPH'da bulunan ilk gendir. Bu gen üzerindeki üç nokta mutasyonu ODIPH olan olguların bir kısmından sorumludur: Üç nokta mutasyonunun yanısıra α -sinüklein geninin duplikasyon ve triplikasyonu (PARK 4) sonucu ortaya çıkan patolojiler de tanımlanmıştır. Otozomal dominant geçiş gösteren bu patolojiler eğer duplikasyon ise, IPH şeklinde ortaya çıkmakta, triplikasyon ise klasik IPH semptomlarına bazı atipik durumlar (demans ve halüsinasyonlar gibi) eşlik etmekte ve başlangıç yaşı daha erken olup, hastalık daha hızlı ilerlemektedir. Bu bulgular gen dozajı fenomeninin patolojik etkilerini gündeme getirmektedir (47,48).

Alfa-sinüklein geni 140 amino asit içerir ve presinaptik bir proteini kodlar. Beyinde yaygın olarak ifade edilen α -sinüklein proteininin hücre içinde yaptığı görev tam olarak bilinmemekle birlikte, nörotransmitter taşıyan veziküllerin aksonlar boyunca iletilmesinde rol oynadığı sanılmaktadır (49). Proteinin serbest halde belirgin bir konformasyonu olmadığı, veziküllere bağlı durumdayken ise α -heliks yapısı kazandığı bilinmektedir. Alfa-sinüklein proteininin hücre zarına bağlanarak fosfolipaz D aktivitesini modüle ettiği ve bu yolla sinaptik veziküllerin salınımını düzenlediği düşünülmektedir. Söz konusu gende bulunan mutasyonların proteinin veziküllere bağlanma kapasitesini azalttığı gösterilmiştir (45).

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın etyolojisi ve hücre kaybına neden olan patofizyolojik olaylar tam olarak bilinmemektedir. Son zamanlarda yapılan birçok klinik araştırmalar göstermiştir ki, IPH'da çevresel faktörlerin yanı sıra kalıtsal özelliklerin de önemli bir rolü vardır (50).

PARK2 (Parkin):

Parkin geni yaklaşık 500 kilobazlık (kb) bir bölgeyi kaplayan 12 kodlayıcı ekzonu bulunan bir gendir. Parkine bağlı PH olgularındaki en belirgin özellik, olguların çok büyük kısmında PH'nın nöropatolojik olarak ayırıcı özelliği olan LC'lerinin yokluğudur.

Parkine bağlı PH'nın otozomal resesif geçiş göstermesi parkin mutasyonlarının "işlev kaybı" yarattığını dūřündürmūř, gerçekten de bir aleli sağlam olan kişilerin PH olmadıkları, ancak taşıyıcı statüsünde oldukları gösterilmiştir. Bu bilgiler ve deneylerden elde edilen sonuçlar işığında, parkindeki işlev kaybının nöronları sitotoksik etkilere karşı savunmasız hale getirdiği gözlenmiştir.

Parkin'in E3 ligaz aktivitesinin kaybı substrat proteinlerin ubikütin ile işaretlenememesine ve dolayısıyla da proteozom tarafından tanınıp yıkılamamasına yol açmaktadır. Yıkılamayan proteinler hücrede birikmekte ve toksisiteye neden olmaktadır. Parkin'in bilinen en önemli iki substratı α -sinüklein ve siklin-E proteinleridir. Siklin-E ise nöronların yaşamasında (survival) kilit öneme sahip bir proteindir. Bu proteinin yıkılamaması hücreyi apoptoza götürmektedir. Bu bulguyu destekler nitelikte, parkine bağlı PH olgularının mezensefalonlarında siklin-E artmış olarak bulunmuştur.

Vücutta ve beyinde yaygın olarak ifade edilen parkin geninin mutasyonlarının neden özellikle dopaminerjik hücreleri etkilediği henüz tam olarak yanıtlanamamış bir sorudur (45).

Yař: İdiyopatik Parkinson Hastalığında klinik belirtilerin ortaya çıkması için, striatumdaki dopamin düzeyinin %60-70'den fazla azalma göstermesi gerektiği saptanmıştır (51). SNr'daki pigmentli nöronların toplam sayısının, yařa göre eşlendirilmiş kontrollerdekisinin %31'ine dūřtüęü bulunmuştur (52). 40 yaşından önce, İPH ender olmasına rağmen 50 yaştan sonra insidanda giderek artma görülür ve 85 yaştan sonra da artma devam eder (53). 40 yaşın altında başlayan olgular "Erken Başlangıçlı İPH", 20 yaşından önce başlayan olgular "Jüvenil Parkinson Hastalığı" olarak tanımlanır. Jüvenil parkinsonizmde farklı bir nigral dejenerasyon örüntüsü vardır ve genellikle kalıtsaldır (54). İlerleyen yaşla İPH'nın artan prevalansı arasında görülen korelasyonun nedenleri arasında ilerleyen yaşla birlikte nöronların hem zararlı etkenlere duyarlılığının artması hem de çevresel risk faktörlerine ve toksik etkilere maruz kalma süresinin uzaması sayılabilir. (53)

Cinsiyet: İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın prevalansının bir çok çalışmada erkek ve kadınlar arasında önemli bir farklılık göstermediği görülmüştür. Ancak aynı yaş grubundaki kadın ve erkeklerde yapılan çalışmalarda, erkeklerde IPH için orta derecede (1,2-1,5 kat) artmış risk gösterilmiştir (13,55).

Travma: Bazı epidemiyolojik çalışmalar kafa travması ile IPH gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermekle beraber diğer araştırmacılar belirgin bir artış olmadığını belirtmişlerdir (56,57).

Çevresel Risk Faktörleri: Genç narkotik bağımlılarında, MPTP içeren sentetik eroinin intravenöz enjeksiyonu ile ortaya çıkan toksik parkinsonizm olguları, bazı durumlarda eksojen ajanlara maruz kalmanın, IPH'ya yol açabileceğini düşündürmüştür. MPTP'ye bağlı parkinsonizmin özelliği, daha yaygın santral sinir sistemi harabiyeti yapması beklenirken, tamamen IPH'nın anatomik ve klinik özelliklerini göstermesidir (58). Parkinsonizme neden olabilen diğer eksojen nörotoksinler, eser elementler, ağır metaller özellikle alüminyum ve manganez, siyanid, vernik incelticileri, organik solventler, karbonmonoksit, karbondisülfid, hidrojen sülfid ve nitrik oksittir.

Hastalığa neden olabilecek çevresel faktörleri; kırsal alanda yaşama, kuyu suyu içme, tarım böceklerinin ilaçlanması, betakarbolinler ve tetrahidroizokuinolinler gibi toksinler olarak sıralanabilir (13).

2.7 İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda Motor Olmayan Belirtilerin Özellikleri

2.7.1. Motor Olmayan Belirtilerin Patogenezi

Motor olmayan belirtiler, IPH patolojisinin dopaminerjik nigrostriyatal sistem dışındaki sinir sistemi yapılarını tutmasıyla ilişkili olarak gelişir (3,59). Bu yapılar vagusun dorsal motor çekirdeği, lokus seruleus, beyin sapı rafe çekirdekleri, Meynert'in bazal çekirdeği, bulbus olfaktoryus, hipotalamus, limbik korteks, neokorteksin motor kontrolle doğrudan ilişkili olmayan bölümleri, omuriliğin intermediyolateral kolonu, substansiya innominata, sempatik

gangliyonlar, kardiyak sempatik eferentler ve bağırsak miyenterik pleksusunu içermektedir (2,3).

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda bu patolojik süreç alt beyin sapı yapılarından başlamakta ve sırası ile anterior olfaktör çekirdekler, hipotalamus ve talamusun limbik sistemle ilişkili bölümleri, limbik sistem ve neokortikal tutulum izlemekte ve bu patolojik gidiş Braak evrelemesi ile derecelendirilmektedir. Bazı MOB'lerin motor belirtilerden yıllar önce gelişebilmesi (RDB, koku alma bozukluğu) Braak evrelemesi ile açıklanabilir (60,61,62).

REM uykusu davranış bozukluğunda, Braak evre 2'ye uyan, muhtemelen pons, özellikle de lokus sereleus kompleksi, retiküler ve pedinkülopontin çekirdeklerde harabiyet görüldüğü bildirilmiştir (62). Parkinson hastalarında motor belirtilerinden önce ortaya çıkan olfaktör işlev bozukluğu bir MOB'dir. Olfaktör sistemde α -sinüklein patolojisi ile birlikte LC'nin oluşması ve kortikomedial amigdalaadaki nöron kaybının bir sonucu olarak gelişmektedir (3,61). Huisman ve ark. , olfaktör bulbusunda dopamin nöronlarındaki nispi artışın aşırı inhibitör dopaminerjik sinaptik aktiviteye ve böylece olfaktör işlemede yetersizliğe yol açtığını öne sürmektedir (63).

Parkinson hastalarında ağrının ortaya çıkmasında dorsal horn sinapslarına inen inhibitör dopaminerjik ve noradrenerjik nöron kaybının yanı sıra santral ağrı işleme merkezlerin (singulat girus, insular korteks, amigdala ve hipotalamus) bozukluğunun da sorumlu olduğu bildirilmiştir (3).

Medullar vagal sistem tutulumu ve postgangliyonik kardiyak sempatik denervasyonun (Lewy cisimcikleri ile ilişki içinde) ortostatik hipotansiyon gibi otonomik yetmezliğin gelişmesinde önemli mekanizmalar olduğu bildirilmektedir (59,64,65).

Ortostatik hipotansiyonu olan olgularda metaiyodobenzilguanidin (MIBG) ile postgangliyonik işaretleme çalışmaları bu noradrenalin analogunun kardiyak alınımında azalmayı göstermektedir (65). Diğer yandan Lewy cisimciklerinin neokortikal ve limbik yapılara yayılımı ile periferik otonomik sinir sistemi tutulumu arasında bir ilişkinin olabileceği öne sürülmektedir (3). Ayrıca kolinerjik, monoaminerjik ve serotonerjik çekirdeklerin harabiyetinin, santral

otonomik ađ içindeki modölatör etkilerin bozulmasına yol açtığı düşünölmektedir (66).

Braak ve ark. , vagusun distal motor terminallerinin yer aldığı midenin enterik pleksusunda Lewy patolojisini göstermişlerdir (67). Bir premotor belirti olan kabızlığın gelişmesinin de periferik otonomik sinir sistemindeki Lewy cisimcikleri ve miyenterik pleksustaki kolonik sempatik denervasyon ile ilişkilili olduğu görölmektedir.

Bazı yayınlara göre salivasyon disregulasyonu sekretuar parasempatik ganglionların özefagusdaki miyenterik pleksusun LB tarafından tutulmasına bağlı olabilir (68).

Depresyon gelişimi dopaminerjik mezokortikolimbik projeksiyon kaybı (ventral tegmental alan ve takiben orbitofrontal dopaminerjik hücre kaybı) ve mezokortikal monoaminerjik multipl transmitter eksiklikleri (rafe çekirdeğindeki serotonerjik hücre kaybı) ile ilişkilili olabilir (69,70).

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda hastaların yaklaşık yarısında Alzheimer tipi demans patolojisinin eşlik ettiği bildirilmiştir (2). Demanslı Parkinson hastalarında demansı olmayanlara göre daha fazla olmak üzere mezokortikal, mezolimbik yollarda dejenerasyona bağlı dopamin yokluğu, yine nöron kaybına bağlı olmak üzere lokus seruleusta noradrenalin yetersizliği, ventral tegmental alanda dopamin eksikliği üzerinde durulmuştur (109). Uyku anormalliklerinin ise bir çalışmada hipokretin (oreksin) nöronlarının %50 kaybı ile ilişkilili olduğu öne sürölmüştür (71).

2.7.2. Motor Olmayan Belirtilerin Klinik Özellikleri

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda motor semptomların dışında depresyon, demans, anksiyete, psikoz, uyku bozuklukları, otonomik disfonksiyon (semptomatik ortostatik hipotansiyon, impotans, miksiyon-defekasyon problemleri) yaygındır ve bu MOB'ler motor semptomların öncesinde de gelişebilir (72). Örneğin REM uykusu davranış bozukluğu (rüyada konuşma, bağırma, atma, sıçrama, çırpınma şeklinde hareketler), anosmi ve

konstipasyon hastaların çoğunda motor semptomlar gelişmeden önce görülür (3,59).

Uygun zihinsel testlerle bakıldığında hastaların bir çoğunda hafiften ağıra kadar uzanan zihinsel işlev bozuklukları saptanır. Özellikle yaşlı hastalarda ve hastalığın ilerleyen yıllarında hastaların bir kısmında Parkinson Hastalığı demansı gelişebilir, bu oran hastalığın 15-20. yıllarında %50-80 gibi çok yüksek rakamlara ulaşabilir (3,59).

Terleme, salivasyon ve derinin yağlanması artabilir, hastalığın başlangıcında omuz, sırt, ekstremitelerdeki ağrıları olabilir. Omuz ağrısı başlangıç bulgusu olarak oldukça sıktır, bu tip hastaların teşhisi ağrıya odaklanıldığı için gecikebilir. Otonomik işlev bozuklukları hem erken evrede (konstipasyon) hem de motor belirtilerden sonra (ortostatik hipotansiyon, idrar yapma kusurları gibi diğer belirtiler) tabloya eşlik etmektedir (Tablo-5) (3,59).

İlave olarak motor belirtilerin kendileri veya tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri olarak da MOB'ler gelişebilmektedir. En iyi bilinenleri ortostatik hipotansiyon ve psikotik tablolardır. Bu durum sıklıkla dopaminerjik ilaç dozuyla da ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. Yine L-Dopa'ya bağlı motor dalgalanmalar da (kapalı dönemde ortaya çıkan) ağrı belirtisinin oluşmasında rol alabilmektedir. Dopaminerjik ilaçların, özellikle dopamin agonistlerinin gün içi aşırı uyku hâline (GIAU) yol açabileceği bildirilmiştir (73).

Uykusuzluğun motor belirtiler ve diğer MOB ile yaygın ilişkisi vardır. Örneğin uyku bölünmesi motor anormallikler (tremor, nokturnal akinezi, kapalı dönem distonisi), huzursuz bacak sendromu (HBS), uykuda periyodik uzuv hareketleri ve gece sık idrar yapma ile de ilişkili olabilmektedir (1,74).

Eşlik eden depresyon, varsanı gibi psikolojik durumlar hastaların uykuya dalmasında zorluğa veya gece huzursuzluğuna yol açabilir (74). Yavaş dalga uykusunun azalması ve REM uykusunun hafiflemesi de Parkinson hastalarında uyku bozukluğunun gelişmesine katkıda bulunabilir.

Tablo 5. Parkinson Hastalığında Motor Olmayan Belirtiler

<p><u>Duyusal belirtiler*</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Olfaktör işlev bozukluğu- Hissizlik (duyu kaybı)- Gerilme hissi- Yanma-üşüme- Karıncalanma (parestezi)- Ağrı<ul style="list-style-type: none">• Oral ağrı• Genital ağrı• Ekstremitte ağrısı-Anormal duyular (tanımlanamayan) <p><u>Otonom işlev bozukluğu</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Ortostatik hipotansiyon**- Bradikardi- Aritmi- Kabızlık*- Fekal inkontinans- İdrar yapma kusurları**- Cinsel işlev bozuklukları**- Terlemede artma- Ciltte yağlanma artışı- Sıcak veya soğuk intoleransı <p><u>Zihinsel işlev bozukluğu**</u></p> <ul style="list-style-type: none">-Bilişsel işlev bozukluğu- Demans-Davranış bozukluğu	<p><u>Uyku bozuklukları*</u></p> <ul style="list-style-type: none">-Uyku bölünmesi-Uykusuzluk-REM dönemi uykusu davranış bozukluğu (RDB)-Huzursuz bacak sendromu-Uykuda periyodik uzuv hareketleri-Gün içi aşırı uykululuk-Değişmiş uyku-uyanıklık döngüsü <p><u>Psikiyatrik bozukluklar*</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Duygu durum bozuklukları- Depresyon-Anksiyete (obsesif-kompulsif bozukluk sık)- Apati- Kişilik değişikliği- Korkaklık,kendine güvenememe, kararsızlık- Kompleks davranış bozukluğu- Amaçsızca tekrarlanan uğraşlar- Dopamin disregülasyon sendromu- Psikoz <p><u>Diğer</u></p> <ul style="list-style-type: none">-Kilo kaybı-Yorgunluk veya çabuk yorulma (%50).
--	---

(*): Hastalığın erken evresinde veya motor belirtilerden önce görülür

(**): Hastalığın ilerleyen evrelerinde görülür

Duyusal Belirtiler

Duyusal belirtiler hastaların %40-50'sinde görülmektedir (3). Ağrı ve anosmi yaygın olmakla birlikte periferik nöropati ile ilişkili olmayan küntlük hissi, yanma, elektriklenme gibi duyuşsal yakınmalar sıktır ve hastalığın herhangi bir evresinde, tedaviden ve motor belirtilerin şiddetinden bağımsız gelişebilir. Duyusal belirtiler sıklıkla hastalığın motor belirtilerinin ortaya çıkmasından önce belirirlerse de genel olarak IPH ile ilişkisi geç anlaşılmaktadır. Bu nedenle duyuşsal belirtileri olan çoğu hasta nörologlardan önce diğler uzman doktorlar, örneğın ağırı belirtisi için ortopedi veya fizik tedavi uzmanları, tarafından tedavi edilir.

Olfaktör İşlev Bozukluğu: Olfaktör işlev bozukluğu belirtilerinin sıklıkla motor belirtilerden önce görüldüğü ve tüm Parkinson hastalarının %90'ını etkilediğı bildirilmiştir (3). Bu nedenle olfaktör işlev bozukluğunun tarama testi olarak kullanılması önerilmektedir (1,3) Bununla birlikte bir çalışmada Parkin gen mutasyonu ile ilişkili erken başlangıçlı Parkinson hastalarında olfaktör işlev test puanlarının normalden farklı olmadığı ve böylece olfaktör işlev bozukluğu olmamasının Parkin gen mutasyonu olan grubun bir özelliğı olduğu öne sürülmüştür (75).

Ağırı: İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda ağırının, hastaların %40'ını (76), bazı serilerde ise % 70, hatta daha fazlasını etkileyebildiğı (77) ifade edilmesine rağmen klinik uygulamada sıklıkla önemsenmemektedir (78). İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın tanımında da genellikle ağırıdan bahsedilmez. Oysa hastaların önemli bir bölümü, şiddetli ve rahatsızlık verici ağırlardan yakınmaktadır. Birçoğu psikiyatrik ya da diğler uygun olmayan tedavilere yönlendirilmektedir (79) ve bazı hastalar için motor semptomlardan daha fazla kısıtlayıcılık oluşturmaktadır (77). Bazı hastalarda ekstremiteler veya omuz ağırları hastalığın motor belirtilerinin ortaya çıkmasından birkaç yıl önce başlayabilir.

Nadiren şiddetli hareketsizliğe bağlı hastalarda kompresyon nöropatileri de gelişebilir. Karakter olarak kramp benzeri (yaygın ve iyi lokalize edilemeyen, aralıklı) olabildiği gibi nevraljik ya da yanma, acıma, üşüme ve sızlama (nöropatik form) şeklinde de karşımıza çıkabilir (70,82). Omuz ve uzuv ağrısı ilk olarak ve daha ciddi etkilenmiş motor belirtilerin olduğu tarafta belirgin olma eğilimindedir. Starkstein ve ark. majör depresyonlu İPH hastalarında ağrının daha şiddetli olduğunu bildirmiştir (83).

Uluslararası Parkinson Hastalığı Cemiyeti İPH'da ağrı sendromlarının genellikle aşağıdaki 5 nedenden ileri geldiğini öne sürmektedir:

- 1) Kötü postüre, fiziksel yıpranma ya da anormal mekanik fonksiyonlara bağlı olan muskuloskeletal ağrı
- 2) Sinir ya da kök ağrısı: Sıklıkla boyun ya da sırt artritine bağlıdır.
- 3) Distoniye bağlı ağrı
- 4) Aşırı huzursuzluğa (akatzizi) bağlı rahatsızlık
- 5) Beyinden kaynaklanan, "primer" ya da "santral" ağrı olarak bilinen ve ender görülen bir ağrı sendromu.

Otonom İşlev Bozukluğu

Parkinson hastalarının yarısından fazlasında otonom yetmezliğe rastlanmaktadır (74). Bir çalışmada hastaların %47'sinde otonom işlev bozukluğu olduğu bildirilmiştir (84).

Ortostatik Hipotansiyon: Ortostatik hipotansiyon, sıklıkla Parkinson hastalığının geç döneminde ortaya çıkar ve olguların %30-47'sinde semptomatiktir (3,84). Ortostatik hipotansiyonda pozisyonla ilişkili olarak baş dönmesi, yorgunluk ve fenalık hissi ortaya çıkabilir (59).

Konstipasyon: Gastrointestinal semptomlar, özellikle de konstipasyon İPH'nda sık rastlanan bir özelliktir. Hastaların %80'inden fazlasında gastrointestinal geçiş zamanı uzar. Sıklıkla tanıdan hatta hastalığın motor belirtilerinden önce gelişmektedir. Kabızlık ileri yaşlarda zaten sık ve yaygın olduğundan, ayrıca yavaş yavaş geliştiğinden hastalar bu durumu normalmiş

gibi kabul ederler. Uzamış geçiş zamanı bağırsak boşluğunda toksik maddelerin oluşumuna ve emilimine neden olmakta, bu maddeler de sonra IPH'a yol açmaktadır (85,86). Antiparkinsonien ilaçlar da özellikle amantadin ve antimuskarinikler kabızlığı şiddetlendirebilirler (87).

Kronik konstipasyon (kronik fonksiyonel kabızlık) eskiden beri farklı araştırıcılar tarafından çok çeşitli şekillerde tarif edilmiştir. Her şeyden önce kabızlık bir hastalık değil, kişiden kişiye değişen ve farklı şekillerde yorumlanan subjektif bir semptomdur. Evvelden beri günde üç ile üç günde bir arasında değişen dışkılama (defekasyon) sayısı normal kabul edilmektedir. Genel olarak haftada iki veya daha az sayıda dışkılama alışkanlığı kabızlık olarak tarif edilmekle birlikte, yalnız başına sayı yeterli bir kriter değildir. Dışkılama sayısı ve miktarı bireyler arasında ve çeşitli toplumlarda çok fazla değişiklikler göstermektedir. Kabız olduğunu ifade eden, dışkılama sırasında ıkınan, yani fazla gayret gösteren, kendini aşırı zorlayan ve sonunda sıkıntılı ve huzursuz bir sekilde, kk topak veya ufak kurşun taneleri şeklinde katı/sert ve az miktarda dışkı çıkaran ve gerçektende kabız olan birçok kişide dışkılama sayısı normal olabilir (88).

Son zamanlarda gastroenteroloji camiası tarafından geniş çapta kabul edilen Roma kriterlerine kadar IPH'da kabızlığı tanımlayacak geçerliliği yapılmış bir skala veya anket formu yoktu. Uluslar arası bir kurul, kronik fonksiyonel kabızlığın, "Roma II kriterleri" diye isimlendirilen, hastaların kolaylıkla anlayabileceği ve cevaplayabileceği, deneysel araştırmalarda ve klinik uygulamada kolaylık sağlayacağı dşnlen uygun bir tarifini önermiştir (88). Ancak Roma II kriterlerinin de henüz Parkinson hastaları üzerinde yapılmış bir geçerlilik çalışması yoktur (89). Son yıllarda "Roma II kriterleri" daha da geliştirilerek "Roma III kriterleri" oluşturuldu (88). Roma III kriterlerinde bir hastanın kabız olarak kabul edilebilmesi için şikayetlerinin hastaneye başvuruşundan altı ay önce başlamış olması ve üç ay süre ile ayda üç veya daha fazla gün bu şikayetlerinin bulunmasının gerekli olduğu kabul edildi (Tablo 6) (90).

Güncellenmiş Roma III kriterlerinin klinimetrik olarak geçerlilik kazanması için kabızlık çeken Parkinson hastalarında daha ileri araştırmalarla test edilmesi gerekmektedir.

Tablo 6. Fonksiyonel kabızlık–Roma III tanı kriterleri

1. Son 6 ayda en az 3 hafta aşağıdakilerin iki veya daha fazlasının bulunması:

- a) İkinma, fazla gayret gösterme (straining) (*)
 - b) Topak veya sert dışkılama (lumpy-hard stool) (*)
 - c) Tam boşalamama hissi (*)
 - d) Ano-rektal tıkanıklık hissinin oluşu (*)
 - e) El yardımı ile kolaylık sağlayarak dışkılama mecburiyetinde olunması (ör: pelvis tabanının desteklenerek parmağın kullanılması)
 - f) Haftada üçten daha az sayıda dışkılama
-

2. Laksatifleri kullanmadan nadiren yumuşak dışkılama yapılması ve
3. Kabızlığın hakim olduğu İrritabl barsak sendromu için (IBS-C) aranılan kriterlerin yetersiz olması şartları bulunmalıdır.

(*): Dışkılamaların en az dörtte biri veya daha fazlasında

Gastroparezi: Parkinson hastalığının ileri evre sorunlarından biri olan gastroparezi, hastalığın tedavisiyle ilişkili ya da ilişkisiz olarak gelişebilir (91). Gastrik boşalmanın gecikmesi ile hastalar, bulantı ve şişkinlik hissinden yakınırırlar. Bu durum levodopanın dolaşıma geçmesini geciktirerek “gecikmiş açılma” yanıtına neden olabilir.

Disfaji: Hastalığın ilerlemiş aşamalarında daha sık ortaya çıkmaktadır, aspirasyona neden olabileceğinden önemlidir. Parkinson hastaların yarısından fazlasının tanımladığı yutma güçlüğü bukkal ve lingual kaslarda tremor, bradikinezi ve rijidite ile ilişkili olabilir (91). Ayrıca farengeal ve özefageal kasların ve özofageal sfinkterin etkilenmesi de yutma güçlüğüne nedeni

olabilir. Bu yakınmalar sıklıkla “off” döneminde olur (91). Hastalığın bir parçası olarak ortaya çıkabileceği gibi dopaminerjik tedavinin yan etkisi de olabilir.

Siyalore: Siyalore, IPH’da çiğneme kaslarının rigidite ve bradikinezisine bağlı olarak gelişir. Bunun yanı sıra başın fleksor postürü de tükürüğün yutulmasını zorlaştırır. Parkinson hastalarında hipersekresyondan ziyade yutma güçlüğü ve postur bozukluğu siyalorenin gelişmesine neden olur. Özellikle ağır vakalarda istemsiz olarak ağız kenarından damlar ve bu durum hastaların sosyal izolasyonunun ve toplumdaki sıklıganlıklarının belki de en önemli nedenidir (92). İdiyopatik Parkinson Hastalığı’nın yanı sıra atipik parkinsonien sendromlar, Amyotrofik Lateral Sklerosis (ALS), serebral palsi, pseudobulbar palsy ve inme gibi birçok nörolojik bozukluk siyaloreye neden olabilir (92,93).

Bazı araştırmacılar %78 kadar hastanın bu tecrübeyi yaşadığını tahmin ediyorlar(94,95). Tükürük salgısı aynı zamanda sindirim esnasında kayganlaştırıcı madde olarak rol oynar. Tükürüğün yutulmasındaki azalma disfajiye de katkıda bulunabilir ve %75 hastada disfaji mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Aynı zamanda tükürüğün ağız kenarında göllenmesi boğulma ve aspirasyon pnömonisine yol açabilir (96,97).

Üriner Sistemin Otonomik Bozuklukları: Hastaların %71’inde üriner sistem bozuklukları ortaya çıkmaktadır (98). İdrar yapma kusurları oluş mekanizmasına göre sık idrara çıkma/yetişememe, idrar retansiyonu ve stres inkontinans şeklinde sınıflandırılabilir.

Sık idrara çıkma ve yetişememe şeklinde inkontinans (urge inkontinans) hiperaktif mesane (detrusor hiperrefleksi) sonucu olarak ortaya çıkar. İdrar retansiyonu ve hipoaktif mesane (detrusor hipoaktivitesi) ise paradoksal olarak üretral sfinkter ve detrusor kasın birlikte kasılması ile ilişkilidir (3,99).

Stres inkontinans ise sfinkter işlev kaybını gösterir (100). Taşma inkontinansı IPH’nin ileri evresinin bir belirtisidir (3). Parkinson hastalarında nokturi %62 oranında bildirilmiştir. Her ne kadar üriner sistem otonomik bozuklukları IPH’nin sık görülen belirtilerinden ise de erkek hastada prostat hastalığı dışlanmalıdır.

Cinsel İşlevlerde Bozukluk: Cinsel İşlev Bozukluğu, hem cinsel isteği hem de cinsel fonksiyonu azaltan ve cinsel aktivite sıklığında azalmayla sonuçlanan IPH'nin moral bozucu ve hastayı pasifleştirici etkilerindedir (101).

Cinsel işlev bozukluğu Parkinson hastalarında otonomik bozukluğun bir parçası olarak ortaya çıkabilirse de hastalığın motor sorunları ile de ilişkili olabilir (100). Ayrıca IPH'da depresyon için kullanılan antidepresanlar da bu sorunları başlatabilir. Genç Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı yapılan bir çalışmada cinsel yaşamından memnun olmayan hastalarda, memnun olanlara göre daha yüksek oranda depresyon saptanmıştır. Parkinson hastalarında hem kadın hem de erkeklerde cinsel problem gelişebilir. Bir çalışmada erkeklerin %81'i ve kadınların %43'ünün cinsel aktivitelerinde azalma olduğu rapor edilmiştir (102). Başka bir çalışmada yaş uyarlaması yapılmış sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında erkek hastaların %60'ında cinsel fonksiyon bozukluğu olduğu saptanmıştır (103). Bunun tersine, bazı hastalarda antiparkinsoniyen tedavinin bir yan etkisi olarak hiperseksüalite gelişebilmektedir (104). Dopaminerjik ilaçlarla ilişkili hiperseksüalite veya anormal cinsel davranış (dopamin disregülasyon sendromunun bir parçası olarak) bildirilmektedir (100).

Ciltte yağlanma ve terleme artışı: Ciltte yağlanma ciltteki yağ bezlerinin işlevinin artmasına bağlı olabilir ve kızarıklık, kaşıntı veya pullanmaya (seboreik dermatit) yol açabilir. Terleme artışı, ter bezlerinin kontrolünün zayıflaması ya da Parkinson tedavisinin yetersizliği sonucu olabilir. Terleme bir alanda ya da yaygın olabilir. Bir çalışma aşırı terlemenin hastalığın şiddeti ile arttığını ortaya koymaktadır (105).

Psikiyatrik Bozukluklar

Depresyon: Hastaların yaklaşık %40'ında depresyon görülebilmekle birlikte majör depresyona %4-70 oranında rastlanmaktadır (100). Parkinson hastalığındaki depresyon, daha hafif şiddette olup kendini suçlama, suçluluk ve başarısızlık hissi daha azdır. Bununla birlikte kendine güven kaybı, anksiyete ve

irritabilite belirgin olabilir (3,100). İlave olarak ilgi ve inisiyatif kaybı da eşlik edebilir (3).

Psikoz: Parkinson hastalığındaki psikozun, hastalığın tanısından 10 yıl sonraya kadar geciktiği ve erken ortaya çıkması durumunda yaygın Lewy cisimcikli demansı, Alzheimer hastalığı veya önceden olan bir psikiyatrik tanıyı gösterdiği bildirilmektedir (106).

Psikozlu Parkinson hastaları halüsinasyon (en sık görsel) ve delüzyonlardan (en sık paranoid-şüphecilik) yakınrlar. Psikoz, oryantasyon, kognisyon ve temel belleğin korunması ile IPH'nda yaygın olarak görülebilen deliryumdan (sıklıkla komorbid durumlar ve çoklu ilaçlarla ilişkili) ayrılır (106).

Dürtü Kontrol Bozuklukları Dopamin Disregülasyon Sendromu: Dopamin disregülasyon sendromu, dopaminin yüksek ve uygunsuz dozlarına maruz kalma sonucu görülür ve şiddetli diskinezi, sıklık ruhsal bozuklukları (hipomani veya manik psikoz) ve sosyal ve mesleksi iş görme bozukluğu şeklinde kendini gösterir (106). Dürtü kontrol bozukluğu hastalığın ilerlemesi ve antiparkinson ilaçların artması ile ortaya çıkan ve karşı konulması zor cinsel istek, para harcama veya kumar oynama isteği gibi bazı hoş olmayan-zarar verici davranışlar ve aşırı antiparkinson ilaçlar kullanma gibi değişik klinik tablolar yaratabilir.

Kognitif İşlev Bozukluğu

Parkinson hastalığı demansı (IPH-D): İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın sık görülen bir bulgusudur (%40). Normal popülasyona göre IPH'nda demans sıklığı altı kat artmıştır. Yazarlar her yıl hastaların yaklaşık %10'unun demans geliştirebileceğini öne sürmüşlerdir. Belirgin kognitif bozukluktan çok, hafif ve geçici düzeyde kognitif bozukluklara daha sık olarak rastlanmaktadır (107,108). Ancak IPH'nda demansa ilişkin kognitif fonksiyon bozuklukları çoğu kez ihmal edilmektedir.

İdiyopatik Parkinson hastalığının yaklaşık yarısında ortaya çıkabilen depresyonun psödodemans yaratabileceği bilinmektedir (109). Bunun yanısıra kullanılan tanı kriterlerindeki farklılıklar da önemlidir. Bu nedenle aslında IPH'da görülen kognitif fonksiyon bozukluklarının net olarak değerlendirilmesi de zorlaşmaktadır. Bir hastada gelişen demansın Parkinson hastalığına bağlı olduğunu ileri sürebilmek için bazı şartlar gereklidir. Hastada demans gelişmeden en az 12 ay önce parkinsonizm bulguları ortaya çıkmalıdır. Ayrıca, L-Dopa'ya iyi yanıt veren hastalık öyküsü ve subkortikal frontal tipte bir demans tablosunun oluşması gereklidir. Bu şekildeki bir demansta diseksekütif sendrom tabloya hakimdir. Çağrıştırılınca daha iyi hatırlama performansı görülür (110).

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda demans gelişiminde tek bir neden olduğunu söylemek yanlıştır. Bu konuda etiyojolojiye yönelik bilgi sağlamak amacıyla çok çeşitli çalışmalar yapılmış ve sonuçta gerçekten de demans oluşumunda birden çok faktörün rol oynadığı görüşüne varılmıştır.

Hastalarda demans gelişimini arttıran risk faktörleri; Hastalık süresinin uzun olması, hastalığın ileri yaşta başlaması, levodopaya erken dönemde yanıt kaybı olması ve ilaca bağlı psikişik yan etkilerin fazla olması, eğitim düzeyinin düşüklüğü, akinetik-rijid form olması, hastalığın erken döneminde depresyon gelişimi, hastanın ileri yaşı (<50 yaş: %0; ≥80 yaş: %69), RDB varlığı, şiddetli motor özürülük/ağır hastalık durumu (özellikle rijidite), simetrik tutulum, postüral dengesizlik ve yürüme bozukluğu, otonomik disfonksiyon, sigara kullanımı, temelde hafif bilişsel işlev bozukluğu ve GİAU(gün içi aşırı uykululuk) olmasını içermektedir (111).

Parkinson Hastalığı demansının klinik özellikleri:

- dikkat kaybı (gün içinde ve günden-güne dalgalanma gösterebilir)
- yürütücü işlev bozukluğu
- bellek bozukluğu
- görsel uzaysal işlev bozukluğu (erken ve belirgin olup algılama, oryante olma ve anlam verme-yapabilme bileşenlerini içerir)
- karmaşık cümleleri anlamada bozulma
- kelime bulma ve akıcılık da azalma

-eşlik eden davranış bozukluğu (apati kendiliğinden katılımlarda azalma-motivasyon azlığı, halüsinasyon, delüzyon ve depresyon) olarak özetlenebilir (3,112,113).

Bilgiye erişimi ya da son olayları serbest çağırmaı kolaylaştırmak için yapılandırılmış veya çoktan seçmeli ipuçları verilmelidir (113). Yürütücü işlevler dorsolateral prefrontal alan tutulumunu gösterir ve amaca yönelik davranış sergileme, planlama, yapılandırma, sorun çözme, kavram oluşturma, soyutlama, kural bulma, incelikle işleme, akıl yürütme-yargılama, dikkat alan kaydırma, organizasyon, çalışma belleği (çok yakın süreli dikkat gerektirir), uygunsuz yanıtı baskılama, bradifreni (bilişsel-düşünme hızında yavaşlama) ve mental esnekliği içerir (112,113). Parkinson Hastalığı'nda praksi ve gnozi daha nadir olarak etkilenmektedir (114).

Parkinson Hastalığı demansındaki bilişsel işlev bozukluklarının hasta başında test etme yöntemleri Tablo 7'de verilmiştir (115). Parkinson Hastalığı demansı olan olgularda yapılan nörogörüntülemeler bazı özel bulguları ortaya koymuştur. Pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarından florodeoksiglukoz ile yapılan incelemelerde temporoparietal bölgelerde daha ağır metabolik anormallik saptanmıştır. 18-florodopa ile yapılan incelemelerde ise kaudat ve frontal kortekste fluridopa alımında azalma (kelime akıcılığı, çalışma belleği ve dikkati ölçen testler ile ilişkili) olduğu izlenmiştir. SPECT (tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi) çalışmalarında temporoparietal kortikal hipometabolizma görülürken; MRG incelemelerinde de talamus ve oksipital lob ağırlıklı olmak üzere yaygın kortikal atrofi saptanmıştır (113).

Tablo 7. Parkinson Hastalığı demansındaki bilişsel işlev bozuklukları ve hasta başında test etme yöntemleri

-Dikkat	Basit: İleriye doğru sayma Karmaşık: Geriye doğru sayma
-Planlama	Saat çizme
-Soyutlama	Atasözü yorumlama, çiftler arasında benzerlik bulma (elma-armut)
-Uygunsuz yanıtı baskılama	Luria'nın ardışık el hareketleri dizisi testi (sıralama), İlk yardım sorulabilir
-Yargılama	Çalışma belleği(ÇKSB):Sayı menzili
-Verbal bellek	Yeni bilgi depolama/bilgiye erişim: Üç kelime

-Görsel bellek	Baktırılan resmi hayalen çizme
-Praksi	Asker selamı verme/çekiçle çivi çakıyor gibi yapma
-Lisan	Akıcılık: Verilen bir harfle başlayan sözcükler Kelime bulma: Ünlü yüzler testi
-Görsel uzaysal işlevler	Saat çizme, resim analizi, şekil kopyalama, çizgi bölme, şekil kopyalama

ÇKSB: Çok kısa süreli bellek.

Uyku Bozuklukları

Parkinson hastalarında oldukça çeşitli uyku bozuklukları, uykuyu engelleyen veya bölen hastalık semptomları, ilaç yan etkileri veya direkt hastalık patofizyolojisinin uyku ile ilişkili santral merkezleri etkilemesi sonucunda gelişebilir (116,117). İstirahat tremoru uykuya dalmayı engelleyebileceği gibi, hastalar bradikinezi nedeniyle yatakta dönemeyip uykudan uyanabilirler. Sürekli aynı pozisyonda yatmak zorunda kalma gövde ve ekstremitelerde ağrılı tabloları neden olabilir. Erkek hastalarda daha sık olmak üzere, rüya sırasında aşırı motor aktivitenin meydana geldiği REM uyku davranış bozukluğu sık görülür ve bazı hastalarda IPH semptomlarına öncülük eder (116).

Uykusuzluk: Uykusuzluk, uykuya dalmada zorluk veya uyku bölünmesi şeklinde olabilir ve oldukça yaygın bir yakınmadır (>%50) (1).

REM Uykusu Davranış Bozukluğu (RDB): REM uykusu davranış bozukluğu, REM uykusu sırasında atoni olmaması ve onunla ilişkili olarak rüyada sıçrama veya bazen şiddetli ekstremit ve vücut hareketleri, bağırma ve küfretme olarak tanımlanır (1,74). REM uykusu davranış bozukluğu, IPH'nin motor belirtilerinden önce gelişebildiği ve RDB olan hastaların yaklaşık yarısının daha sonra IPH geliştirdiği bildirilmektedir (1,74,118,119). Yoritaka ve ark. ,150 Parkinson hastasının yarısından fazlasında (%54) RDB olduğunu ortaya koymuşlardır (120). Sonradan demans gelişen Parkinson hastalarında daha sık görüldüğü bildirilmektedir (113). Motor anormallikler (kapalı dönem distonisi, nokturnal akinezi) ve diğer uyku bozuklukları (huzursuz bacak sendromu) RDB'yi uyarabilir.

Gün İçi Aşırı Uykululuk (GiAU): Gün içi aşırı uykululuk yaygın bir MOB'dir. Hastaların çoğunda görülen yorgunluğa ilaveten, gece uykusunun kaybı ve kötü uyku hijyeninden dolayı bozulmuş uyku siklusunu gösterir (59). Bu uyku bozukluğunda uyanıklıktan evre II uykuya saniyeler içinde geçiş olduğu polisomnografik çalışmalarda gösterilmiştir (121).

Huzursuz Bacak Sendromu ve Periyodik Bacak Hareketleri: Parkinson hastalığı huzursuz bacak sendromunun nedeni olabilir ve bu sendrom sıklıkla uykuda periyodik bacak hareketleri ile kendini gösterir. Periyodik bacak hareketleri gece uyku bölünmelerine yol açtığı için gündüz fazla uyumanın nedeni olabilir. Bu hareketler hastanın sık sık uyanmasına neden olursa tedavi gerekebilir (122).

2.7.3. Motor Olmayan Belirtilerin Tanısı

Parkinson Hastalığı'nda görülen MOB'lerin tanısı esas olarak klinik özelliklere dayanır. Bunun da ilk basamağı öyküde bu belirtilerin sorgulanmasıdır. Çoğu zaman hastalar bu belirtilerin IPH ile olan ilişkisini anlamayabilir ya da bu belirtileri anlatmanın gerekliliğini kavrayamayabilirler. Bu nedenle bu belirtilerin sorgulanması hastanın kontrol başvurularında da tekrarlanmalıdır.

Bir anket çalışması olarak literatüre geçen NMSQuest'in bunun için iyi bir araç olduğu düşünülmektedir. Bu anket, sıradan vizitlerde gözden kaçan yakınmaları, hızlı ve derlitolu bir şekilde belirlemek için oldukça uygundur. Öyküde her bir belirti ayrı ayrı ele alınmalı ve var olan belirtilerin sıklığı, şiddeti ve ayırt edici alt grup özellikleri mutlaka kaydedilmelidir. Hastaların yakınmalarını tedavi edebilmek için sorunun doğru olarak tespit edilmesi elbette birinci basamaktır. Literatürde bazı MOB için kullanılan uygun test ve ölçütler mevcuttur. Örneğin RDB'nin tanısında American Academy of Sleep Medicine International Classification of Sleep Disorders (ICSD) tarafından tanımlanan RDB için tanı ölçütleri kullanılmaktadır (123).

Diğer yandan otonom yetmezlik (ortostatik hipotansiyon) tanısı için, pozisyonla ortaya çıkan presenkopal belirtiler ve geçirilmiş senkop öyküsünün mutlaka sorgulanması gerekmektedir.

Tanıda fizik ve nörolojik muayene tamamlayıcıdır. Örneğin ortostatik hipotansiyon için yatar pozisyonda ve ayağa kalktıktan sonra 3. dakikada ölçülen kan basıncının değerleri arasındaki anlamlı fark uyarıcı olmalıdır.

(sistolik >20 / diyastolik >10 mmHg azalma) (124). Anozmi için bazı özel kokular (kekik kokusu) kullanılabilir.

Parkinson Hastalığı demansının ortaya konulması için dikkat, yönelim, yürütücü işlevler, görsel uzaysal işlevler ve kelime akıcılığı başta olmak üzere tam bir mental durum muayenesi yapmak gerekeceği açıktır.

Tamamlayıcı tanısal çalışmalar gerekebilir. Örneğin ortostatik hipotansiyon için laboratuvar araştırmaları (tilt-table testi vb.), sudomotor fonksiyon için kantitatif sudomotor akson refleksi testi, mesane disfonksiyonu için üro dinamik testler ve sistometri, sempatik deri yanıtı ve pilokarpin ile pupil fonksiyon testi önerilmektedir (70). Yine uyku bozukluğunun tipinin belirlenmesi için polisomnografi çalışmaları gerekebilir (123).

Son olarak bu belirtilerin İPH'nin dışında farklı nedenlerle de olabileceği akılda tutulmalı ve gerektiğinde bu nedenlere yönelik araştırmalar yapılmalıdır. Örneğin sfinkter işlev bozukluğu olan erkek hastalarda prostat hastalığı dışlanmalıdır.

2.7.4. Motor Olmayan Belirtilerin Tedavisi

Ağrı Tedavisi: Ağrıyı değerlendirmenin ve tedavi etmenin anahtar noktası hastaların tamamında bu problemi sorgulamaktan geçer. Ağrının İPH ile ilişkili olduğuna karar verilirse, İPH'nin kendisinin iyi tedavi edilmediği önemli hale gelir. Tedavi edilmemiş erken başlangıçlı hastalıkta, yaygın ağrının ya da eklem/kas immobilitesine bağlı ağrının tedavisinde İPH'nin etkin tedavisi faydalıdır.

Eğer ağrı, "on-off" mekanizması ile ilgili ise, daha sık aralıklarla ilaç almak, ya da karbidopa-levodopa kontrollü salınımlı ilaçlara geçmek faydalı

olabilir (125). Böylelikle “off” dönemlerinin sıklığı ve süresi azaltılabilir. Ancak bunun da olası bir yan etkisi ortaya çıkabilir, çünkü İPH’nda kullanılan ilaçların kendilerinin de ağrıyı şiddetlendirmek gibi bir özelliği olabilir. Örneğin levodopa her ikisi de ağrılı bir durum olan distonilere ve hiperekstansiyona neden olabilir ve uzun etkili ilaçlar da gün içerisinde bu semptomların süresini uzatabilir (125). Bu durumda direkt etkili dopamin agonistlerinin ya da katekol-o-metil transferaz inhibitörlerinin eklenmesi ya da dozunun arttırılması düşünülmesi gereken tedavi stratejisi gibi görünmektedir (77).

Aspirin gibi analjeziklerin yanı sıra ağrının nöropatik özellikli formunun tedavisinde gabapentin yararlı olabilir. Eğer ağrı levodopanin bir komplikasyonu olarak “kapanma” dönemleri sırasında ortaya çıkıyorsa dopaminerjik tedavinin düzenlenmesi ağrıyı da ortadan kaldırabilir. Parkinson hastalığındaki ağrının tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar kadar fizik önlemler de önemlidir. Sıcak uygulama, masaj, duruş biçimini düzeltme çabası gibi önlemler ağrının giderilmesinde yararlı olabilir.

Otonomik Semptomların Tedavisi

Ortostatik Hipotansiyon Tedavisi: Tablo 7’de verilmiştir (3,59,100)

Tablo 8. Ortostatik Hipotansiyon Tedavisi

Genel önlemler:

- Almakta olduğu antihipertansifler azaltılır veya kesilir
- Günlük alınan tuz (120 mmol/gün) artırılır
- Sıvı miktarı alımı artırılır
- Diz altı yüksek basınçlı elastik çorap giyilmesi önerilir
- Yatağın başı 45 derece yükseltilir*

Farmakolojik:

- İndometazin 3x50 mg/gün
- Fludrokortizon (böbrekten Na alımı ve K salınımı):0.1 mg/gün başlangıç dozu olup 0.3 mg/gün’e artırılabilir
- Midodrin (kardiyak olmadan periferik alfa adrenerjik):2,5-10 mg/gün
- Etilefrin 15-25 mg/gün

- Domperidon (30-60 mg/gün)
 - Desmopressin
 - Okreotid
 - Yohimbin (alfa 2- adrenerjik antagonisti)
-

Gastrointestinal Sistem Belirtilerinin Tedavisi: Konstipasyon tedavisinde, öncelikle bazı ilaç dışı önlemler denenmelidir. Bunlar arasında antikolinergiklerin azaltılması ya da kesilmesi, egzersiz, lifli besinlerden zengin gıda alınması, erik-kayısı gibi meyve tüketiminin artması ve günlük su alımının artırılmasını içerir (3,100). Eğer sorun giderilemezse ilaç tedavisi ile hasta rahatlatılmalıdır.

İlaç tedavisinde laksatif, laktüloz, polietilen glikol, sisaprid (potansiyel olarak kardiyotoksiktir), domperidon, apomorfine ve lavman yer almaktadır (100). Eğer konstipasyon kapalı (off) dönemlere sınırlı kalıyorsa dopaminerjik tedavinin düzenlenmesi yararlıdır (100). Ancak “off” dönemiyle ilişkili değilse dopaminerjik tedavi çok iyi sonuçlar vermez.

Nondopaminerjik mekanizmalar yerini alabilir. Klasik laksatiflerle uzayan tedavileri elektrolit imbalansına (hipokalemi) ve atonik kolona yol açabilir. Yapılan son çalışmalarda makrogolün kullanımı önerilmektedir. Makrogol osmotik su tutulumunu artırır ve kolondaki feçesi yumuşatır.(123) Tüm bu önlem ve tedavilere rağmen konstipasyon engellenemezse puborektalis kası içine botulinum enjeksiyonu denenebilir (126).

Disfaji tedavisinde, “on” dönemi süresinin artırılması, yemek öğün saatlerini “on” dönemine göre ayarlanması ve yumuşak gıdalar alınması önerilmektedir(91) Gastrostomi ise son seçenek olmalıdır.

Gastroparezi tedavisinde domperidon yararlıdır (91).

Siyalore tedavisinde antikolinergik ilaçlar, palatal cerrahi girişimler, botulinum toksini, tükürük bezi denervasyonu veya irradyasyonu uygulanabilir (127)

Ürolojik Sistem Belirtilerinin Tedavisi: İdrar yapma kusurlarının tedavisinde öncelikle hiperaktif ve hipoaktif mesane ayırımı yapılmalıdır.

Hiperaktif mesane için oksibütinin (5-15 mg/gün), tolterodin (2-4 mg/gün), trospiyum klorid (20-40 mg/gün) ve propantelin gibi antimuskarinik ilaçlar verilebilir. Trospiyum klorid hariç bu ilaçlar bilişsel işlev bozukluğu olan hastalarda konfüzyona yol açabilir.

Hipoaktif mesane (retansiyon) için betanekol (25–75 mg/gün) gibi muskarinik reseptör agonistleri verilebilir. Noktürnal poliürinin bakımında aralıklı kendi kendine kateterizasyon uygulaması önerilebilir. Desmopressin sprej (10 mcg/gece) de noktürnal poliüri tedavisinde verilebilir (3). Desmopressin hiponatremi ve su tutulumuna neden olabilir (100).

Stres inkontinansını azaltmak için α agonistler tercih edilebilir (126).

Cinsel İşlev Bozukluğunun Tedavisi: Eretil işlev bozukluğunun tedavisinden önce prostat sorunları, depresyon, alkol ve diyabetes mellitus gibi diğer olabilecek nedenler araştırılmalıdır.

Disfonksiyonun özellikle motor sorunlarla ilişkili olduğu düşünülüyorsa levodopa ve dopamin agonistleri önerilebilir. Dopaminerjik ilaçlar cinsel isteği artırabilirler; örneğin apomorfın 3 mg dilaltı veya cilt altı yeterli olabilir (3,100). Ortostatik hipotansiyon ve ciddi bir kalp hastalığı yoksa sildenafil (50 mg/gün) ve diğer fosfodiesteraz inhibitörleri verilebilir (100).

Dopaminerjik ilaçlarla ilişkili hiperseksüalite veya anormal cinsel davranış (dopamin disregülasyon sendromunun bir parçası olarak) bildirilmektedir (100).

Hiperhidroz Tedavisi: Terleme artışı, plazma levodopa dalgalanmalarının sonucu olarak ortaya çıkar, örneğin tepe dozu diskinezileri artmış terleme ile birlikte olabilir.

Off dönemleri ve diskinezi ile ilgili aşırı terlemede dopaminerjik tedavinin düzenlemesi yeterli olurken, otonomik nedenli ciltte yağlanma ve ter artışının tedavisinde beta blokerler (propranolol) yararlı olabilir. Fokal olan aşırı terlemede botulinium toksin enjeksiyonunun yararlı olduğu bildirilmiştir (128).

Psikiyatrik Semptomların Tedavisi

Depresyon: Depresyon tedavisinde antidepresanlar kullanılmakla birlikte dopamin agonistlerinin de (pramipeksol) antidepresan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (100). Bir çalışmada levodopaya ilave edilen pramipeksolün tek başına levodopadan daha fazla depresyonda iyileşme gösterdiği ortaya konmuştur (129).

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) PH depresyonunu tedavi etmede yan etkilerinin azlığı dolayısı ile sık kullanılır, ancak MAO-B inhibitörleri ile birlikte kullanımında fatal serotonin sendromuna yol açabileceği akılda tutulmalıdır.

Trisiklik antidepresanlar (amitriptilin, desipramin ve nortriptilin) da IPH depresyonu tedavisinde etkilidir ancak ortostatik hipotansiyon, kognitif kötüleşme gibi antikolinergik yan etkileri kullanımlarını sınırlandırmaktadır

Psikolojik destek ve davranışçı tedaviler de uygulanabilir. Psikoterapi özellikle genç PH'larında ilaç tedavilerine ek olarak sıklıkla işe yarayan tedavi yaklaşımıdır. Kişiyeye veya aileye danışmanlık da depresyonun tedavisinde oldukça önemlidir (130). İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın erken evrelerinde depresyon, hastalığın belirtilerine reaksiyonel olarak ortaya çıkabileceği için, psikoterapiye çok iyi yanıt vermekte, geç evrelerde ise nörokimyasal değişikliklerin sonrasında depresyon görülmekte ve psikoterapiye yanıt azalmaktadır (131).

Elektrokonvülsif tedavinin (EKT) tıbbi tedaviye dirençli depresyonlu IPH'de seçenek olabileceği öne sürülmektedir (100). Elektrokonvülsif tedavi, tipik olarak medikal tedaviye yanıt vermeyen veya şiddetli depresyonlarda antidepresan ilaç tedavilerinin etkisinin ortaya çıktığı 1-3 haftalık dönem öncesinde tercih edilebilir. Akut ve yaşamı tehdit edici belirtilerin olduğu, depresyonlarda da EKT düşünülebilir (132). Ayrıca, EKT, hastanın motor durumunda birkaç gün veya haftalık düzelme de sağlayabilir.

Dürtü Kontrol Bozuklukları-Dopamin Disregülasyon Sendromu Tedavisi: Yakınmalar sıklıkla antiparkinson ilaçların azaltılması veya kesilmesi ile geriler. Ancak bazen serotonin geri alım inhibitörleri, ketiapin gibi ilaçlarla ek tedavi gerekebilir (106).

Parkinson Hastalığı Demansının Tedavisi: Bellek bozukluğu için asetilkolinesteraz inhibitörlerinin (rivastigmin 4,5-6 mg/gün, donepezil 10 mg/gün ve galantamin 16 mg/gün) yararlı olduğu bildirilmiştir (3,100,113).

Halüsinasyon gibi eşlik eden psikotik belirtilerin tedavisi için öncelikle varsa enfeksiyonun tedavisi, sıvı-elektrolit ve metabolik bozuklukların düzeltilmesi, sedatif, antidepresan, anksiyolitik ilaçların kesilmesi, antiparkinsonien ilaçların azaltılması (sırasıyla antikolinergikler, amantadin, mono amino oksidaz-B (MAO-B) inhibitörleri, dopamin agonistleri, levodopa) gerekmektedir (3). Semptomatik olarak da atipik antipsikotikler verilebilir (3,100,113).

Klozapin ve ketiapinin IPH'nin motor belirtilerini kötüleştirmeden psikoza düzelterbildiği öne sürülmektedir (133). Antipsikotikler etkisiz kaldığı zaman kolinesteraz inhibitörlerinin yararlı olduğu bildirilmektedir (3,113).

2.8 NMS Anketinin Gelişimi ve Gözden Geçirilmesi

İlk olarak 2006 yılında bir grup uzman hekim ve hasta temsilcilerinden oluşan multidisipliner bir ekip Parkinson hastalarında motor olmayan bulguları daha etraflıca değerlendirmek ve kolaylıkla tesbit etmek amacıyla NMS izlem anketi ile NMSS (non motor symptom skalası) 'sını geliştirdiler (9). Araştırmacılar bu konuda daha önce yapılmış araştırmaları temel aldılar ve anketi öncelikle 50 madde olacak şekilde hazırladılar. Ancak hastalarla, hastaların yakınlarıyla ve hemşireleriyle yapılan görüşmelerden sonra madde sayısını 30'a düşürdüler. NMSQuest'i uygunluk, geçerlilik ve güvenilirlik yönünden test etmek için bir uluslararası pilot çalışma yapıldı. UK, USA, Almanya, İspanya ve İtalya'daki merkezlerden seçilen hasta ve sağlıklı bireylere uygulandı (10).

NMSQuest 30 maddelik kendi kendine doldurulabilen ve her konu başlığı için "evet", "hayır" biçiminde yanıtlar içeren bir ankettir. Eğer hasta maddelerde belirtilen semptomları son bir ay içinde yaşadıysa "evet", yaşamadıysa "hayır" yanıtını işaretleyecektir.

Anketin maddelerinde otonomik disfonksiyon, uyku bozukluğu, psikolojik belirtiler gibi IPH'da sık görülen MOB'ler sorulmuştur. Sorular tıp dilinden mümkün olduğunca uzak ve hastanın anlayabileceği şekilde sadeleştirilmiştir.

NMSQuest, semptomların şiddetini ölçmek veya tedaviye yön vermek için geliştirilmemiştir. Parkinson hastalarında ortaya çıkabilecek nonmotor semptomlar konusunda uyarıcı bir takip aracıdır (10).

2.8.1 Klinik Araştırmalarda Ölçeklerin Önemi

Ölçekler klinik araştırmaların önemli bir bileşenidir. Klinik ve epidemiyolojik araştırmalarda kullanılan testlerin geçerli ve güvenilir olması zorunludur. Bu iki özellik kullanılan testlerin değişik araştırmacılarca uygulandığında çalışma sonuçlarının daha sağlıklı kıyaslanabilmesine olanak sağlamaktadır. Araştırmalarda kullanılan ölçeklerin standardizasyonu çalışmalar arasında kıyaslanabilirliği artırmaktadır. Standardizasyon yaygın olarak kullanılan bir ölçeğin farklı araştırmacılarca aynı şekilde uygulanabilmesini sağlar (134).

Bir değerlendirme aracının kullanılabilmesi için mutlaka bulunması gereken bir özelliği güvenilirliktir. Güvenilirlik ile ölçeğin değişken hatasının üstesinden gelinir. Güvenilirlik deneklerden birinden diğerine ayırımı tutarlı ölçümüdür ve değerlendirme aracının üretkenliğini ve sürekliliğini gösterir. Güvenilir bir ölçek aynı yöntemle her araştırmacı tarafından, hastada değişiklik olmadığı sürece farklı zamanlarda aynı sonucu vermelidir. Bir testin ölçmek istediği özelliği ne kadar iyi ve doğru ölçtüğünü gösterir. Bir ölçek bazı durumlarda güvenilir iken diğer durumlarda güvenilir olmayabilir. Bu çerçevede bir ölçeğin güvenilirliği, bir ölçümün belli bir dizi koşulda yinelenebilir olmasıdır (135).

Parkinson Hastalığı'nın motor bulguların iyi bilinmesine karşılık, MOB klinisyenler tarafından fark edilmemekte ve sıklıkla tedavisiz kalmaktadır. Parkinson Hastalığı'nda MOB sadece hastalığın ilerlemiş evrelerinde ortaya çıkmaz, aynı zamanda hastalığın erken evrelerinde de görülebilir ve motor bulguların ortaya çıkışına öncülük edebilir. Parkinson Hastalığı'nın motor

bulguları geçmişten günümüze kadar oldukça iyi tanımlanmıştır, buna karşılık, MOB üzerinde daha az durulmuş ve hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkileri ne yazık ki ihmal edilmiştir.

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda MOB, %88 sıklıktadır ve hasta yaşam kalitesinde önemli rolü vardır. Motor olmayan belirtiler, İPH'da hastalığın seyri sırasında büyük çoğunluğu etkilemekte ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri olmaktadır. Çoğu hasta bu semptomların İPH ile ilişkili olabileceğinden habersiz olduğundan bu şikayetlerini sağlık çalışanlarına her zaman bildirmeyebilir (5).

Klinisyenler tarafından da yeterli sorgulanmadığında MOB tedavisiz kalabilir, spesifik sorularla bazen de tetkiklerle ortaya konmaları gerekebilir. Bundan dolayı hekimler PH olan hastaları MOB yönünden ayrıca değerlendirmelidir, MOB değerlendirmesi rutin yapılmalıdır ve gerekirse antiparkinson tedaviler yeniden gözden geçirilerek mümkünse semptomatik tedavi başlanmalıdır. Gelecekteki yaklaşımlar MOB için hem etkili hem de iyi tolere edilebilen semptomatik tedaviyi hedeflemektedir.

Türkiye'de maalesef İPH'larının MOB açısından sorgulanmasını sağlayan standardize edilmiş bir ölçek veya anket yoktur.

Bu çalışmanın amacı;

1-) İdiyopatik Parkinson hastalarında MOB'lerin erken tanınmasının önemini vurgulamak

2-) İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran hastalardaki MOB'leri NMSQuest yardımıyla ortaya çıkarmak

3-) Motor olmayan belirtilerin tanı ve semptomatik tedavisini güncel literatür eşliğinde incelemektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Çalışmamız tanımlayıcı ve kesitsel bir araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Evreni

Bu çalışmaya Nisan 2010-Temmuz 2010 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Hareket Bozuklukları Polikliniğine başvuran ve diğer bölümlerden konsulte edilen İdiopatik Parkinson olguları dahil edildi. Olguların öyküleri alınıp, nörolojik muayeneleri tamamlandıktan sonra, Hoehn-Yahr Evreleme ölçeği (H&Y) ve Bileşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) uygulandı. Olguların muayeneleri sırasında rutin demografik detaylar ve ilaç öyküsü not edildi.

Dışlama kriterleri göz önüne alınıp uygun olmayan olgular dışlandıktan sonra her bir olguya çalışmanın amacı anlatılarak onayları alındı. Çalışmaya alınmayı kabul etmeyen olgular çalışmaya dahil edilmedi.

3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

İdiopatik Parkinson Hastalığı tanısı alan olgular

3.2.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- DSM IV kriterlerine göre demans tanısı alan olgular (148),
- Piramidal sistem bulgusu,
- Serebellar sistem bulgusu,
- Vertikal bakış parezisi,
- Dispraksi,
- Klinik bulguların başlangıcından sonraki iki yıl içerisinde otonomik fonksiyon bozukluğunun varlığı,
- Psikoz varlığı,
- Öyküde ciddi kafa travması, ensefalit ve toksik maddeye maruz kalma gibi olası sekonder parkinsonizm nedenlerinin olması
- İletişim güçlüğü olan olgular,
- Test performanslarını IPH dışında etkileyebilecek düzeyde sistemik hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakıldılar.

3.3. Veri Toplama Araçları

3.3.1. Bileşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ):

Bileşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (UPDRS-Unified Parkinson Disease Rating Scale) başlıca 4 bölümden oluşmaktadır. Toplamda 42 soru ve muayene yöntemi kullanılarak, Parkinson Hastaları geniş bir şekilde değerlendirilmektedir (Ek-3).

- | | |
|--|---------|
| I.Kognitif fonksiyon,davranış ve duygudurum..... | 4 soru |
| II.Günlük yaşam aktivitesi | 13 soru |
| III.Motor muayene (hareketlilik derecesi) | 16 soru |
| IV.Tedavinin komplikasyonları (son hafta olanlar)..... | 3 soru |

3.3.2. Hoehn-Yahr Evreleme Ölçeği (H&Y):

Hastalığın evrelendirmesi Hoehn-Yahr Evreleme Ölçeği (H&Y) ile yapıldı.

Bu ölçek, hastalığı 5 evrede incelemektedir.

•Evre 1: Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postural dengesizlik.

•Evre2: 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.

3.3.3.NMSQuest (Nonmotor Symptoms Questionnaire-Nonmotor Semptomları Değerlendirme Anketi) :

İlk olarak 2006 yılında bir grup uzman hekim ve hasta temsilcilerinden oluşan multidisipliner bir ekip Parkinson hastalarında MOB'leri daha etraflıca değerlendirmek ve kolaylıkla tespit etmek amacıyla NMS izlem anketi ile NMSS'yi geliştirdiler. Çok merkezli yapılan çalışmalarda bu ölçeğin geçerli ve güvenilir bir ölçüm aracı olduğu saptandı. Çalışmamıza başlamadan önce NMSQ anketi Tıp Fakültesinde görevli, iyi derecede İngilizce bilen üç akademisyen tarafından ayrı ayrı İngilizce'den Türkçe'ye çevrildi. Çeviriler karşılaştırılıp tartışılarak her maddeyi en iyi temsil eden karşılıkları ile Türkçe metin elde edildi. Daha sonra bu metin yine üç akademisyenden oluşan başka bir grup tarafından yeniden İngilizceye çevrildi. Her iki grup metin karşılaştırılarak en uygun ve anlaşılır şekilde Türkçe metin hazırlandı. (Ek-1 ve Ek-2)

Parkinson Hastalığı Polikliniğine başvuran 15 kişilik bir hasta grubu üzerinde anketle ilgili yapılan pilot çalışmada anketin dil yapısı ve anlaşılabilirliği incelendi. Pilot çalışmada anketin hastalar tarafından açıkça anlaşıldığı ve doldurulabildiği gözlemlendikten sonra çalışmaya başlandı.

NMSQuest 30 maddelik kendi kendine doldurulabilen ve her konu başlığı için “evet”, “hayır” biçiminde yanıtlar içeren bir ankettir. Formun başında hastalar, IPH’ da ortaya çıkabilen motor olmayan belirtiler hakkında kısaca bilgilendirilmekte ve anketin nasıl doldurulacağı anlatılmaktadır. Hastadan her bir maddede belirtilen bulguları son bir ay içinde yaşadığıysa “evet”, yaşamadıysa “hayır” yanıtını işaretlemesi istenmektedir.

Ankette; duyuşsal bozukluklar (2 madde), otonomik disfonksiyon (14 madde), uyku bozukluğu (5 madde), nöropsikiyatrik belirtiler (7 madde) ve diğler sistemler ile (kilo değişikliği, çift görme, aşırı terleme, bacaklarda şişme) ilgili IPH’ da sık görülen MOB’ lar sorgulanmıştır.

Sorular tıp dilinden mümkün olduğunca uzak ve hastanın anlayabileceği şekilde sadeleştirilmiştir. Anketin uygulandığı diğler ülkelerde sorular, doktor, yardımcı sağlık personeli veya hasta bakıcıları tarafından hastaya sorulurken, çalışmamızda formlar okuma-yazma bilen hastalar tarafından bireysel olarak doldurulmuş, okuma-yazması olmayan olgulara doktor yardımı gerekmiştir.

Ankette otonomik sistemle ilgili olarak gastrointestinal sistemi, üriner sistemi, kardiyovasküler sistemi ve cinsel fonksiyonu sorgulayan maddeler yer almaktaydı.

Gastrointestinal sistem disfonksiyonunununu irdeleyen sorular (soru 1, 3-7);

-Gün içinde salya akıtma

-Yiyecek veya içecekleri yutmada güçlük veya boğulma problemi

-Kusma veya bulantı hissi

-Kabızlık (haftada 3 dışkılamadan az) veya dışkılamada zorlanma

-Dışkı kaçırma

-Tuvalete çıktıktan sonra barsak boşalmasının tam olmadığı hissi

şeklindeydi.

Üriner sistem disfonksiyonunununu irdeleyen sorular (soru 8, 9):

- Tuvalete koşmaya zorlayacak kadar acil işeme hissi
- Geceleri düzenli olarak idrar yapmak için kalkmak şeklindeydi.

Duysal sistemin bozukluklarını irdeleyen sorular (soru 2, 10) :

- Tad veya koku alma becerilerinde değişme veya kayıp
- Açıklanamayan ağrılar (artrit gibi bilinen nedenlere bağlı olmayan) şeklindeydi.

Nöropsikiyatrik ve bellekle ilgili bulguları irdeleyen sorular (soru 12-17, 29,30):

- Son zamanlarda olan olayları hatırlamakta problemler veya yapılacak işleri unutmak

- Çevrenizde olanlara veya bir şeyler yapmaya karşı ilgi kaybı
- Olmadığını bildiğiniz veya olmadığı size söylenen şeyleri görme veya

işitme

- Konsantre olmak veya odaklanmakta zorluk
- zgn, karamsar veya hüzünlü hissetme
- Endişeli, korkmuş veya paniklemiş hissetme
- Çift görme

-Diğer insanların gerçek olmadığını söylediği şeylerin size olduğuna inanma şeklindeydi.

Cinsel disfonksiyonu irdeleyen sorular (soru 18-19) :

- Seks ile daha az veya daha fazla ilgilenme
- Denediğinizde seks yapmayı zor bulmak şeklindeydi.

Kardiyovasküler sistem disfonksiyonunu irdeleyen sorular (soru 20-21):

-Oturur veya yatarken ayağa kalktığınızda sersemlik, başdönmesi veya güçsüzlük hissi

-Düşme şeklindeydi.

Uyku bozukluklarını irdeleyen sorular (soru 22-26):

-Çalışma, araba sürme veya yemek yeme gibi aktiviteler sırasında uyanık kalmakta zorlanmak

- Gece uykuya dalma veya uykuyu sürdürme zorluğu
- Yoğun, canlı rüyalar veya korkutucu rüyalar

-Uykunuzda bir rüyayı “canlandırırımışçasına” konuşmak veya hareket etmek

-Gece veya dinlenirken bacaklarınızda sıkıntı verici hisler ve hareket ettirme ihtiyacı duyma şeklindeydi.

Diğer sistemlerle ilgili bozuklukları irdeleyen sorular (soru 11, 27, 28,29):

-Açıklanamayan kilo değişimi (diyet değişimine bağlı olmayan)

-Bacaklarınızda şişme

-Aşırı terleme

-Çift görme

İstatistiksel değerlendirme: Çalışmamızda elde edilen veriler, “SPSS (Statistical package for the social sciences) 15.0 for Windows” paket programına girildi. Hasta yaşı, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık sürelerine ilişkin verileri ortalama (\bar{x}) \pm Standart Sapma (SD) olarak sunuldu. Kategorik verilerin tanımlanmasında sayı ve yüzde kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede Pearson Kikare ve Fisherin Kesin Kikare testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

75 olgudan sağlanan verilerin değerlendirilmesi sonucu elde edilen bulgular şu şekildedir;

Araştırma Grubunun Sosyodemografik Özellikleri:

Çalışmamıza, 29 kadın (yaş ortalaması: 66,68±8,56) ve 46 erkek (yaş ortalaması: 64,89±10,32) olmak üzere toplam 75 olgu (yaş ortalaması 65,58 ±9,66) katıldı (Tablo 8).

Tablo 9. Kadın ve erkek İdiyopatik Parkinson hastalarının yaş ortalamaları

Cinsiyet	n	%	Yaş $\bar{x} \pm SD$
Kadın	29	38,7	66,6±8,56
Erkek	46	61,3	64,8±10,32
Toplam	75	100	65,5±9,66

Olguların büyük çoğunluğu (n:43, % 57,3) okuma yazma bilmiyordu. 13'ü (% 17,3) ilkokul mezunu, 3'ü (% 4) ortaokul mezunu, 9'u (% 12) lise mezunu, 7'si (% 9,3) yüksekokul mezunuydu. Okuma yazma bilmeyen olgularda anket görüşmecinin yardımıyla uygulandı (Tablo 9).

Tablo 10. İdiyopatik Parkinson hastalarının eğitim düzeyleri

Eğitim Durumu	n	%
Okur yazar değil	43	57,3
İlkokul	13	17,3
Ortaokul	3	4,0
Lise	9	12,0
Yüksek okul	7	9,3

Olgularımızda hastalık başlangıç yaşı ortalama $59,8 \pm 9,69$, ortalama hastalık süresi $5,61 \pm 4,61$ idi (Tablo 10)

Tablo 11. İdiyopatik Parkinson hastalarında hastalığın başlangıç yaşı ve süresi

	Minimum	Maksimum	Ortalama $\bar{x} \pm SD$
Hastalık Başlangıç Yaşı (yıl)	36	84	$59,8 \pm 9,6$
Hastalık Süresi (yıl)	1	20	$5,6 \pm 4,6$

Olgularımızın çoğunluğu, H&Y'na göre Evre I ve Evre II' deydi (sırasıyla % 16, % 42,7), % 30,7 olgu Evre III, % 10,7 olgu da Evre IV te idi. (Tablo 11).

Tablo 12. İdiyopatik Parkinson hastalarının Hoehn-Yahr Skalası (H&Y)'na göre evreleri

Hoehn-Yahr Skalası (H&Y):	n	%
Evre 1	12	16
Evre 2	32	42,7
Evre 3	23	30,7
Evre 4	8	10,7

İlaç olarak L-dopa kullanımı en yüksek orandaydı (%21,3). Olguların kullanılan ilaçlara göre dağılımı Tablo 12' de verilmiştir.

Tablo 13. İdiyopatik Parkinson hastalarında kullanılan ilaçlar

Kullanılan ilaçlar	n	%
L-dopa	16	21,3
D. Agonisti	12	16
Amantadin	1	1,3
Apomorfin+D.Agonisti	1	1,3
L-dopa+ D.Agonisti	9	12
L-dopa+Entakapon	13	17,3
L-dopa + D.Agonist +Enzim inh	9	12
D.agonist + Enzim inh	9	12
L-dopa+Amantadin+Entakapon	1	1,3
L-dopa +Rasagilin	3	4
L-dopa +Amantadin+ D.Agonist	1	1,3

Olgularımız hastalığın klinik ciddiyet derecesini değerlendiren BPHDÖ'ne göre total 183 puan üzerinden ortalama $65,7 \pm 9,66$ puan aldılar. Ölçeğin alt kademe başlıklarına göre bu puanın büyük kısmını (ortalama $20,28 \pm 10,98$) motor hareketle ilgili muayene bölümü, en küçük kısmını ise (ortalama $3,37 \pm 8,87$) ile duygudurumla ilgili bölüm aldı. (Tablo 13)

Tablo 14. İdiyopatik Parkinson hastalarında BPHDÖ puanı

		Minimum	Maksimum	Ortalama
BPHDÖ skoru total		7	83	$33,6 \pm 18,9$
BPHDÖ Bölümleri	Motor	5	50	$20,2 \pm 10,9$
	Günlük yaşam	0	36	$9,8 \pm 7,8$
	Duygudurum	0	9	$3,3 \pm 8,8$

NMSQuest anketine göre, çalışmamıza katılan olgular en sık (% 66,7) unutkanlıktan, en az (% 13,3) dışkı kaçırmadan yakınmaktaydılar. Önde gelen diğer yakınmaları arasında gece uykuya dalma veya uykuyu sürdürme zorluğu (% 65,3), depresyon (% 64), acil işeme hissi (% 62,7) ve açıklanamayan ağrılar (% 62,7), kabızlık (% 62,7) ve ayağa kalktığında sersemlik, baş dönmesi veya güçsüzlük hissi (% 60) bulunmaktaydı. Ankete göre olgular diğer insanların gerçek olmadığını söylediği şeylerin başına geldiğine inanma (14,7), çift görme (%16), açıklanamayan kilo değişimi (% 20) ve endişeli, korkmuş veya paniklemiş hissetme (% 21,3) den nadiren yakınmaktaydılar. Olguların anketteki sorulara verdikleri cevapların sayısı ve yüzdesi Tablo 14' de gösterilmiştir.

Tablo 15. İdiyopatik Parkinson hastalarının anketteki sorulara verdikleri cevapların sayısı ve yüzdesi

Soru	Evet (%)	Hayır(%)
Gün içinde salya artışı	37 (49,3)	38 (50,7)
Tad veya koku alma becerilerinde değişme veya kayıp	23 (30,7)	52 (69,3)
Yiyecek veya içecekleri yutmada güçlük veya boğulma problemi	24 (32,0)	51 (68,0)
Kusma veya bulantı hissi	23 (30,7)	52 (69,3)
Kabızlık (haftada 3 dışkılamadan az) veya dışkılamada zorlanma	47 (62,7)	28 (37,3)
Dışkı kaçıрма	10 (13,3)	65 (86,7)
Tuvalete çıktıktan sonra barsak boşalmasının tam olmadığı hissi	36 (48,0)	39 (52,0)
Sizi tuvalete koşmaya zorlayacak kadar acil işeme hissi	47 (62,7)	28 (37,3)
Geceleri düzenli olarak idrar yapmak için kalkmak	42 (56,0)	33 (44,0)
Açıklanamayan ağrılar (artrit gibi bilinen nedenlere bağlı olmayan)	47 (62,7)	28 (37,3)

Açıklanamayan kilo değişimi (diyet değişimine bağlı olmayan)	15 (20,0)	60 (80,0)
Son zamanlarda olan olayları hatırlamakta problemler veya yapılacak işleri unutmak	50 (66,7)	25 (33,3)
Çevrenizde olanlara veya birşeyler yapmaya karşı ilgi kaybı	37 (49,3)	38 (50,7)
Olmadığını bildiğiniz veya olmadığı size söylenen şeyleri görme veya işitme	19 (25,3)	56 (74,7)
Konsantre olmak veya odaklanmakta zorluk	35 (46,7)	40 (53,3)
Üzgün, karamsar, veya hüzünlü hissetme	48 (64,0)	27 (36,0)
Endişeli, korkmuş veya paniklemiş hissetme	16 (21,3)	59 (78,7)
Seks ile daha az veya daha fazla ilgilenme	21 (28,0)	54 (72,0)
Denediğinizde seks yapmayı zor bulmak	26 (34,7)	49 (65,3)
Oturur veya yatarken ayağa kalktığınızda sersemlik, başdönmesi veya güçsüzlük hissi	45 (60,0)	30 (40,0)
Düşme	30 (40,0)	45 (60,0)
Çalışma, araba sürme veya yemek yeme gibi aktiviteler sırasında uyanık kalmakta zorlanmak	21 (28,0)	54 (72,0)
Gece uykuya dalma veya uykuyu sürdürme zorluğu	49 (65,3)	26 (34,7)
Yoğun , canlı rüyalar veya korkutucu rüyalar	31 (41,3)	44 (58,7)
Uykunuzda bir rüyayı “canlandırırımışçasına” konuşmak veya hareket etmek	31 (41,3)	44 (58,7)
Gece veya dinlenirken bacaklarınızda sıkıntı verici hisler ve hareket ettirme ihtiyacı duyma	28 (37,3)	47 (62,7)
Bacaklarınızda şişme	26 (34,7)	49 (65,3)
Aşırı terleme	27 (36,0)	48 (64,0)
Çift görme	12 (16,0)	63 (84,0)
Diğer insanların gerçek olmadığını söylediği şeylerin size olduğuna inanmak	11 (14,7)	64 (85,3)

Olgular, H&Y Evreleme Ölçeğine göre iki gruba ayrıldı. Grup I; Evre I ve II' deki olguları; Grup II ise Evre III ve IV'deki olguları temsil etti. Evre I ve II' deki olgular erken evre (Grup I), Evre III ve IV' deki olgular ise ileri evredeki olgular (Grup II) olarak kabul edildi. Grup I; 44 kişiden, Grup II; 31 kişiden oluşmaktaydı. Tablo 15'de Grup I ve II' deki olguların anketteki sorulara verdikleri cevapların sayısı ve yüzdesi yer almaktadır.

Tablo 16. Grup I ve Grup II'deki olguların anketteki sorulara verdikleri cevapların sayısı ve yüzdesi

	EVET (%)		p
	GRUP I (n:44)	GRUP II (n:31)	
Gün içinde salya artışı	14 (31,8)	23 (74,2)	0,0001
Tad veya koku alma becerilerinde değişme veya kayıp	10 (22,7)	13 (41,9)	0,076
Yiyecek veya içecekleri yutmada güçlük veya boğulma problemi	7 (15,9)	17 (54,8)	0,0001
Kusma veya bulantı hissi	11 (25,0)	12 (38,7)	0,205
Kabızlık (haftada 3 dışkılamadan az) veya dışkılamada zorlanma	20 (45,5)	27 (87,1)	0,0001
Dışkı kaçıрма	4 (9,1)	6 (19,4)	0,302
Tuvalete çıktıktan sonra barsak boşalmasının tam olmadığı hissi	12 (27,3)	24 (77,4)	0,0001
Sizi tuvalete koşmaya zorlayacak kadar acil işeme hissi	24 (54,5)	23 (74,2)	0,083
Geceleri düzenli olarak idrar yapmak için kalkmak	20 (45,5)	22 (71,0)	0,028

Açıklanamayan ağrılar (artrit gibi bilinen nedenlere bağlı olmayan)	25 (56,8)	22 (71,0)	0,212
Açıklanamayan kilo değişimi (diyet değişimine bağlı olmayan)	7 (15,9)	8 (25,8)	0,291
Son zamanlarda olan olayları hatırlamakta problemler veya yapılacak işleri unutmak	27 (61,4)	23 (74,2)	0,246
Çevrenizde olanlara veya birşeyler yapmaya karşı ilgi kaybı	22 (50,0)	15 (48,4)	0,891
Olmadığını bildiğiniz veya olmadığı size söylenen şeyleri görme veya işitme	6 (13,6)	13 (41,9)	0,006
Konsantre olmak veya odaklanmakta zorluk	16 (36,4)	19 (61,3)	0,033
Üzgün, karamsar, veya hüzünlü hissetme	26 (59,1)	22 (71,0)	0,291
Endişeli, korkmuş veya paniklemiş hissetme	5 (11,4)	11 (35,5)	0,012
Seks ile daha az veya daha fazla ilgilenme	12 (27,3)	9 (29,0)	0,867
Denediğinizde seks yapmayı zor bulmak	16 (36,4)	10 (32,3)	0,0713
Oturur veya yatarken ayağa kalktığınızda sersemlik, başdönmesi veya güçsüzlük hissi	25 (56,8)	20 (64,5)	0,503
Düşme	9 (20,5)	21 (67,7)	0,0001
Çalışma, araba sürme veya yemek yeme gibi aktiviteler sırasında uyanık kalmakta zorlanmak	8 (18,2)	12 (38,7)	0,057
Gece uykuya dalma veya uykuyu sürdürme zorluğu	24 (54,5)	25 (80,6)	0,019
Yoğun, canlı rüyalar veya korkutucu rüyalar	14 (31,8)	17 (54,8)	0,046

Uykunuzda bir rüyayı “canlandırırımışçasına” konuşmak veya hareket etmek	13 (29,5)	18 (58,1)	0,014
Gece veya dinlenirken bacaklarınızda sıkıntı verici hisler ve hareket ettirme ihtiyacı duyma	15 (34,1)	13 (41,9)	0,489
Bacaklarınızda şişme	16 (36,4)	10 (32,3)	0,713
Aşırı terleme	13 (29,5)	14 (45,2)	0,165
Çift görme	2 (4,5)	10 (32,3)	0,003
Diğer insanların gerçek olmadığını söylediği şeylerin size olduğuna inanmak	4 (9,1)	7 (22,6)	0,183

5. TARTIŞMA

İdiyopatik Parkinson Hastalığı (IPH) en sık görülen nörodejeneratif hastalıklardandır. Hastalığın motor belirtileri (tremor, bradikinezi, postural instabilite, rigidite) muayene esnasında sıklıkla göze çarpar. Bu nedenle klinisyenler genellikle hastanın motor belirtilerine dikkat ederler. Hastaların tedavisini bu belirtilere göre düzenlerler ve ilgili bölümlerle konsulte ederler. James Parkinson'un, IPH'ın bu meşhur motor belirtilerini tanımlamasının üzerinden 150 yıl geçmiş ve hastalık hakkında pek çok şey öğrenilmiş olmasına rağmen, hala MOB'ler genellikle gözden kaçmaktadır. Çünkü MOB'lerin varlığı muayenede gözlemlenemeyeceği için ortaya konulamaz. Hastaya sorulunca veya hastanın bizzat yakınması ile farkına varılırlar. Ancak yoğun poliklinik şartlarında hekim çoğu zaman hastanın asıl yakınmalarına vakit ayırmak istemekte, yakınmadığı bir bulguyla uğraşmak istememektedir. Hastaların MOB'u, kendiliğinden dile getirmemeleri ise; bu belirtileri IPH ile ilişkilendirememelerinden, motor belirtileri kadar önemsememelerinden, tedavi edilebileceğini düşünmediklerinden kaynaklanıyor olabilir. Oysa ki, IPH'nın seyri sırasında her evrede görülebilen MOB, depresyon, anksiyete, cinsel işlev bozukluğu, kognitif disfonksiyon, apati, psikoz, uyku bozuklukları, otonomik ve duysal bozukluklar gibi çok çeşitli alanlarda kendini gösterebilir ve Parkinson hastalarında %88 e varan oranlarda görülür ve hastanın günlük yaşamını motor semptomlardan daha fazla etkileyebilirler (5).

Motor olmayan belirtilerin rutin şartlarda tespit edilme zorluğunun fark edilmesi ile, pek çok merkezden bir araya gelen bir ekip, geliştirdikleri NMSQuest'i 545 hastada uygulamış ve hastaların daha önce sağlık çalışanlarına hiçbir zaman belirtmedikleri yakınmalarını ortaya çıkarmıştır (9). Parkinson Hastalığı'nda motor olmayan bulguların önemini vurgulamak amacıyla, bu anketi kullanarak yaptığımız çalışmamızda anket sorularını ve cevaplarını tek tek incelediğimizde biz de benzer sonuçlara ulaştık.

Anketin 1. ,3. , 4. ,5. ,6. ,7. soruları hastalardaki gastrointestinal sistem bozukluğu ile ilgili semptomları sorguluyordu.

İlk olarak, İPH'nda sık görülen MOB'lerinden biri olan siyaloreyi saptamak amacıyla hastalara "gün içinde salya artışı" olup olmadığı soruldu. Olgularımızın %49,3'ü bu soruya 'evet' cevabı verdi. P.Martinez-Martin ve ark.'nın NMSQuest'i 545 Parkinson hastasına uyguladıkları ve kontrol grubu kullanmadıkları uluslararası çalışmada siyalore oranı bizim çalışmamızdaki orana istatistiksel olarak benzer olacak şekilde %41,52 saptanmıştır(9). Cheon ve ark.'nın, 74 IPH tanısı almış hastada MOB'lerin prevalansını ve bu belirtilerin hastayla yakınları tarafından farkındalıklarını ortaya koymak amacıyla NMSQuest'i uyguladıkları ve kontrol grubu kullanmadıkları çalışmada siyalorenin oranını %32,4 bulmuşlardır (136) . K. R. Chaudhuri ve ark.'nın NMSQuest'i 123 hasta ve 96 sağlıklı kontrol grubuna uyguladıkları uluslararası çok merkezli pilot çalışmada bu oranı hasta grubunda %35 gibi anlamlı oranda yüksek saptamışlardır (10). Yu Bo ve ark.'nın ise yine NMSQuest'i kullandıkları, hasta grubunda 90 Parkinson hastası ile kontrol grubunun ise 90 diabetes mellitus,90 koroner kalp hastalığı ve 90 inme hastası olup Parkinson hastası olmayan olgulardan oluşan çalışmasında da siyalore %45,6 bulunmuştu (137). Ayrıca her iki çalışmada da siyalore sıklığı, kontrol gruplarına oranla çok daha yüksek çıkmıştır. Bizim çalışmamız ise bu son iki çalışmadaki gibi kontrol grubu içermiyordu. Ancak bu çalışmalarla uyumlu olarak siyalorenin bizim hasta grubumuzda da sık görülen bir semptom olduğu görülmektedir.

İleri evre (Grup II) olgularımızda siyalorenin oranı (%74,2) erken evredeki (Grup I) olgularımıza oranla (%31,8) anlamlı derecede yüksek bulundu. Bunun nedeni, olasılıkla hastalığın süresi ilerledikçe hastaların faringeal kaslarındaki

bradikinezi ve rigiditenin artışıdır. K. R. Chaudhuri ve ark ile Yu Bo ve ark.'nın çalışmasında da görüldüğü gibi IPH'da sağlıklı insanlara göre daha fazla görülen bu semptom, hastalık ilerledikçe ağırlaşmıştır (10,137). Ancak Küsbeci ve ark.'nın 37 parkinson hastası ve 30 kişilik kontrol grubundan oluşan çalışmasında tükrük üretiminin hastalık süresinden bağımsız olarak azaldığı ve orta/ağır evre şeklinde sınıflandırdıkları hastalarda siyalore oranının farklılık göstermediği saptanmıştır (68). Tükrük üretimindeki disregülasyonun myenterik pleksus veya özefagusun LC yaygın olarak tutulması ve/veya parasempatik ganglionların aynı şekilde işgalinin söz konusu olabileceği ileri sürülmüştür (68).

Bizim bulgularımızla Küsbeci ve ark.'nın elde ettiği bulgular Parkinson hastalarında siyalorenin sık görüldüğünü desteklemekle beraber hastalık evresinin bu durumla ilişkisi olduğu konusunda çelişmektedir. Ancak, bu konuda yapılan diğer çalışmalar geç dönemde siyalore artışının daha fazla olduğunu desteklemektedir.

Anketin diğer bir sorusu olan “yiyecek veya içecekleri yutmada güçlük veya boğulma problemi” ile hastalarda disfaji sorgulanmaktadır. Olgularımızda %32 oranında bu semptom saptandı. Bu oran Grup I ve Grup II arasında anlamlı derecede farklıydı (%15,9 ve %54,8). Disfaji, Cheon ve ark.'nın çalışmasında bu oran %31,1, P.Martinez-Martin ve ark.'nın çalışmasında %28,38 saptanmıştı (136,9). Her iki çalışmadaki oranlar, istatistiksel anlamda sonucumuzu destekliyordu. Disfaji, K. R. Chaudhuri ve ark.'nın çalışmasında ise %23,6 bulunmuştu (10).

Edwards LL ve ark.'nın 98 Parkinson hastası ve 50 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada Parkinson hastalarında %30 oranında disfajiyile açıklanabilen öksürük, boğulma hissi, nokturnal dispne gibi solunumsal semptomlar kontrol grubundan daha yüksek oranda bulunmuştur. (138). Olgularımızın disfaji ve boğulma hissini varlığı bu çalışmalarla uyumlu bulundu. Leopold NA ve ark.'nın 72 IPH tanısı almış olgu üzerinde yapılan çalışmasında, hastalar H&Y'a göre orta/ağır şeklinde sınıflandırılmışlar. Subgrup I (n:38,orta şiddetdeki hastalar) ve Subgrup II (n:34,ağır şiddetdeki hastalar) olarak gruplandırılan olguların %82'sinde disfaji semptomları saptanırken, çalışmamızın tersine, subgrup I'deki olgular subgrup II'ye göre

anlamli olacak sekilde disfajiden daha fazla Şikayetçi olmuŐlardır(139). Disfajinin ileri evre olgularımızda daha fazla bulunması, bu çalışmayla uyumsuzdur. Ancak çoğu yayında disfaji, ileri evre hastalarda artmış bulunmuştur.

Disfajinin birçok nedeni vardır. 1996 yılında yapılan bir çalışmada Ali ve ark. disfajinin pek çok komponenti olduğunu ortaya koydu. Oniki tanesi oral-faringeal disfajili olmak üzere toplam 19 Parkinson hastası ve 23 kişilik kontrol grubu üzerinde eŐzamanlı videoradyografi ile faringeal manometri uygulanarak yapılan çalışmada oral, faringeal ve özefagial duvarla ilişkili yapılarıdaki kasların disfonksiyonunun disfajiye neden olabileceği öne sürüldü(140). Örneğin lingual tremor, bozulmuş faringeal peristaltizm, üst özefagial sfinkter disfonksiyonu söz konusu kasların fonksiyonunu bozabilir. İdiyopatik Parkinson hastalığında genelde oral ve faringeal bozukluklar ön plandadır (140).

İleri dönem olgularımızda faringeal kasların brakinezi dışında yukarıda saydığımız nedenler veya ilaçların olası yan etkileri disfajinin daha çok görülmesine katkıda bulunabilir. Bu nedenle disfajide etyolojik açıdan daha net bir değerlendirme yapabilmek için video floreskopi, endoskopi ve baryumlu grafi gibi ileri görüntüleme yöntemlerine baŐvurulmalıdır.

Gastroparezi, hastalığın tedavisiyle ilişkili ya da ilişkisiz olarak gelişebilir. Gastrik boşalmanın geciktiği olgular, bulantı ve Şişkinlik hissinden yakınırılar (91). Anketimizde gastropareziyi araştırmak için katılımcılara, “kusma veya bulantı hissi” soruldu. Hastalarımızın %30,7’si bu soruya ‘evet’ cevabı vermiŐti. P.Martinez-Martin ve ark.’nın çalışmasında ise bu oran %14,31 idi (9). K. R. Chaudhuri ve ark. ile Yu Bo ve ark.’nın çalışmasında ise bu oranlar hasta gruplarında sırasıyla %8,1 ile %16,7 saptanmış ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamsız bulunmuştur (10,137).

Çalışmamızdaki sonucun, benzer çalışmalardaki sonuçlara göre daha yüksek çıkmasının birçok nedeni olabilir. Parkinsonien tedavinin olası yan etkisi, önceden var olan gastrit veya peptik ülser gibi dispeptik problemlerin varlığı, yöresel beslenme alışkanlıkları nedenler arasında sayılabilir. Ayrıca IPH dışında stresör faktörler de GİS Şikayetlerini arttırabilir. Bu konuda daha ayrıntılı araştırma yapmak için hastalardaki beslenme alışkanlıkları, ilave GİS

hastalıkları, depresyon varlığı ve kullanılan ilaçlarla ilgili ileri incelemelere gereksinim vardır.

Cheon ve ark.'nın çalışmasında ise olguların %23'ü bulantı ve kusmadan şikayetçi olmuştur (136). Bu oran çalışmamızdaki sonuçla benzer niteliktedir.

Çalışmamızda, bulantı ve kusmayla ilgili diğer bir sonucumuz hastalığın evresi ile semptomun varlığı arasında ilişki olmamasıydı. Grup II'deki olgularımızda %38,7 gibi daha yüksek oranda bulantı ve kusma saptandı ancak istatistiksel açıdan gruplar arasında farklılık yoktu. Hardoff ve ark. 29 hafif şiddette, 22 orta şiddette (H&Y evre2.5±3.0) Parkinson hastası ve 22 sağlıklı gönüllüden oluşan bir çalışmada gastrik boşalma ve antral kontraksiyonu hastaların evreleri ve kontrol grubuyla karşılaştırdılar. Sonuç olarak bizim sonucumuza benzer şekilde hastaların evresiyle gastrik boşalma ve antral kontraksiyon sıklığı arasında anlamlı bir fark bulamadılar(141).

Literatürde GIS disfonksiyonu bulgularından konstipasyon sık olarak bildirilmekle beraber gastroparezi daha nadir saptanmıştır (70). Yu Bo ve ark.'nın çalışmasında önceki yayınlarla birlikte bu semptomun IPH'na özgü olmadığı veya aralarındaki ilişkinin çok zayıf olduğu iddia edilmiştir (137). Olgularımızda evreler arasında bulantı ve kusma açısından farklılık bulunmaması zaten nadir saptanan bu semptomların hastalık süreci ile çok da ilişkili olmadığını düşündürebilir.

Anketin konstipasyonu irdeleyen sorusu "kabızlık (haftada 3 dışkılamadan az) veya dışkılamada zorlanma" şeklindeydi. Çalışmamıza katılan tüm olgularımızın %62,7'si bu soruya "evet" yanıtını verdi. Cheon ve ark.'nın çalışmasında bu oran %65,8 bulunmuştu (10). Ayrıca Yu Bo ve ark.'nın çalışmasında da %70 saptandığı gibi kontrol grubuna göre de yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı (137). Bu iki çalışmadaki oran da bizim sonucumuza benzer şekilde konstipasyonun IPH'da sık görüldüğünü ortaya koyabilir. P.Martinez-Martin ve ark.'nın anket uygulamasında ise bu soruya %52,48 oranında "evet" denilmişti (9). K.R. Chaudhuri ve ark.'nın çalışmasında ise %46,7 olarak bulunan bu oran kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti (10). Olgularımızdaki konstipasyon oranının P.Martinez-Martin ve ark.'nın çalışmasındaki hastalarda saptadıkları orana göre daha yüksek

olmasının ve istatistiksel açıdan arada fark bulunmasının pek çok nedeni olabilir. Öncelikle konstipasyon IPH'da sık görülen MOB'dendir. Patolojik olarak enterik sinir sisteminin LC tarafından işgali konstipasyonun ana nedenidir (67).

Ayrıca hastalardaki susama hissinde ve sıvı alımında azalma, azalmış fiziksel egzersiz, diyafram ve abdominal kasların tonusundaki azalma barsak alışkanlığının bozulmasına katkıda bulunur. Olgularımızda benzer çalışmaya göre konstipasyon şikayetinin daha sık olması yukarıda saydığımız nedenlere ilave olarak bölgesel beslenme alışkanlıklarının daha farklı olması (katı diyet ağırlıklı beslenme) ve sosyal çevre eksikliğinin daha fazla olması nedeniyle hareketsiz yaşam tarzı ile açıklanabilir.

Grup II'deki olgularımız, Grup I'deki olgularımıza oranla daha yüksek oranda (%87,1) bu soruya "evet" cevabını verdi. Bu sonuç istatistiksel açıdan da anlam taşıyordu. Ramjit AL ve ark.'nın 58 kişilik hasta ve 51 kişilik kontrol grubundan oluşan çalışmasında ortostatik hipotansiyon, anosmi ve konstipasyon sıklığı araştırılmış. Bu çalışmanın sonucunda hastalardaki konstipasyon oranını (%67,3) kontrol grubuna göre (%21,6) anlamlı olacak kadar yüksek saptadıkları gibi konstipasyon varlığıyla hastalık süresi arasında da pozitif korelasyon bulmuşlardır (142). Bu sonuç, bizim çalışmamızdaki ileri evre hastaların konstipasyonu daha fazla yaşamalarını destekleyici niteliktedir.

İdiyopatik Parkinson hastalığında görülen MOB'lerden biri olan fekal inkontinans, ankette "dışkı kaçırma" olarak sorulmuştur. Olgularımızda %13,3 oranında bu semptom saptanırken, P.Martinez-Martin ve ark.'nın yaptıkları anket uygulamasında ise bu oran %8,21 bulunmuş (9). Bu oranla çalışmamızdaki oran benzer niteliktedir. K. R. Chaudhuri ve ark.'nın 123 hasta ve 96 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada bu oran %4,9 saptanmış ve kontrol grubuyla arasında farklılık görülmemiştir (10). Benzer şekilde Yu Bo ve ark.'nın 90 hasta ve 270 kişilik kontrol grubu kullanarak yaptıkları araştırmada %11,1 oranında saptanan fekal inkontinans sıklığının gruplar arasında farklılık göstermediği bulunmuştur. Hatta Yu Bo ve ark.'nın çalışması sonucu fekal inkontinans varlığının hem IPH'na spesifik olmadığı hem de IPH'la ilişkisinin çok zayıf olduğu ileri sürülerek anketten bu sorunun kaldırılması önerilmiştir (137).

Bu son iki çalışmadaki sonuç da fekal inkontinansın IPH'da az görüldüğü konusunda bulgularımızla benzerlik gösterdi.

Fekal inkontinans, IPH'da beklenen bir bulgu değildir, ancak tuvalete yetişemeyecek düzeyde ciddi motor disabilite varlığında, demans birlikteliğinde veya kronik konstipasyon sonucu fekal tıkaçın neden olduğu taşma durumlarında görülebilir (15). Çoğu çalışmada düşük oranda fekal inkontinans saptanması bu bilgiyi destekler niteliktedir.

Çalışmamızdaki ileri evre olgularımızda bu semptom %19,4 gibi bir oranla erken evre hastalarımıza göre daha yüksek saptanmasına rağmen gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Bu sonuç da fekal inkontinansın hastalık evresiyle ilişkili olmadığını destekler. Hem hastalığın kendisiyle, hem de hastalığın evresiyle ilişkisi benzer çalışmalarla uyumlu şekilde zayıf saptanan bu MOB'nin anketde sorulmaya devam etmesini belirlemek amacıyla yeni çok merkezli araştırmalar yapılabilir.

Anketin “tuvalete çıktıktan sonra barsak boşalmasının tam olmadığı hissi” sorusuyla yine bir gastrointestinal sistem disfonksiyonu sorgulanmıştır. Olgularımızdan %48'i bu soruyu “evet” olarak yanıtlarken, P.Martinez-Martin ve ark.'nın yaptıkları çalışmada hastaların %29,9'u “evet” demiştir (9). K. R. Chaudhuri ve ark. da 123 hastada %27,6 oranında “evet” yanıtını alırken bu oran 96 kişiden oluşan kontrol grubuna göre farklılık göstermemiştir (10).

Bizim çalışmamızda, diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda inkomplet bağırsak boşalması semptomu bulunmuştur. Bu sonucun pek çok nedeni olabilir. İnkomplet bağırsak boşalmasının altta yatan mekanizmaları arasında kolon motilitesinde yavaşlama veya anorektal disfonksiyon olabilir (127). Ayrıca bağırsak disfonksiyonu olan bazı Parkinson hastalarında external anal sfinkterle pubokoksigeus kasının paradoksal kasılması sonucu “anismus” olarak adlandırılan bir çeşit fokal distoni formu saptanmıştır(15). Stoochi ve ark. erken görülen ve hızlı ilerleyen bağırsak disfonksiyonunda MSA düşünülmesi gerektiğini bildirmiştir (15).

Çalışmamızda, benzer çalışmalara göre bu semptomun daha fazla görülmesinin nedenlerini araştırmak için ileri GIS görüntüleme yöntemleri ve

elektromiyografi kullanmak gerekebilir. Ayrıca ayırıcı tanıda MSA'yı düşünerek olgularımızın tanısı tekrar gözden geçirilebilir.

Cheon ve ark.'nın çalışmasında ise inkomplet defekasyon oranı %39,2 bulunmuştur ve bu sonuç çalışmamızla korelasyon göstermektedir (136).

Grup II'deki olgularımız %77,4 oranında barsakların tam boşalamamasından yakındı. Grup I'deki olgularımızdan çok daha yüksek olan bu oran istatistiksel açıdan gruplar arasında farklılık yaratıyordu.

Hastalık ilerledikçe bu bulgunun daha çok artmasının nedeni hastalığın doğal seyri sonucu kolonda LC miktarının artışı ile işgali ve motilitede bozulma yaratmasına, ilaveten motor disabilitede artışa paralel olarak GIS fonksiyonlarında da problem yaşanması olabilir. Bağırsak semptomlarının IPH'daki klinik özelliklerini ortaya koymak için K.Krogh ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada 416 parkinson hastası ve 45 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubuna anket uygulanmış. Sonuçların Cleveland Konstipasyon Skoru ve Nörojenik Bağırsak Disfonksiyon Skoruyla değerlendirildiği çalışmada konstipasyonla bağlantılı semptomlardan inkomplet bağırsak boşalması ve bağırsak hareketlerinin azlığı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanmış. Ayrıca bu semptomların sıklığı, bulgularımızla benzer şekilde, artan H&Y skoruyla bağlantılı bulunmuş (143).

Anketin 8. ve 9. soruları hastada üriner sistem disfonksiyonunu sorguluyordu.

İlk soru, hastada urgency semptomunu ortaya çıkarmayı amaçlayan "sizi tuvalete koşmaya zorlayacak kadar acil işeme hissi" şeklindeydi. Olgularımızın %62,7'si bu soruya "evet" yanıtını verdi. P.Martinez-Martin ve ark. ile Cheon ve ark.'nın yaptıkları benzer çalışmalarda bu oran sırasıyla %55,81 ve %55,4'dü (9,136). Bu üç çalışmanın sonucu istatistiksel açıdan da benzer bulundu. K.R. Chauduri ve ark.'nın çalışmasında ise hastalarda %61 gibi kontrol grubuna göre daha yüksek bir oranda urgency saptanmıştır (10). Yu Bo ve ark.'nın çalışmasında da %50 oranında bulunmuştur. Sonuçlarımız bu dört çalışmayla da uyumludur.

Bu soruya Grup II 'deki olgularımız %74,2 oranında "evet" derken, Grup I'deki hastalarımız %54,5 oranında "evet" dedi. Gruplar arasındaki fark

istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Bu sonuca göre çalışmamızda hastalık evresiyle, urgency görülme sıklığı arasında bir bağlantı bulunamamıştır.

Ankette üriner sistemle ilgili sorulardan birisi “geceleri düzenli olarak idrar yapmak için kalkmak” şeklinde geçiyordu. Bu soruyla Parkinson hastalarında görülebilen MOB’lerden “nokturi” sorgulanmıştır. Olgularımızda bu semptom %56 oranında saptandı. P.Martinez-Martin ve ark.’nın yaptıkları çalışmada ise bu oran %44,85’di (9). Cheon ve ark. da nokturiyi %67,6 oranında saptamışlardır (136). Bu üç çalışmada da benzer şekilde yüksek oranda nokturi görülmüştür.

Çalışmamızdaki diğer bir bulgu da; ileri evredeki olgularımızda erken evredekilere göre anlamlı derecede yüksek (%71) nokturi saptanmış olmasıydı. Eryiğit ve ark.’nın yaptığı çalışmada, ortalama evresi 2,3 olan 50 Parkinson hastasına “Parkinson Hastalığında Seyir Ölçeği-Otonomik Bölüm” anketinin ürolojik fonksiyonlara ilişkin bölümü (8-13) uygulanmış ve nokturi %88 oranında saptanmıştır (144). Bizim olgularımızın ortalama evresi 2,36 idi. Yani aynı evredeki hastalarda benzer nokturi sonuçları bulunmuştur.

İdiopatik Parkinson Hastalığında üriner sistem problemleri en sık urgency, nokturi, inkontinans, pollaküri şeklinde görülebilir (15). 60 yaş üstü erkeklerde benign prostat hipertrofisi, ileri yaştaki multipar kadınlarda da pelvik kasların güçsüzlüğü benzer üriner semptomlara yol açabilir. Eğer erken dönem İPH da urgency veya pollaküri görülürse prostatizm gibi mekanik obstruksiyon yapan nedenler öncelikle akla gelmelidir (70). Bizim çalışmamızda da urgency hastalığın erken dönemlerinde (%54,5) , geç dönemlerine oranla (%74,2) daha sık değildir. Ayrıca tüm olgularımızdaki urgency sıklığı (%56), benzer çalışmalarla yakın düzeyde saptanmıştır (9,10,136,137).

İdiopatik Parkinson Hastalığı’nda mesane detrusör kasının hiperaktivitesi yanı sıra geceleri uykuda alınan supin pozisyon sonrası vücut sıvılarının tekrar dağılmasıyla oluşan mesaneye ek sıvı yükü nedeniyle nokturi görülme sıklığı artmıştır (146).

Nokturi, İPH’da en sık görülen üriner semptomdur (146). K. R. Chaudhuri ve ark.’nın bir çalışmasında bu oran %62 oranında bildirilmiştir (10). Benzer çalışmalarla korele olarak olgularımızda da nokturi sık olarak görülmüştür

(9,10,136). Bu sonucun nedeni; hastalığın progresyonu ile birlikte mesane kontrolünü sağlayan hipotalamus, substansia nigra, basal ganglion ve lokus seruleus gibi merkezlerin arasındaki bağlantıların LC ile giderek daha fazla tutulumu olabileceği gibi, aşırı sıvı alımı, dopaminerjik veya kolinerjik tedavinin olası yan etkileri, hastalarımızda mekanik obstruksiyon yapan nedenlerin veya pelvik kasların çeşitli nedenlerle güçsüzlüğünün ileri yaşla birlikte artması da olabilir. Fakat bu nedenleri daha da netleştirebilmek için etyolojiye yönelik üriner sistemle ilgili radyolojik görüntüleme, hastalarda kullanılan ilaçların yan etki profillerinin değerlendirilmesi, diyet alışkanlıklarının sorgulanması gerektiği düşüncesindeyiz.

Anketdeki 2. ve 10. sorular duysal sistem disfonksiyonuyla ilgiliydi. Bu konuyla ilgili ilk soru “tad veya koku alma becerilerinde değişme veya kayıp”dı. Olfaktör işlev kusurunu ortaya çıkarmayı hedefleyen bu soruya olgularımızın %30,7’si “evet” cevabını verdi. P.Martinez-Martin ve ark.’nın yaptıkları çalışmada bu oran %28,95, Cheon ve ark.’nın çalışmasında da çalışmamızla benzer olacak şekilde %28,4 olarak saptandı (9,136).

K.R. Chaudhuri ve ark. ile Yu Bo ve ark.’nın çalışmasında ise kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde hasta grubunda yüksek bir oran bulunmuştur(sırasıyla %26 ve %42,2) (10,137).Bu iki çalışmanın sonucuna göre İPH’da tat ve koku almadaki sorunlar diğer insanlara göre daha fazla görülmektedir.

Buna ilaveten ileri evredeki olgularımızda bu semptom %41,9 olarak erken evredeki (%22,7) olgularımıza göre daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durum, olfaktör işlev bozukluğunun sıklıkla İPH’nın çok erken evrelerinde hatta motor belirtilerden önce görülen prelinik semptomlardan biri olması ile açıklanabilir.

Duysal sistemle ilgili 2. soru ise “açıklanamayan ağrılar (artrit gibi bilinen nedenlere bağlı olmayan)” idi. Olgularımızın %62,7’sinde bu belirti saptanırken, P.Martinez-Martin ve ark.’nın çalışmasında bu oran %28,76 idi (9). Cheon ve ark.’nın çalışmasında ise %49,3’dü (136). K. R. Chaudhuri ve ark.’nın çalışmasında hastalarda %27,6 oranında ağrı saptanmış ve bu sonuç kontrol grubuyla (%30,2) benzer bulunmuştur (10). Bu sonuca göre İPH’da ağrının

sıklığı normal bireylere göre daha fazla değildir. Ancak Yu Bo ve ark.'larının bulgularında göre %40 oranında ağrı saptanmış ve kontrol grubuna göre (%14,4) yüksekliği istatistiksel olarak kanıtlanmıştır (137).

Bratberg ve ark.'nın İsveç'te yaptığı çalışmada 74 yaş üstü bireylerde genel olarak ağrı sıklığı %8, 84 yaş üstünde ise %2'dir. Crook ise ABD'de 18-91 yaş grubunda %16,1 olarak saptamıştır. Bratberg ve ark. aynı zamanda kadınlarda yaş ilerledikçe ağrı sıklığının azalırken, erkeklerde arttığını bulmuştur (147). Bizim çalışmamızda da E/K:1,58 idi. Türkiye'de ise İşsever'in çalışmasında katılımcıların %73,8'inin önceden ağrı deneyimlediği, Aslan'ın yaptığı çalışmada ise bireylerin %78,8'inin ağrısı olduğu bulunmuştur (147). S. Erdine ve ark.'nın Türkiye'de erişkinlerdeki ağrı sıklığını araştırmak için yaptıkları çalışmada bu oran %63,7 saptanmıştır (148). Bu çalışmalar neticesinde genel olarak ağrıya ülkemizde daha fazla rastlandığı görülmektedir. Olgularımızda ağrı yakınmasının benzer çalışmalara göre daha fazla olmasını, ülkemizde genel olarak ağrının daha sık görülmesi ve ile açıklayabiliriz. Ağrı, IPH'da primer veya sekonder nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilen sık MOB'lerden biridir. İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda ağrının, bazı yayınlarda hastaların %40'ını (76), bazı serilerde ise % 70, hatta daha fazlasını etkileyebildiği ifade edilmiştir (77). Bu bilgiye göre olgularımızdaki ağrının oranı (%62,7) IPH'da beklenebilecek düzeyler arasında saptanmıştır.

Grup II'deki hastalarımız %71 oranında bu soruya "evet" cevabını verdi. Grup I'e göre (%56,8) bu oran daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel açıdan gruplar arasında farklılık saptanmadı. Bu sonuca göre hastalığın şiddeti ile ağrının sıklığının korelasyon göstermediğini söyleyebiliriz. Ağrı, IPH'da prelinik olarak da saptanabilen MOB'lerden biridir ve hastalık ilerledikçe ağrının sıklığında değişiklik bulmamamız bu bilgiyle açıklanabilir.

Ağrı, motor fluktuasyonlar, erken sabah distonisi gibi primer nedenler dışında, kas-iskelet sistemi hastalıkları gibi sekonder nedenlere bağlı olarak da bulunabilir. Hastalarda derin visseral ağrı, nadiren ergot türevi ajanlara bağlı oluşan retroperitoneal fibrosis gelişebilir. Ayrıca ülkemizde yüksek oranda saptanan kronik ağrı epidemiyolojisi incelendiğinde, yaşlılarda en sık ağrı nedenlerinin artrit ve myofasyal ağrı olduğu bulunmuştur (149). Olgularımızda

ağrı sıklığının sebebini araştırmak amacıyla, on/off peryodlarının varlığı, kullanılan ilaçların ve diğer olası sekonder nedenlerin ayrıntılı şekilde araştırılması romatolojik faktörlerin çalışılması, eklem direkt grafileri, ayrıntılı lokomotor sistem muayenesi gibi ileri incelemelere gereksinim vardır.

Anketde nöropsikiyatrik ve bellekle ilgili bulguları irdeleyen 8 adet soru (12-17, 29,30) vardı.

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda sık görülen kognitif bozukluklardan demansla ilgili soru "son zamanlarda olan olayları hatırlamakta problemler veya yapılacak işleri unutmak" şeklindeydi. Olgularımızın %66,7'si bu soruya "evet" dedi. Cheon ve ark.'nın çalışmasında çalışmamızla benzer şekilde %60,8 oranında unutkanlık saptanmıştır (136). Yu Bo ve ark. yine kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada hasta grubunda unutkanlığın oranını %66,7 bulmuşlar ancak bu oranı kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında fark bulamamışlardır (137).

Bizim sonucumuz Yu Bo ve ark.'nın bulgularıyla uyumluydu. Parkinson ve demans birlikteliği çeşitli yayınlarda %20-90 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (150,151).

P.Martinez-Martin ve ark.'nın çalışmasında bu soruyu onaylayan hastaların oranı %44,85'di (9). K.R. Chauduri ve ark.'nın çalışmalarında %43,9 oranında unutkanlık saptamışlardır ve bu oran kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir (10). Bizim sonuçlarımız bu son iki çalışmaya göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur.

Parkinson ve demans birlikteliğinin bu kadar farklı oranlarda bildirilmesinin nedeni, demans ile depresyonun ayırıcı tanısının yapılamaması olabilir. İdiyopatik Parkinson Hastalığının yaklaşık yarısında ortaya çıkabilen depresyonun psödodemans tablosu yaratabileceği bilinmektedir (109).

Taş ve ark. Parkinson Hastalığı'nda kognitif fonksiyonlarla ilgili yaptıkları derlemede IPH'da demansın görülme nedenlerini, oranlarını ve hastalarda ortaya çıkmasında etkili risk faktörlerini bu konuda yapılmış çalışmalar eşliğinde tartıştılar. Sonuç olarak da çalışmalarda kullanılan tanı kriterlerindeki farklılıkların IPH'da görülen demans oranlarının farklı bildirilmesine ve bunun da kognitif fonksiyon bozukluklarının net olarak değerlendirilmesini zorlaştırdığını ileri sürmüşlerdir (152) .

Çalışmamızda benzer çalışmalara göre unutkanlığın daha yüksek oranda saptanmasının pek çok nedeni olabilir. Parkinson hastalarında demans gelişimini artıran risk faktörleri ileri yaş (<50 yaş %0; ≥80 yaş %69), bradikinezi ağırlıklı başlangıç, RDB, şiddetli motor özürülük/ağır hastalık durumu (özellikle rijidite), simetrik tutulum, postüral dengesizlik ve yürüme bozukluğu, L-Dopa tedavisi sırasında gelişen akut konfüzyonel durum, dopaminerjik tedaviye yetersiz yanıt, erken görülen otonomik disfonksiyon, depresyon, sigara kullanımı, temelde hafif bilişsel işlev bozukluğunun ve GİAU'nun varlığını içermektedir (112,113). Nitekim daha ileride göreceğimiz gibi olgularımızın depresyon oranı da yüksektir.

Grup I ve Grup II'yi karşılaştırdığımızda, Grup II 'deki olgularımız(%74,2) Grup I'e göre (%61,4) daha yüksek oranda bu soruya "evet" dedi. Ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Bu sonuca göre çalışmamızda hastalığın ilerlemesi ile unutkanlık arasında bir bağlantı saptayamadık. Ancak İPH'da unutkanlık ve demansın ileri evrelerde belirgin olarak fazla olduğu çeşitli yayınlarda gösterilmiştir. Bu araştırmalarda 2-10 yıl gibi uzun süreli bir izlemde hastalık süresi arttıkça kognitif bozukluk derecesinin de arttığı gözlenmiştir (153,154). Ancak Taş ve ark.'nın derlemesinde pek çok literatür incelenmiş ve İPH'nın herhangi bir döneminde kognitif fonksiyonlarda bozulma ortaya çıkabileceği ancak hastalığın hangi evresinde ortaya çıkacağı ve görülme oranları açısından henüz tam anlamıyla net bir sonuç verilemeyeceği belirtilmiştir(152).

Anketin kognitif disfonksiyonu sorgulayan diğer sorusu " konsantre olmak veya odaklanmakta zorluk" tu. Bu soruyla İPH'da sık görülen MOB'lerden "dikkat eksikliği" sorgulanmıştır. Olgularımızın %46,7'sinde bu bulgu saptandı. P.Martinez-Martin ve ark.'nın çalışmasında bu oran %45,71 , Cheon ve ark.'nın çalışmasında ise %51,4 bulundu ve çalışmamızdaki oranla uyumluydu (9,136). K.R. Chaudhuri ve ark.'nın çalışmasında da olgularda dikkat eksikliği %37,4 oranında saptandı ve bu sonuç kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak kadar yüksektir (10).

Grup II 'deki olgularımızda dikkat eksikliği %61,3 oranında bulunmuş ve Grup I'e göre (%36,4) anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Bu sonuca göre

hastalığın evresi ilerledikçe, dikkat eksikliğinin daha sık görüldüğünü söyleyebiliriz. Dubois ve ark. , IPH' da kognitif bozukluğun yaşlanmaya bağlı nöron kaybından ortaya çıktığını ileri sürmüşlerdir (155). Bu nedenle kognitif bozulmalar ileri dönemdeki hastalarda daha çok beklenmektedir. Kognitif işlev bozukluklarının arasında yöneticilik ve yürütücü işlevlerde kayıp ve hafızada bozulma, hatırlama kabiliyetinde azalma, affektiviteyle ilgili değişiklikler yanında dikkat eksikliği de bulunabilir.

İleri evredeki olgularımızda dikkat eksikliği, kognitif fonksiyonların hastalık süreciyle birlikte bozulmasının bir yansıması olarak daha fazla görülmüş olabilir (155).

Anketin “çevrenizde olanlara veya birşeyler yapmaya karşı ilgi kaybı” şeklinde sorulan sorusuyla, hastalarda İPH'in sık görülen MOB'lerinden motivasyon kaybı sorgulanmıştır. Olgularımızın %49,3'ü bu soruya evet yanıtını vermiştir. Cheon ve ark.'nın çalışmasında da benzer şekilde bu oran %53,4 bulunmuştur (136). P.Martinez-Martin ve ark.'nın çalışmasında ise bu oran çalışmamızdakine göre daha düşük bulunmuştur(%34,67) (9). Yu Bo ve ark.'nın çalışmasında motivasyon kaybı kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde hasta grubunda yüksek bulunmuştur (%53,3) (137). Bu çalışmadaki oran, bizim sonuçlarımızla daha yakındır.

Depresyon ve anksiyetenin IPH ile birlikteliğiyle ilgili pek çok yayın varken hastalardaki apati ve motivasyon kaybıyla ilgili yayınlar son derece sınırlıdır (146). Motivasyon kaybı IPH'da depresyon, apati, anksiyete gibi diğer psikiyatrik tablolarla beraber bulunabilir (70). Olgularımızda depresif bulguların yoğun olması, motivasyon kaybının da P.Martinez-Martin ve ark.'nın çalışmasına göre daha fazla görülmüş olmasını açıklayabilir.

Grup I 'deki olgularımız %50 oranında, Grup II'deki olgularımız ise %48,4 oranında bu soruya “evet” dediler. Bu sonuç istatistiksel açıdan benzer olarak yorumlandı. Bu da bize hastalık evresiyle, hastalarda motivasyon kaybı görülme sıklığı arasında bir bağlantı olmadığını düşündürdü.

Ancak ileri evredeki olgularımızda dikkat eksikliği, kognitif fonksiyonların hastalık süreciyle birlikte bozulmasının bir yansıması olarak daha fazla görülmüş olabilir motivasyon kaybının, anksiyetenin, depresyonun ve yorgunluk

hissinin hastalığın şiddetinin artmasıyla daha fazla görülmesi beklenir(146). Çalışmamızdaki olguların ise çoğunlukla erken evrelerde olması (n:44) motivasyon kaybının daha az oranda görülmesinin nedeni olabilir. İleri evredeki olgularımızın pek çoğunun poliklinik kontrollerine gelememeleri nedeniyle, grupların evreler arasında homojen şekilde dağılması sağlanamamıştır. Disabilitesi yüksek olan hastalara anketin gerekirse evde uygulanmasıyla Grup II'deki olgu sayısının artırılmasının bu sorunu çözeceği kanaatindeyiz.

Anketin “olmadığını bildiğiniz veya olmadığı size söylenen şeyleri görme veya işitme” sorusu, nöropsikiyatrik belirtilerden halüsinasyonu ortaya çıkarmaya yöneliktir. Olgularımızdan %25,3'ü bu soruya “evet” yanıtını verdi. P.Martinez-Martin ve ark.'nın çalışmasında “evet” diyen olguların oranı %22,52 idi (9). K. R. Chaudhuri ve ark.'nın yaptıkları çalışmada halüsinasyon sıklığı olgularda %19,5 saptanmış ve bu oran kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (10). Bu çalışmalardaki sonuçlar, bulgularımızla benzerlik göstermektedir.

Grup II 'deki olgularımızda bu MOB, %41,9 oranında saptandı ve Grup I'e göre (%13,6) istatistiksel açıdan anlamlı olacak kadar yüksekti. Bu sonuç da bize hastalığın evresi ilerledikçe halüsinasyon görülme sıklığının artacağını düşündürdü.

Görsel ve işitsel halüsinasyonlar IPH'da %40 oranında bulunabilir (156). Bu durum hastalık süreci ile birlikte ortaya çıkabileceği gibi dopaminerjik tedavinin yan etkisi de olabilir. Psikozun IPH'da ortaya çıkmasında etkili bağımsız risk faktörleri; ileri yaş, uzun hastalık süresi, hastalığın şiddeti, hastalığa eşlik eden depresyon ve uyku bozukluğudur (156). Bu literatür bilgisi ışığında, psikozun IPH'daki varlığında beklenen bulgularından olan halüsinasyonun, hastalığın ileri dönemini yaşayan olgularımızda daha fazla görülmesinin de beklenen bir sonuç olduğunu söyleyebiliriz.

Unutulmamalıdır ki, halüsinasyonlar sık görülmemesine rağmen hastalardaki en rahatsız edici bulgulardan biridir.

Anketin hastalarda depresyon varlığını sorgulayan sorusu “üzgün, karamsar veya hüznü hissetme” idi. Çalışmamıza katılan tüm olgularımızdan %64'ü bu soruya “evet” yanıtını verdi. Cheon ve ark.'nın çalışmasında benzer

şekilde %65,3 oranında depresyon saptanmıştır (136). P.Martinez-Martin ve ark.'nin çalışmasında bu semptom daha düşük oranda bulunmuştur (%50,10) (9). Yu Bo ve ark.'nin çalışmasında ise depresyonun oranı, bulgularımızla benzerlik göstermiştir (%67,8)(137). Bu oran kontrol grubuyla karşılaştırıldığında da istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek çıkmıştır.

Grup II 'deki olgularımız bu soruya %71 oranında "evet" dedi. Ancak Grup II ile Grup I (%59,1) arasında farklılık bulunmadı. Bu da bize hastalık evresiyle, hastalarda depresyon görülme sıklığı arasında bağlantı olmadığını düşündürmüştür. Çalışmamızda olgularda depresyon sıklığının oranı Yu Bo ve ark. ile Cheon ve ark.'nin çalışmasıyla korelasyon gösterirken P.Martinez ve ark.'nin çalışmasına göre yüksek saptanmıştır. Ancak çok sayıda farklı yayında, depresyon görülme oranı %4-75 arasında bulunmuştur (157). Ayrıca hastalarda IPH ile birlikte bulunabilen uykusuzluk, cinsel işlev bozukluğu, kilo kaybı, yorgunluk ve fiziksel aktivitede kısıtlanma da depresyon görülme oranını arttırabilir. Bu nedenle hastalarda depresyon sıklığını daha net belirleyebilmek için Beck Depresyon Ölçeği ve Hamilton Depresyon Skalası'nın kullanılması önerilmiştir. Beck Depresyon Ölçeği, IPH'da depresyonu tanımlamak için geçerliliği yapılan tek standardize enstrümandır (158).

Olgularımızda depresyonun yüksek görülmesinin nedenleri hastalığa eşlik eden anksiyete, psikoz, sosyoekonomik sorunlar olabilir. Bu konunun depresyon ölçekleri ve psikiyatrik değerlendirme ile ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir.

İdiyopatik Parkinson hastalarında anksiyete bozukluğunu saptamak için ankette sorulan soru "endişeli, korkmuş veya paniklemiş hissetme" idi. Çalışmamıza katılan tüm olgularımız bu soruya %21,3 oranında evet derken, P.Martinez-Martin ve ark.'nin çalışmasında bu oran %45,33 bulunmuştur (9). Cheon ve ar.'nin çalışmasında ise %47,9'du (136). Bu çalışmalarla karşılaştırıldığında bizim olgularımızda anksiyete sıklığı daha düşüktür. K. R. Chaudhuri ve ark.'ı olgularında, çalışmamızla benzer şekilde %39,9 oranında anksiyete bulurken, Yu Bo ve ark.'ı daha yüksek oranda saptamıştır (%60) (10,137). Bu son iki çalışmada anksiyete, kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında daha yüksektir.

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda anksiyete prevalansı genel populasyondan ve multipl skleroz gibi diğer kronik nörolojik hastalıkların çoğundan daha yüksektir (159,160). Yaygın anksiyete bozukluğu, panik atak ve sosyal fobiyi kapsayan anksiyete bozuklukları İPH'lı hastalarda %40 oranında bulunur (161,162). Anksiyete, parkinsonien semptomların kötüleşmesine neden olabilir (163). İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın semptomatolojisi ve depresyon ile anksiyete semptomları iç içe geçebilir ve bu gibi faktörler Parkinson hastalarında anksiyetenin teşhisini güçleştirebilir (164). Olgularımızda anksiyetenin düşük görülmesinin nedeni tanı zorluğu olabileceği gibi, olgu sayımızın düşük olması ya da olgularımızın soruyu anlayamaması da olabilir. Gelecek çalışmalarda sorunun daha iyi açıklanması, anksiyete ölçeklerinin kullanılması ve daha fazla denek ile araştırılmanın genişletilmesi faydalı olabilir.

Grup II 'deki olgularımız %35,5 oranında "evet" dedi. Bu oran Grup I'deki orana göre daha yüksekti. Ancak gruplar arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Bu sonuç bize anksiyeteye hastalığın evresi arasında bir ilişki olmadığını düşündürülebilir. Ancak literatüre göre İPH'da anksiyete (özellikle panik ataklar) hastalığın geç döneminde olma eğilimindedir (165).

Çalışmamızda da geç dönemde daha yüksek oranda bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmaması yine sorunun yeterince anlaşılabilmesi ve yetersiz olgu sayısı ile açıklanabilir.

Ankette yer alan "diğer insanların gerçek olmadığını söylediği şeylerin size olduğuna inanmak" sorusu, İPH'da nöropsikiyatrik belirtilerden birisi olan perseküsyonu sorgulamaya yönelik sorulmuştu. Burada anlatılmak istenen hastanın soyulması, şiddete maruz kalması veya aldatılması gibi paranoid sanrılardır. Çalışmamızda olgularımızdan %14,7'sinde bu MOB saptanmıştır. Perseküsyon, P.Martinez-Martin ve ark.'nın çalışmasında %11,07 oranında, K. R. Chaudhuri ve ark.'nın çalışmasında ise %12,3 oranında bulunmuş ve kontrol grubuna göre anlamlı sayılacak kadar yüksek saptanmıştır (9,10). Her iki çalışmanın sonucu da, bulgularımızla korelasyon göstermektedir.

Ancak Cheon ve ark.'nın çalışmasında bu oran %8,3 bulunmuştur (136). Bu sonuç çalışmamızdaki orana göre daha düşüktür. Psikozun İPH'da ortaya çıkmasında etkili bağımsız risk faktörleri; ileri yaş, uzun hastalık süresi,

hastalığın şiddeti, hastalığa eşlik eden depresyon ve uyku bozukluğudur. Çalışmamızdaki olguların ortalama yaşı 66,68 iken benzer çalışmada 64,9'du. Ancak diğer faktörler açısından çalışmalar arasında fark bulamadık.

İleri ve erken evredeki olgularımızda fark olup olmadığına baktığımızda Grup II'deki olgularımızda %22,6, Grup I'deki olgularımızda %9,1 oranında perseküsyon saptandı. Zaten literatüre göre psikotik belirtiler hastalığın erken döneminde çok nadirdir (15). İleri evredeki hastalarımızda da bu MOB'nin daha fazla görülmesi şaşırtıcı değildir. Ancak gruplardaki bu oranlar arasında istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır.

Anketin 18. ve 19.soruları IPH'da sık görülen MOB'lerden cinsel disfonksiyonla ilgiliydi.

Bu konuda "seks ile daha az veya daha fazla ilgilenme" sorusuna olgularımızın %28'i evet dedi. P.Martinez-Martin ve ark.'nın çalışmasında bu bulgu, %34,17 oranında iken, Cheon ve ark.'nın çalışmasında ise %34,8 bulunmuştur (9,136). K. R. Chaudhuri ve ark.'nın çalışmasında %29,3'dür ve hastayla kontrol grubu arasında benzer sonuçlar elde edilmiştir (10). Üç çalışmadaki sonuç da çalışmamızla uyumluydu.

Grup II 'deki olgularımız %29 oranında bu soruya"evet" dedi. Grup I'le Grup II oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Bu sonuç hastalık evresiyle, cinsel aktiviteye olan ilgide değişim arasında bir korelasyon olmadığını düşündürtebilir.

Parkinson hastalığı da dahil olmak üzere pek çok nörolojik hastalıkta Cinsel işlev bozukluğu (CİB) sık görülmektedir (101,104). Cinsel işlev bozukluğu; hem cinsel isteği hem de cinsel fonksiyonu azaltan ve cinsel aktivite sıklığında azalmayla sonuçlanan IPH'nın moral bozucu ve etkisizleştirici etkilerindedir (101). Hastalık ilerledikçe yürüyüş bozukluğunun olması, terleme ve salivasyon artışı hastaların çekiciliklerini azaltır. Ancak çalışmamızda hastalığın ileri evrelerini yaşayan olgularımızda bu sorun, aksine daha fazla saptanmadı. Bunun nedenleri, olgularımızın fonksiyonelliğin görece daha çok korunduğu erken evrede bulunması (n:44) veya cinselliğin tabu olduğu doğu bölgesinde sorunların hekimle daha az paylaşılması olabilir.

Cinsel disfonksiyonla ilgili ikinci soru ise “denediğinizde seks yapmayı zor bulmak” idi. Bu soruyla, cinsel işlev bozukluklarından disparoni , vaginismus ve impotansın varlığı sorgulanmıştır. Olgularımızda bu yakınmanın oranı %34,7 bulunmuştur. P.Martinez-Martin ve ark.’nın çalışmasında ise bu oran %28,38 idi (9). Cheon ve ark. da seks yapmakta zorlanan hastaların oranını %37,3 bulmuşlardır (136). Çalışmamızdaki sonuç, bu çalışmalarla karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur.

Grup II ‘deki olgularımızdan %32,3’si bu soruya “evet” dedi. Ancak gruplar arası bir farklılık bulunmadı. Bu sonuç bize hastalığın evresi ile seks yapmakta zorlanma sıklığı arasında bir ilişki olmadığını düşündürdü. Bir çalışmaya göre cinsel işlev bozukluğunun hastalığın ileri dönemlerinde daha sık görülmesi beklenir (70). Çünkü hastalık ilerledikçe bradikinezi artarken yatakta hareket kabiliyeti azalır. Hand ve ark.’nın PD Questionnaire-39 adlı anketi kullanarak yaptıkları çalışmada ise 88 katılımcının %25’inde cinsel disfonksiyon saptanmıştır. Ancak cinsel disfonksiyonla hastalığın süresi arasında bir ilişki saptanamamışlardır. Bu sonuç çalışmamızla benzerlik göstermektedir (167).

Parkinson Hastalığı’nın tedavisinde kullanılan ilaçların libido azalması ya da cinsel fonksiyon bozukluğu gibi sık görülen yan etkilerinin yanı sıra, multisistem tutulumuyla seyreden bu hastalıkta özgün motor rahatsızlıklar, duyu ve algı zorlukları ve uyku sorunları da bu soruna katkıda bulunmaktadır (101,104).

İdiyopatik Parkinson hastalığı’nda kardiyovasküler sistem disfonksiyonu çeşitli semptomlarla görülmektedir. Bu konuyla ilgili ankette iki soru vardı.

Birinci soru “oturur veya yatarken ayağa kalktığınızda sersemlik, başdönmesi veya güçsüzlük hissi” şeklindeydi. Bu soruyla ortostatik hipotansiyona bağlı olarak gelişebilecek serebral hipoperfüzyonun semptomlarından baş dönmesi sorgulanıyordu. Katılımcılarımızın %60’ı bu soruya “evet” dedi. Baş dönmesi, P.Martinez-Martin ve ark.’nın çalışmasında %37,14, Yu Bo ve ark.’nın araştırmasında %45,5 oranında bulunmuştur (9,137). Bizim sonuçlarımız her iki çalışmadan daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca anketin, ortostatik hipotansiyonla bağlantılı diğer sorusu olan “düşme” ye de katılımcılar yüksek oranda “evet” demiştir.

Ortostatik hipotansiyon IPH'da %20-50 oranında görülür ve potansiyel olarak hastaların günlük yaşam aktivitelerini, yaşam kalitelerini etkiler (168). Olgularımızda kardiyovasküler belirtilerin benzer çalışmalara göre daha fazla görülmesinin pek çok nedeni olabilir. Ortostatik hipotansiyona neden olan faktörler; sıcak hava, alkol, aşırı egzersiz, intratorasik basıncı arttıran aktivitelerde bulunma (ıkınma,öksürme,..vb.), antihipertansif ilaç kullanımındır (vasodilatatörler).

Ortostatik hipotansiyon primer olarak IPH'nın doğal seyri sırasında görülebileceği gibi sekonder olarak dopaminerjik tedavinin yan etkisi de olabilir (L-Dopa, MAO-B inhibitörleri) (87). Olgularımızda benzer çalışmalara göre, L-Dopa kullanımı, hastalık süresi ve hastalık evreleri arasında bir fark yoktu. Ancak yaşanan iklim koşulları, diyet alışkanlıkları, egzersiz alışkanlığı, alkol tüketimi, kullanılan antihipertansif ilaçlar yönünden katılımcıların tekrar değerlendirilmesi bulunan yüksek oranın nedenini ortaya çıkarabilir.

Cheon ve ark.'nın çalışmasında ise baş dönmesinin oranı %63,9 saptanmıştır (136). Bu oran ise çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Grup II'deki olgularımızda bu MOB %64,5 oranında, Grup I'de ise %56,8 oranında saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Bu sonuç hastalığın ilerlemesiyle baş dönmesi sıklığı arasında korelasyon olmadığını ortaya koyabilir.

Kardiyovasküler sistem disfonksiyonuyla ilgili 2. soru "düşme" idi. Bu soruyla ortostatik hipotansiyonun bulgularından birisi olan senkop benzeri düşme ve postural instabilite sorgulanmıştır. Çalışmamıza katılan olgularımızdan %40'ı bu soruyu "evet" olarak cevapladı. Cheon ve ark.'nın çalışmasında da benzer bir oran olarak %37,5'di (136). Ancak bu oranı P.Martinez-Martin ve ark.'nın yaptığı çalışmada %28, Chauduri ve ark.'da ise %30,9 bulunmuştur (9,10). Olgularımızdaki düşme oranı bu çalışmalara göre yüksek bulundu.

Grup II'deki olgularımız bu soruya %67,7 oranında "evet" dedi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Bu duruma göre ileri evredeki olgularımızda, erken evredekilere göre "düşme" sıklığı daha fazlaydı. Önceki çalışmalarda IPH'la görülen ortostatik hipotansiyonun ileri yaş,

hastalığın süresi ve ağırlığı, erkek cinsiyet, mental kapasite, postural instabilite, vizüel halüsinasyonla arasında ilişki olduğu bulunmuştur (169).

Bizim çalışmamızda da bu literatür bilgisiyle uyumlu olacak şekilde ileri evredeki olgularımızda “düşme” oranı daha yüksek çıkmıştır. Ancak tüm olgularımız açısından bakıldığında benzer çalışmalara göre daha fazla saptanmıştır. Ortostatik hipotansiyonla ilgili olabilecek nedenler bir önceki soruda tartışılmıştır.

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'ndaki düşmelerin diğer bir nedeni de postural instabilitedir. Belirtilerin bilateral olduğu II. hastalık evresinden hastanın yatağa bağımlı hale geldiği V. evreye geçiş basamaklarında özürülük açısından en önemli rolü postüral instabilite oynar (26). Postural instabilite önemli bir fiziksel özürülüktür ve hastaların günlük yaşamlarındaki işlevselliklerini etkilemektedir.

Yapılan çalışmalarda Parkinson hastalarında düşme riski üzerinde yaş, hastalık süresi ve hastalık şiddetinin etkili olduğu ve bu parametrelerdeki artışın düşme riskini arttırdığı belirtilmiştir (170,171). Çalışmamızda da hastalık şiddetinin daha fazla olduğu Grup II'deki olgularımızda daha çok düşme şikayeti vardı.

Anketin Parkinson hastalarında uyku bozukluklarını irdelemek amacıyla 5 tane sorusu vardı.(22-26)

Birinci soru “çalışma, araba sürme veya yemek yeme gibi aktiviteler sırasında uyanık kalmakta zorlanmak” idi. Bu soruyla gün içinde aşırı uyuklama (GİAU) varlığı sorgulanmıştır. Olgularımızın %28'inde bu semptom saptanırken benzer çalışma olan P.Martinez-Martin ve ark.'nın çalışmasında bu sayı %31,11, Cheon ve ark.'nın çalışmasında da %26,6 bulunmuştur (9,136). Çalışmamızdaki sonuç, bu benzer çalışmalarla istatistiksel olarak uyumlu bulundu. Kontrol grubu içeren çalışmalarda ise Chauduri ve ark. bu oranı %28,4, Yu Bo ve ark. ise %25,5 saptamıştır (10,137). Araştırma tipi farklı olmasına rağmen bu oranlar da bulgumuza yakın değerlerdir.

Ayrıca Grup II'deki olgularımız %38,7 oranında “evet” dedi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Sonuç olarak hastalığın evresiyle GİAU arasında bir bağlantı olmadığını söyleyebiliriz.

Anketde IPH'da görülebilen insomniayı olgularda sorgulamak için "gece uykuya dalma veya uykuyu sürdürme zorluğu" soruldu. Olgularımızın %65,3'ü bu soruya "evet" yanıtını verdi. Ancak P.Martinez-Martin ve ark.'nın yaptığı benzer çalışmada bu MOB, %45,71 bulunmuştur (9). Bu sonuca göre olgularımızda insomnia benzer çalışmadaki olgulara göre daha yüksek oranda saptanmıştır. Benzer çalışmalardan Cheon ve ark. ise bu oranı %55,6 bulmuşlardır (136). Bu değer sonucumuzla daha uyumlu bulunmuştur. Yu Bo ve ark.'nın yaptığı çalışmada IPH'da insomnia %55,6, K. R. Chaudhuri ve ark.'nın çalışmasında ise %40,6 bulunmuştur (137,10). Ancak bu çalışmalar kontrol grubuyla yapılmıştır.

İleri evredeki olgularımızdan %80,6 'sı bu uyku bozukluğundan yakındı. Ancak gruplar arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı. Hastalığın ilerlemesiyle insomnia görülmesi arasında bir birliktelik saptayamadık.

Uyku bozukluğunu irdeleyen diğer soru "yoğun, canlı rüyalar veya korkutucu rüyalar" idi. Çalışmamızdaki olgularımızda bu MOB'yi %41,3'ü oranında saptadık. P.Martinez-Martin ve ark.'nın araştırmasında olguların %33,9'unda, Cheon ve ark.'nın çalışmasında da %40,3'ünde bulunmuştur (9,136). Bu sonuç çalışmamızla istatistiksel olarak benzerlik taşıyan düzeydeydi. Olgularımızın, bu uluslararası çalışmaya katılan olgularla aynı oranda bu MOB'yi gösterdiklerini söyleyebiliriz. Yu Bo ve ark. da bu oranı olgularında %52,2 saptamışlar ve kontrol grubuna göre yüksek olduğunu hesaplamışlardır (137).

İleri dönemdeki olgularımızda korkutucu rüya görme oranı %54,8 bulundu. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamsızdı. Bu durumun açıklamasını, hastalarda hastalığın evresiyle kötü rüya görme oranı arasında bir bağ bulunmadığı şeklinde yapabiliriz. Dopaminerjik ajanlarla uzun süre tedavi edilen hastalarda en önemli yan etkiler paranoid sanrılar, canlı, rahatsız edici rüyalar ve görsel varsanıllardır (6,7). Ayrıca hastalığa bağlı primer olarak da bu semptomlar görülebilir. Dopaminerjik tedavinin dozunun artması veya hastalığın ilerlemesi sonucu bu MOB'nin ileri dönem hastalarda daha sık görülmesi beklenebilir (187,188). Ancak ileri evrede bulunan olgularımızda dopaminerjik tedaviye bağlı yan etkilerin uygun doz ayarlamalarına bağlı olarak

ortaya çıkmaması bu sonuca etki etmiş olabilir. Ayrıca daha sağlıklı sonuçlar alınması için ileri dönemdeki olgu sayısının arttırılarak çalışmanın genişletilmesinin faydalı olacağı kanaatindeyiz.

İdiyopatik Parkinson hastalığıyla sık birliktelik gösteren RDB, “uykunuzda bir rüyayı canlandırır mışçasına konuşmak veya hareket etmek” sorusuyla hastalarda araştırılmıştır. Çalışmamızdaki olguların %41,3’ü bu semptomu sergilediklerini kabul ederken, P.Martinez-Martin ve ark.’nın çalışmasındaki RDB’li olguların oranı %35,69, Cheon ve ark.’nın çalışmasında da %34,7 bulunmuştur (9,136). Bu sonuçlar birbirleriyle istatistiksel açıdan benzer özellikler taşıyordu. Bu sonuca göre olgularımız, uluslararası çalışmalardaki hastalarla aynı oranda bu durumdan şikâyetçiydiler.

Grup II’deki olgularımız %58,1 oranında bu soruya “evet” dedi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Bu nedenle hastalarımızda hastalığın evresiyle, RDB görülme riski açısından bir ilişki olmadığını belirtebiliriz.

Uyku fonksiyonuyla ilgili anketde yer alan sorulardan sonuncusu “gece veya dinlenirken bacaklarınızda sıkıntı verici hisler ve hareket ettirme ihtiyacı duyma” idi. Huzursuz bacakla ilgili olan bu soruya olgularımızın %37,3’ü “evet” yanıtını verdi. P.Martinez-Martin ve ark.’nın yaptığı benzer çalışmada da sıklık %41,71 bulunmuştur (9). İstatistiksel açıdan benzer nitelikteki bu sonuçlar bize olgularımızda huzursuz bacak sendromu sıklığının IPH’da beklenen seviyede çıktığını gösteriyordu. K.R. Chauduri ve ark. bu oranı olgularının %37,4’ünde saptamışlar ancak kontrol grubuna göre fark bulmamışlardır (10).

İleri evredeki olgularımızda HBS %41,9 oranında saptandı. Ama gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Olgularımızda hastalık evresiyle, HBS’nin görülme sıklığı arasında bir ilişki yoktu.

İdiyopatik Parkinson hastalığında genel olarak uyku bozukluklarına baktığımızda hastalarda birçok nedene bağlı olarak uyku bozuklukları görülebilir. Bu, hastalığın kendisine veya tedaviye bağlı olabilir (172). Nörodejeneratif süreç ve ilaçların yan etkileri IPH’da uyku-uyanıklık bozukluklarına sebep olan iki ana nedendir. Parkinson hastalarında uyku bozukluğu prevalansı %60-98 arasındadır (173,174). İdiyopatik Parkinson

Hastalığı'nda yaşam kalitesini belirlemede uykunun önemli bir rolü olduğu saptanmıştır (175,176). Karlson ve ark. , 233 Parkinson hastasında "Nottingham Sağlık Profili Testini" uygulayarak; depresyon, uyku bozukluğu ve bağımlılığın Parkinson hastalarında yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktörler olduğunu bildirmişlerdir (177).

İdiyopatik Parkinson hastalığındaki uyanıklık bozukluklarından GİAU, Parkinson hastalarının pasif dönemlerinde (herhangi bir aktivitede bulunmazken) herhangi bir zamanda ortaya çıkan kısa uyku periyodlarıdır. Tek başına veya diğer uyku bozuklukları ile birlikte görülebilir. Bu semptom IPH'da %43 oranında saptanabilir (175). Bizim çalışmamızda benzer çalışmalarla (9,136) korele olacak şekilde %28 oranında saptanmıştır. Çok sık tanımlanamayan bir bozukluk olmasına rağmen hastanın yaşam kalitesini çok etkiler. Dopaminerjik tedavi ile ilgili olduğu düşünüldüğünden mümkünse dopaminerjik tedavinin azaltılması önerilir. Modafinilin de artmış gündüz uykululuğunda etkili olabileceği gösterilmiştir (86).Gece uyku bozukluklarının sonucu olarak ve Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar da GİAU'a neden olabilir.

İnsomnia ise IPH'da uyku bozukluklarından. İnsomnia, uykuya dalma, uykuyu sürdürme ve sonlandırmaya ilişkin, dinlendirici olmayan uyku olarak kabul edilmektedir (178). Uyku bölünmesi en sık görülen uyku bozukluğudur ve uykuyu sürdürmede zorluk ile şekillenen insomnia'ya neden olur (179). Olgularımızda da %65,3 oranında bulunmuştur. Uyku bölünmesi IPH'da en erken ve en sık görülen uyku bozukluğudur ve gün içinde aşırı uykululuğa yol açar. İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda spontan uyanmalar da normale göre daha siktir (180). Uykuyu başlatmada zorluk IPH'da sık görülmemektedir ve eğer görülürse depresyon veya huzursuz bacak sendromu düşünülmelidir. Sabah erken uyanma şeklinde ortaya çıkan uykusuzluk ise depresyonun varlığını destekler (179). Levadopa'nın PH'da amfetamin gibi yan etkisinin, hastalığın şiddetinin, huzursuz bacak sendromunun ve sürekli sıkıntı ve huzursuzluğun insomniaya neden olabileceği belirtilmiştir (181). Çalışmamızda benzer çalışmalara (9) oranla daha yüksek oranda insomnia saptandı. Ancak literatürde Parkinson hastalığında uyku bozukluğu %27-89 gibi yüksek

oranlarda bildirilmektedir (173,182). Uyku bozukluklarının farklı kombinasyonları Parkinson hastalarında gözlenebilir. Bunlar insomnia, parasomnia, GİAU ve sirkadien ritm bozukluklarıdır (183).

Olgularımızda L-Dopa'ya bağlı olası yan etkiler, yüksek depresyon ve nokturi oranı, HBS, obstruktif uyku apnesi insomnianın yüksek oranda görülmesini açıklayabilir. Ancak bu ilişkilerin varlığını ortaya koyabilmek için daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyacımız vardır.

Olgularımızda kabus görme, RDB, HBS görülme sıklığı benzer çalışmayla (9) aynı oranda görülmüştür. Parkinson hastalarında RDB'nun prevalansı %50-75 oranındadır (184). Çalışmamızda %41,3'dü. Parkinson hastalarında ilginç olarak IPH ortaya çıkmadan önce REM davranış bozukluğu görülebilir (185). Lewy cisimcikli demans, IPH ve multi sistem atrofi gibi çeşitli nörodejeneratif ekstrapiramidal hastalıklarda, öncü sendrom olarak REM davranış bozukluğu bulunabilir (184). Çalışmamızda da olgularımızın evreleri arasında bu semptomun görülme oranı açısından fark bulunmamıştı.

Huzursuz bacak sendromu (HBS); akşamları ve çoğunlukla geceleri artan, hareketle azalan, dinlenmekle kötüleşen, bacaklarda daha şiddetli olmak üzere ekstremitelerde şiddetli, hoş gitmeyen, sevimsiz duyuların (parestezi ve dizestezi) olduğu sensorimotor bir bozukluktur (186). Çalışmamızdaki olgularda HBS %37,3 saptanmış ve benzer çalışmayla da (9) korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Ancak çalışmamızda İPH'nin klinik seyri, evreleri, hastalığın süresi üzerinde HBS birlikteliğinin etkisini düşündürecek veri saptamadık.

İdiyopatik Parkinson hastalığı'nda ortaya çıkan MOB'lerden bazıları literatürde çeşitli semptomlar başlığı adı altında geçmektedir. Bu MOB'lerden birisi IPH'da görülebilen kilo değişikliğidir.

Hastalarda bu sorun" açıklanamayan kilo değişimi (diyet değişimine bağlı olmayan)" varlığı sorgulanarak ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır. Çalışmamıza katılan tüm olgularımızdan %20'si bu soruya "evet" yanıtını verdi. P.Martinez-Martin ve ark.'nın çalışmasında da bu oran %18,29'du (9). Bu oranlar istatistiksel açıdan benzer düzeydedir. Anketin kontrol grubu kullanılarak uygulandığı uluslararası araştırmalardan K. R. Chaudhuri ve ark.'nın çalışmasında bu semptom %22, YU Bo ve ark.'nın çalışmasında ise %28,9

saptanmıştır (10,137). Bu sonuçlar araştırmamızdaki oranı da destekleyen niteliktedir. Bu son iki çalışmada hastalarda kontrol grubuna göre yüksek düzeyde kilo değişikliği saptanmış.

Grup II 'deki olgularımızın %25,8'i kilo değişikliği olduğunu belirtti. Gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Olgularımızın hastalık evresiyle, kilo değişim problemi arasında bir ilişki yoktu.

Kilo değişimi IPH'da genellikle kilo kaybı şeklindedir. Bu durum eşlik eden depresyona, GIS problemlerine, tat ve koku duyusundaki değişimlere, disfajiye, yeterince tükürük üretilmemesine bağlı olarak yiyeceklerin yeterince sindirilememesine bağlı görülebilir.

Sık görülen MOB'lerden biri de hastalarda görülen ödemdir. Anketde "bacaklarınızda şişme" olarak sorulmuştur. Olgularımızın %34,7'si bu soruya "evet" yanıtını verdi. P.Martinez-Martin ve ark.'larının çalışmasında "evet" diyenlerin oranı %31,30, Cheon ve ark.'nın çalışmasında ise %30,6 bulunmuştur (9,136). Üç çalışma arasında istatistiksel açıdan benzerlik saptandı. K. R. Chaudhuri ve ark.'nın çalışmasında da bacaklarında şişme olan olguların oranı %30,9, P.Martinez ve ark.'nın çalışmasında da %31,3 bulunmuştur. Bu oranlar bizim sonucumuzla benzerlik gösteriyordu.

İleri evredeki olgularımızda bacaklarda şişkinliğin oranı %32,3'dü. Gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Olgularımızın hastalık evresiyle, bu MOB arasında bir ilişki saptayamadık.

Özellikle bradikinezi ağırlıklı hastalarda semptomun ortaya çıktığı ekstremitelerde ödem daha belirgindir. Ödem varlığında öncelikle altta yatan renal disfonksiyon, dolaşım sistemi bozuklukları, parkinsonien tedavinin yan etkileri ekarte edilmelidir. Ödem ağrıya neden olduğu gibi ortaya çıktığı ekstremitenin hareket kısıtlılığını arttırarak motor disabiliteye katkıda bulunur (87). Bu nedenle ileri evredeki hastalarımızda daha çok ortaya çıkmış olabilir. Ama istatistiksel açıdan erken evredeki olgularla aralarında farklılık yoktu. Grup II'deki olgu sayımızın düşüklüğü bu sonuca yol açmış olabilir.

Bu nedenle bacaktaki ödemin hastalarda muayene edilmesinin sekonder faktörleri ortaya çıkartması ve parkinsonien tedaviye yön vermesi açısından önemli olacağı kanaatindeyiz.

Anketin diğer bir sorusu “aşırı terleme” idi. Olgularımızdan %36’sında bu sorun tesbit edildi. Benzer çalışmalarda korelasyon gösterecek sonuçlar elde edilmiştir. Bunlardan P.Martinez-Martin ve ark.’nın çalışmasında %29,9 olarak bulunmuştur (9). K. R. Chaudhuri ve ark.’nın araştırmasında hasta grubunda aşırı terleyenler %25,2 bulunmuş ve kontrol grubuna göre de yüksek saptanmıştır (10).

Grup II’deki olgularımızda aşırı terleyenler %45,2 oranındaydı. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Elde ettiğimiz bulgular ışığında olgularımızın literatür bilgilerindeki sonuçlara eşdeğer biçimde terlemeden şikayetçi olduklarını ancak bu durumun hastalıklarının evresiyle bir bağlantısı olmadığını ileri sürebiliriz. Swinn ve ark.’nın 77 hasta ve 40 kişilik kontrol grubundan oluşan çalışmasında Yaşam Kalitesi Ölçeği katılımcılara uygulanmış ve terlemenin IPH’nın şiddetiyle bir korelasyonu saptanmadığı gibi diğer otonomik semptomlarla da ilişkisi bulunamamıştır (70).

Parkinson Hastalığı’nda terleme vücudun bir yarısında ya da ufak bir alanda olabildiği gibi yaygın da olabilir. Ter bezlerinin otonomik irregülasyonu hastada aşırı terlemeye yol açar. Tedavinin yetersiz olduğu hastalarda bu yakınma daha sık ortaya çıkmaktadır. Bu durum önemli bir sosyal izolasyon nedenidir.

Parkinson hastalarında vizüel sistemle ilgili olarak “çift görme” şikayeti sorulmuştur. Çalışmamıza katılan tüm olgularımızdan %16’sında çift görme şikayeti varken, benzer çalışmada (9) olguların %20’sinde saptanmıştır. Elde edilen oranlar arasında istatistiksel açıdan benzerlik saptandı. K. R. Chaudhuri ve ark.’nın araştırmasında hasta grubunda diplopi %21,9 oranında bulunmuş ve kontrol grubuna göre de yüksek saptanmıştır (10). Yu Bo ve ark. ise bu oranı %16,7 bulmuşlar ancak kontrol grubuyla fark bulamamışlardır (137).

Grup II’deki olgularımız bu soruya %32,3 oranında “evet” dedi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Ulaştığımız bulgular neticesinde olgularımızda diplopi benzer çalışmalarla aynı düzeyde

görüldüğünü ancak hastalık evresiyle diplopi arasında bir ilişki kurulamadığını ileri sürebiliriz.

Vizüel şikâyetler IPH'da genelde baskın değildir. Okuma sırasında konverjansın zayıflamasıyla sekonder diplopi ortaya çıkabilir. Bu nedenle hasta okumaktan yorulur ve eskisi kadar zevk alamaz. Bazen özellikle PSP'de vizüel şikâyetler görülür(15).

Bulgularımıza göre başvuruda bulunan her Parkinson hastasında hastalık evresi gözlemlenmeden muayene edilmesi gereken MOB'lerden biridir.

6. SONUÇ

İdiyopatik Parkinson Hastalığı, nörodejeneratif hastalıkların en sık görülenlerinden birisidir. Klinik olarak motor belirtiler, istirahat tremoru, dişli çark rijiditesi, bradikinezi ve postural reflekslerde bozulma ile karakterize progresif bir bozukluktur. İdiyopatik Parkinson Hastalığı tanısı kardinal belirti ve bulguların oluşturduğu klinik tabloya göre konur (13). Parkinson hastalarının büyük çoğunluğunda rastlanabilen ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen MOB'ler ise, IPH patolojisinin, dopaminerjik nigrostriyatal sistem dışındaki sinir sistemi yapılarını tutması sonucu gelişmektedir. Bu belirtiler IPH' nın seyri sırasında her evrede görülebilen depresyon, anksiyete, cinsel işlev bozukluğu, kognitif disfonksiyon, apati, psikoz, uyku bozuklukları, otonomik ve duysal bozukluklar gibi çeşitli MOB' lerdir (4). Bu semptomlar Parkinson hastalarında %88'e varan oranlarda görülür ve hastanın günlük yaşamını motor semptomlardan daha fazla etkileyebilirler (5).

Motor olmayan belirtilerin Parkinson hastalarının yaşam kalitelerini düşürdüğünü, hatta mortalite riski taşıdığını gören bir grup araştırmacı 2006 yılında NMSQuest'i geliştirdi (9). Böylece rutin muayenelerde hastalardaki MOB'ler anket yoluyla belirlenebilecekti. Öncelikle Parkinson hastalarında sık bir şekilde gözlenen MOB'ler 6 ana başlık altında toplandı. Her ana başlık altında toplamda 30 tane olacak şekilde değişik sorular yer aldı. Bunlar, duysal bozukluklar (2 madde), otonomik disfonksiyon (14 madde), uyku bozukluğu (5

madde), nöropsikiyatrik belirtiler (7 madde) ve diğer sistemlerle(4 madde) ilgiliydi. Her soru için “evet” ve “hayır” şeklinde cevaplama şıkları vardı.

Çalışmamızda öncelikle NMSQuest'i, “Parkinson Hastalarında Motor Olmayan Belirtiler Anketi” şeklinde Türkçe'ye çevirdik. 29 kadın (yaş ortalaması: 66,68±8,56) ve 46 erkek (yaş ortalaması: 64,89±10,32) olmak üzere toplam 75 (yaş ortalaması: 65,58 ±9,66) IPH hastasına uyguladık. Olguların hastalık şiddeti ve evresi, “Hoehn-Yahr Skalası” ve “BPHDÖ” ile değerlendirildi. Hoehn-Yahr skalası'na göre evre I ve evre II'deki olgular Grup I (erken evre), evre III ve IV'deki olgular Grup II (ileri evre) olarak adlandırıldı. Çalışmamız 44 (%58,7) Grup I (erken evre) ve 31 (%41,3) Grup II (ileri evre) Parkinson hastasından oluşuyordu. Katılımcıların verdikleri cevapların yüzdelerini, literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırdık. Erken ve ileri evre hastalarımız arasında cevapların yüzdeleri açısından farklılık olup olmadığını analiz ettik.

Bu çalışmada İdiyopatik Parkinson hastalarında MOB'nin erken tanınmasının önemini vurgulamayı, hastalardaki MOB'leri NMSQuest yardımıyla ortaya çıkarmayı ve MOB'lerin tanı ve semptomatik tedavisini güncel literatür eşliğinde incelemeyi amaçladık.

Anketdeki soruların yardımıyla olgularımızda urgency, nokturi, kilo değişikliği, halüsinasyon, konsantrasyon eksikliği, sexe olan ilgide değişiklik, sex yaparken zorlanma, gün içi aşırı uyuklama, canlı rüya görme, RDB, HBS, bacaklarda şişme, terlemede artış, diplopi, perseküsyonun olgularımızda görülme oranı literatürdeki araştırmalarla benzerlik gösterdi.

Bu durum bize, hastalarımızda bu semptomlara ilişkin ayrı bir inceleme yapılmasının gerekmeceğini düşündürdü.

Ancak bulantı-kusma, konstipasyon, inkomplet defekasyon, demans, motivasyon kaybı, depresyon, baş dönmesi, düşme ve insomnia ise olgularımızda diğer benzer çalışmalara göre daha yüksek oranda rastlanmıştır. Bu MOB'ler için bölgesel farklılıklar, sosyoekonomik koşullar, kullanılan parkinson tedavisinin yan etkisi, bu semptomlara yol açabilecek altta yatan sekonder faktörler etkin olmuş olabilir. Bu durumun net olarak ortaya konulabilmesi için daha geniş katılımlı ve kapsamlı araştırmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Bulanti-kusma, konstipasyon ve inkomplet defekasyon bulguları, gastrointestinal sistem disfonksiyonunun göstergelerindedir. Hastalarımızda bu bulguların yüksek oranda olması, altta yatan başka GIS bozukluklarının varlığı, bölgesel diyet alışkanlıklarının farklılığı, parkinsonien tedavinin yan etkileri gibi nedenlere bağlı olabilir. Ancak bu risk faktörlerinin sağlıklı olarak değerlendirilebilmesi için ileri radyolojik ve endoskopik görüntüleme enstrümanlarına gerek vardır. Bu semptomlar hastayı yemek yemekten, antiparkinsonien tedaviye uyum sağlamaktan soğutabilir. Hastalarda kilo kaybına, depresyona, tedavi uyumsuzluğuna yol açabilir. Bu bulguların varlığının sadece IPH'a bağlı olduğu düşünülürse, asıl altta yatan sekonder nedenler (peptik ülser,kolon ca) tanıda kolayca atlanabilir.Bu durumun da ciddi mortalite ve morbidite nedeni olabileceği kanaatindeyiz.

Demans, motivasyon kaybı, depresyon, insomnia bulguları ise hastalarda kognitif, psikiyatrik ve uyku ile ilgili alanların tutulumunu gösteren MOB'lerdir. Demansın varlığı hastada motivasyon kaybına ve depresyona yol açabildiği gibi, depresyon da psödodemansa motivasyon kaybına, insomniaya neden olabilir. Bu semptomları birbirinden bağımsız olarak ayrı ayrı değerlendirebilmek için IPH'da geçerliliği kanıtlanmış ölçekler(Beck Depresyon Ölçeği) vardır. Demans varlığını saptamak için de bilişsel işlev bozukluklarını hasta başında değerlendiren test yöntemleri mevcuttur. Olgularımızda yüksek düzeyde bu semptomların görülmesi sosyoekonomik koşulların yetersizliği, hastalıktan dolayı yeterli destek alamama, içe kapalı bir toplumda yaşamının yarattığı stres bozuklukları olabilir. Semptomların şiddetli olması , hastalarda suicid girişimine kadar götürebilecek tehlikeli sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle bölgemizde yaşayan Parkinson hastalarında psikiyatrik bulguların saptanması halinde sosyal ve mali destek projeleri, evden hemşirelik takip sistemlerinin oluşturulması, ilgili bölümlere konsulte edilerek tedavi planlamasının erken yapılmasının faydalı olabileceği düşüncesindeyiz.

Olgularımızda yüksek oranda görülen baş dönmesi ve düşme şikayetlerinin temeli de kardiyovasküler sistem disfonksiyonudur. Düşme, ciddi yaralanmalara hatta ölüme yol açabilir. Baş dönmesi de düşmeye, iş kazalarına, bedensel faaliyetlerde işlev kaybına neden olabilir. Ortostatik hipansiyon ve

postural instabiliteyle ilgilidir ve muayenede tansiyon arterial ölçümü bize bu konuda fikir verebilir. Her iki problem de hastalarımızda antihipertansif ilaç kullanımı, tuzsuz diyet, sekonder nedenlere (venöz yetmezlik) bağlı olarak sık görülmüş olabilir. Bu sonuçlara göre Parkinson hastalarında kardiyovasküler semptomlara daha dikkatli yaklaşılması ve kontrollerde göz önünde bulundurulmasını önerdik.

Psikiyatrik bulgulardan anksiyete ise olgularımızda düşük oranda saptanan tek MOB'ydı. Bu düşük oranı, yüksek oranda saptanan diğer psikiyatrik semptomların anksiyeteyi örtmesi, hastaların ailesel desteklerinin iyi olması, hastaların bu durumdan çok rahatsız olmayarak bize ilememesi açıklayabilir. Az sıklıkta görmemize rağmen hastayı yaşamdan zevk almamaya, çevresiyle çatışmaya itebilen anksiyetenin muayene esnasında akılda tutulması önemlidir.

Bu sonuca göre anksiyeteyle IPH birlikteliğinin zayıf olabileceğini ve rutin muayenelerde diğer psikiyatrik belirtilerin daha çok göz önüne alınması gerekebileceğini belirttik.

Çalışmamızdaki veriler ışığında hastalığın evresi ilerledikçe siyalore , bulantı, kusma, disfaji, konstipasyon, inkomplet defekasyon, anksiyete, düşme, insomnia, canlı rüya görme, RDB ve diplopi ve halüsinasyonun sıklığının arttığını belirledik. Sonuç olarak bu semptomların ileri dönemdeki hastaların rutin muayenelerinde özellikle sorgulanmasının ve erken tedavi önlemlerinin alınmasının hastaların yaşam kalitelerinde çok önemli iyileştirmeler yapabileceği kanaatindeyiz.

7.ÖZET

PARKİNSON HASTALARINDA MOTOR OLMAYAN BULGULARIN NMSQ ANKETİ KULLANILARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

İdiyopatik Parkinson Hastalığı sık görülen bir hareket bozukluğudur. Hastaların özürüllüğüne motor belirtiler kadar, motor olmayan belirtiler de yol açar. Motor olmayan belirtiler Parkinson hastalarında %88 oranında görülür. Bu semptomlar, hastaların yaşam kalitesinin bozulmasında önemli rol oynar. Hastaların modern ve özenli sağlık bakımlarına ulaşabilmesi için MOB'lerin tanınması ve tedavisi çok önemlidir.

Bu nedenle bir grup uzman tarafından Parkinson hastalarında MOB'leri ortaya koymak amacıyla NMSQuest adlı anket tasarlanmıştır. Anket uluslararası çalışmalarla geçerlilik ve güvenilirliğini kazanmıştır. Biz çalışmamızda IPH'da önemli olduğunu düşündüğümüz MOB'leri saptamak amacıyla NMSQuest'i kullanmaya karar verdik. Böylece Türkiye'de bu alanda kullanılacak ölçeklerin varlığına dikkat çekmeyi ve IPH'da MOB'lerde erken teşhis ile tedavinin önemini vurgulamayı amaçladık.

Çalışmamıza 29'u kadın, 46 'sı erkek olmak üzere toplam 75 İdiyopatik Parkinson hastası alındı. İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın hastalık şiddeti ve evresi, "Hoehn-Yahr" skalası ve "BPHDÖ" ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar güncel literatür eşliğinde tartışılmıştır. Motor olmayan belirtilerin olgulardaki

oranı ve hastalığın evresiyle ilişkisi benzer alışmalarla karşılaştırılmıştır. Erken teşhis ve tedavinin nemi vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: parkinson hastalığı, NMSQuest anketi, motor olmayan belirtiler

8. SUMMARY

ASSESSMENT OF NONMOTOR SYMPTOMS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE BY USING NONMOTOR SYMPTOMS QUESTIONNAIRE

Idiopathic Parkinson's Disease(IPD) is a movement disorder with a high prevalence. Not only motor symptoms but also nonmotor symptoms (NMS) cause disability in patients with PD, NMS are reported 88% of IPD. NMS play an important role in decreasing the patient's quality of life. Diagnosis and treatment of NMS are very important in patients for giving a modern healthcare. Because of this issue a questionnaire, NMSQuest , is made up by a group of specialists in order to detect nms in PD patients.

This questionnaire has been validated by international studies. We have concluded for using nmsquest to detect nmses which are believed to be important in pd. By this way ,we aimed to underline the measurements which can be used in Turkey for this issue and to underline early diagnosis and treatment for NMS in IPD.

A total of 75 cases diagnosed IPD, 29 female and 46 male, participated in this study. The severity and grade of pd are assessed by "Hoehn-Yahr" scale and "UPDRS". Results are discussed according to current literature. Association of NMS with the stage of the disease is investigated and its

frequency between the cases are compared. Importance of early diagnosis and treatment are underlined.

Key words: idiopathic parkinson disease, NMSQuest questionnaire, nonmotor symptoms

KAYNAKLAR

1. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*79:368-76. 2008
2. Jankovic J, Shannon KM. Movement disorders. In:Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, editors. *Neurology in Clinical Practice*. Chapter 75. 5th ed. Philadelphia: Butterworth-Heinemann; p. 2081-122. 2008
3. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 67-76. 2007
4. Rabinstein AA, Shulman LM. Management of behavioral and psychiatric problems in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*;7(1):41-50. 2000
5. Simuni T, Sethi K.. Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 64 (Suppl 2): S65-80. . 2008
6. Fitzgimmons B, Burtling LK. Parkinson's disease, quality of life issues. *Nurs Clin of North Am*;28(4):807-17. 1993
7. Aygün D, Türkel Y, Onar MK. Parkinson Hastalığında Motor Olmayan Belirtilerin Tanı ve Tedavisi. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi*;12(2):80-90, 2009
8. Chaudhuri K R, Martinez-Martin P, Schapira HV et al. International Multicenter Pilot Study of the First Comprehensive Self-Completed Nonmotor Symptoms Questionnaire for Parkinson 's disease: The NMSQuest Study. *Mov Disord* 21: 916–923, 2006
9. Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, et al. Prevalence of Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease in an International Setting; Study Using Nonmotor Symptoms Questionnaire in 545 Patients. *Mov Disord* 22:1623–1629, 2007.
10. Chaudhuri K R, Martinez-Martin P, Schapira HV et al. International Multicenter Pilot Study of the First Comprehensive Self-Completed

Nonmotor Symptoms Questionnaire for Parkinson's Disease: The NMSQuest Study. *Mov Disord* 21: 916–923, 2006.

11. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London Sherwood, Neely & Jones 1817.
12. Duvasion RC. History of Parkinsonism. *Pharmacology and Therapeutics* ;32:1-17. 1937
13. Forno LS Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 55:259-272. 1996
14. Poewe W, Wenning G. The differential diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 9(suppl.3):23-30. 2002

15. Rajput AH, Birdi S. Epidemiology of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 3:175-186.1997
16. Tanner CM, Hubble JP, Chan P. Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord* 137-152.,1997
17. Raming LA, Gould WJ. Speech characteristic in Parkinson's disease. *Neurol Consult.* 4:1-8.,1986
18. Rajput AH, Rajput A, Rajput M. Epidemiology of Parkinsonism. In: Pahwa R, Lyons KE, Koller WC (eds) *Handbook of Parkinson's Disease*, 3rd edition, Marcel Dekker Inc., New York 17- 42. 2003
19. Jankovic J, Shannon KM. Movement disorders. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, editors. *Neurology in Clinical Practice.* Chapter 75. 5th ed. Philadelphia: Butterworth-Heinemann p. 2081-2122. 2008
20. Rajput AH and Birdi S. Epidemiology of Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord*,3: 175-186. 1997
21. Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D, Özdemir G. Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. *Eur J*, 2 (suppl 1): 44-45. 1995
22. De Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, et al. Prevalence 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 Psychiatry* 62:10-15, 1997

23. Harada H, Nishikawa S, Takahashi K. Epidemiology of Parkinson's disease in Japanese city. *Arch Neurol.* 40:151-154. 1983
24. Jankovich J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and signs. In: Pahta R, Lyons KE, Koller WC, eds. *Handbook of Parkinson's Disease*, 3rd edition, Marcel Dekker Inc, New York, 71-107 2003
25. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L ve ark. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 55:181-184. 1992
26. Ertan S. Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji Sempozyum Dizisi No: 42; s. 249-254 2005
27. Çakmur R. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. *Türkiye klinikleri Nöroloji Dergisi* 1(3): 15-17. 2003
28. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, et al. Parkinson's disease: clinical analysis of 100 patients. *Neurology.* 23:783-790. 1983
29. Pollanen MS, Dickson DW, Bergeron C. Pathology and biology of the Lewy Body. *J Neuropathol Exp Neurol* 52:183-191. 1993
30. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U ve ark. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*;318 (1):121-134. 2004
31. Del Tredici K, Rob U, De Vos RA ve ark. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 61(5):413-426. 2002
32. Carvey PM. *Drug Action in the Central Nervous System.* New York, Oxford University Press, s.224-242. 1998
33. Kuzuhara S, Mori H, Izimiyama N et al. Lewy bodies are ubiquitinated. *Acta Neuropathol (Berl).* 75:345-353.1988
34. Gibb WRG. The neuropathology of Parkinsonian disorders. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's disease and Movement disorders.* 2 nd ed. Baltimore. Md: Williams &Wilkins 253-270. 1993

35. Louis ED, Goldman JE, Powers JM ve ark. Parkinsonian features of eight pathologically diagnosed cases of diffuse Lewy body disease. *Mov Dis.* 10:188-194.1995
36. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Parkinson Hastalığında tanı ölçütleri. *Nöroloji arşivi.* 56:33-39. 1999
37. Mortimer JA, Pirozzolo FJ, Hansch EC, et al. Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson's disease. *Neurology* 32:133-137. 1982
38. Wooten GF. Neurochemistry and neuropharmacology of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC. Eds. *Movement Disorders Neurologic principles and practice* McGraw-Hill Companies. New York. 11:1153-1160 1997
39. Zileli T, Baysal Aİ. *Nöroanatomi-Nörofizyoloji esasları.* Hacettepe Üniv. Yayınları 10-15. 1989
40. Taner D. Fonksiyonel nöroanatomi ODTÜ geliştirme vakfı yayıncılık ve iletişim AŞ, METU press, Ankara 170-179. 62 1998
41. Nestler E, Hyman S, Malenka R. *Molecular Neuropharmacology.* 1st ed. McGraw-Hill Companies. Inc. 2001
42. Ozansoy M., Başak A.N. Parkinson Hastalığının Genetiği ve Nörodejenerasyonun Moleküler Biyolojisi *Parkinson Hast. Hareket Boz. Der.*7(2): 109-120 2004
43. Ottley R, Agbontaen J, Fodstad H. "Tailoring treatment for the Parkinson's disease patient." *JAAPA.* March 01, 1999
44. Samuel MG, Tanner C. Etiology of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E. Eds. *Parkinson's disease and movement disorders.* Lipincott Williams & Wilkins. Baltimore. 7:133-159.1998
45. Vila M, Przedborski S, Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson's disease, *Nature Med,*10(Suppl): S58-S62. 2004
46. Bertoli-Avella AM, Oostra BA, Heutink P, Chasing genes in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Hum Genet,* 114:413-438. 2004

47. Chartier-Harlin MC, Kachergus J, Rourmier C, α -Synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet*, 364:1167-1169. 2004
48. Ibanez P, Bonnet AM, Débarges B. French Parkinson's Disease Genetics Study Group, Causal relation between α -Synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. *Lancet*, 364:1169-1171. 2004
49. Goedert M, Filamentous nerve cell inclusions in neurodegenerative diseases: tauopathies and α -synucleinopathies. *Philosophical Transactions of Royal Society London B* 354: 1101-1118. 1999
50. Payami H, Zarepari S, James D ve ark. Familial aggregation of Parkinson's disease: A comparative study of early-onset and late-onset disease. *Arch Neurol*:59:848-850 ,2002
51. Gassen M, Youdim MBH. The potential role of iron chelators in the treatment of Parkinson's disease and other neuro degenerative disorders affecting basal ganglia.
52. Gibb WR, Lees AJ. Pathological clues to the cause of Parkinson's Disease. In : Marsden CD, Fahn S, eds. *Mov Disord* 3. Oxford, UK: Butterworth- Heinemann,147-165. 1994
53. Adler CH, Ahlskog JE. Parkinson's disease and movement disorders: diagnosis and treatment guidelines for the practising physician. New Jersey, Humana Press, 2000.
54. Fahn S. Parkinsonism. In: Rowland LP, eds *Merrit's Textbook of Neurology*. 9th ed. Lipincott Williams Wilkins. Baltimore. 713-730. 1995
55. Schoenberg BS. Descriptive epidemiology of Parkinson's disease: disease distribution and hypothesis formulation. *Adv Neurol*. 45:277-283. 1987
56. Stern M, Dulaney E, Gruber S ve ark. Risk factors for Parkinson's disease: a case control study of young and old onset patients. *Ann Neurol*. 28:294-295. 1990
57. Michele GD, Filla A, Volpe G ve ark. Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: A case control study in Southern Italy. *Mov Dis*. 11(1):17-23. 1996

58. Przedborski S, Jackson-Lewis V. Mechanisms of MPTP toxicity. *Mov Dis.* 13(1):35-38 1998
59. Hou I-GG, Lai EC. Non-motor symptoms of parkinson's disease. *International Journal of Gerontology* 1:53-64. 2007
60. Gjerstad MD, Boeve B, Wentzel-Larsen T. Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 79:387-91. 2008
61. Tolosa E, Gaig C, Santamaría J, Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology* 72(7 Suppl):S12-20. 2009
62. Hawkes CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Mov Disord* 23:1799-807. 2008
63. Huisman E, Uylings HB, Hoogland PV. A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 19:687-92 2004
64. Goldstein DS, Holmes CS, Dendi R, Bruce SR, Li ST. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurology* 58:1247-55. 2002
65. Taki J, Yoshita M, Yamada M. Significance of 123I-MIBG scintigraphy as a pathophysiological indicator in the assessment of Parkinson's disease and related disorders: it can be a specific marker for Lewy body disease. *Ann Nucl Med* 18:453-61. 2004
66. Benarroch EE. Central neurotransmitters and neuromodulators in cardiovascular regulation. In: Mathias CJ, Bannister R, editors. *Autonomic Failure*. 4th ed. New York: Oxford University Press; p. 37-44. 1999
67. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 396:67-72. 2006
68. Küsbeci Ö.Y., Köken T., Demirbaş H. Sialorrhea and Salivary Composition in Patients With Parkinson's Disease *Journal of Neurological Sciences (Turkish)* Volume 26, Number 3, Page(s) 264-270. 2009

69. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 128:1314-22. 2005
70. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH; National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 5:235-45. 2006
71. Fronczek R, Overeem S, Lee SY. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain* 130:1577-85. 2007
72. Thanvi BR, Munshi SK, Vijaykumar N. Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease. *Postgraduate Medical Journal*. 79:561-565. 2003
73. Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease? *Neurology* 67:853-8. 2006
74. Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res* 15:76-82. 2005
75. Khan NL, Katzenschlager R, Watt H. Olfaction differentiates parkin disease from early-onset parkinsonism and Parkinson disease. *Neurology* 62:1224-6. 2004
76. Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain*; 60 (1):3-38 1995
77. Sage JI. Pain in Parkinson's Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 6(3):191-200, 2004
78. King SA. Pain in depression and Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 150(2):353-354. 1993
79. Quinn NP, Koller WC, Lang AE, Marsden CD. Painful Parkinson's disease. *The Lancet* 14:1366-1369. 1986
80. Merskey R. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. *Pain* 6:249-252. 1979
81. Mutch WJ, Strudwick A, Roy SK. Parkinson's disease: disability, review, and management. *BMJ* 239:675-677. 1986

82. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clinical Neuroscience* 5:63-72. 1998
83. Starkstein SE, Preziosi TJ, Robinson RG. Sleep disorders, pain, and depression in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 31(6):352-355. 1991
84. Allcock LM, Ulliyart K, Kenny RA, Burn DJ. Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:1470-1. 2004
85. Chaudhuri KR, Schapira AHV. Non motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 8:464-474 2009
86. Chaudhuri KR, Naidu Y. Early Parkinson's disease and non motor issues. *J Neurol* 255 Suppl 5:33-38 2008
87. Galvez-Jimenez N, Scientific basis for the treatment of Parkinson's disease. London: Taylor&Francis Group; 2005. Çeviri editörü: Dursun AN. Parkinson hastalığının patolojisi-son gelişmeler. In: Parkinson hastalığının tedavisi için bilimsel temeller. İstanbul: AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon; s. 335 2005.
88. Yurdakul İ., Türkiye'de Sık Karşılaşılan Hastalıklar II Sindirim Sistemi Hastalıkları Akciğer Kanseri Güncel Yaklaşım Sempozyum Dizisi (58) I Kasım s. 43-58 2007
89. Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia, and constipation critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 24 (5):635-46, 2009.
90. Drossman D.A., Dumitrascu D.L. Rome III: New Standard for Functional Gastrointestinal Disorders Division of Gastroenterology and Hepatology, UNC Center for Functional GI and Motility Disorders, Chapel Hill, NC, USA.
91. Demirkıran M., Parkinson hastalığında disotonomi ve tedavisi. *T Klinikleri Nöroloji* 1:195-9. 2003
92. Merello M. Sialorrhoea and drooling in patients with Parkinson's disease: epidemiology and management *Drugs Aging.* 25(12):1007-19. 2008

- 93.**Chou KL, Evatt M, Hinson V. Sialorrhea in Parkinson's disease; a review. *Mov Disord* 22: 2306-13 2007
- 94.**Edwards LL, Quigley EM, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology. *Neurology* 42: 726-32 1992
- 95.**Johnston BT, Li Q, Castell JA, Castell DO. Swallowing and esophageal function in Parkinson's disease. *Am J Gastroenterol*;90:1741-1746 1995
- 96.**Leopold NA, Kagel MC. Laryngeal deglutition movement in Parkinson's disease. *Neurology*;48:373-376. 1997
- 97.**Leopold NA, Kagel MC. Pharyngo-esophageal dysphagia in Parkinson's disease. *Dysphagia*;12:11-18 1997
- 98.**Zesiewicz TA, Baker MJ, Wahba M. Autonomic nervous system dysfunction in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol*;5:149-160. 2003
- 99.**Fowler CJ., Investigation and treatment of bladder and sexual dysfunction in diseases affecting the autonomic nervous system. In: Mathias CJ, Bannister R, editors. *Autonomic Failure. A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; p. 296-306. 1999.
- 100.** Tolosa E, Katzenschlager R. Pharmacological management of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; p. 110-45. 2007
- 101.** Koller WC, Vetere-Overfield B., Williamson A ve ark. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology*; 13(5):461–463. 1990
- 102.** Longstreth, W. T., & Linde, M. Sickness impact profile in Parkinson's disease. *Neurology*.;34:207–208. 1984
- 103.** Singer C, Sanchez-Ramos J, Weiner WJ ve ark. Sexual dysfunction in Parkinsonian men. *Neurology* 1989; 39(suppl):145 104. Uitti RJ, Tanner CM, Rajput AH ve ark. Hypersexuality in antiparkinsonian therapy. *Clinical Neuropharmacology*;12:375–383. 1989

105. Turkka JT, Myllylä VV. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Eur Neurol*;26:1-7. 1987
106. Stacy M. Medical treatment of Parkinson disease. *Neurol Clin*;27:605-31. 2009
107. Talland GA .Cognitive functions in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis*, 135:196-205. 1962
108. Bloom JC, Thal LJ, Galasko D ve ark. Diagnosis and evaluation of dementia. *Neurology*, 45:211-218. 1995
109. Markham CH, Diamond SG Clinical overview of Parkinson's disease. *Clin Neuroscience*, 1:5-11. 1993
110. Selekler K.Modern Tıp Seminerleri Dizisi. 26. sayı. Alzheimer ve Diğer Demanslar. Ankara, Güneş Kitabevi Yayınları, s.131. 2002
111. Piccirilli M, D'Alesandro P, Finali G ve ark. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. Prognostic value for dementia? *Eur Neurol*, 29:71-76. 1989
112. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*;22:1689-707. 2007
113. Emre M. Dementia associated with Parkinson's diseases: features and management. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;p. 152-60. 2007
114. Gürvit H. Parkinson hastalığının kognitif ve davranışsal belirtileri. Emre M, editör. *Parkinson Hastalığı İçerisinde*. Ankara: Güneş Kitabevi; s.160-3. 2009
115. DeKosky ST, Kaufer DI, Hamilton RL.The dementias. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, editors. *Neurology in Clinical Practice*. Philadelphia: Butterworth and Heinemann; p. 1855-907. 2008.
116. Abdelgabar A, Sharma J. Sleep disorders in Parkinson's disease; *int J Clin Pract* 57 781-787. 2003
117. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, et al. Pain in parkinson's disease. *Mov Disord* 1: 45- 49. 1986

118. Monderer R, Thorpy M. Sleep disorders and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 9:173-80. 2009
119. Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2006;66:845-51.
120. Yoritaka A, Ohizumi H, Tanaka S, Hattori N. Parkinson's disease with and without REM sleep behaviour disorder: are there any clinical differences? *Eur Neurol* 61:164-70. 2009
121. Rye DB. Excessive daytime sleepiness and unintended sleep in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 6:169-76. 2006
122. Günal Dİ. Parkinson hastalığı ve uyku bozuklukları. *T.Klin. Nöroloji*.1:218-22. 2003
123. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, Revised (ICSD-R): Diagnostic and Coding Manual. Diagnostic Classification Steering Committee: American Sleep Disorders Association, Rochester; 2001.
124. Robertson D. Disorders of the autonomic nervous system. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, editors. *Neurology in Clinical Practice*. Philadelphia: Butterworth and Heinemann; p. 2357-81. 2008.
125. Quinn NP. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 51(2 Suppl 2):25-29. 1998
126. Albanese A, Maria G, Bentivoglio AR, Brisinda G, Cassetta E, Tonali P. Severe constipation in Parkinson's disease relieved by botulinum toxin. *Mov Disord*;12:764-6. 1997
127. Muzerengi S, Contrafatto D, Chaudhuri KR. Non-motor symptoms: Identification and management. *Parkinsonism Relat Disord*.;13 Suppl 3:S450-6 2007
128. Dewey RB. Autonomic dysfunction and management. In: Pahwa R, Lyons KE, editos. *Handbook of Parkinson's Disease*. New York: Marcel Dekker; p. 77-90. 2003.

- 129.** Möller JC, Oertel WH, Köster J, Pezzoli G, Provinciali L. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Mov Disord*;20:602-10. 2005
- 130.** Sawabini KA, Watts RL .Treatment of depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*; 10(Suppl 1): S37-S41.2004
- 131.** Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D.Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*; 13: 187-196. 2001
- 132.** Tom T, Cummings JL Depression Parkinson's disease. Pharmacological characteristics and treatment. *Drugs Aging*; 12: 55-74. 1998
- 133.** Morgante L, Epifanio A, Spina E. Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol*; 27:153-6. 2004
- 134.** Şahin N Psikoloji araştırmalarında ölçek kullanımı. *Türk Psikoloji Dergisi*; 33(Ek):19-26. 1994
- 135.** Savaşır I. Ölçek uyarlamasındaki sorunlar ve bazı çözüm yolları. *Türk Psikoloji Dergisi*; 9,33(Ek):27-32 1994.
- 136.** Nonmotor symptoms of Parkinson's disease: Prevalence and awareness of patients and families Sang-Myung Cheona, Min-Soo Hab, Min Jeong Parka, Jae Woo Kima Volume 14, Issue 4, Pages 286-290 .2008
- 137.** YU Bo, XIAO Zhi-ying, LI Jia-zhen. *Chin Med J*;123(11):1436-1440 Study of an integrated non-motor symptoms questionnaire for Parkinson's disease 2010
- 138.** Edwards LL, Pfeiffer RF, Quigley EM Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease *Mov Disord.*;6(2):151-6. 1991
- 139.** Leopold NA, Kagel MC. Dysphagia. Prepharyngeal dysphagia in Parkinson's disease. *Winter*;11(1):14-22. 1996
- 140.** Ali GN, Wallace KL, Schwartz R Mechanisms of oral-pharyngeal dysphagia in patients with Parkinson's disease *Gastroenterology.*; 110(2):383-92. 1996

141. Hardoff R, Sula M, Tamir A. Gastric emptying time and gastric motility in patients. *Mov Disord*; 16:1041±1047. 2001
142. Ramjit AL, Sedig L, Leibner J The relationship between anosmia, constipation, and orthostasis and Parkinson's disease duration: results of a pilot study. *Int J Neurosci*. Jan;120(1):67-70. 2010
143. Krogh K, Ostergaard K, Sabroe S Clinical Commentary Clinical aspects of bowel symptoms Parkinson's disease *Acta Neurol Scand*: 117: 60–64. 2008
144. Eryiğit N., Akbostanci M.C., Zübeyde Aytürk Z., Parkinson Hastalığında Ürogenital Semptomların Sıklığı Frequency of Urogenital Symptoms in Parkinson's Disease *Parkinson Hast. Hareket Boz. Der.*;9(1): 17-20 2006
145. Demos Medical Publishing, Parkinson's disease: diagnosis and clinical management Inc, New York
146. W.J. Weinerand S.A. Factor, Editors, Parkinson's disease: diagnosis and clinical management, Demos Medical Publishing, Inc, New York 2000
147. Türk eczacılar birliği, Türkiyede Erişkinlerin Ağrı Sıklığı ve Başetme Yöntemlerinin saptanması araştırması, www.e-utuphane.teb.org.tr/pdf/Arastirma-Ceviri-Panel-Toplantı_Raporları/tc_eriskenlerin_agrı/12.pdf 1999
148. Erdine S., Hamzaoğlu O., Özkan Ö. Türkiye'de erişkinlerin ağrı prevalansı *Ağrı Dergisi* 13(2).p. 22-30.2001
149. Çeliker R., Kronik Ağrı Sendromları- Derleme *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005;51(Özel Ek B):B14-B18
150. Huber SJ, Shuttleworth EC, Christy JA Magnetic resonance imaging in dementia of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 52:1221-1227. 1989
151. Özer F, Hanoğlu L, Atay T. Cognitive functions of Parkinson's disease, mental disfunction in Parkinson's disease, European Congress on mental dysfunction in Parkinson's disease. Amsterdam. 1993
152. Taş A. , Akyüz A. Parkinson Hastalığında Kognitif Fonksiyonlar *Demans Dergisi*;1: 30-34.2003

153. Bayles KA, Tomoeda CK, Wood JA. Change in cognitive function in idiopathic Parkinson's Disease. *Arch Neurol*, 53:1140-1146. 1996
154. Portin R, Rinne UK. Predictive factors for cognitive deterioration and dementia in Parkinson's disease. *Adv Neurol*, 45:413-416. 1987
155. Dubois B, Pillon B, Sternic N. Age induced cognitive disturbances in Parkinson's disease. *Neurology*, 40:38-44. 1990
156. Stern Y, Richards M, Sano M. Comparison of cognitive changes in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Arch Neurol*;50:1040-1045. 1993
157. Allain H, Schuck S, Mauduit N. Depression in Parkinson's Disease. *Br Med J*; 320: 1287-8. 2000
158. A.A. Rabinstein, L.M. Shulman Management of behavioral and psychiatric problems in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 7(1): 41-50, 2000
159. Rubin A J, Kurlan R, Schiffer R, ve ark. Atypical depression and Parkinson's disease. *Ann Neurol*;20:150. 1986
160. Stein M, Henser IJ, Juncos JL, ve ark. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am J Psychiatry*;147:217–220. 1990
161. Troster AI, Stalp L, Paolo A, ve ark. Neuropsychological impairment in Parkinson's disease with and without depression. *Arch Neurol*;50:1164–1169 1995.
162. Richard IH, Schiffer BB, Kurlan R. Anxiety in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*;84:383–392. 1996
163. Routh LC, Black JL, Ahlskog JE. Parkinson's disease complicated by anxiety. *Mayo Clin Proc*;62:733-735. 1987
164. Berrios GE, Campbell C, Politynska BE. Autonomic failure, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Br J Psychiatry*;166:789–792. 1995
165. Flint AJ. Epidemiology and comorbidity of anxiety disorders in the elderly. *Am J Psychiatry* 151:640–649, 1994.
166. Ferreri F, Agbokou C, Gauthier S. Recognition and management of neuropsychiatric complications in Parkinson's disease. *CMAJ* 175(12):1545-52, 2006.

167. A. Hand , W.K. Gray , B.J. Chandler Sexual and relationship dysfunction in people with Parkinson's disease , Parkinsonism Relat Disord 16,172-176, 2010
168. Oka H, Yoshioka M, Onouchi K. Characteristics of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. Brain 130: 2425-2432, 2007
169. Piha SJ, Rinne JO, Rinne UK, Seppanen A. Autonomic dysfunction in recent onset and advanced Parkinson's disease. Clin Neurol Neurosurg; 90: 221–6. , 1988
170. Smithson f, Morris ME, Iansek R. Performance on clinical tests of balance in Parkinson's disease. Phys Ther; 78: 577-592. 1998
171. Ashburn A, Stack E, Pickering RM, Ward CD. A community-dwelling sample of people with Parkinson's disease: characteristics of fallers and non-fallers. Age Ageing ;30:47-52. 2001
172. Koller WC. How accurately can Parkinson's disease be diagnosed? Neurology 42 (Suppl 1):6-16, 1992.
173. Lees AJ, Blackburn NA, Campbell V. The nighttime problems of Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 11:112-119, 1988.
174. Nausieda PA, Weiner WJ, Kaplan LR. Sleep disruption in the course of chronic levodopa therapy; an early feature of the levodopa psychosis. Clin Neuropharmacol 5: 183-194, 1982.
175. Smith MC, Ellgring H, Oertel WH. Sleep disturbances on Parkinson's disease patients and spouses. J Am Geriatr Soc 45: 194-199, 1997.
176. Martinez-Martin P. An introduction to the concept of "quality of life in Parkinson's disease". J Neurol 245(Suppl 1): S2-S6, 1998.
177. Karlson KH, Larsen JP, Tandberg E, Maeland JG. Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 66: 431-435, 1999.
178. Sateia MJ, Nowell PD. Insomnia. The Lancet 364(9449):1959-1973, 2004.
179. Kaynak D .Özgün Hareket Bozukluklarında Uyku. 38. Ulusal Nöroloji Kongresi Kitabı, 32-35. 2002

- 180.** Oerlemans WGH, Weerd AW. The Prevalence of Sleep Disorders in Patients With Parkinson's Disease A Self-Reported, Community-Based Survey. *Sleep Medicine* 3:147-149. 2002
- 181.** Pal PK, Calne S, Ali Sami.A Review of Normal Sleep and Its Disturbances in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord* 5:1-17. 1999
- 182.** Plazzi G, Corsini R, Provini F.REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology* 48: 1094-1097, 1997.
- 183.** Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*;13:895-899. 1998
- 184.** Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology* 46: 388–393, 1996.
- 185.** Olsen EJ, Boewe BF, Silber MH. Rapid eye movements sleep behavior disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 123: 331–339, 2000.
- 186.** Walters AS, and the International Restless Legs Syndrome Study Group. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *Mov Disord*;10:634-642. 1995
- 187.** Factor SA, Brown D. Clozapine prevents recurrence of psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord*; 7: 125-31. 1992
- 188.** Rabey JM, Treves TA, Neufeld MY et al. Low-dose clozapine in the treatment of levodopa-induced mental disturbances in Parkinson's disease. *Neurology*; 45: 432-4. 1995

EKLER

EK-1**PARKİNSON HASTA İZLEME FORMU**

Adı, Soyadı:	TANI:
Yaşı:	
Doğum Yeri:	
Meslek:	İlk başvuru Tarihi:
Adres:	Form doldurma tarihi:
Tel:	Faal El:

YAKINMA:

ÖYKÜ:

Hastalığın başlangıç yaşı ve tarihi:

İlk Belirti;

Belirdiği lokalizasyon:

Eklenen belirtiler(Kronolojik sırayla);

Önde gelen yakınma:

Lokalizasyonu.

Başlangıç tarihi:

Premorbid ağrı (Başlangıç tarihi, şiddetleri):

Morbid ağrı(Başlangıç tarihi, şiddeti, lokalizasyonu):

Hastalık süresi:

Evreler arası geçiş süresi:

Evre 1-2

Evre2-3

Evre3-4

Günlük aktiviteler:

Tedavi(Kronolojik sıraya göre, başlangıç tarihi, ilaç adi, doz, kullanım süresi, L-D başlangıç zamanı):

Sigara:

Diğer alışkanlıklar:

Presipitan faktör(Tipi, tarihi, lokalizasyonu):

Kafa travması(Tarihi, lokalizasyonu, bilinç kaybı eşlik etmiş mi?):

Yaşadığı yer(Son 5 yılda):

ÖZGEÇMİŞ:

SOYGEÇMİŞ:

Anne- Baba akrabalığı:

Parkinson hastalığı:

Esansiyel Tremor:

Multi Sistem Atrofiler:

Diğer:

SİSTEMİK MUAYENE

Kan basıncı:

Nabız:

NÖROLOJİK

MUAYENE:

Oküler Motilite Bozukluğu:

KMDT:

BECK Depresyon Skalası:

BECK Anksiete Skalası:

LABORATUAR BULGULARI:

Elektrofizyolojik tetkikler:

Beyin BT:

Beyin MR:

DOPAMİNERJİK TEDAVİ SORUNLARI:

	Tarih	Tarih	Tarih
Başlama zamanı			
İlaç dozuyla ilişkisi			
Wearing off			
On-Off			
Diskinezi			
Tipi			
Çıkış zamanı			
Lokalizasyonu			
Distoni			
Lokalizasyonu			
Motor blok,			
Tipi			
Yürüyüşte ise şekli			
Non-Motor Fluktuasyon			
Tarihi			
Tipi			

MOTOR SİSTEM:

Konuşma	Tarih	Tarih	Tarih	Tarih	Tarih	Tarih	Tarih	Tarih
0.Normal								
1 Hafif sesle konuşma								
2:Monoton, Anlaşılabilir								
3:Zor anlaşılır								
4:Anlaşılmaz								

Yüz İfadesi

0;Normal								
1.Minimal bradimimi								
2:Hafif, bradimimi								
3:Orta bradimimi								
4:Maske yüz								

Statik Tremor Sağ Kol

0: Yok								
1:Seyrek(Hareketle)								
2:Orta(Hareketle)								
3:Orta +Sürekli								
4:Belirgin + Sürekli								

Statik Tremor Sol Kol

0:Yok								
1 :Seyrek(Hareketle)								
2:Orta(Hareketle)								
3:Orta +Sürekli								
4:Belirgin + Sürekli								

Statik Tremor Sağ Bacak

0:Yok								
1:Seyrek(Hareketle)								
2:Orta(Hareketle)								
3:Orta +Sürekli								
4:Belirgin + Sürekli								

Statik, Tremor Sol Bacak

0:Yok								
1:Seyrek(Hareketle)								
2:Orta(Hareketle)								
3:Orta +Sürekli								
4:Belirgin + Sürekli								

Aksiyon-Postural Tremor Sağ -

0:Yok								
1: Hafif (Aksiyonda)								
2:Orta(Aksiyonda)								
3:Orta(Aks)+Postural.								
4: Belirgin								

Aksiyon-Postural Tremor Sol

0:Yok								
1: Hafif (Aksiyonda)								
2:Orta(Aksiyonda)								
3:Orta(Aks)+Postural.								
4:Belirgin								

Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih, Tarih

Rigidite Sağ

0:Yok								
1 :Hafif(Aktivasyonla)								
2:Hafif-Orta								
3.Belirgin								
4.Ağır(Zorlukla hareket)								

Rigidite Sol

0:Yok								
1: Hafif (Aktivasyonla)								
2:Hafif-Orta								
3.Belirgin								
4.Ağır(Zorlukla hareket)								

0:Normal

1Yavaşlama hafif

3:Yavaşlama belirgin(Hareketi yapabiliyor)

4:Yavaşlama belirgin(Hareketi zorlukla yapıyor)

Parmak Vuruş	Sağ							
	Sol							
Topuk Vuruş	Sağ							
	Sol							
El Hareketleri	Sağ							
	Sol							
Ardısıra Hareketler	Sağ							

Sandalyeden Kalkış

0:Normal								
1:Yavaş								
2:Sandalye kollarından destekle								
3:Yardımsız, düşmeye eğilimli								
4:Yardımla								

Postur

0: Normal								
1:Hafif anteropulsiyon								
2:Orta anteropulsiyon								
3:Ağır anteropulsiyon								
4:Belirgin fleksiyonda								

Yürüme

0:Normal								
1:Yavaş, küçük adımla								
2:Zor, az yardımla								
3:Zor, yardımla								
4:Yürüyemez								

Postural Denge

0:Normal								
1:Retropulsiyon								
2:Tutulmazsa düşebilir								
3:Kendiliğinden düşebilir								
4:Yardımsız ayakta duramaz								

Aksiyal Bradi-Hipokinezi Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih

0:Yok								
1:Minimal								
2:Hafif								
3:Orta -								
4:Belirgin								

GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ

Konuşma

0:Normal r								
1 :Hafif bozuk								
2:Orta bozuk								
3:Ağır bozuk								
4:Anlaşılamaz								

Salivasyon

0:Normal								
1 :Minimal artış								
2:Orta artış								
3:Belirgin artış								
4:Spontan salya akışı								

Yutma

0:Normal								
1:Ender tıkanma								
2:Genelde tıkanma								
3:Yumuşak gıdalarla								
4:NGS+/-Gastrostomi								

EI Yazısı

0: Normal								
1: Yavaş ve küçük								
2:Yavaş, küçük; okunaklı								
3:Ağır bozuk, okunamaz								
4:İleri bozuk. Okunamaz								

Yazı örneği

Ev Aleti Kullanma

0:Normal								
1:Yardımsız, yavaş								
2:Bazen yardımla								
3:Kesemez, yiyebilir								
4:Beslenebilir								

Giyinme

0:Normal								
1:Yardımsız, yavaş								
2:Genelde yardımla								
3:Sıkça yardımla								
4.Tamamen yardımla								

Genel Bakım

Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih

0:Normal								
1:Yardımsız ,yavaş								
2:Banyoda yardım								
3:Yardımla								
4:Mekanik yardımla								

Yatakta Dönme

0:Normal								
1Yavaş, beceriksiz								
2:Döner, düzeltebilir								
3:Dönemez, düzeltemez								
4:Tamamen yardımla								

0:Yok								
1 :Çok seyrek								
2:Arasıra								
3:Günde bir kez								
4:Günde çok sayıda								

Yürürken Donma

0:Yok								
1:Çok seyrek								
2:Seyrek								
3:Sık								
4:Donma nedeniyle Düşme								

Yürüme

0:Normal								
1-.Hafif zor								
2:Az yardımla								
3:Yardımla								
4:Yürüyemez								

Tremor

0:Yok								
1:Hafif								
2:Sık								
3:Şiddetli								
4:Belirgin								

Duyusal Yakınmalar

0:Yok								
1:Seyrek pareteziler								
2:Sık pareteziler								
3:Sık ağrılar								
4:Dayanılmaz ağrılar								

DUŞUNCE-DAVRANIŞ-MOOD

Zihinsel Bozulma Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih

0:Yok								
1:Hafif Unutkanlık								
2:Orta unutkanlık								
3:Ağır unutkanlık+Zaman-yer								
4:Kişi orien. boz.								

Düşünce Bozukluğu

0:Yok								
1 :Canlı rüyalar								
2:Hall.+Sağlam içgörü								
3:Sık hallüsinason+ bozuk içgörü								
4:Psikotik süreç								

Depresyon

0:Yok								
1:Artmış suçluluk								
2:Bir hf. Uzun depr.								
3:Sürekli depresyon								
4:Suicidal fikir+/-girişim								

Motivasyon

0:normal								
1:Azalmış								
2:Girişim kaybı								
3:Günlük konulara ilgisiz								
4:Motivasyon kaybı								

TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI

Diskinezi

Süre								
Sakatlık								
Ağrı								
Erken sabah distonisi								

Klinik Fluktuasyonlar

Öngörülebilir off(w-off)								
Öngörülemez on-off								
Ani off(motor blok)								
Bir gündeki off süresi								

Diğer Komplikasyonlar

Anoreksi, bulantı, kusma								
Uyku bozukluğu								
Semptomatik ortostatizm								

TARİH/saat/ on-off								
EVRE								
UPDRS SKORU								

Son İlaç Saati:

Son ilaç Dozu:

PD NMS QUESTIONNAIRE

Name: Date: Age:

Centre ID: Male Female

NON-MOVEMENT PROBLEMS IN PARKINSON'S
 The movement symptoms of Parkinson's are well known. However, other problems can sometimes occur as part of the condition or its treatment. It is important that the doctor knows about these, particularly if they are troublesome for you.
 A range of problems is listed below. Please tick the box 'Yes' if you have experienced it during the past month. The doctor or nurse may ask you some questions to help decide. If you have not experienced the problem in the past month tick the 'No' box. You should answer 'No' even if you have had the problem in the past but not in the past month.

Have you experienced any of the following in the last month?

	Yes	No		Yes	No
1. Dribbling of saliva during the daytime	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	16. Feeling sad, 'low' or 'blue'	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Loss or change in your ability to taste or smell	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	17. Feeling anxious, frightened or panicky	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Difficulty swallowing food or drink or problems with choking	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	18. Feeling less interested in sex or more interested in sex	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Vomiting or feelings of sickness (nausea)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	19. Finding it difficult to have sex when you try	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Constipation (less than 3 bowel movements a week) or having to strain to pass a stool (faeces)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20. Feeling light headed, dizzy or weak standing from sitting or lying	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Bowel (fecal) incontinence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	21. Falling	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Feeling that your bowel emptying is incomplete after having been to the toilet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	22. Finding it difficult to stay awake during activities such as working, driving or eating	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. A sense of urgency to pass urine makes you rush to the toilet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	23. Difficulty getting to sleep at night or staying asleep at night	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Getting up regularly at night to pass urine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	24. Intense, vivid dreams or frightening dreams	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Unexplained pains (not due to known conditions such as arthritis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	25. Talking or moving about in your sleep as if you are 'acting' out a dream	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Unexplained change in weight (not due to change in diet)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	26. Unpleasant sensations in your legs at night or while resting, and a feeling that you need to move	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Problems remembering things that have happened recently or forgetting to do things	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	27. Swelling of your legs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Loss of interest in what is happening around you or doing things	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	28. Excessive sweating	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Seeing or hearing things that you know or are told are not there	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	29. Double vision	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Difficulty concentrating or staying focussed	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	30. Believing things are happening to you that other people say are not true	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

All the information you supply through this form will be treated with confidence and will only be used for the purpose for which it has been collected. Information supplied will be used for monitoring purposes. Your personal data will be processed and held in accordance with the Data Protection Act 1998.

Developed and validated by the International PD Non Motor Group
 For information contact: susanne.tluk@uhl.nhs.uk or alison.forbes@uhl.nhs.uk

EK-3**PH MOB ANKETİ**

Ad, Soyad:..... Tarih:.....

Yaş:.....

Merkez Adı:

Erkek Kadın **PARKİNSON HASTALIĞINDA MOTOR OLMAYAN BELİRTİLER**

Parkinson hastalığının hareketle ilgili belirtiler iyi bilinmektedir. Bununla beraber bazen hastalığa veya tedaviye bağlı diğer sorunlar da ortaya çıkabilmektedir. Özellikle bu bulgular sizin için sıkıntı verici olduğunda doktorun haberdar olması önemlidir.

Aşağıda bir dizi sorun listelenmiştir. Eğer bunlardan birini geçen ay **içerisinde** yaşadysanız lütfen “Evet” kutucuğunu işaretleyiniz. Karar vermekte yardımcı olabilmek için doktor veya hemşire size bazı sorular sorabilir. Eğer geçen ay ilgili sorunu **yaşamadıysanız** “Hayır” kutucuğunu işaretleyiniz. Sorunu geçmişte yaşadysanız ancak geçen ay içinde yaşamadıysanız yine de “Hayır” kutucuğunu işaretlemelisiniz.

Aşağıdakilerden her hangi birini geçtiğimiz ay içinde yaşadınız mı?

	Evet	Hayır		Evet	Hayır
1. Gün içinde salya akıtma.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	16. Üzgün, karamsar veya hüzünlü hissetme...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Tad veya koku alma becerilerinde değişme veya kayıp.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	17. Endişeli, korkmuş veya paniklemiş hissetme...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Yiyecek veya içecekleri yutmada güçlük veya boğulma problemi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	18.Seks ile daha az veya daha fazla ilgilenme.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Kusma veya bulantı hissi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	19. Denediğinizde seks yapmayı zor bulmak...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Kabızlık (haftada 3 dışkılamadan az) veya dışkılamada zorlanma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20.Oturur veya yatarken ayağa kalktığımızda sersemlik, başdönmesi veya güçsüzlük hissi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Dışkı kaçırma.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	21. Düşme.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Tuvalete çıktıktan sonra barsak boşalmasının tam olmadığı hissi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	22. Çalışma, araba sürmeveya yemek yeme gibi aktiviteler sırasında uyanık kalmakta zorlanmak.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Sizi tuvalete koşmaya zorlayacak kadar acil işeme hissi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	23. Gece uykuya dalma veya uykuyu sürdürme zorluğu.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Geceleri düzenli olarak idrar yapmak için kalkmak.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	24. Yoğun, canlı rüyalar veya korkutucu rüyalar.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Açıklanamayan ağrılar (artrit gibi bilinen nedenlere bağlı olmayan).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	25. Uykunuzda bir rüyayı “canlandırırılmışçasına” konuşmak veya hareket etmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Açıklanamayan kilo değişimi (diyet değişimine bağlı olmayan).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	26. Gece veya dinlenirken bacaklarınızda sıkıntı verici hisler ve hareket ettirme ihtiyacı duyma....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Son zamanlarda olan olayları hatırlamakta problemler veya yapılıcak işleri unutmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	27. Bacaklarınızda şişme.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Çevrenizde olanlara veya birşeyler yapmaya karşı ilgi kaybı.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	28. Aşırı terleme.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Olmadığını bildiğiniz veya olmadığı size söylenen şeyleri görme veya işitme....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	29. Çift görme.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Konsantre olmak veya odaklanmakta zorluk...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	30. Diğer insanların gerçek olmadığını söylediği şeylerin size olduğuna inanmak.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bu form aracılığıyla verdiğiniz tüm bilgiler gizli kalacaktır ve ve bilgiler sadece toplanma amaçlarına uygun olarak kullanılacaktır. Verilen bilgiler takip amaçlı kullanılacaktır. Kişisel verileriniz 1998 Veri Koruma Sözleşmesine uygun şekilde işlenecek ve saklanacaktır.**Uluslar arası PH Hareket Dışı Grubu tarafından geliştirilmiş ve geçerliliği gösterilmiştir.**