



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**DR. ŞEBNEM CEFEROVA**  
**UZMANLIK TEZİ**

**PARKİNSON HASTALIĞI OLAN BİREYLERDE DBS TEDAVİSİ**  
**ÖNCESİ VE SONRASI APATİ BULGULARININ**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ ÇALIŞMASI**

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN:**

**Prof. Dr. DİLEK İNCE GÜNAL**

**İSTANBUL-2017**

## TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimine asistanı olarak başladığım, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Tülin Tanrıdağ'a, net önerileri ile bana cesaret ve güven veren saygıdeğer tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Dilek İnce Günal'a, asistanlığım süresi boyunca çok şey öğrendiğim sevgili hocalarım; Sn. Prof. Dr. Neşe Tuncer'e, Sn. Prof. Dr. Kayıhan Uluç'a, Sn. Prof. Dr. Kadriye Ağan Yıldırım'a, Sn. Prof. Dr. İpek Midi'ye, Sn. Doç. Dr. Barış İşak'a, Sn. Yrd. Doç. Dr. Pınar Kahraman Koytak'a;

Uzmanlık eğitimim sürecimde yardımlarını esirgemeyen Sn. Uzm. Dr. Gülin Sünter'e, Sn. Uzm. Dr. Hande Alibaş'a, Sn. Uzm. Dr. Nurhak Demir'e;

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım Tıp Fakültesi / Temel Tıp Bilimleri Bölümü Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Gülnaz Nural Bekiroğlu'a;

Mesleğimin ilk yıllarında tanımaktan mutluluk hissi duyduğum asistan arkadaşlarıma; özellikle de tez çalışmamdaki emeklerinden dolayı Sn. Uzm. Öğr. Dr. Özge Gönül Öner'e;

Asistanlık hayatımın keyifli geçmesinde payı olan tüm nöroloji kliniği çalışanlarına;

Her konuda desteklerini her zaman üzerimde hissettiğim babam'a, annem'e, kardeşimlerime ve sevgili eşim Elvin Guliyev'e teşekkürlerimi sunarım.

*Dr. Şebnem Ceferova*

*Mayıs 2017*

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	2
İÇİNDEKİLER .....	3
KISALTMALAR.....	5
ÖZET .....	6
ABSTRACT.....	8
1. GİRİŞ.....	100
2. GENEL BİLGİLER .....	122
2.1. Parkinson hastalığı tanımı.....	122
2.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji.....	122
2.3. Tanı kriterleri .....	122
Parkinson Hastalığının Sınıflandırması .....	14
C- Parkinson-Plus Sendromlar.....	14
D- Hereditör Dejeneratif Hastalıklar.....	14
2.4. PH' nın Nöropatolojisi .....	15
2.5. PH' nın Nöroanatomisi .....	16
2.6. Etiyoloji.....	18
2.7. Klinik Bulgular .....	19
2.7.1. Parkinson Hastalığında Görülen Primer Motor Belirtiler .....	211
2.7.2. Diğer Motor Belirtiler .....	23
2.7.3. Parkinson Hastalığında Görülen Sekonder Bulgular .....	24
2.8. Parkinson Hastalığının Tedavisi .....	26
2.8.1. Medikal Tedavi .....	26
2.8.2 Cerrahi Tedavi .....	29
2.8.3. Fizyoterapi ve Rehabilitasyon.....	<a href="#">32</a>
3. YÖNTEM VE GEREÇLER .....	<a href="#">33</a>
3.1. Örneklem.....	<a href="#">33</a>
3.2. Veri Toplama Araçları .....	<a href="#">34</a>
3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu ve Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA).....	<a href="#">34</a>
3.2.2. Apati Değerlendirme Ölçeği (ADÖ).....	<a href="#">34</a>

3.2.4. Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ).....	35
3.2.5. Parkinson Hastalığı Anketi (PHA).....	36
3.2.6. Beck Anksiyete Envanteri (BAE).....	36
3.2.7. Beck Depresyon Envanteri (BDE).....	36
3.2.8. İstatiksel incelemeler.....	36
4.BULGULAR.....	37
5.TARTIŞMA.....	42
6.SONUÇ.....	46
7.KAYNAKLAR.....	47
8. EKLER.....	59
EK 1 Sosyodemografik veri formu.....	59
EK 2 Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği.....	60
EK 3 Beck Anksiyete Ölçeği.....	68
EK4 Beck Depresyon Ölçeği.....	69
EK5 Apati Değerlendirme Ölçeği.....	70
EK6 Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği.....	71
EK7 Parkinson Hastalığı Anketi ( PHA-39).....	73

## 9.TABLolar

Tablo-1 Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri.....	12
Tablo-2 Modifiye Hoehn-Yahr Evrelendirme Ölçeği.....	19
Tablo-3 PH'nın semptomatik dönemi genel olarak istirahat tremoru veya bradikineziyle daha ender olarak distoniyle başlar.....	20
Tablo-4 Parkinson Hastalığı'nın sekonder bulguları.....	21
Tablo-5 Sosyodemografik Veriler.....	39
Tablo-6 Komorbidite, PH başlama bulgusu.....	39
Tablo-7 Preop ve postop dönmedeki klinik ölçek skorları ve levodopa dozlarının karşılaştırılması.....	40
Tablo-8 Klinik skorların değişim yüzdelerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo-9 ADÖ değişim yüzdesi ile hastaların yaşı ve hastalığın başlangıç yaşı arasındaki korelasyon.....	42

## **KISALTMALAR**

<b>PH</b>	: Parkinson Hastalığı
<b>STN DBS</b>	: Subtalamik Nukleus Derin Beyin Stimulasyonu
<b>BPHDÖ</b>	: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği
<b>ADÖ</b>	: Apati Değerlendirme Ölçeği
<b>MOCA</b>	: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği
<b>PHA-39</b>	: Parkinson Hastalığı Anketi
<b>ET</b>	: Esansiyel Tremor
<b>HT</b>	: Esansiyel Hipertansiyon
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>GYA</b>	: Günlük Yaşam Aktivitesi
<b>GPI</b>	: Globus Pallidus Interna
<b>L-Dopa</b>	: Levodopa
<b>SN</b>	: Substansiya nigra
<b>SNe</b>	: Substansiya nigra pars compacta
<b>NMS</b>	: Nonmotor semptomlar
<b>MPTP</b>	: 1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropiridin
<b>MSS</b>	: Merkezi Sinir Sistemi
<b>LC</b>	: Lewy cisimcikleri
<b>BG</b>	: Bazal ganglionlar
<b>COMT</b>	: Katekol-O-metiltransferaz
<b>MAO-B</b>	: Monoamino oksidaz B
<b>PI</b>	: Postural instabilite
<b>GABA</b>	: Gamma aminobütirik asit
<b>LED</b>	: Levodopa eşdeğer dozu

## ÖZET

**Amaç:** İleri evre Parkinson hastalığı tedavisinde uygulanan subtalamik nukleus derin beyin stimülasyonu (STN DBS) motor bulguları düzeltmekte, ancak apati gibi nonmotor sorunları arttırmaktadır. Bu çalışma da, ileri evre Parkinson hastalığında STN DBS tedavisi öncesi ve sonrası hastaların apati düzeylerini belirlemek; tedavi sonrası apati düzeylerinde oluşan değişikliklere etkisi olabilecek ilaç doz azaltılması, yaş, hastalık başlama yaşı, kaygı ve depresyon, kognitif durum gibi faktörleri çalışmak, değerlendirmek amacıyla planlanmıştır. Bu amaçla hastalara STN DBS ameliyatı öncesi 0. ay ve sonrası 6. ayda Apati Değerlendirme Ölçeği uygulandı. Ayrıca apati kavramı depresyon, anksiyete, kognitif etkilenim gibi psikiyatrik durumlarla karıştırılmakta ve bazen de birlikte seyretmektedir. Bu nedenle hastaların preop ve postop dönemde emosyonel durumu, depresyon, anksiyete, günlük yaşam aktivitesi ve kognitif fonksiyonları da değerlendirildi. STN DBS sonrası ortaya çıkan apatinin etiyolojisinde dopaminerjik ilaç yoksunluğu belirtildiği için hastaların levodopa eşdeğer dozları da (LED) çalışıldı.

**Yöntem:** Çalışma Nisan 2016 - Kasım 2016 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji bölümünde toplam 26 olgu ile gerçekleştirilmiştir. Olgular DBS tedavisi öncesi 0. ayda ve DBS tedavisinden 6 ay sonra değerlendirilmiştir. Hastalara PH'nın motor bulguları, mental ve emosyonel durum, günlük yaşam aktiviteleri, tedavi komplikasyonlarını değerlendirmek için Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ), olası depresyon ve anksiyeteni belirlemek için Beck Anksiyete ve Depresyon Ölçeği, kognitif fonksiyonları değerlendirmek için Montreal Bilişsel Değerlendirme (MOCA), apati belirtilerini değerlendirmek için Apati Değerlendirme Ölçeği (ADÖ), yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için ise Parkinson Hastalığı Anketi (PHA 39) uygulanmıştır.

**Bulgular:** Araştırma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji bölümünde toplam 26 olgu ile gerçekleştirilmiştir.

Hastaların yaş ortalaması  $60.38 \pm 9.10$  yıl bulundu. Hastalarda PH başlama yaşı  $47.03 \pm 10.27$  yıl, hastalık süresi  $13.73 \pm 5.39$  yıl olarak görüldü. Çalışmaya dahil edilen bireylerde kadın /erkek oranı eşit olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilenlerin eğitim

düzeıı ilkokul %30.8, ortaokul %34.6, lise %23.1, üniversite %11.5 şeklindedir. Araştırmaya dahil edilenlerin %11.5'inin aktif olarak çalıştığı belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %26.9'unda kontrol altında olan esansiyel hipertansiyon (HT), %15.4'ünde kontrol altında olan tip2 (DM), %7.7'isinde esansiyel tremor (ET) komorbitesinin olduğu görüldü. PH başlama bulgusunun hastaların %34.6 'sında sol tremor, %15,4'ünde sol yavaşlama, %38.4'sında sağ tremor, %11.5'inde sağ yavaşlama olduğu bulundu. Çalışmaya dahil edilen hastalara STN DBS ameliyatı uygulanmıştır.

**Sonuç:** STN DBS tedavisi uygulanan 26 ileri evre PH tanısı olan hastada, tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında yapılan apati ölçeklendirmesinde hastaların apati değerlerinde istatistiksel anlamlılık oluşturan bir değişiklik izlenmedi ( $p=0.502$ ). Hastalarımıza uygulanan PDA-39 ölçeğinde anlamlı düzelme izlenmiştir ( $p<0.005$ ). Levodopa eşdeğer (LED) dozlar tedavi sonrasında %20.28 azalmıştır. Tedavi sonrası değerlendirmelerde apati ölçek değişim yüzdesiyle LED arasında negatif korrelasyon saptanmış ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ( $rs=-0.173, 0.398$ ). Apati ölçekleri tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerde ileri yaşın ve ileri yaşta hastalık başlamasının risk teşkil ettiğini destekler şekildedir ( $rs=0.093, 0.077$ ). Beck anksiyete ölçekleri hastalarda tedavi sonrasında istatistiksel anlamlı bir azalma gösterirken; Beck depresyon ölçeklerinde anlamlılık izlenmemiştir ( $p=0.008, p=0.41$ , sırasıyla). Tedavi sonrası 6. ayda uygulanan MOCA değerlendirilmesinde anlamlı değişiklik yoktur ( $p=0.005$ ).

**Anahtar Kelimeler:** Parkinson hastalığı, apati, DBS

**İletişim adresi:** [Dr.shebnemceferova@gmail.com](mailto:Dr.shebnemceferova@gmail.com)

## **ABSTRACT**

**Aim:** STN DBS applied in advanced-stage Parkinson's disease improves motor findings but increases nonmotor problems such as apathy. This study was planned to compare the apathy levels of patients before and after DBS treatment in patients with PD and to evaluate changes in apathy levels after treatment. For this purpose, we plan to apply the Apathy Assessment Scale at the 1st month and the 6th month before the STN DBS surgery. In addition, the concept of apathy is confused with psychiatric situations such as depression, anxiety, cognitive impairment, and sometimes coexist. For this reason, we aim to apply some tests and evaluate apathy in evaluating emotional state, depression, anxiety, daily life activity and cognitive functions in pre- and postoperative period. Since dopaminergic drug deprivation was noted in the etiology of apathine after STN DBS, patients were also treated with levodopa equivalent dose (LED).

**Methods:** The study was carried out between April 2016 and November 2016 with a total of 26 cases in the Department of Neurology at Marmara University Medical Faculty Hospital. The cases were evaluated at 0 months before DBS treatment and 6 months after DBS treatment. The Combined Parkinson's Disease Assessment Scale (BPHSS), the Beck Anxiety and Depression Inventory Scale for assessing possible depression and anxiety, the Montreal Cognitive Assessment Scale (MOCA) for assessing cognitive functions, the mental and emotional status, daily living activities, Apathy Evaluation Scale (AES) to assess apathy symptoms, and the Parkinson's Disease Survey (PDQ-39) was used to evaluate the quality of life.

**Results:** The study was carried out with a total of 26 cases in the Department of Neurology at Marmara University Medical Faculty Hospital.

The mean age of the patients was  $60.38 \pm 9.10$  years. The age of onset of PH was  $47.03 \pm 10.27$  years and duration of illness was  $13.73 \pm 5.39$  years. The proportion of women / men in the subjects included in the study was found to be equal. The education level of the subjects included in the study is 30.8% for primary school, 34.6% for middle school, 23.1% for high school and 11.5% for university. It was determined that 11.5% of those included in the survey were actively working.

Of the patients included in the study, 26.9% had essential hypertension (HT) under control, 15.4% had type 2 (DM) and 7.7% had essential tremor (ET) comorbidities. The



PH starting bulgus was found to be left tremor in 34.6% of patients, left deceleration in 15.4%, right tremor in 38.4% and right deceleration in 11.5% of patients. The STN DBS operation was applied to the patients included in the study.

There was no statistically significant difference in the apathy values of patients with 26 advanced PH patients treated with STN DBS treatment and in the apathy scale before and 6th month of treatment ( $p = 0.502$ ). Significant improvement was observed in the PDA-39 scale applied to our patients ( $p < 0.005$ ). Levodopa equivalent (LED) doses decreased by 20.28% after treatment. There was a negative correlation between apathy scale change percentile and LED, but not statistically significant ( $r_s = -0.173, 0.398$ ). Apathy scales were found to be a risk factor for early and advanced age ( $r_s = 0.093, 0.077$ ) in pretreatment and posttreatment evaluations. Beck anxiety inventory scales showed a statistically significant decrease in patients after treatment, whereas Beck Depression inventory scales showed no significant difference ( $p = 0.008, P = 0.41$ , respectively). There was no significant change in MOCA administered at 6 months after treatment ( $p = 0.005$ ).

**Keywords:** Parkinson's disease, apathy, STN DBS

**Contact address:** [Dr.shebnemceferova@gmail.com](mailto:Dr.shebnemceferova@gmail.com)

## 1. GİRİŞ

Parkinson Hastalığı (PH) ilk olarak 1817 yılında İngiliz hekim James Parkinson tarafından “shaking palsy” (titrek felç) olarak tanımlanmıştır (1).

Parkinson hastalığı (PH) sık görülen, motor ve nonmotor bulgularla seyreden yavaş ilerleyici kronik nörodejeneratif hastalıktır. PH orta ve ileri yaş hastalığı olup ortalama görülme yaşı 55 - 60'dır. Altmış beş yaş üstü popülasyonun yaklaşık % 1-2'lik kısmını etkilemektedir (2). Fakat 20 – 80 yaşları arasında da görülebilir. PH patogenezi substansiya nigra pars kompakta ve nigrostriatal yollardaki dopaminerjik nöron dejenerasyonu ile karakterizedir. Dopamin substansiya nigra ile vücut hareketlerini kontrol eden, insanların akıcı ve birbiri ile uyumlu hareketler yapmasını sağlayan, diğer beyin bölgeleri arasında mesajlar ileten bir kimyasaldır. Dopaminerjik nöronların yaklaşık % 60 - 65'inin kaybı sonucu dopamin seviyesinde meydana gelen % 80 - 85'lik azalma motor fonksiyonlarda bozukluklara yol açar. Bu bozukluklar istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postural instabilite gibi bulguların ortaya çıkmasına neden olur (3,4).

Motor bulguların dışında, kognitif ve davranış bozuklukları, iletişim problemleri, üriner problemler, seksüel disfonksiyon, depresyon, anksiyete, apati, günlük yaşam aktivitelerinde (GYA) etkilenme, yürüme ve denge problemleri, düşme, kilo kaybı, aşırı terleme ve uyku bozuklukları gibi belirtilerde ortaya çıkmaktadır (5,6).

Parkinson hastalarında apati hastaların hayat kalitesini, günlük yaşam aktivitelerini olumsuz yönde etkileyen en önemli nonmotor bulgulardan biridir. Yapılan çalışmalarda Parkinson hastalığında apati oranı % 17 ile % 70 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (7). Tıbbi term olarak apati çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklarda görülen motivasyon eksikliği halidir. Klinisyenler tarafından, ilgi kaybı, müddüşüklüğü, afektin küntleşmesi veya enerji kaybı gibi nitelikleri tanımlamak için kullanılır. Apati, birçok psikolojik rahatsızlığın son evresinde veya bazı hastalıkların ikincil evrelerinde görülen bir ruhsal çöküntüdür. Her sağlıklı insanda yaşadığı veya hissettiği olumsuz veya olumlu tüm psikolojik olaylara karşı bir tepkime vardır. Yalnız apati olan kişilerde bu durum tam tersine tüm yaşananlara rağmen tepkisiz kalma, yani kayıtsızlık, ilgisizlik ve duyarsızlık olarak karşımıza çıkar. Psikiyatrik hastalıklar dışında birçok organik durumlarda, özellikle Pick hastalığı gibi lobus frontalis ile ilgili durumlarda apati sendromu görülebilir. Alzheimer hastalığında, Lewy Cisimcikli Demansta, Parkinson

hastalığının nonmotor bulguları arasında sıkça rastlanan apati sendromu hastaların psikolojik olarak çöküşünü gösterir. Nörolojik hastalıklarda, apati, anterior singulat, dorsolateral prefrontal korteks ve orbitofrontal korteks gibi beyin bölgelerinde atrofi ile ilişkilidir (8). Levy ve Czernecki (2006), prefrontal korteks veya bazal gangliyon disfonksiyonundan kaynaklanan apati üç alt tipini tanımlamaktadır. Stuss, Van Reekum ve Murphy (2000), frontal kortekste ve ilgili subkortikal yapılara uyan apati yedi alt türü tanımlamaktadır.

Apati sendromunun en yaygın görüldüğü yerler hapishaneler, hastaneler, huzur evleri ve bu tür diğer kuruluşlar yoğun olarak apati sendromu vakaları yaşamaktadır. Özellikle kapalı alanlarda yasak ve kuralların içinde kaybolmuş kişilerde apati durumu çok sık görülen bir sendromdur, çünkü ilgi duyduğu ve arzuladığı şeyler, denetimi altında bulunduğu kişiler tarafından önemsenmez, böylece apati ve umutsuzluk duygusu kuvvetlenir. Bu tür apati sendromuna uğramış kişilerin bu durumdan kurtulması ve sıyrılabilmesi için gerekli birincil unsur yaşadığı sosyal ortamın değiştirilmesidir. Apati motivasyon eksikliği, dünyadan ve etrafındaki her şeyden kopma durumu, boş boş oturma ve bakma periyotları ile kendini gösteren bir rahatsızlıktır. Apati kişiyi çevresel olaylara karşı duygusal tepkimede azalmaya, duyarsızlaşmaya, donuklaştırmaya, umutsuz hale düşürmeye sürükler. Hastalar kendini tamamen yokmuş gibi hissettiğinden çevresine de öyle davranır. Bu gibi durumlarda kişi tüm çevresinden soyutlanıp kendisini yalnızlığa sürükler ve yok olmayı hedefler, iyice içine kapanır.

Horace Greeley 'in de dediği gibi "*Apati sanki bir unutulmuş içinde yaşamak gibi.*" dir. Bu durumda olan insanlar sohbet etmekten kaçıp, işi dahil bir çok konuya kayıtsız davranmaya başlar, hayata canlı bakışlarını kaybeder, geri kazanmak için de bir çaba sarfetmezler. Yüksek seviyelere ulaşırsa bu durum, kendi öz bakım problemleri ve anksiyete, kilo, karar vermede zorlanma, uyku sorunları yaşanmaya başlıyor.

Sonuç olarak, Parkinson hastalığının daha çok orta ve ileri evlerinde gelişen apati sendromu da hastaların hayat kalitesini anlamlı derecede düşürerek, günlük yaşam aktivitelerini önemli ölçüde olumsuz yönde etkiler, onların hayattan kopmasına, sosyal ortamlardan uzaklaşmasına neden olur. Bu sebeple de her bir klinisyen apati tedavisini ihmal etmeyerek hastasının yaşam kalitesini belirli düzeyde arttıracaklarını, hastalığı ile daha kolay başedebilmesi için ona güç, cesaret vermiş olacağını unutmamalıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Parkinson hastalığı tanımı

PH, klinik olarak istirahat tremoru, dişli çark rijiditesi, bradikinezi ve postural reflekslerde bozulma bulgularıyla ortaya çıkan ilerleyici bir hastalıktır (9).

### 2.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji

James Parkinson 1817'de yayınlanan ve daha sonra hastalığın kendi adıyla anılmasına yol açan, shaking palsy veya paralizis ajitans'' (Titrek Felç) tanımı ile istirahat tremoru, gövdede öne eğik postür, gittikçe hızlanan yürüyüş, dizartri, disfaji ve konstipasyon semptomlarından söz etmiştir (10). Daha sonraki yıllarda kas gücünün korunması nedeni ile „Titrek Felç“ adının yanıltıcı olduğu ifade edilmiştir (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 (9). Hastalığın prevalansı ile ilgili çalışmalardaki oranlar 14.6/100.000 ve 780/100.000 arasında değişmektedir. Altmış beş yaşından sonraki oranlar %1,5-2 arasındadır ve bu oran seksen beş ve üzerindeki yaşlarda %3-5 oranlarına çıkar. İnsidans oranları ise 100.000 kişide 10-15 arasındadır. Hastalığın insidansı 6. ve 8. dekadlar arasında giderek artar. PH'nın tüm ırklar ve tüm etnik gruplarda görüldüğü bilinmektedir. Sıklıkla sporadik olmakla birlikte, özellikle erken yaşlarda başlayanlarda genetik geçişin rolü bilinmektedir (12).

### 2.3. Tanı kriterleri

Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleri, günümüzde kullanılmakta olan tanı kriteridir. (**Tablo 1**)

**Tablo-1:** Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri (13)

<i>Dahil Etme Kriterleri</i>	<i>Dışlama Kriterleri</i>	<i>Destekleyici Kriterler</i>
<p>-Bradikinezi</p> <p>-Aşağıdakilerden en az biri:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rijidite</li> <li>• 4-6 Hz istirahat tremoru</li> <li>• Postüral dengesizlik (vizüel, vestibüler, serebellar ve ya proprioseptif disfonksiyona bağlı olmamalı)</li> </ul>	<p>- Parkinsonyen bulguların basamaklı ilerlemesi ile tekrarlayıcı stroke anamnezi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tekrarlayıcı kafa travması</li> <li>• Öyküsü</li> <li>• Kesin ansefalit öyküsü</li> <li>• Okülojirik krizler</li> <li>• Semptomların başlangıcında nöroleptik tedavi öyküsü</li> <li>• Hastalığın birden fazla akrabada bulunması</li> <li>• Sürekli remisyon</li> <li>• 3 yıldan sonra bulguların hala ünilateral olması</li> <li>• Supranükleer bakış felci</li> <li>• Serebellar bulgular</li> <li>• Erken evrede ağır otonomik tutulma</li> <li>• Bellek, konuşma ve praksi bozukluklarıyla erken evrede ağır demans</li> <li>• Babinski bulgusu</li> <li>• BT'de beyin tümörü veya komünikan hidrosefalus olması</li> <li>• Yüksek dozda levodopaya negatif yanıt (eğer malabsorpsiyon dışlandıysa) -</li> </ul>	<p>(Kesin PH tanısı için 3 veya daha fazlası gerekir)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unilateral başlangıç</li> <li>• İstirahat tremoru varlığı</li> <li>• Progressif seyir</li> <li>• Başlayan tarafta belirgin olmak üzere kalıcı asimetri</li> <li>• Levodopaya çok iyi yanıt (%70-100)</li> <li>• Levodopaya bağlı ağır kore</li> <li>• Levodopa yanıtının 5 yıl veya daha uzun sürmesi</li> <li>• Klinik seyrin 10 yıl veya daha uzun sürmesi</li> </ul>

## **Parkinson Hastalığının Sınıflandırması (14)**

### **A- Primer (idiopatik) Parkinsonizm**

- 1-Parkinson Hastalığı (PH)
- 2-Jüvenil Parkinson Hastalığı

### **B- Sekonder Parkinsonizm**

- 1- İlaça bağlı (dopamin antagonistleri ve dopamini baskılayıcı ilaçlar)
- 2- İnfeksiyonlar (postensefalitik, sifiliz)
- 3- Metabolik (tiroid ve paratiroid disfonksiyonu, hipoksi, hepatoserebral dejenerasyon)
- 4-Yapısal (beyin tümörleri, hidrocefali, travma)
- 5- Toksinler (karbonmonoksit, mangenez, siyanür)
- 6-Vaskülitler

### **C- Parkinson-Plus Sendromlar**

- 1-Kortiko-Bazal Ganglionik Dejenerasyon
- 2- Demans Sendromları
- 3- Alzheimer Hastalığı
- 4- Diffuz Lewy Body Hastalığı
- 5- Multipl Sistem Atrofi Sendromları
- 6-Litico-Boding (Guamanian Parkinsonizm-Demans-ALS)
- 7-Progressif Pallidal Atrofi
- 8-Progressif Supranükleer Palsi

### **D- Hereditif Dejeneratif Hastalıklar**

- 1- Otozomal Dominant Serebellar Ataksiler
- 2- Hallervorden- Spatz Hastalığı
- 3- Huntington Hastalığı
- 4- Mitokondriopatiler
- 5- Nöroakantositozis
- 6- Wilson Hastalığı

## 2.4. PH' nın Nöropatolojisi

Parkinson hastalığı patolojisinde, substantia nigra (SN)'da nöronal kayıp ve gliozisin yanı sıra, kalan nöronlarda intrasitoplazmik eozinofilik Lewy cisimcikleri (LC) ve aksonal Lewy nöritlerinin varlığı tanımlanmıştır. LC'nin ana komponenti alfa-sinükleindir. Alfa sinüklein nöron ve glialarda bol miktarda bulunan bir presinaptik protein olup fizyolojik rolü net bilinmemektedir. Parkinson hastalığında patoloji, alfa sinükleinin doğal kıvrılmamış ve çözünür formunun çevresel ve genetik faktörlerin etkisi ile yanlış katlanması ve  $\beta$  levhaları halinde agregasyonu ile başlar (15).

Braak evrelemesine göre; hastalığın prelinik evresinde alfa sinüklein birikimi vagal motor nükleus, anterior olfaktor nükleus ve periferik otonom sinir sistemindedir (15). İkinci evrede, Lewy nöritleri lokus seroleus, raphe nükleusu ve magnosellüler alanlar ileler. Üçüncü evrede substantia nigra pars kompakta (SNc), amigdala ve bazal ön beyinde alfa sinüklein patolojisi başlarken lokus seroleus, raphe nükleusu ve magnosellüler alanda nöron kaybı izlenir. Dördüncü evrede Lewy nöritleri ilk kez kortekste görülmeye başlar. Bu alan, anteromedial temporal mezokortekstir. Neokorteks bu evrede etkilenmez. Substantia nigra pars kompaktada nöron kaybı başlar; A9 grubu olarak adlandırılan ventral medial lemniskus ve red nükleus lateraline yayılır. Beşinci evrede Lewy patolojisinin yoğunluğu insula, singulat korteks ve assosiyasyon korteksine yayılmaktadır. Altıncı evrede ise primer sensoriyel korteks ve heteromodal korteks de etkilenir. Yine bu evrede substantia nigra pars kompaktada melanin içeren dopaminerjik nöronlar kaybolmuştur (16).

PH'nın patolojik evrelemesinde presemptomatik evrede (Evre 1-2) inklüzyon cisimcik patolojisi medulla oblongata/pontin tegmentum ve olfaktor bulbus/ön olfaktor nükleusta 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 (17,18).

PH beyinde tanımlanmış nigrostriatal yolakta oluşan nöronal hasar ile doğrudan ilişkilidir. Bu yolak SNc bölgesindeki 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 (19,20,21). SNc'deki

melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı ve kalan hücrelerin içinde de LC varlığı PH için tanımlayıcı sayılır (21,22).

PH'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 (23). Tipik klinik özelliklerle birlikte bu patolojik bulguların gözleendiği 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 (24,25).

Lewy cisimciği, Alzheimer hastalığı, motor nöron hastalığı, subakut sklerozan panensefalit, ataksik telenjiyektazi, kortikobazal gangliyonik dejenerasyon ve Hallervorden-Spatz hastalığı bulunan bireylerin %10-40'ında görülmektedir (25,26).

## **2.5. PH' nın nöroanatomi**

Ana görevi kontrol, ince ayar ve modülasyon olduğu düşünölen bazal ganglionlar (BG) bu işlevi yerine getirebilmek için kontrol edip, ince ayarını yapacağı bölgelerden bilgi almak (afferent uyarılar) ve o bölgelere bilgi vermek (efferent uyarılar) durumundadır. BG'ların afferent girdilerinin önemli bir kısmı frontal korteksten (motor korteks, premotor alan, suplamenter motor alan, singulat korteks, dorsolateral ve orbitolateral frontal korteks) bir kısmı da parietal korteksten gelir.

Bazal ganglionun temel afferent çekirdeği olan striatum bilgi akışını serebral korteksten alıp, direk ve indirek yollar ile BG çıkış kapısı olan GPi ve SNr'ya aktarır. Bu iki yolun, putamendeki başlangıç nöronları GABAerjik hücreler olmakla birlikte nöropeptidleri ve reseptörleri farklıdır. Direk yol, GABA ile substans P ve dinorfin içeren, D1 reseptörleri bulunan nöronlardan köken alırken; indirek yol, GABA ile enkefalin kapsayan, D2 reseptörlerini içeren nöronlardan köken almaktadır. Subtalamik nükleus nörotransmitteri glutamat iken, diğer nükleusların nörotransmitteri GABA'dır. Kortikostriatal ve talamokortikal bağlantılar glutamat aracılığıyla eksitator etki gösterirler. (27)



Bazal gangliyonun (BG) mevcut modeli, PD'deki hipodopaminerjik durumun STN'de artmış aktiviteye ve artmış aktivitenin globus pallidus ve substantia nigra pars reticulata'nın iç segmentinden inhibitör çıkışın artmasına neden olduğunu göstermektedir. Bu işlem, BG'nın talamus ve kortikal motor sistem üzerindeki artmış inhibisyon aktivitesiyle sonuçlanır, klinik olarak da bradikinezi ve rijidite olarak ortaya çıkar. BG, motor sisteme ek olarak, limbik ve asosiyasyon sistemleri için de bir kanal görevi yapmaktadır. Motor sistemde olduğu gibi, hipodopaminerjik durum, hiperaktif STN vasıtasıyla BG'den bu sistemlere inhibisyonun artmasına yol açar. Dopaminerjik ilaçlar ve STN DBS, PD'li hastalarda STN'nin artmış aktivitesini azaltır ve bu etki BG'nin motor, limbik ve asosiyasyon sistemlerde artmış inhibe edici aktivitesini normale döndürür. Bununla birlikte, aşırı dopaminerjik ilaçlarla STN hipoaktif hale geldiğinde, BG'nin inhibe edici etkisi normalin altına düşer ve bu durumda hastalarda klinik olarak levodopa kaynaklı diskineziler ve disinhibe davranışlar gözlemlenir. Benzer şekilde, STN DBS'den dolayı STN'de azalmış aktivite, BG'nin azaltılmış inhibisyon aktivitesine yol açabilir. Ayrıca STN, sensorimotor, bağlantılı ve limbik BG döngülerini oluşturan sensorimotor, birleştirici ve limbik topraklara ayrıldığından, STN DBS'nin motor ve NMS'ler üzerindeki etkileri yalnızca Elektrik stimülasyonu değil aynı zamanda STN içindeki uyarıcı elektrodun konumu ile de etkilenebilir. Örneğin uyarıcı temas, ventromedial STN'de yer alıyorsa, hasta limbik-bağlantılı devrelerle ilgili semptomlarda daha belirgin değişiklikler yaşayacaktır, dorsolateral STN'de yer alan elektrodlar ise öncelikle motor belirtileri etkileyecektir. PD'deki tüm NMS'ler BG'deki bir dopaminerjik açığa bağlı değildir. Bilişsel işlev bozukluğu, duygudurum bozuklukları ve dürtü kontrol bozuklukları da dahil olmak üzere bazı NMS'lerin BG dışındaki dopaminerjik defisitler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca serotonin ve norepinefrin sistemleri de dahil olmak üzere diğer nörotransmitter sistemlerde anormallikler, otonomik işlev bozukluğu, ortostatik hipotansiyon ve genitouriner disfonksiyon, omurilik ve periferik otonom sinirler gibi beyin dışındaki patolojilerle ilişkilendirilmiştir. STN DBS bu NMS'lerin bazılarını etkiler, ancak mekanizmanın açıklaması henüz bulunmamaktadır. STN DBS'nin NMS'leri etkilediği diğer bir mekanizma, ameliyattan sonra dopaminerjik ilaçların azaltılması yoluyla elde edilir. Bulantı, kusma ve baş dönmesi gibi dopaminerjik ilaçların istenmeyen etkileri STN DBS sonrası tedavide azalma ile iyileşebilir. Buna karşın, dopaminerjik ilaçların yararlı ekstrasehoratal motor hareketleri STN DBS ile

değiştirilemediğinden, bazı NMS'ler ilaçların azaltılması nedeniyle STN DBS'den sonra ortaya çıkabilir.

## 2.6. Etiyoloji

PH'nın etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Yapılan birçok klinik araştırmalar, çevresel faktörlerin yanı sıra kalıtsal özelliklerin de önemli bir rolü olabileceğini göstermektedir (28). Hastalık genetik yatkınlık taşıyan insanlarda henüz çok iyi anlaşılabilen değişik çevre faktörlerinin etkisi sonucu ortaya çıkmaktadır. Son zamanlarda bulunan genetik ve biyokimyasal veriler ışığında genetik ve/veya çevresel nedenlerle hasara uğrayan ubiquitin-proteozom sisteminin PH'nın patogenezinin sorumlu ana mekanizma olduğu düşünülmektedir (29).

**Yaş:** Parkinson Hastalığı, 40 yaşından önce ender olmasına rağmen ilerleyen yaşla beraber insidanda artma görülür. İlerleyen yaşla PH'nın artan prevalansı arasındaki ilişki için olası açıklamalar, nöronal zayıflamanın yaşla ilgisini ve zaman dilimine bağlı bir etyolojik mekanizmanın varlığını kapsamaktadır (30).

**Cinsiyet:** Parkinson Hastalığı'nın prevalansının birçok çalışmada erkek ve kadınlar arasında önemli bir farklılık göstermediği görülmüştür. Ancak aynı yaş grubundaki kadın ve erkeklerde yapılan çalışmalarda, erkeklerde PH için orta derecede (1,2-1,5 kat) artmış risk gösterilmiştir (31,32).

**Çevresel risk faktörleri:** Genç narkotik bağımlılarında, MPTP (1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropiridin) içeren sentetik eroinin intravenöz enjeksiyonu ile ortaya çıkan toksik parkinsonizm olguları, bazı durumlarda eksojen ajanlara maruz kalmanın, PH'ya yol açabileceğini düşündürmüştür. MPTP'ye bağlı parkinsonizmin özelliği, santral sinir sistemi harabiyeti yapması beklenirken, sadece PH'nın anatomik ve klinik özelliklerini göstermesidir (33). Parkinsonizme neden olabilen diğer eksojen nörotoksinler, eser elementler, siyanid, vernik incelticileri, organik solventler, karbonmonoksit, karbondisülfid, hidrojen sülfid ve nitrik oksittir. Hastalığa neden olabilecek çevresel faktörler; kırsal alanda yaşama, kuyu suyu içme, tarım böceklerinin ilaçlanması, betakarbolinler ve tetrahidroizokuinolinler gibi toksinler olarak sıralanabilir (31).

**Travma:** Diğer nörolojik ve psikiyatrik bulgularla ilişkili olarak şiddetli kafa travmasının parkinsonian sendroma neden olabileceği belirtilmektedir (34). Bazı epidemiyolojik

çalışmalar kafa travması ile PH gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermekle beraber diğer araştırmacılar belirgin bir artış olmadığını belirtmişlerdir (35,36,37). Prospektif yolla toplanan bilgiler böyle bir ilişki göstermedikçe, travmanın PH'da risk artışına yol açtığı kabul edilmemelidir.

**Genetik faktörler:** Parkinson hastalarının % 15'inde, en az bir, birinci derecede akrabada PH vardır. Postmortem incelemeler, Lewy cisimciği saptanma prevalansının klinik olarak ortaya çıkan PH'dan 10 kez daha sık olduğunu göstermiştir. İkiz çalışmalarında monozigotik ikizlerde % 8, dizigotik ikizlerde % 5 oranında PH görüldüğü bildirilmiştir. PET (Pozitron Emisyon Tomografi) çalışmalarında, PH olanların ikizlerinde subklinik PH insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir (38). Diğer yandan ailevi PH'ında yapılan çalışmalar sonucunda mutasyonu halinde doğrudan hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülen ondan fazla genetik lokus saptanmıştır. Bunlar 4. kromozom üzerindeki alfa-sinnüklein (otozomal dominant) ve UCH-L1 (Ubiquitin karboksi terminal hidrolaz L1) (otozomal dominant) genleri, 6.kromozom üzerindeki parkin geni (otozomal resesif), 1. kromozom üzerindeki DJ1 geni(otozomal resesif) ve 1, 2, 4,12. kromozomlar üzerinde yeri saptanan ancak henüz tam olarak tanımlanmayan gen lokuslarıdır (39).

## 2.7. Klinik Bulgular

İlk semptom tipik olarak tek taraflı bir ekstremitede başlar, daha sonra aynı taraftaki diğer ekstremiteye yayılır ve hastalık ilerledikçe tutulum bilateral ekstremitelerde olur. Fakat hastaların neredeyse hemen hepsinde, hastalık seyri boyunca semptom başlangıcı olan tarafta tutulum daha belirgindir. Hastalık, yavaş progresif seyrlidir ve hastalığın seyri her hastada farklıdır. Semptomların ilerlemesi nedeniyle hastalığın evrelendirilmesinde Hoehn-Yahr Parkinson Hastalığı Evrelendirme Ölçeği kullanılmıştır. (Tablo 2) (40)

**Tablo-2:** Modifiye Hoehn-Yahr Evrelendirme Ölçeği

1.0 Yalnızca tek taraflı tutulum
1.5 Tek taraflı bulgular ve aksiyel tutulum
2.0 Denge bozukluğu olmaksızın iki taraflı tutulum
2.5 Hafif iki taraflı tutulum ve çekme testinde toparlama
3.0 Hafif-orta iki taraflı tutulum; bir miktar postural kararsızlık; fiziksel olarak bağımsız
4.0 Şiddetli özürülük, yardımsız ayakta durabilir ve yürüyebilir
5.0 Yardımsız tekerlekli sandalye ya da yatağa bağımlı

PH"nın semptomatik dönemi genel olarak istirahat tremoru veya bradikineziyle, daha ender olarak distoniyle başlar (**Tablo-3**) (41,42).

<b>Primer motor belirtiler</b>	<b>Psikiyatrik belirtiler</b>
Bradikinezi Tremor Rijidite Postural dengesizlik Yürüme bozukluğu	Depresyon anksiyete Panik atak İlaca bağlı halüsinasyonlar
<b>Diğer motor belirtiler</b>	<b>Diğer otonom belirtiler</b>
Hipokinetik konuşma Maske yüz Mimiklerde azalma Bacak distonisi Mesane disfonksiyonu	Termoregülasyon bozukluğu Ortostatik hipotansiyon Empotans Kabızlık hipersalivasyon Mikrograf seboreik dermatit
<b>Kognitif belirtiler</b>	<b>Duyusal belirtiler</b>
Demans Bradifreni	Uyuşma ve ya karıncalanma Olfaktör defisit Akatizi

**Tablo-4:** Parkinson Hastalığı'nın sekonder bulguları

- Kognitif (Demans, bradifireni, vizyospasyal defisitler)
- Psikiyatrik (Depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları)
- Kraniofasial (Maske yüz, göz kırpmının azalması, akomodasyonun bozulmasına bağlı bulanık görme, olfaktor bozukluklar, dizartri, pallilali, disfaji, siyalore)
- Otonomik (Ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, aşırı terleme, anormal termoregülasyon, üriner problemler, meteorizm)
- Duysal (kramp, parestezi, ağrı)
- Kas-iskelet sistemi (Skolyoz, bilek ve ayak distonisi)
- Deri (Sebore)
- Diğer (Mikrografi, kilo kaybı...)

### 2.7.1. Parkinson Hastalığında Görülen Primer Motor Belirtiler

**Bradikinezi:** PH'da bazal gangliyon disfonksiyonunun en karakteristik semptomudur. Altın standart olarak kabul edilen, "UK Brain Bank" tanı kriterlerine göre PH tanısı için bradikinezi varlığı şarttır (13). Hastalarda istemli hareketlerin başlamasında gecikme, bir hareketten diğerine geçmede zorlanma ve hareketin amplitüdünde küçülme görülür. Önceleri distal kaslar, daha sonra tüm kas grupları etkilenir. Hastalık ilerledikçe bradikineziden dolayı, hastalar en basit günlük yaşam aktivitelerini yerine getiremezler, tüm istemli hareketlerle birlikte konuşma ve yürümeleri de yavaşlar. Zaman içinde ileri derecede özürülü konuma gelmeleri sonucunda başkasının yardımına gereksinim duyarlar (41,42,43).

**Tremor:** İstirahat tremoru, PH'nın en iyi tanımlanan ve en spesifik kardinal bulgusudur. Olguların % 50-75'inde ilk motor semptom olarak tremor ortaya çıkar. % 15-20 olguda ise hastalığın hiçbir evresinde tremor gözlenmez. Tipik olarak 4-7 Hz frekansındadır. Genellikle bir üst ekstremiteden başlar ve zaman içinde aynı taraf alt ekstremiteye ve daha sonra karşı vücut yarısına yayılabilir. Bazen dil, çene ve dudaklarda da gözlenebilir fakat baş ve ses tremoru PH'da beklenmez (44). Mental aktiviteyle ve stresli durumlarda şiddeti ve amplitüdü artabilirken uyku sırasında ve ekstremitenin harekete başlaması ile

kaybolur. Postural tremor, esansiyel tremorun bir parçası iken PH'da postür oluşturduktan sonra ortadan kalkması ve saniyeler süren latent bir periyoddan sonra ortaya çıkması (re-emergent tremor) ile esansiyel tremordan ayrılır. (54)

**Rijidite:** Agonist ve antagonist kasların eşzamanlı kasılması sonucu ortaya çıkan kas tonusu artışıdır. Tek taraflı ortaya çıkar ve hastalık ilerledikçe karşı beden yarısında da saptanır. Muayenede pasif hareketlere karşı gelişmiş bir direnç olarak değerlendirilir. Karşılaşılan direnç hareketin genliği ve hızı ile değişmez. Muayenede bir uzvun pasif hareketi ile altta yatan tremora bağlı rijidite kesik olarak algılanır. Buna dişli çark belirtisi denir. Karşı ekstremitenin istemli hareketi sırasında mevcut olan rijiditenin şiddetinde artma veya saptanmamış olan rijiditenin ortaya çıkarılmasına ise Froment belirtisi denir (45). Aksiyel kaslardaki rijiditenin etkisiyle gövdenin ileri derecede antefleksiyona gelmesi kamptokormi olarak isimlendirilmektedir. Omurga deformitesi olmaması nedeniyle sırt üstü rahatlıkla yatabilirler.

**Postural İnstabilite:** Postural instabilite (Pİ), PH'de yaygın ve ciddi bir problemdir. Tüm Parkinson hastalarında uzun süreli izlemde %96 oranında görülür (46). Koller ve arkadaşları (31) her 100 Parkinson hastasının 38 tanesinde düşme gerçekleştiğini, bu hastaların, % 13'ünde kırık oluştuğunu, % 18 hastanın hastaneye yatırıldığını, % 3 hastanın ise tekerlekli sandalyede olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Pİ, hastalığın sadece son dönemine sınırlı bir semptom değildir, erken döneme ait bir semptom olarak da ortaya çıkabilmektedir (47). Daha önce yapılmış bir çalışmada L-DOPA'nın Pİ'ye kayda değer etkisi olmadığı gösterilmiştir (48). Derin beyin stimülasyonunun tremor, diskinezi, off dönem motor semptomlarına etkili olduğu ancak, Pİ'yi iyileştirici etkisi gösterilmemiştir (49).

Postural instabilite İPH'da en fazla özürülük yaratan ve tedavisi en güç belirtilerden biridir. Muayenede çekme testi yapılır. Hekim, hastayı omuzlarından sertçe arkaya doğru çeker, hasta geriye doğru iki adımdan fazla atar ve ya düşmemek için tutunursa ve ya düşerse anormal olarak kabul edilir. Postural denge bozukluğu genellikle diğer parkinsonizm belirtileri ve bulguları ortaya çıktıktan sonra gözlenir. Hoehn-Yahr evreleme sisteminde üçüncü evrede postural refleksler ve düşme riski belirlenir. Parkinson Hastalığının tedavisinde kullanılan dopaminerjik tedavi, pallidotomi, subtalamik çekirdeğe derin beyin stimülasyonu aksiyel belirtiler üzerinde yararlı olabilmekte de iken postural denge bozukluğunda belirgin fayda sağlanamamaktadır (50).

### 2.7.2. Diğer Motor Belirtiler

**Yürüme bozukluğu:** Hastalığın erken dönemlerinde hafiftir, nispeten yaşlı hastalarda ise öne eğik postürün eşlik ettiği ilk belirti olabilir. PH“ da yürümeyi başlatma, dönüş yapma ve bazen de durabilme zorluğu vardır. Hasta ilk adımları atmakta zorlanabilir, başlattıktan sonra küçük adımlarla, ayakları yerde sürüyerek yürüme ve eşlik eden otomatik kol sallama hareketlerinin azalması ya da yokluğu söz konusudur (51). Diğer bir yürüme bozukluğu olan ve hastalığın ileri evrelerinde akinezi nedeni ile ortaya çıkan “donma” veya “kilitlenme” şeklinde tanımlanan durumda hasta düzgün biçimde yürürken aniden ayakları yere yapışmış gibi kalır. Kilitlenme bazı hastaların kollarında ve göz kapaklarında da gözlenebilir. Beş-on saniye içinde aniden çözülür. Kilitlenme daha çok ağır rijiditenin, bradikinezinin, postürü sürdürmemenin ve uzun hastalık süresinin varlığında ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık % 47’si kilitlenme olayını yaşadıklarını ifade etmişlerdir. Hastalar emir üzerine yürümeyi başlatma, yerinde sayma, yerdeki bir cismin üzerinden bacağını atarak yürüme, müzik ya da metronomun temposuna uyarak yürüme, vücut ağırlığını sırayla bir bacağa kaydırma gibi bazı manevralar kullanarak kilitlenmenin üstesinden gelebilirler (51).

**Konuşma bozukluğu:** Ses tonunun da azalma genellikle ilk değişikliktir. Diğer bir değişiklik “monoton konuşma” adı verilen konuşmanın doğal müzikalitesinin, yani inici çıkıcı ses tonlarının kaybıdır. Ender görülen bir durumda “palilali” adı verilen ve belli bir hecenin kelimenin tam ortasında ya da sonunda birçok kez tekrar edilmesi eğilimidir. Konuşurken yüz ifadesini veren hareketlerin ve yardımcı açıklayıcı el hareketlerinin ve jestlerin yapılamaması da iletişimi zorlaştırır (52).

**Disfaji:** Orofasyal-larenjeal bradikinezi ve rijiditeye bağlı olarak yutma ve çiğnemenin yavaşlamış olmasına, yutma refleksinin başlatılamaması ve yutma işlevinin larenks ve özofagusta yavaşlamasına bağlı olarak yemek ağzın gerisinde ve boğazda birikir. Sıvı ve katılar aynı zorlukla yutulur ancak yumuşak gıdaların mideye daha çabuk indiği bilinir. Hastaların ağızda tükürük birikir, miktarı artınca dudak kenarından akabilir (siyalore).

**Distoni:** Nispeten genç yaştaki hastalarda ilk semptom, istem dışı olarak bir ayağın içe dönmesi şeklinde ortaya çıkan distoni olabilir, sıklıkla ağrılı olur, yürüyünce kötüleşir.

“Kapalı dönem” diskinezileri genellikle distoniktir, ayakları etkiler ve ağrılı olabilir. Ayak ve parmaklarda kasılma ve kramplar tipik olarak ilaç plazma konsantrasyonu en düşük olduğu zaman, sabah erken saatlerde veya hasta uykudan uyandıığında olur (erken sabah distonisi) (53). Öte yandan levodopanın yan etkilerinden birisinin distoni olması nedeni ile anamnez alırken tedaviyle ilişkisi sorgulanmalıdır (41).

### **2.7.3. Parkinson Hastalığında Görülen Sekonder Bulgular**

**Kognitif Disfonksiyon:** Parkinson hastalarında yaygın nöronal kayıptan dolayı kognitif fonksiyonlarda etkilenme ve davranış bozuklukları sık karşılaşılan belirtiler arasındadır. Hastaların % 50’sinde yaygın bir demans söz konusudur. Parkinson hastalığında oluşan demans; sinsi başlayan, yavaş ilerleyen, yürütücü işlevler başta olmak üzere bilişsel işlevlerin bazı alanlarını etkileyen hafif derecede gözlenebilen entellektüel yıkımdan, ileri derecede demansa kadar değişik derecelerde olabilir ve seyri sırasında sıklıkla psikoz gelişmektedir. PH’nın erken dönemlerinde mental fonksiyonlar korunmaktadır (54,55). PH’da demans gelişiminde etkin olan bazı risk faktörleri bulunmaktadır. Hastalık süresinin uzun olması, hastalığın ileri yaşta başlaması, Levodopaya karşı erken dönemde yanıtın kaybolması ve ilaca bağlı psikiyatrik yan etkilerin fazla olduğu hastalarda, eğitim düzeyi düşük olanlarda, akinetik-rijid formda ve erken dönemde depresyon gelişmiş hastalarda demans belirtilerinin ortaya çıkması daha kolaylaşmaktadır (55,56).

**İskelet Deformiteleri:** Tüm eklemlerde hafif bir fleksiyon pozisyonu hakimdir. Gövdede skolyoz veya kifotik bir postür gelişebilir. Parkinson hastalarında elde ulnar deviasyon, metakarpofalangeal ve distal interfalangeal eklemlerin fleksiyonu ve proksimal interfalangeal eklemlerin ekstansiyonu ile şekillenen ve striatal el adı verilen bir deformite gelişebilir. Benzer şekilde ayak başparmağının tonik ekstansiyonu (striatal başparmak), diğer parmakların pençe şeklinde fleksiyonu ve ayağın inversiyonu ile seyreden ayak deformitelerine rastlanmaktadır (46,57,58).

**Ağrı ve Duyusal Semptomlar:** Parkinson hastalarının % 50’sinde parkinsonizm ile ilişkili ağrı şikayetleri ve iyi lokalize edilemeyen kramplar bulunmaktadır. Hastaların bir kısmında etkilenen ekstremitelerde pareteziler görülür. Motor hareket kaybıyla beraber



radikülopati ve kas-iskelet sistemi ağrıları ortaya çıkmaktadır. Bazı hastalarda duyuşal semptomlar motor belirtilerinin ortaya çıkmasından birkaç yıl önce başlamaktadır. Ağrı şikayeti küntlük hissi, yanma, elektriklenme şeklinde yakınmalardır ve hastalığın herhangi bir evresinde motor belirtilerin şiddetinden bağımsız olarak gelişebilmektedir (59,60,61).

**Otonomik Disfonksiyon:** Parkinson hastalarında periferik ve santral otonom merkezlerdeki nöron kaybından dolayı, otonom sinir sistemi bozuklukları çok sık görölmektedir. Hastalar için en etkileyici otonom belirti ortostatik hipotansiyondur. Ortostatik hipotansiyon hastalığın ilerleyen dönemlerde ortaya çıkmaktadır (46,60,61). Barsak hareketlerindeki azalmalar nedeniyle kabızlık görölmektedir. PH'nın ilerleyen dönemlerinde spinal otonom nöronlardaki dejenerasyona bağılı olarak veya tedavide kullanılan dopaminerjik ilaçların yan etkisi olarak ortaya çıkan otonom belirtiler Parkinson hastalarının hemen hemen hepsinde değışen şiddetlerde görölmektedir. İdrar inkontinansı, cinsel işlev bozuklukları ve hiperhidrozis, sebore sık rastlanılan otonom belirtilerdendir (61,62).

**Uyku Bozuklukları:** Parkinson hastalarının hemen hemen hepsinde uyku bozuklukları oluşmaktadır. Uyku bozuklukları; uykuyu engelleyen veya bölen hastalık semptomları, ilaçların yan etkileri, psikolojik, fizyolojik ve direkt olarak hastalık patofizyolojisinin uyku ile ilişkili santral merkezleri etkilemesi sonucunda gelişmektedir (46,61). Hastalarda oluşan istirahat tremoru uykuya dalmayı engellemektedir. Sabah sertliğı erken uyanmaya neden olmaktadır ve solunum sıkıntısı nedeniyle uyku apnesi görölebilir. Bradikineziden dolayı sürekli aynı pozisyonda yatmak zorunda kalan hastalarda gövde ve ekstremitelerde ağrılar meydana gelmektedir. Erkek hastalarda daha sık olmak üzere, rüya sırasında aşırı motor aktivitenin meydana geldiğı REM uyku davranış bozukluğu görölmektedir. Parkinson hastalarının çoğunda insomni görölür. Bu fenomenin sebebi uyku döngüsünün bozulması ile hastaların öğleden sonra uyumalarıdır (62,63,64).

## **2.8. Parkinson Hastalığının Tedavisi**

PH'nda substansiya nigra pars kompakta dejenerasyonunun nedeni kesin olarak anlaşılamadığı için, tamamen önleyici bir tedavi halen bulunamamıştır.

### *Tedavi ilkeleri (65)*

- 1- Parkinson hastalığında tedavide amaç hastayı mümkün olan en uzun süre bağımsız olarak fonksiyon görebilir halde tutmak,
- 2- Hastayı aktif ve mobil kalması için cesaretlendirmek,
- 3- Tedaviyi bireyselleştirmek,
- 4- Koruyucu olduğu kanıtlanmış her türlü tedaviye öncelik vermek.

PH'da fiziksel tedavi ve sağlık eğitimi, medikal ve cerrahi tedavi olanakları mevcuttur.

***İlaç tedavisinde temel amaç;*** azalan dopamin düzeyini artırmak ya da dopamine benzer etki oluşturmaktır. Bu amaçla dopamin salınımını artırıcı ya da vücutta dopaminin etkisini artıran ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçlar hastalığın sadece belirtilerini geçici olarak gidermektedirler ve zaman içinde doz artırımına gerek duyulmaktadır. Kullanılan ilaçlara bağlı çeşitli yan etkilerde oluşmaktadır (66,67). ***Fizyoterapi ve rehabilitasyonun amacı;*** hastalığın yol açtığı problemleri en aza indirmek, hastayı var olan limitasyonları içerisinde maksimum bağımsızlık düzeyine ulaştırmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir (6).

***Cerrahi tedavi;*** medikal tedaviden yeterince yararlanamayan hastalar için tercih edilmektedir. Parkinson hastalığının cerrahi tedavisinde başlıca iki tür stereotaktik yöntem uygulanmaktadır: bunlardan birincisi lezyon temelli uygulamalardır, ikincisi ise nörostimulasyon uygulamalarıdır (68,69,70)

#### **2.8.1. Medikal Tedavi**

Parkinson hastalarının tedavisinde kullanılan ilaçları dört ana başlık altında toplamak mümkündür (71,72).

- 1- Dopamin seviyesini arttıran ilaçlar
- 2- Dopamin reseptörlerini uyaran ilaçlar
- 3- Dopamin metabolizmasını azaltan ilaçlar
- 4- Antikolinergik ilaçlar

### **2.8.1.1. Dopamin seviyesini artıran ilaçlar**

**Levodopa** : (L-dopa) dopamin prekürsörü olup, PH tedavisinde altın standart tedavi olarak kabul edilir. Oral olarak verilen L-dopa, barsak tarafından emilir, kan dolaşımına geçer. Periferde aromatik L-aminoasit dekarboksilaz tarafından dopamine dönüştürülür; kan beyin bariyerini geçerek beyinde striatal dokuya ulaşır (73).

Bu nedenle L-dopa periferik dopa dekarboksilaz inhibitörü olan karbidopa veya benserazide ile kombine verilir. Bu kombinasyon sayesinde L-dopa dozu % 80 azaltılabilir. Bunun önemi ise vasküler endotelde büyük dozların dopamine dönüştürülmesinin ardından görülen bulantı–kusma, hipotansiyon, sinüs taşikardisi gibi periferik dopaminerjik yan etkiler kısmen engellenmiş olur (74).

**L-dopa'nın Yan Etkileri:** (75)

- Bulantı – kusma
- İştahsızlık
- Dizziness
- Ortostatik hipotansiyon
- Aritmi
- Halüsinasyonlar
- Psikotik bulgular
- Dürtü kontrol bozuklukları
- Hiperhomosisteinemi

Levodopa, oral preparat olarak dopa dekarboksilaz inhibitörleri (Benserazid/Karbidopa) ile kombine olarak standart veya kontrollü salınımlı formlarda ya da COMT (katekol-o-metiltransferaz) enzim inhibitörlerinin (Entekapon, Tolkapon) eklendiği kombine formlarda bulunmaktadır. L-dopa; motor fonksiyonları (özellikle bradikinezi ve rijidite), günlük yaşam ve hastaların yaşam kalitesini artırır. Ancak postural instabilite ve düşme, donma epizodları, dizartri, otonomik disfonksiyon, demans ve uyku bozuklukları L-dopa tedavisine iyi yanıt vermez (73).

### **2.8.1.2. Dopamin reseptörlerini uyaran ilaçlar**

Dopamin reseptör agonistleri, dejenere dopaminerjik nöronları atlayarak direkt olarak denerve postsinaptik dopamin reseptörlerini uyarır (76). PH<sup>+</sup> da L-dopadan sonra en etkili ilaçlardır ve hastalığın erken evresinde L-dopa kadar etkili olabilirler.

Parkinson hastalığının tüm motor belirtileri üzerine etkili olabilirler. Uzun yarılanma ömrü olan dopamine agonistlerinin, L-dopa<sup>+</sup>ya göre diskinezi geliştirme riski daha azdır. Oral formları, parenteral (Apomorfin) ve transdermal (Rotigotin) formu bulunmaktadır.

### **2.8.1.3. Dopamin metabolizmasını inhibe eden ilaçlar**

Bu gruptaki ilaçlar Katekol-O-metil transferaz (KOMT) inhibitörlerinden tolkapon, entakapon ve monoamino oksidaz B (MAO-B) inhibitörü olarak selegilindir. Selegilin, dopaminin kimyasal olarak yıkımında rol oynayan monoamino oksidaz B (MAO-B) enzimi ile parçalanmasını engelleyerek dopaminin etkinliğini arttırmaktadır. KOMT inhibitörleri L-Dopanın beyne geçmeden önce periferde KOMT enzimi ile yıkılmasını önler ve böylece beyne fazla miktarda dopaminin ulaşmasını sağlamaktadır. Ayrıca Selegilinin dopamin içeren sinir hücrelerini hasardan koruduğu iddia edilmektedir. Selegilinin önemli bir yan etkisi olmamakla birlikte L-Dopanın yan etkilerini attırdığı görülmektedir (66,77,78).

### **2.8.1.4 Antikolinerjik ilaçlar**

PH<sup>+</sup> da kolinerjik sistem görece korunmuştur, ancak dopaminde belirgin eksiklik olduğundan striatumdaki asetilkolin/dopamin dengesi, kolinerjik yollar lehine bozulur. Antikolinerjik ilaçların özellikle tremora etkili olduğu düşünülmektedir fakat kanıtlar halen yeterli değildir. Özellikle diğer tedavilere yanıt alınamamış tremor dominant genç PH<sup>+</sup>larında ekleme tedavi olarak tercih edilebilir (79).

Antikolinerjik ilaçlar dopamin ve dopamin agonistleri ile birlikte kullanıldığı zaman etkisi artmaktadır. Ağız kuruluğu, kabızlık, idrar retansiyonu, terleme kaybı antikolinerjik ilaçların en sık görülen semptomlarıdır. Antikolinerjik ilaçlardan olan amantadin presinaptik depolardan dopaminin salınmasına neden olur, dopaminin geri alınımını bloke eder ve dopamin reseptörlerini uyarılmaktadır. Amantadin daha çok erken evrelerde bulunan ve L-Dopaya başlanması istenmeyen genç ve orta yaşlardaki hastalarda her türlü semptomu yönelik olarak kullanılabilir (69).

## 2.8.2 Cerrahi Tedavi

Parkinson hastalığı, medikal tedaviden yeterince yarar sağlanamadığı dönemde cerrahi tedaviden belirgin ölçüde yarar gören nörodejeneratif bir hastalıktır (67). Parkinson hastalığı ve diğer hareket bozuklukları 1950'li yıllara kadar tedavisi mümkün olmayan hastalıklardı. Bu hastalıkların tedavisindeki ilk etkin ve düşük riskli cerrahi yaklaşımlar stereotaktik nöroşirürjinin geliştiği yıllarda başlamıştır.

Dünya'daki gelişmelere uygun olarak, Türkiye'de de Parkinson hastalığının cerrahi tedavisi 1960'ların başında bazı kliniklerde uygulanmaya başlamıştır (6,80,81). Parkinson hastalarında medikal tedavi her zaman için ilk seçenek olmalıdır. Parkinson hastalığının cerrahi tedavisindeki başarı oranı, doğru endikasyon koyulmasına bağlıdır. Cerrahi tedavi hastalığın orta veya ileri dönemlerinde yapılmaktadır. Ancak ilerlemiş Parkinson hastalarında başta tremor olmak üzere ilaç tedavisi ile yeteri kadar kontrol altına alınamayan veya L-Dopa'ya bağlı olarak gelişen motor komplikasyonları önlenemeyen, hastalığı erken başlangıçlı olan, kognitif bozukluğu ve başka majör medikal problemi olmayan ve beyin görüntüleme tetkikleri normal olan hastalarda cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Parkinson hastalarında uygulanan cerrahi yöntemler üç grup altında toplanabilir (67).

A) Ablasyon/ lezyon temelli uygulamalar

B) Nörostimülasyon uygulamaları

C) Transplantasyon/ nörorejeneratif uygulamalar

Lezyon temelli uygulamalar, talamotomi ve pallidotomide olduğu gibi hareket bozukluğuna yol açan merkezlerde radyofrekans ile lezyon (harabiyet) oluşturulmasıdır. Nörostimülasyon uygulamaları ise başlıca derin beyin yapıları olan, subtalamik nukleus (STN), pallidum (internal-posterior segment) ve talamus (nucleus ventrointermedius) gibi merkezlere yüksek frekanslı stimülasyonun yerleştirilmesidir. Nörostimülasyon yöntemleri, kalıcı lezyon oluşturmaması, etkinin ayarlanabilir olması ve bilateral uygulanabilmesinden dolayı daha fazla hastada kullanılmaktadır. Cerrahi tedaviler ile hastaların progresyonunu durdurmak mümkün değildir. Ancak semptomatik olarak kontrol sağlanmaktadır (6,82).

### **2.8.2.1. Lezyon Temelli Uygulamalar**

**Talamotomi**; medikal tedaviye cevap vermeyen ya da yan etkilerinden dolayı ilaç kullanamayan, vücudun bir yarısındaki kol ve bacakta tremoru olan hastalarda tremoru durdurmak için uygulanmaktadır. Talamotomi, Parkinson hastalığı dışında başka nedenlere bağlı olarak tremor ya da istemsiz hareketleri olan hastalarda da kullanılmaktadır (6,80).

Talamusun ventral intermedius nucleusuna iğne elektrolarla ulaşarak bu bölgede radyofrekans ile hasar oluşturulmasıdır. Talamotomi uygulaması ile prefrontal motor kortekse giden anormal uyarıları durdurmak amaçlanmaktadır (82).

Talamotomi uygulamasıyla vücudun bir yarısındaki tremor, rijidite, hareket yavaşlığı ve denge problemleri düzeltilmektedir. Ancak bu uygulama hastalığın diğer semptomlarını düzeltmede etkili değildir. Hastaların yaklaşık olarak %70–80 tremor bir daha tekrarlamamaktadır. Hasta seçimi uygun yapıldığı takdirde önemli bir yan etkisi olmamaktadır. Bazı hastalarda genellikle birkaç ay içinde düzelebilen dudak ve parmaklarda uyuşma, hafif konuşma güçlüğü ve ileri yaştaki hastalarda geçici şuur bulanıklığı gibi komplikasyonlar gelişebilir. Talamotomi genellikle 65 yaşından daha genç hastalara uygulanmaktadır (67,82).

**Pallidotomi**; medikal tedavilere rağmen semptomları durdurulamayan hastalara uygulanmaktadır. Dopaminerjik denervasyon striatumdan kaynaklanan "direkt yol"un hipoaktivitesine, "indirekt yol"un ise hiperaktivitesine sebep olarak internalpallidal/retiküler-nigral "output" nükleuslarının fazla aktivasyonuna, dolayısı ile talamokortikal bağlantının inhibisyonuna yol açmaktadır. Globus Pallidusun aktivitesindeki artış vücudun istemli hareketlerini azaltmaktadır. Pallidotomi uygulamasıyla aşırı aktif durumda olan globus pallidusta posteroventral medial nucleusta radyofrekans ile hasar oluşturularak globus pallidus aktivitesi azaltılmaktadır. Pallidotomi vücudun karşı tarafında L-Dopa'ya bağlı olarak gelişen diskinezileri düzeltmek, tremoru azaltmak, denge problemlerini ortadan kaldırmak ve bradikinezileri düzeltmek amacıyla uygulanmaktadır (6,67). Pallidotomi cerrahi uygulamasının komplikasyonları görme alan defektleri, kognitif bozukluklar ve perioral hipoestezi olarak bildirilmektedir (82).

### **2.8.2.2 Nörostimülasyon Uygulamaları**

**Derin beyin stimülasyonu**; ilk defa 1987 yılında Benabid ve arkadaşları tarafından Parkinson hastalarının cerrahi tedavisine alternatif olarak çıkarılmıştır. İlk uygulama Talamusun ventral-intermediat nukleusuna yapılmıştır (83). Hareket bozuklukları ve

Parkinson hastalarında derin beyin stimülasyonu için subtalamik çekirdek, mediyal globus pallidus ve talamusun ventral orta nükleusu en etkili hedef alanlarıdır. Son yıllarda geliştirilen ve deneyimler arttıkça en başarılı bölge olduğu anlaşılan subtalamik nükleus stimülasyonu; hareket yavaşlığı, levodopanin kullanımına bağlı olarak gelişen motor komplikasyonlar ve tremorun düzelmesi için uygulanmaktadır (67,68,82).

Derin beyin stimülasyonunda talamusun ön intermediat nükleusunun stimülasyonu tremor için etkili olmaktadır, ancak Parkinson hastalarının diğer semptomlarına etkili değildir. Globus pallidusun pars interna ve subtalamik nükleusun derin beyin stimülasyonu sadece tremorda değil aynı zamanda Parkinson hastalarının diğer ana bulgularında da iyileşme sağlamaktadır (67,84).

Klinik çalışmalar sonucunda subtalamik nükleusun bilateral stimülasyonu klinik semptomlar için iyi bir hedef alan olduğu tespit edilmiştir. Bilateral subtalamik nükleus stimülasyonu ciddi immobilité ile birlikte on/off oynamaları olan, off distonik postürü ve levodopa ile artan diskinezileri olan hastalar için uygun bir cerrahi yöntemdir (81).

Derin beyin stimülasyonu, beyinde herhangi bir hasar yapmaksızın hedef dokuların yüksek frekanslı stimülasyonudur. Stimülasyon için genellikle 50 – 180 Hz arası frekanslar tercih edilmektedir. Derin beyin stimülasyonunda stereotaktik yöntemle ilgili beyin bölgelerine girilerek buraya küçük bir elektrot yerleştirilir. Bu elektrotla bağlantılı olan köprücük kemiğinin biraz aşağısında cilt altına yerleştirilen stimülatör aracılığı ile sürekli olarak yüksek frekanslı uyarı verilir. Subtalamik nükleusun derin stimülasyonunda bazen substansia nigranın fazla uyarılması gibi istenmeyen durumlar ortaya çıkabilmektedir (67,68,80).

Derin beyin stimülasyonunun mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Ancak, anormal beyin aktivitesini nötrale çevirerek ve hedef alanlarda beyin işlevlerinin düzelmesini sağlayarak motor aktivitelere iyileşme sağladığı düşünülmektedir.

Yüksek frekanslı uyarımla patolojik olan pallidal çıkışı baskılamak, depolarizasyonu engellemek, glabus pallidusun eksternal kısmından çıkan baskılayıcı rol oynayan Gamma aminobütirik asit (GABA) kanallarını engellemek, nörol enerjiyi boşaltmak, sinaptik yetersizlik, uyarıcı nörotransmisyonun aktivasyonunun baskılanması derin beyin stimülasyonunun olası mekanizmaları olarak ifade edilmektedir (80,85). Bilateral subtalamik çekirdek stimülasyonu ile yapılan çalışmalarda cerrahi sonrası tüm parkinsonizm parametrelerinde (tremor, rijidite, bradikinezi vb) düzelme olduğu

bildirilmektedir. Ayrıca hastaların yaşam kalitelerinde ortalama %50 oranında artış olduğu ifade edilmektedir (81,85).

Savaş ve arkadaşları STN DBS cerrahi sonrasında günlük ortalama kullanılan levodopa dozunda azalma olduğunu ifade etmektedir (67).

Derin beyin stimülasyonunun lezyon temelli uygulamalara göre minimal yan etkilerinin olması, uygulamanın bilateral yapılabilmesi, semptomları iyileştirmek ya da yan etkileri en aza indirmek için postoperatif uygulamanın geri dönüşümlü olması en önemli avantajlarıdır. İğnenin girişi ile olabilecek hemoraji riski, yerleştirme ve pil değişikliklerine bağlı olan aletle ilgili mekanik yetersizlikler, enfeksiyon, yüksek maliyet ve uygulama zorluğu gibi dezavantajları bulunmaktadır (82).

### **2.8.3. Fizyoterapi ve Rehabilitasyon**

Parkinson hastalığının tedavisinde, fizyoterapi ve rehabilitasyon yaklaşımları, normal fonksiyonun ve bağımsızlığın devam ettirilmesi amacıyla diğer tıbbi tedavilerin yanında önemli bir yer tutmaktadır. Rehabilitatif yaklaşımları fizyoterapi, konuşma tedavisi ve iş- uğraşı tedavisi olarak üçe ayırmak mümkündür (86).

Parkinson hastalığı kronik nörodejeneratif bir hastalık olduğu için, ilerleyici olan fonksiyonel kapasitedeki bozulma, hastanın bağımsızlığında kayıp ve yaşam kalitesinde azalma ile sonuçlanmaktadır (6,86). Rehabilitasyon programının en önemli hedefi hastanın hareket ve fonksiyonel kapasitesini artırmak, bağımsızlık düzeyini artırarak, yaşam kalitesini arttırmak ve toplumsal hayata yeniden dönmesini sağlamaktır. Fizyoterapi rehabilitasyon programları sadece bozulan fonksiyonları tedavi etmeye yönelik değil, aynı zamanda ortaya çıkacak sorunları önlemeye yönelik olmalıdır. Bunun için fizik tedavi ve rehabilitasyon programı mümkün olan en erken dönemde başlamalıdır. Bu amaçla fizyoterapi programı; mobilitiyi korumak ve dengeyi arttırmak, yürüme ve motor kontrolün yeniden öğrenilmesini sağlayan postüral instabilitenin düzeltilmesi, eklem hareket açıklığının korunması, eklem kontraktürlerinin önlenmesi, rijiditenin azaltılması, postüral deformitelerin düzeltilmesi, solunum kapasitesini arttırmak, ince el becerilerini arttırmak, konuşma ve yutmanın düzeltilmesi, ağrıların azaltılması, kas zayıflığının ortadan kaldırılması amacıyla uygulanmaktadır (6).



### **3. YÖNTEM VE GEREÇLER**

#### **3.1. Örneklem**

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji bölümünden takipli DBS tedavisine karar verilmiş 25 yaş üstü 26 ileri evre Parkinson hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta yakınlarına ve hastalara çalışmada uygulanacak olan testlerin amacı detaylı anlatılarak bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılmıştır. Fizik muayene ve rutin incelemeler yapıp, hasta yakınlarından alınan öykü ve hastalık dosyaları incelenmiştir. Çalışmaya dahil etme ölçütleri arasında STN DBS tedavisi için uygun hasta seçilmesi kriterleri de mevcuttur. STN DBS tedavisi için, en az 5 yıldır Parkinson hastalığı tanısı olması, kranial görüntülemelerde belirgin atrofi ve vasküler yükün fazla olmaması gereklidir. Çalışmaya alınan hastaların tümü nörolog, psikiyatrist ve beyin cerrahlarından oluşan bir ekip tarafından değerlendirilerek cerrahi endikasyon kararı verilmiştir.

#### **Çalışmaya dahil etme ölçütleri:**

- Parkinson dışında herhangi bir nörolojik hastalığı olmaması
- En az 5 yıldır Parkinson hastalığı tanısı olması
- Orta ve ileri evre kognitif etkilenimin olmaması
- Kranial görüntülemelerde belirgin atrofi ve vasküler yükün fazla olmaması
- Test uygulamalarına kooperasyonu bozacak ölçüde işitme sorunlarına sahip olmamak
- İhtiyaç halinde test uygulanmasına yardım edebilecek bir yakınının olması

#### **Çalışmadan dışlanma veya çıkarılma ölçütleri:**

- Orta ve ileri evre kognitif etkilenimin olması
- Kranial görüntülemelerde belirgin atrofi ve vasküler yükün fazla olması
- Kontrolsüz DM ve HT öyküsünün olması
- Sosyal destek eksikliği nedeniyle kontrole gelemiyor olması
- Test uygulamalarına kooperasyonu bozacak ölçüde işitme sorunlarına sahip olmak

Toplam 32 aday hasta çalışma için değerlendirildi. İzlem sırasında klinik verilerdeki inceleme sonrasında, konseyden çıkan karara göre cerrahi için risk teşkil etmesi nedeniyle (2 hasta), postop dönemde takibe gelememe nedeniyle (4 hasta), toplamda 6 hasta çalışma dışı bırakılmış ve araştırma 26 hasta ile devam ettirilmiştir. Hastalar preop (0. ayda) ve postop (6.ayda) değerlendirilmiştir. Araştırma örneklemi, verileri tam olan ve araştırmadan çekilme talebi bulunmayan hastaların verileri üzerinden oluşturulmuştur.

Katılımcılara ve yakınlarına çalışma hakkında açık bilgi verilmiş, aydınlatılmış onam formunun okunması ve imzalanması istenmiştir. Tüm katılımcılara sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Çalışma için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınmıştır.

### **3. 2. Veri Toplama Araçları**

#### **3. 2. 1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu**

Bu form hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, çalışma durumu gibi sosyodemografik özelliklerini belirlemek amacıyla doldurulan görüşme formudur.

#### **3.2.2. Apati Değerlendirme Ölçeği (ADÖ)**

Apati Değerlendirme Ölçeği (ADÖ), hastanın günlük yaşamdaki hobileri ve uğraşlarına, bunlardan zevk almasına odaklanmaktadır ve bu alanlardaki yitimini ölçmektedir. Ölçekte son 4 hafta boyunca, davranışsal, bilişsel ve duygusal alanlarda ilgisizliği değerlendirmek için, 18 - 72 arasında değişen puanlama değeriyle, 18 madde bulunmaktadır. Bu maddelerden 6sı bilişsel, 5i davranışsal, 2si emosyonel, 3 ü ise diğer (motivasyon, inisiyatif ves.) yöndedir. Üç soruda cevapların geçerliliğini sağlamak üzere negatif sözdizimi vardır (87). Apati değerlendirme ölçeğinin üç varyantı vardır: kişisel anket formu, bilgilendirilmiş anket formu, klinisyen formu. Ölçeğin geçerlik ve güvenilirlik çalışması 2001 yılında Gülseren ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (88).

#### **3.2.3. Montreal Kognitif Değerlendirme Testi (MoCA)**

**Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği (MoCA)**, sağlıklı bireyleri hafif bilişsel bozukluktan (MCI) ayırt etmek amacıyla, Nasreddine ve arkadaşları (89) tarafından geliştirilmiştir. Uygulama süresi yaklaşık 10 dakika olan MoCA, bir sayfadan oluşan kısa ve uygulaması kolay bir ölçektir. Türkçe dahil 24 ayrı dile çevirisi ve uyarlama çalışmaları yapılmıştır. Ölçekte dikkat ve konsantrasyon, yönetici işlevler, bellek, dil, görsel-mekansal beceriler, soyut düşünme, hesaplama ve yönelim boyutlarını değerlendiren maddeler bulunmaktadır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 30'dur. Ülkemizde yapılan standardizasyon çalışması sonucunda, sağlıklı bireyleri MCI olan bireylerden ayırt etme kesme puanı 21 olarak belirlenmiştir (90). MoCA'nın bilişsel bozukluk yelpazesinin özellikle hafif evrelerinde (MCI) kullanılması önerilmektedir. Bilişsel bozukluğun daha ileri evrelerinde ise tarama amacıyla halen yaygın olarak kullanılmakta olan SMMT'nin (Standardize Mini Mental Test) daha kullanışlı olduğu belirtilmektedir.

#### **3.2.4. Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ)**

**Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)**; Parkinson hastalığının klinik olarak şiddetini belirlemek için Birleşik Parkinson Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) kullanılmıştır. BPHDÖ; Fahn, Elton ve BPHDÖ Geliştirme Komitesi üyeleri tarafından 1987 yılında geliştirilmiştir. Ölçek 4 bölüm ve 42 maddeden oluşmaktadır. Her bir madde 0 (semptom ya da bulgu yok) ile 4 (semptom ya da bulgu olabilecek en şiddetli halinde) arasında derecelendirilmektedir.

Birinci bölüm; düşünce, davranış ve duygu durumunu değerlendirmeye yöneliktir; zihinsel bozukluk, düşünce bozukluğu, depresyon, motivasyon ve inisiyatif kaybına yönelik ilk dört maddeyi içermektedir.

İkinci bölümde; günlük yaşam etkinliklerini değerlendiren konuşma, salivasyon, yutma, yazı yazma, yiyecek kesme ve ev aletlerini kullanma, giyinme, temizlik, yatakta dönebilme, düşme, yürürken donmanın varlığı, yürüyüş, tremor ve parkinsonizmle ilgili duyuşsal yakınmaları içeren 5 – 17. maddeler bulunmaktadır.

Üçüncü bölüm motor beceriyi skorlamaya yöneliktir. Bu bölümde konuşma, yüz ifadesi, istirahat tremoru (yüz, eller ve ayaklar), postüral ve aksiyon tremoru (eller), rijidite (boyun, eller ve ayaklar), parmak vurma, elleri açıp kapama, ellerde hızlı ardışık hareketler, ayak çevikliği, sandalyeden kalkma, postür, yürüyüş, postural kararlılık, beden bradikinezi ve hipokineziyi içeren 18–31 maddeler bulunmaktadır.

### **3.2.5. Parkinson Hastalığı Anketi (PHA-39)**

(Parkinson's Disease Questionnaire-PDQ 39) (91,92)

PDQ-39 8 farklı alanda 39 soru içerir; mobilite (10 soru); günlük yaşam aktiviteleri (6 soru); emosyonel durum (6 soru); stigma (4 soru); sosyal destek (3 soru); kognisyon (4 soru); iletişim (3 soru); ve bedensel ağrı (3 soru). Sorular son bir ay baz alınarak cevaplanır. Her bir soru için 0 (hiç problem yok) ile 4 (sürekli problem var) arasında puan verilir. Toplamda alınan düşük puan, daha iyi yaşam kalitesini gösterir. Özel olarak Parkinson hastalığı için geliştirilen bir yaşam kalitesi anketidir.

### **3.2.6. Beck Anksiyete Envanteri (BAE)**

Anksiyeteyi depresyondan ayırt edebilecek bir ölçeğe duyulan ihtiyaçtan dolayı Beck ve ark. tarafından 1988'de geliştirilmiştir. Bireylerin yaşadığı anksiyete belirtilerinin şiddetini ölçer. Öznel anksiyete ve bedensel belirtileri sorgulayan bir ölçektir. 21 maddeden oluşan, 0 – 3 arası likert tipi puanlanan; hastanın kendisinin doldurduğu bir ölçektir. Puan Aralığı 0 – 63 'tür. Ölçekte alınan toplam puanların yüksekliği, bireyin yaşadığı anksiyetenin şiddetini gösterir. Türkiye için geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları; Ulusoy M, Şahin N ve Erkmén H tarafından yapılmıştır (93).

### **3.2.7. Beck Depresyon Envanteri (BDE)**

Bireylerin depresyon yönünden riskini belirleyen ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini değerlendiren bir ölçektir. Beck ve ark. tarafından 1961 yılında geliştirilmiştir. Toplam 21 kendini değerlendirme cümlesi içermektedir. Dörtlü Likert tipi ölçüm sağlar. Hastanın kendisinin doldurduğu bir ölçektir. Puan aralığı 0 – 63 arasında değişir. Yönergesi ölçeğin başında vardır ve hastalara doldururken kendi durumlarına en çok uyan ifadeyi işaretlemeleri belirtilir. Türkiye için geçerlilik-güvenirlilik çalışmaları Hisli N. tarafından yapılmıştır (94).

### **3.2.8. İstatiksel incelemeler**

İstatistiksel verilerin değerlendirilmesi bilgisayar ortamında SPSS 20 ile yapılmıştır. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart deviasyon olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığının anlaşılması amacı ile Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan bağımlı grupların istatistiksel açıdan anlamlılığı T-

Testi ile değerlendirilmiştir. Parametrik olmayan değerlerin gruplar arası karşılaştırılmasında grupların ikili halde karşılaştırılmaları için Wilcoxon testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan parametreler için Spearman's korelasyon analizi ile iki sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin yönü ve gücü değerlendirilmiştir. *P* değerinin 0.05'ten düşük olması anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4.BULGULAR

Araştırma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji bölümünde toplam 26 olgu ile gerçekleştirilmiştir.

Hastaların yaş ortalaması 60.38±9.10 yıl bulundu. Hastalarda PH başlama yaşı 47.03±10.27 yıl, hastalık süresi 13.73±5.39 yıl olarak görüldü. Çalışmaya dahil edilen bireylerde kadın /erkek oranı eşit olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilenlerin eğitim düzeyi ilkokul %30.8, ortaokul %34.6, lise %23.1, üniversite %11.5 şeklindedir. Araştırmaya dahil edilenlerin %11.5'inin aktif olarak çalıştığı belirlendi. (Tablo 5)

**Tablo 5: Sosyodemografik Veriler**

Toplam hasta sayısı (n)	26
Yaş (ort±SD)	60.38±9.10
PH başlama yaşı (ort±SD)	47.03±10.27
Hastalık süresi (ort±SD)	13.73±5.39
Cinsiyet (%) (K/E)	50/50
Eğitim(%)	
• İlkokul	30.8
• Ortaokul	34.6
• Lise	23.1
• Üniversite	11.5
Çalışma durumu varlığı (%)	11.5

Çalışmaya dahil edilen hastaların %26.9'unda kontrol altında olan esansiyel hipertansiyon (HT), %15.4'ünde kontrol altında olan tip2 (DM), %7.7'isinde esansiyel tremor (ET) komorbitesinin olduğu görüldü. PH başlama bulgusunun hastaların %34.6'sında sol tremor, %15,4'ünde sol yavaşlama, %38.4'sında sağ tremor, %11.5'inde sağ

yavaşlama olduğu bulundu. Çalışmaya dahil edilen hastalara STN DBS ameliyatı uygulanmıştır. (Tablo 6)

**Tablo 6: Komorbidite, PH başlama bulgusu**

HT (%)	26.9
DM (%)	15.4
ET (%)	7.7
PH başlama bulgusu (%)	
Sol tremor	34.6
Sol yavaşlama	15.4
Sağ tremor	38.4
Sağ yavaşlama	11.5

ADÖ' ne göre değerlendirildiğinde DBS tedavisi sonrası ölçek puanlarında düşüş gözlemlense de istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $df=25$ ,  $p=0.502$ ).

Beck A testine göre değerlendirildiğinde 0. ayda uygulandığında skor ortalaması  $16.69 \pm 9.72$ , 6. ayda test uygulaması zamanı puan ortalaması  $12.00 \pm 7.31$  şeklinde bulundu. Beck A testine göre karşılaştırıldığında STN DBS tedavisi öncesi ve sonrası ölçek puanları arasında anlamlı değişim saptandı. Altıncı ay Beck A ölçek puanlarında belirgin düşüş görüldü ( $Z=-2.66$ ,  $P=0.008$ ). Beck D testine göre değerlendirildiğinde 0. ay ölçek puanlarına göre 6. ay ölçek puanlarında düşüş saptansa da istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmedi ( $Z=-0.82$ ,  $P=0.41$ ).

MOCA testine göre değerlendirildiğinde 2 bağımlı grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $Df=25$ ,  $p=0.05$ ).

Toplam UPDRS ölçek skor ortalaması 0. ayda  $41.08 \pm 14.59$ , 6. ayda  $25.61 \pm 12.94$  olarak görüldü, DBS tedavisi sonrası toplam UPDRS ölçek skorlarında belirgin düşüş saptandı ( $Z=-3.94$ ,  $p<0.001$ ). UPDRS alt ölçek skorlarına göre değerlendirildiğinde motor bulgular ( $Z=-3.88$ ,  $P<0.001$ ), günlük yaşam aktivitesi ( $Z=-2.14$ ,  $P=0.03$ ), tedavi komplikasyonları ( $Z=-3.9$ ,  $P=0.003$ ) alt ölçeklerinde belirgin farklılık görüldü. UPDRS nonmotor bulgularla ilgili olan alt ölçek skorlarında düşüş saptansa da istatistiksel olarak belirgin değişiklik bulunmadı ( $Z=-1.12$ ,  $P=0.26$ ).

PH Anketine (PHA-39) göre değerlendirildiğinde DBS tedavisi öncesi yapılan anket puanları ile DBS tedavisi sonrası yapılan anket puanları arasında anlamlı değişiklik saptandı (  $Z=-3.01$ ,  $P=0.003$ ).

Hastaların levodopa eşdeğer dozu (LED) STN DBS tedavisi öncesi  $843.26\pm336.49$  mg iken, tedavi sonrasında  $672.26\pm313.98$  mg olarak görüldü. İki bağımlı grup arasında levodopa eşdeğer dozu (LED) açısından anlamlı farklılık bulundu ( $Z=-3.001$ ,  $P=0.003$ ) (Tablo 7). STN DBS tedavisi sonrası levodopa eşdeğer dozunun %20.28 azaldığı saptandı.

**Tablo 7: Preop ve postop dönemdeki klinik ölçek skorları ve levodopa dozlarının karşılaştırılması**

	Preop 0. ay N=26	Postop 6. ay N=26	Karşılaştırma Z,P,df
Beck A (ort±SD)	16.69±9.72	12.00±7.31	<b><u>Z=-2.66, p=0.008</u></b>
Beck D (ort±SD)	11.31±7.72	9.85±7.26	Z=-0.82, p=0.41
ADÖ (ort±SD)	54.00±10.30	52.69±8.88	df=25, p=0.502
MOCA (ort±SD)	18.77±5.12	20.12±4.65	Df=25, p=0.05
UPDRS toplam (ort±SD)	41.08 ±14.59	25.61±12.94	<b><u>Z=-3.94, p&lt;0.001</u></b>
• Nonmotor bulgular	2.27±1.97	1.81±1.63	Z=-1.12, p=0.26
• GYA			
• Motor bulgular	12.27±4.78	9.08±6.04	<b><u>Z=-2.14, p=0.03</u></b>
• Tedavi komplikasyonları	20.04±8.45	11.58±6.69	<b><u>Z=-3.88, p&lt;0.001</u></b>
	7.23±3.46	3.19±2.32	<b><u>Z=-3.9, p=0.003</u></b>
PHA-39	50.46±27.82	35.42±25.41	<b><u>Z=-3.01, p=0.003</u></b>
LED (mg)	843.26±336.49	672.26±313.98	<b><u>Z=-3.001, p=0.003</u></b>

Spearman testine göre ADÖ değişim yüzdesi ile LED değişim yüzdesi DBS tedavisi öncesi ve sonrası 6. ayda karşılaştırıldığında; korelasyonun yönü negatif olmakla beraber sonuçlar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ( Tablo 8).

ADÖ ile depresyon, anksiyete ve nonmotor bulgular arasında DBS tedavisi öncesi ve sonrasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır, ancak korelasyonun yönü negatiftir. (Tablo 8)

**Tablo 8: Klinik skorların değişim yüzdelerinin karşılaştırılması**

Correlations							
			ADÖ	NONMOTOR	BECKA	BECKD	LED
Spearman's rho	ADÖ	Correlation Coefficient	1,000	-,014	-,055	-,343	-,173
		Sig. (2-tailed)	.	,944	,789	,086	,398
		N	26	26	26	26	26
	NONMOTOR	Correlation Coefficient	-,014	1,000	,186	,200	-,096
		Sig. (2-tailed)	,944	.	,363	,328	,640
		N	26	26	26	26	26
	BECKA	Correlation Coefficient	-,055	,186	1,000	,572**	-,173
		Sig. (2-tailed)	,789	,363	.	,002	,398
		N	26	26	26	26	26
	BECKD	Correlation Coefficient	-,343	,200	,572**	1,000	-,249
		Sig. (2-tailed)	,086	,328	,002	.	,220
		N	26	26	26	26	26
	LED	Correlation Coefficient	-,173	-,096	-,173	-,249	1,000
		Sig. (2-tailed)	,398	,640	,398	,220	.
		N	26	26	26	26	26

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).



Spearman testine göre değerlendirildiğinde ADÖ değişim yüzdesi ile hastaların yaşı ve hastalığın başlangıç yaşı arasındaki ilişki pozitif yönde, ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşacak güçte değildir (  $r_s=0.077, 0.707$ ;  $r_s=0.093, 0.650$  sırasıyla). Bu sonuçlar STN DBS tedavisi sonrasında apatinin değişim yüzdesi ile hastalık başlama yaşı ve hastanın yaşı arasında pozitif korelasyon eğilimi olarak okunabilir. (Tablo 9)

**Tablo 9: ADÖ değişim yüzdesi ile hastaların yaşı ve hastalığın başlangıç yaşı arasındaki korelasyon**

**Correlations**

		ADÖ	YAŞ	BAŞLYAŞ
ADÖ	Correlation Coefficient	1,000	,093	,077
	Sig. (2-tailed)	.	,650	,707
	N	26	26	26
Spearman's rho YAŞ	Correlation Coefficient	,093	1,000	,813**
	Sig. (2-tailed)	,650	.	,000
	N	26	26	26
BAŞLYAŞ	Correlation Coefficient	,077	,813**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,707	,000	.
	N	26	26	26

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

## 5.TARTIŞMA

STN DBS tedavisi uygulanan 26 ileri evre PH tanısı olan hastada, tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında yapılan apati ölçeklendirmesinde hastaların apati değerlerinde istatistiksel anlamlılık oluşturan bir değişiklik izlenmedi ( $p=0.502$ ). STN DBS tedavisi sonrasında literatürde bildirilen yan etkilerden biri olan apatinin artması hastanın yaşam kalitesini etkilemekte ve motor bulgulardaki düzelmeye yaşam kalitesi ölçekleri üzerine etkisini gölgelemektedir (95). Hastalarımıza uygulanan PHA-39 ölçeğinde anlamlı düzelmeye izlenmiştir ( $p<0.005$ ). Levodopa eşdeğer dozlar (LED) tedavi sonrasında %20.28 azalmıştır. Tedavi sonrası değerlendirmelerde apati ölçek değişim yüzdesiyle LED arasında negatif korelasyon saptanmış, ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ( $r_s=-0.173, 0.398$ ). Hasta sayısının az olması ve takip süresinin kısa olması sonuçları etkileyebileceği düşünülmüştür. STN DBS sonrası apati ölçeklerindeki kötüleşme ve apatinin artma mekanizması; dopaminerjik tedavi dozlarında hızlı azaltılmaya bağlanmıştır (96). Çalışmamızda elde edilen dopaminerjik ilaç dozlarında kontrollü azalma ve artış göstermeyen apati ölçek değerleri apatinin STN tedavisi sonrası bir tür “dopamin yoksunluk sendromu” olabileceği hipotezini desteklemektedir. Apati ölçekleri tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerde ileri yaşın ve ileri yaşta hastalık başlamasının risk teşkil ettiğini destekler şekildedir ( $r_s=0.093, 0.077$ ). Bu bulgular literatür ile de paralellik göstermektedir (97,98). Beck anksiyete ölçekleri hastalarda tedavi sonrasında istatistiksel anlamlı bir azalma gösterirken; Beck depresyon ölçeklerinde anlamlılık izlenmemiştir ( $p=0.008, p=0.41$ , sırasıyla). Ölçeklerin STN DBS cerrahi tedavisi hemen öncesi yapılmış olması hastaların kaygı durumlarının yüksek olması ve tedavi sonrası 6. ayda azalması beklenen bir sonuçtur. Depresyon ölçeklerinde değişiklik olmaması, STN DBS sonrası literatürde bildirilen artan depresyonun hastalarımızda görülmediğini gösterir (99). Literatürde depresyon bulgusu da aynı apati gibi “dopamin yoksunluk sendromu” olarak yorumlanmakta ve hızlı dopaminerjik ilaç azaltılmasına bağlanmaktadır (100).

Tedavi sonrası 6. ayda uygulanan MOCA değerlendirilmesinde anlamlı değişiklik yoktur ( $p=0.005$ ). MOCA kognitif fonksiyonlarda genel takip için kullanılan bir ölçek olması nedeniyle DBS tedavisi sonrası kognitif semptomatoloji ile çalışmamızda bir değerlendirme yapılamamaktadır.

Parkinson hastalarının günlük yaşam aktivitesi ve hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen en önemli bulgulardan biri apatidir. Yapılan çalışmalarda Parkinson

hastalığında apati oranı % 17 ile % 70 arasında bildirilmiştir (101). Apatinin ölçülmesinde fikir birliğinin olmaması, kullanılan ölçeklerde normal değerlerin bulunmaması nedeniyle apatinin değerlendirilmesi çok zordur. Hastaları apatik veya non-apatik olarak ayırabilmek için takip apati ölçek puanlarını kıyaslamak gerekir. Apatini değerlendirmek için detaylı ölçeklerden ziyade daha çok anket formatında olan skalalar tercih edilmektedir. Bunlardan en sık kullanılanları: “Apathy Evaluation Scale” (102) and “Apathy Score on the Neuropsychiatric Interview” (103). Biz çalışmamızda Apathy Evaluation Scale (AES), yani Apati Değerlendirme Ölçeğini (ADÖ) kullandık. Ölçeğin geçerlik ve güvenilirlik çalışması 2001 yılında Gülseren ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (88).

İleri evre Parkinson hastalığı tedavisinde uygulanan STN DBS motor bulguları düzeltse de, apati gibi nonmotor sorunları arttırmaktadır. Tedavi sonrası ortaya çıkan apatinin dopaminerjik ilaç yoksunluğuna bağlı olduğu düşünülmekte olup, STN DBS sonrası apati bulgularının kötüleşmesi ile levodopa eşdeğer dozunun düşme hızı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (104).

Çalışmamızda, STN DBS tedavisi öncesi günlük kullanılan L-dopa eşdeğer dozu ortalama  $843.26 \pm 336.49$  mg iken, tedavi sonrası 6. ayda ortalama  $672.26 \pm 313.98$  mg olarak belirlenmiştir. Bu durumda 6 aylık takibin sonunda günlük L-dopa eşdeğer dozunda ortalama  $171 \pm 23$  mg'lık bir azalma olmuştur. Bu değişim istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ( $P=0.003$ ). STN DBS tedavisi sonrası levodopa eşdeğer dozunun %20.28 azaldığı hesaplanmıştır.

Yapılan araştırmalarda DBS tedavisi uygulanan hastalarda tedavi sonrasında günlük kullanılan ilaç dozlarında farklı miktarda azalmalar kaydedilmiştir. Tavella ve arkadaşları (105), ortalama hastalık süresi 15,6 yıl ve ilaç kullanma süresi 14,5 yıl olan, 39 Parkinson hastasının tedavi öncesi, tedavi sonrası 3. ayda, birinci yıl ve ikinci yılda günlük ortalama kullanılan L-dopa eşdeğer dozunu incelediklerinde; cerrahi öncesi 850 mg/gün olan L-dopa dozu cerrahi sonrasında 172 mg/güne düşmüştür. Cerrahi sonrası 1. yılda 232 mg/gün ve 2. yılda 160,7 mg/gün düşmüştür. Günlük kullanılan L-dopa dozu 3. ayda %80, 1. yılda %73 ve 2. yılda ise %81 oranında azalmıştır. Ayrıca tedavi sonrası 3. ayda 12 hasta L-dopa kullanımını uzun süre bırakmıştır. Dokuz hasta ise sadece küçük dozlarda L-dopa kullanımına devam etmiştir ve 18 hasta küçük dozlarda dopamin agonistleri kullanmıştır. Tedavi sonrası 1. yılda 6 hasta L-dopa kullanmayı bırakmışlardır.

Tobois ve arkadaşları (106) STN DBS tedavisi uygulanmış 63 ileri evre parkinson hastasını preop ve postop 1 yıl boyunca aylık takip ederek hastalarda apati ve depresyonu değerlendirmişler. Tedavi sonrası levodopa eşdeğer dozu %82 oranında, özellikle de ilk iki haftada azaltılmış. Ortalama 4.7 (3.3-8.2) ay sonra 34/63 hastada apati, ortalama 5.7 (4.7-9.3) ay sonra 17 hastada depresyon geliştiğini gözlemlemişler. Mezolimbik yolaktaki denervasyonu ise (C11)-raclopride PET yöntemi ile göstermişler.

STN DBS hastalarını tedavi sonrasında izleyen klinisyenlerinin genel yaklaşımı levodopa ve agonistleri kısa sürede kesmek olsa da depresyon ve apati gibi durumların artabileceği unutulmamalıdır.

Literatürde araştırmaların bazıları STN DBS sonrası apati düzeylerindeki artışı STN stimülasyonunun mezolimbik yolak üzerine direk etkisine bağlarken (107), diğer yazarlar dopaminerjik tedavi dozlarında hızlı azaltmanın bir tür “dopamin yoksunluk sendromu” ortaya çıkarabileceğini bildirmişlerdir. (104). Apati, STN DBS sonrası hem erken postoperatif dönemde (108,109), hem de uzun dönem takiplerde (110) STN DBS tedavisinin sık görülen komplikasyonu olarak bildirilmektedir. STN DBS sonrası dopaminerjik ilaç dozlarının hızlı düşülmesine bağlı artan apati dopamin agonistleri ile tedaviye iyi yanıt vermekte (111), bu nedenle postop apati geri dönüşümlü bir dopamin çekilme sendromu olarak düşünülmektedir.

Kognitif fonksiyonlarda etkilenme ve beraberinde davranış bozuklukları PH“da sık görülen belirtiler arasındadır. PH“nın erken dönemlerinde mental işlevler korunur. Kognitif testler sıklıkla, dikkat, görsel-mekansal yetiler, yürütücü işlevler ve verbal akıcılığın etkilendiğini göstermektedir. Hastalarda düşünce akışı ve soruların yanıtlanması yavaştır ancak doğru yanıt gecikmeli de olsa verilebilmektedir. PH“nın seyri içerisinde, geç dönemlerde %20-30 hastada demans gelişmektedir (54,80).

Çalışmamızda kognitif fonksiyonları değerlendirmek için MOCA testi kullanılmıştır. Preop 0. ay, postop 6. ay test skorları karşılaştırıldığında kognitif fonksiyonlarda değişiklik olmadığını tespit ettik. Ancak bu testin ayrıntılı kognitif alanları tanımlayamaması nedeniyle, erken dönemde hastalarımızda kognitif kötüleşme olmadığı, dışında ek yorum yapılamamaktadır.

Parkinson hastalığında görülen en yaygın psikiyatrik bozukluk depresyondur. Hastaların yaklaşık % 40“ında depresyon görülebilmekle birlikte majör depresyona % 4-70 oranında rastlanmaktadır. Parkinson hastalığındaki depresyon hafif şiddette olup kendini suçlama, suçluluk ve başarısızlık hissi daha azdır. Bununla birlikte kendine güven

kayı, anksiyete ve irritabilite daha belirgindir. Depresyon gelişiminde fiziksel özürllükle beraber beyin kimyasında meydana gelen değişiklikler rol oynamaktadır (112). DBS tedavisi sonrası özellikle STN hedeflemesi depresyonu arttırmakta, intihar riskini ortaya çıkarmaktadır (113).

Çalışmamızda tedavi öncesine göre tedavi sonrası anksiyete ve depresyon skorları değerlendirilmiştir. Anksiyete skorlarında istatistiksel anlamlılık oluşturan azalma bulunmuştur ( $p=0.008$ ). Bazal Beck A ölçek puanı  $16.69\pm 9.72$  iken tedavi sonrası 6. ayda ortalama Beck A ölçek puanı  $12.00\pm 7.31$  olarak saptandı. Bu değerlerin cerrahi tedavi öncesi duyulan kaygı ile ilgili olabileceği kanısındayız. Depresyon skorlarında azalma eğilimi görülse de istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamıştır ( $P=0.41$ ).Yapılan korelasyon çalışmalarında, apati değişim yüzdesi ile depresyon, anksiyete, nonmotor bulgular arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır, zayıf korelasyonun yönü negatif olarak izlenmiştir ( $r_s=-0.343, 0.86; r_s=-0.055, 0.789; r_s=-0.014, 0.944$ , sırasıyla).

Sonuç olarak 6 aylık takipte STN DBS tedavisi apati semptomlarını arttırmamıştır. Korelasyon çalışmaları apati semptomatolojisi ile yüksek hasta yaşı ve ileri yaşta başlayan hastalık yaşı ile pozitif korrelasyon eğilimi göstermiştir. Bu bulgular literatür ile de paralellik göstermektedir (114,115). LED DBS tedavisi öncesi ve sonrası dönemde değişiklikleri değerlendirildiğinde; apati ile doz azaltılma yüzdesi arasında negatif korelasyon eğilimi olduğu yönündedir.

Çalışmamızda izlem süresinin kısa olması en önemli eksikliklerdir. Bu nedenle hastaların ölçeklerinin birinci yılın sonunda değerlendirilmesi planlanmıştır. Kognitif değerlendirmenin MOCA ile kısıtlı kalması apati ve kognisyon arasındaki ilişki ile ilgili değerlendirme yapmamızı kısıtlamıştır. Apati ve STN DBS arasındaki ilişkiyi ve değişkenleri tanımlamak için hasta sayısı ve izlem süresi daha uzun olan çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamız bu başlıkta ayrıntılı ölçeklerle apati, STN DBS ve ilaç doz azaltılması ilişkisini araştıran sayılı çalışmalardan biridir. Apati ve depresyonun STN DBS tedavisi sonrası sorgulanması ve tanınması; dopaminerjik tedavi dozlarının yavaş ve kontrollü azaltılmasıyla yönetilebileceği unutulmamalıdır.

## 6.SONUÇ

STN DBS tedavisi uygulanan 26 ileri evre PH tanısı olan hastada, tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında yapılan apati ölçeklendirmesinde hastaların apati değerlerinde

istatistiksel anlamlılık oluşturan bir değişiklik izlenmedi ( $p=0.502$ ). STN DBS tedavisi sonrasında literatürde bildirilen yan etkilerden biri olan apatinin artması hastanın yaşam kalitesini etkilemekte ve motor bulgulardaki düzelmenin yaşam kalitesi ölçekleri üzerine etkisini gölgelemektedir. Hastalarımıza uygulanan PDA-39 ölçeğinde anlamlı düzelme izlenmiştir ( $p<0.005$ ). Levodopa eşdeğer (LED) dozlar tedavisi sonrasında %20.28 azalmıştır. Tedavisi sonrası değerlendirmelerde apati ölçek değişim yüzdesiyle LED arasında negatif korelasyon saptanmış ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ( $r_s=-0.173, 0.398$ ). Hasta sayısının az olması ve takip süresinin kısa olması bu konuda etkili olmuştur. STN DBS sonrası apati ölçeklerindeki kötüleşme ve apatinin mekanizması dopaminerjik tedavi dozlarının hızlı azalmasına bağlanmıştır (104). Çalışmamızda elde edilen dopaminerjik ilaç dozlarında kontrollü azalma ve artış göstermeyen apati ölçek değerleri apatinin STN tedavisi sonrası bir tür “dopamin yoksunluk sendromu” olabileceği hipotezini desteklemektedir. Apatinin tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerde ileri yaşı ve ileri yaşta hastalık başlamasının risk teşkil ettiğini destekler şekildedir ( $r_s=0.093, 0.077$ ). Beck anksiyete ölçekleri hastalarda tedavi sonrasında istatistiksel anlamlı bir azalma gösterirken; Beck depresyon ölçeklerinde anlamlılık izlenmemiştir ( $p=0.008, p=0.41$ , sırasıyla). Ölçeklerin STN DBS cerrahi tedavisi hemen öncesi yapılmış olması hastaların kaygı durumlarının yüksek olması ve tedavi sonrası 6. ayda azalması beklenen bir sonuçtur. Depresyon ölçeklerinde değişiklik olmaması, STN DBS sonrası literatürde bildirilen artan depresyonun hastalarımızda görülmediğini göstermektedir (99). Literatürde depresyon bulgusu da aynı apati gibi “dopamin yoksunluk sendromu” olarak yorumlanmakta ve hızlı dopaminerjik ilaç azaltılmasına bağlanmaktadır (100). Tedavisi sonrası 6. ayda uygulanan MOCA değerlendirilmesinde anlamlı değişiklik yoktur ( $p=0.005$ ). MOCA'nın kognitif fonksiyonlarda genel takip için kullanılan bir ölçek olması nedeniyle DBS tedavisi sonrası kognitif semptomatoloji ile çalışmamızda bir değerlendirme yapılamamaktadır.

Sonuç olarak 6 aylık takipte STN DBS tedavisi apati semptomlarını takipte arttırmamıştır. Korelasyon çalışmaları apati semptomatolojisi ile yüksek hasta yaşı ve ileri yaşta başlayan hastalık yaşı ile anlamlı ilişki göstermiştir. LED karşılaştırmaları da apati ile doz azaltılması arasında negatif ilişki eğilimi olduğu yönündedir. Apati ve depresyon STN DBS tedavisi sonrası dopaminerjik tedavi dozlarının yavaş ve kontrollü azaltılmasıyla yönetilebilir. İleri yaş ve hastalığı ileri yaşta başlayan hastalar DBS tedavisi sonrası apati geliştirme açısından daha riskli olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Wood-Kaczmar A, Gandhi S, Wood N.W. Understanding the molecular causes of Parkinson's disease. Trends in Molecular Medicine. 2006;12:11.
2. Maral Mouradian M. Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson disease. Neurology 2002;58:179–185.
3. Ozansoy M. Nazlı Başak A. Parkinson Hastalığının Genetiği ve Nörodejenerasyonun Moleküler Biyolojisi Parkinson Hast. Hareket Boz. Der. 2004;7(2): 109-120.
4. Lester J, Otero-Siliceo E, Parkinson's Disease and Genetics. The Neurologist 2006;12:240.
5. Pollak, P. Fraix, V. Krack, P. Moro, E. Mendes, A. (2002) Treatment Results: Parkinson's Disease. Movement Disorders. Vol 17, Suppl 3, 75-83.
6. Francisco, G.E. Kothari, S. Schiess, M.C. Kaldis, T. (2007) Parkinson Hastalığı ve Diğer Hareket Bozukluğu Olan Hastaların Rehabilitasyonu, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Delisa, J. A. Ed. Arasıl, T. Çev Ed.), Güneş Kitapevi, s.809-828.
7. Aarsland, Marsh ve Schrag, 2009. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's Disease.
8. Massimo ve ark., 2009; Zamboni, Huey, Krueger, Nichelli, & Grafman, 2008, Robinson, Calamia, Gläscher, Bruss ve Tranel 2013.
9. History of Parkinsonizm. R Duvasion Pharmacology and Therapeutics. 1987. 1937;32:1-17.
10. Parkinson J.(1817) An Essay on the Shaking Palsy. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 2002;14: 223-236.
11. Jankovic J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and Signs. Handbook of Parkinson's Disease, Houston-USA 2003: 71-107 20.

12. Hanağası HA. Parkinson Hastalığında Epidemiyoloji ve Çevresel Faktörler. Elibol B. Hareket Bozuklukları, Ankara (2011), S:91-100.
13. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. JNNP 1992;55:181-184
14. Yaylalı, F. (2006) Kamptokormili İdyopatik Parkinson Hastalarında Paraspinal Kas Emg Ve Kantitatif Müp Analizi Sonuçları. Uzmanlık tezi, *Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği*, İstanbul.
15. Braak H, Tredici K, Rub U. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiology of Aging 2003; 24(2):197-211.
16. Braak H, Muller CM, Rub U, Ackermann H. Pathology associated with sporadic Parkinson's disease-where does it end? Journal of Neural Transmission 2006;
17. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U ve ark. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. Cell Tissue Res 2004;318 (1):121-134.
18. Del Tredici K, Rob U, De Vos RA ve ark. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? J Neuropathol Exp Neurol 2002;61(5):413-426.
19. Carvey PM. Drug Action in the Central Nervous System. New York, Oxford UniversityPres, 1998;s.224-242.
20. Thompson FR. The Brain Introduction to Neuroscience. New York, WH Freeman And Company, 1985;117-127 ve 235-237.
21. Kuzuhara S, Mori H, Izimiyama N ve ark. Lewy bodies are ubiquitinated. Acta Neuropathol (Berl). 1988;75:345-353.
22. Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988;51:745-752.
23. Pollanen MS, Dickson DW, Bergeron C. Pathology and biology of the Lewy Body. J Neuropathol Exp Neurol 1993;52:183-191.



24. Gibb WRG. The neuropathology of Parkinsonian disorders. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. Parkinson's disease and Movement disorders. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins 1993:253-270.
25. Louis ED, Goldman JE, Powers JM ve ark. Parkinsonian features of eight pathologically diagnosed cases of diffuse Lewy body disease. *Mov Dis.* 1995;10:188-194.
26. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Parkinson Hastalığında tanı ölçütleri. *Nöroloji Arşivi.* 1999;56:33-39.
27. Dönmez İ. (2014) Parkinson Hastalığında Motor Komplikasyonlar ve Kortikal Eksitabilite Uzmanlık Tezi. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalı* İzmir.
28. Dönmez İ. (2014) Parkinson Hastalığında Motor Komplikasyonlar ve Kortikal Eksitabilite Uzmanlık Tezi. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalı* İzmir.
29. Payami H, Zarepari S, James D, et al. Familial aggregation of Parkinson's disease: A comparative study of early-onset and late-onset disease. *Arch Neurol* 2002;59:848-850.
30. Dönmez İ. (2014) Parkinson Hastalığında Motor Komplikasyonlar ve Kortikal Eksitabilite Uzmanlık Tezi. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalı* İzmir.
31. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:259-272.
32. Payami H, Zarepari S, James D, et al. Familial aggregation of Parkinson's disease: A comparative study of early-onset and late-onset disease. *Arch Neurol* 2002;59:848-850.
33. Samuel MG, Tanner C. Etiology of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, Eds. Parkinson's disease and movement disorders. Lipincott Williams and Wilkins. Baltimore. 1998;7:133-159.

34. Raming LA, Gould WJ. Speech characteristic in Parkinson's disease. *Neurol Consult.* 1986;4:1-8.
35. Schoenberg BS. Descriptive epidemiology of Parkinson's disease: disease distribution and hypothesis formulation. *Adv Neurol.* 1987;45:277-283.
36. Przedborski S, Jackson-Lewis V. Mechanisms of MPTP toxicity. *Mov Dis.* 1998;13(1):35-38.
37. Koller WC, Wong GF, Lang A. Posttraumatic movement disorders: a review. *Mov Disord* 1989;4:20-36.
38. 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* 1990;28:294-295.
39. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease: a test of multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology* 1993;43:1173-1180.
40. 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 Disord* 1996;11(1):1723.
41. Burn DJ, Mark MH, Playford ED ve ark. Parkinson's disease in twins studied with 18 Fdopa and positron emission tomography. *Neurology.* 1992;42:1894-1900.
42. Alan E, Guttmacher M, Collins FS. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *The New England J of Med.* 2003;348:1356-1364.
43. Chou KL, Hurting HI. Classical motor features of Parkinson's Disease. Ed: Ebadi M, Pfeiffer RF, *Parkinson's Disease.* Chap: 16. P.171-81. CRC Pres, Boca Raton, 2005.
44. Findley LJ. Tremors: differential diagnosis and pharmacology. İn: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders.* 2nd ed. Baltimore. Md: Williams & Wilkins. 1993:293-313.

45. Arıkanoğlu A. Türkiye Klinikleri Parkinson Hastalığı Özel Sayısı 2012;5(4);23-7 55. Maurer C, Mergner T, Faist M, Pollak P. Effect of chronic bilateral subthalamic nucleus stimulation on postural control in Parkinson's disease. 2003 Brain, 123(5):146-63.
46. Ertan S. Parkinson hastalığının klinik özellikleri. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri 2005; 42: 249-254.
47. Rajput AH, Birdi S. Epidemiology of Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 1997; 3: 175-186.
48. Adler C, Ahlskog JE, editors. Parkinson's disease and Movement Disorders. New Jersey. Current Clinical Practice; 2000.
49. Apaydın H. Alfa-Sinüklein hastalıkları. Parkinson Hastalığı ve Hareket bozuklukları dergisi 1999; 2: 23-30. 68.
50. Maurer C, Mergner T, Faist M, Pollak P. Effect of chronic bilateral subthalamic nucleus stimulation on postural control in Parkinson's disease. 2003 Brain, 123(5):146-63.
51. Macht M, Kaussner Y, Moller JC, et al. Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients. Mov Disord 2007;22:953-956.
52. Jankovic J. Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79(4):368-376.
53. Poewe WH, Lees AJ, Stern GM. Dysstonia in Parkinson's disease: clinical and pharmacological features. Ann Neurol 1988;23(1):73-78.
54. Apaydın, H. Emre, M. (2003) Parkinson Hastalığında Demans ve Tedavisi. Nöroloji Dergisi. Cilt: 1, Sayı: 3.
55. Taş, A. Akyüz, A. (2003) Parkinson Hastalarında Kognitif Fonksiyonlar. Demans Dergisi. 1: 30-34.

56. Ketcham, C. J. Hodgson, T. L. Kennard, C. and Stelmach, G. E. ( 2003) Memory- Motor Transformations Are Impaired In Parkinson's Disease. *Experimental Brain Research*. Volume 149, Number 1.
57. Berardelli, A. Rothwell, R.C.Thompson, P. D. Hallet, M. (2001) Review Article. Pathophysiology Of Bradykinesia In Parkinson's Disease. *Brain*. Vol. 124, No. 11, 2131–2146.
58. Özkayran, T. (2006) İdiyopatik Parkinson Hastalığında. Huzursuz Bacak Sendromunun Görülme Sıklığı ve Klinik Özellikleri. Uzmanlık Tezi. İstanbul. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği. İstanbul.
59. Truong, D. D. Bhidayasiri, R. and Wolters, E. (2008) Management Of Non Motor Symptoms In Advanced Parkinson Disease. *Journal Of The Neurological Sciences*. Volume 266, issues 1-2, 216-228.
60. Silva, E. G. Viana, M.A. (2008) Pain In Parkinson's Disease: Analysis Of 50 Cases In A Clinic Of Movement Disorders. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. Vol: 66, no. 1.
61. Cheon, S. M. Park, M. J. Kim, W. J. and Kim, J. W. (2009) Non-Motor Off Symptoms in Parkinson's Disease. *J Korean Med Sci*. April; 24(2): 311–314.
62. Günal, D. İ. (2008) Non-Motor Klinik Semptom Ve Bulgular. *Turkiye Klinikleri JNeurol-Special Topics*;1(4): 31-4.
63. Hobson, D. E. Lang, A. E., Martin, W. R. W., Razmy, A., Rivest, J., Fleming, J. (2002) Excessive Daytime Sleepiness and Sudden-Onset Sleep in Parkinson Disease. *JAMA*. 287: 455-463.
64. Boczarska, J. M. Opala, G. (2005) Sleep Disturbances In Parkinson's Disease. *Neurol-Neurochir Pol*. Sep-Oct; 39(5): 380-388.
65. Gilroy J. "Movement Disorders" *Basic Neurology*. USA: The McGraw-Hill Companies;2000.

66. Karataş Y. (2005) Parkinson Hastalığının Tedavisi. Dahili Tıp Bilimleri. Farmokoloji. Cilt 1, Sayı: 44.
67. Savaş, A. Akbostancı, C. Kanpolat, Y. (2008) Parkinson Hastalığının Cerrahi Tedavisi. *Turkiye Klinikleri J Neurosurg-Special Topics*. 1(2).
68. Goetz, C. G. Koller, W.C. Poewe, W. Rascol O, Sampaio, C. (2002) Management Of Parkinson's Disease An Evidence-Based Review. *Mov Disord*.17: 1–166.
69. Katzenschlager, R. Sampaio, C. Costa, J. Lees, A. (2003) National Hospital Anticholinergics For Symptomatic Management Of Parkinson's Disease. *By For Neurology And Neurosurgery, London, Cochrane Database Syst Rev*. (2).
70. Pahwa, R. Factor, S.A. Lyons, K.E. Ondo, W.G. Gronset, h G. Bronte-Stewart, et al.(2006) Treatment Of Parkinson Disease With Motor Fluctuations And Dyskinesia (An Evidence-Based Review).*Neurology*. Apr 11; 66(7): 983-95.
71. Katzenschlager, R. Lees, A. J. (2002) Treatment Of Parkinson's Disease: Levodopa As The First Choice. *J Neurol*. Sep; 249 Suppl 2: II19-24.
72. Pahwa, R. Wilkinson, S.B. Overman, J. Lyons, K.E. (2003) Bilateral Subthalamic Stimulation In Patients With Parkinson Disease: Long-Term Follow Up. *J. Neurosurg*. 99:71–77.
73. Kalinderi K, Fidani L, Katsarou Z, Bostantjopoulou S. Pharmacological treatment and the prospect of pharmacogenetics in Parkinson's disease. *International Journal of Clinical Practice*, 2011;65 (12):1289–1294
74. Golbe LI, Sage JI. Medical treatment of Parkinson's disease. In: Kurlan R, ed. *Treatment of Movement Disorders*. Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co;1995: 1-56
75. Lyons KE, Pahwa R. Diagnosis and Initiation of Treatment in Parkinson's Disease; *International Journal of Neuroscience*,2011(121); 27–36

76. Y.Smith, T.Wichmann, S.A.Factor, M. R. De Long; Parkinson's Disease Therapeutics: New Developments and Challenges Since the Introduction of Levodopa; *Neuropsychopharmacology* (2012) 37, 213–246
77. Bhattacharya, K.F. Nouri, S. Olanow, C.W. Yahr, M. D. and Kaufmann, H.(2003) Selegiline In The Treatment Of Parkinson's Disease: Its Impact On Orthostatic Hypotension. *Parkinsonism & Related Disorders*. Volume 9, Issue 4, Page 221.
78. Olanow, C. W. Stern, M. B. Sethi, K. S. (2009) The Scientific And Clinical Basis For The Treatment Of Parkinson Disease. *Neurology*. 72: 1-136.
79. Fernandez HH. Updates in the medical management of Parkinson disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2012; 79(1)
80. Apaydın, H. Ertan, S. Özemekçi, S. (2000) Parkinson Hastalığı El Kitabı. Cerrahpaşa Tıp Fak. Nöroloji ABD. Hareket Bozuklukları Birimi, İstanbul.
81. Akbostancı, M. C. Usar, S. Savaş, A. (2001) Parkinson Hastalığının Cerrahi Tedavisi- Literatüre Bir Bakış. *Türk Nöroşirurji Dergisi*. 11: 151-162.
82. Baba, Y. Wrahen, R. E. Uitti, R. J. (2005) Surgical Treatment – Stereotactic Procedures. Yazar: Manuchair S. Ebadi, Ronald Pfeiffer. *Parkinson's Disease*. CRC Pres New York. 1158–1193.
83. Limousin, P. and Martinez-Torres, I. (2008), Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* Vol. 5, 309–319, April.
84. Funk, V. S. C. Morris, J. G. L. Pell, M. F. (2002) Surgical Treatment For Parkinson's Disease. *MJA*. 177 (3): 125-126.
85. Brozova, H. Barnaure, I. Alterman, R.L. Tagliati, M. Moreau, C. (2009) Stn- Dbs Frequency Effects On Freezing Of Gait In Advanced Parkinson Disease *Neurology*, Vol. 72, Issue 8, 770-771, February 24.

86. Limousin, P. and Martinez-Torres, I. (2008), Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* Vol. 5, 309–319, April.
87. Funk, V. S. C. Morris, J. G. L. Pell, M. F. (2002) Surgical Treatment For Parkinson's Disease. *MJA*. 177 (3): 125-126.
88. Brozova, H. Barnaure, I. Alterman, R.L. Tagliati, M. Moreau, C. (2009) Stn-Dbs Frequency Effects On Freezing Of Gait In Advanced Parkinson Disease *Neurology*, Vol. 72, Issue 8, 770-771, February 24.
89. Keus, S.H. Munneke, M. Nijkrake, M. J. Kwakkel, G. Bloem, B.R. (2009) Physical Therapy in Parkinson's Disease: Evolution And Future Challenges. *Mov Disor*. Jan 15; 24(1): 1-14.
90. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res*. 1991; 38:143-62.
91. Gülseren ğ, Atun Ç, Erol A, Aydemir Ö, Çelebisoy M, Kültür S. Apati Değerlendirme ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2001; 38(3):142-150.
92. Nasreddine ZS, Philips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assesment, MOCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53:695-699.
93. Selekler K, Cangöz B, Uluc S. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOBĜD)' nin hafif bilişsel bozukluk ve Alzheimer hastalarının ayırt edebilme gücünün incelenmesi. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2010; 13:166-171.
94. The Global Parkinson's Disease Survey (GPDS) Steering Committee. Factors Impacting on Quality of Life in Parkinson's Disease: Results From an International Survey. *Movement Disorders* 2002;17(1):60–67.
95. Raul Martinez-Fernandez, Pierre Pelissier, Jean-Louis Quesada, H el ene Klinger, Eug enie Lhomm e, Emmanuelle Schmitt, Valerie Fraix, Stephan

Chabardes, Patrick Mertens, Anna Castrioto, Andrea Kistner, Emmanuel Broussolle, Pierre Pollak, Stéphane Thobois, Paul Krack, 2015)

96. Czernecki *et al.*, 2008. Volkow *et al.* 2009. Wu *et al.* 1997; Volkow *et al.* 2009
97. Ory-Magne, F. Brefel-Courbon, C. Simonetta-Moreau, M. (2007) Does Ageing Influence Deep Brain Stimulation Outcomes In Parkinson's disease? *Mov Disord* 22:1457–1463.
98. Derost, P. Ouchchane, L. Morand, D. Ulla, M. Llorca, M. Barget, M. Debilly, B. Lemaire, J. And Durif, F. (2007) Is Dbs-Stn Appropriate To Treat Severe Parkinson Disease In An Elderly Population? *Neurology*; 68: 1345-1355.
99. Czernecki *et al.* 2008; Schmidt *et al.* 2008; Aarsland *et al.* 2009; Chaudhuri and Schapira, 2009; Rodriguez-Oroz *et al.* 2009
100. Christina A. Rabinak, BSE; Melissa J. Nirenberg, MD, PhD, 2010.
101. Aarsland, Marsh ve Schrag, 2009
102. Marin, Biedrzycki, & Firinciogullari, 1991
103. Cummings, Mega, Gray, Rosenberg-Thompson, Carusi, & Gornbein, 1994.
104. Volkow *et al.* 2009. Wu *et al.*, 1997.
105. Tavella A. (2002) Deep Brain Stimulation Of The Subthalamic Nucleus In Parkinson's Disease: Long-Term Follow-Up. *Neurological Sciences*. Volume 23 Supplement 2 September. 11-12.
106. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation S Thobois, C Ardouin, E Lhommée, H Klinger... - *Brain*, 2010 - Oxford Univ
107. Fields and Troster, 2000; Drapier *et al.* 2006; Le Jeune *et al.* 2008, 2009; Temel *et al.* 2009



108. Krack et al., 1998, 2003; Saint-Cyr et al., 2000; Houeto et al., 2002; Funkiewiez et al., 2004.
109. Drapier et al., 2006.
110. Krack et al., 2003; Troster, 2009
111. Czernecki et al., 2008.
112. Bora, A. (2003) Parkinson Hastalığında Depresyon Ve Tedavisi. *Nöroloji Dergisi*. Cilt:1. Sayı: 3.
113. P. R. Burkhard, MD, F. J.G. Vingerhoets, MD, A. Berney, MD, J. Bogousslavsky, MD, J.-G. Villemure, MD and J. Ghika, MD, 2004, V Voon, P Krack, AE Lang, AM Lozano, K Dujardin - Brain, 2008 - Oxford Univ Press.
114. Ory-Magne, F. Brefel-Courbon, C. Simonetta-Moreau, M. (2007) Does Ageing Influence Deep Brain Stimulation Outcomes İn Parkinson's disease? *Mov Disord* 22:1457–1463.
115. Derost, P. Ouchchane, L. Morand, D. Ulla, M. Llorca, M. Barget, M. Debilly, B. Lemaire, J. And Durif, F. (2007) Is Dbs-Stn Appropriate To Treat Severe Parkinson Disease İn An Elderly Population? *Neurology*; 68: 1345-1355.

## 8. EKLER

### EK 1 Sosyodemografik veri formu

Adı-soyadı:

Doğum tarihi:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Meslek:

Eğitim durumu:

Yılı:

T.C. no:

Telefon:

Adres:

El dominansı: sağ / sol

Özgeçmiş:

Soygeçmiş:

Ailede nörodejeneratif hastalık öyküsü : VAR / YOK

İlaçlar:

Alışkanlıklar: sigara:

alkol:

madde:

Hastalık başlangıç yaşı:

Hastalık süresi:

Başlangıç semptomu:

İdyopatik PH kriterlerini karşılıyor mu? : EVET / HAYIR

## **EK 2 BİRLEŞİK PARKINSON HASTALIĞI DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS)**

### **I. MENTAL DURUM, DAVRANIŞ VE RUHSAL DURUM**

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

#### **1. Entelektüel Yıkım**

0- Yoktur

1- Hafif derecededir. Olayları kısmen unutma dışında güçlük yok, sürekli unutkanlık hali.

2- Orta derecededir. Dezoryantasyon ve kompleks problemlerle baş etmede güçlük ile giden orta derecede bellek yitimi. Evdeki fonksiyonlarda hafif ama kesin bir bozukluk ve zaman zaman yönlendirme gereksinimi mevcut.

3- Ağır bellek yitimi. Zaman ve yer dezoryantasyonu ile giden ağır bellek yitimi. Problemlerle baş etmede ağır bozukluk.

4- Ağır bellek yitimi. Sadece kişi oryantasyonunun korunması ile giden ağır bellek yitimi. Muhakeme veya problem çözmeyi başaramaz. Bakım için çok fazla yardım gereksinimi vardır. Hiçbir zaman yalnız bırakılamaz.

#### **2. Düşünce Bozuklukları (Demans veya İlaç Entoksikasyonuna Bağlı)**

0- Yoktur

1- Canlı rüyalar vardır

2- İç görünün korunduğu "benign" halüsinasyonlar.

3- Ara sıra veya sık sık halüsinasyon ya da delirler (hezeyanlar), içgörü bozulmuştur; günlük aktiviteleri engelleyebilir.

4- Sürekli halüsinasyon, delirler veya belirgin psikoz vardır. Kendine bakamaz

#### **3. Depresyon**

0- Yoktur

1- Mutsuzluk veya suçluluk dönemleri normalden fazla, ancak gün boyu ya da haftalarca sürmez.

2- Sürekli depresyon hali (1 hafta veya daha fazla).

3- Vejetatif semptomlarla birlikte sürekli depresyon hali (uykusuzluk, anoreksi, kilo yitimi, ilgi yitimi).

4- Vejetatif semptomlar ve intihar düşünceleri ya da niyeti ile giden sürekli depresyon.

#### **4. Motivasyon / İnisiyatif**

0- Normal

1- Eskisinden daha az hakkını savunur, daha pasif.

2- Seçilmiş (rutin olmayan) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

3- Günlük (rutin) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

4- İç kapanıklık, tam motivasyon yitimi.

## **II. GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ**

**"On/off" dönemleri belirtilir.**

(5-17. maddeler) Her madde On ve Off dönemleri için ayrı ayrı değerlendirilir. On ve Off dönemlerinden neyin kastedildiğinin hasta tarafından anlaşılması sağlanmalıdır. Böylece On ve Off dönemleri için günlük fonksiyonel yeterliliği hakkındaki sorularınızı yanıtlayabilir.

## **5. Konuşma**

0- Normal

- 1- Hafif derecede bozulmuştur. Anlaşılmasında güçlük yoktur.
- 2- Orta derecede bozulmuştur. Bazen tekrarlaması istenir.
- 3- Ağır derecede bozulmuştur. Sık sık tekrarlaması istenir.
- 4- Çogu zaman anlaşılamaz.

## **6. Salivasyon**

0- Normal

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

## **7. Yutma**

0- Normal.

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

## **8. Yazı**

0- Normal

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

## **9. Bıçak ve Diğer Mutfak Gereçlerini Kullanma**

0- Normal.

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

## **10. Giyinme**

0- Normal.

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

## **11. Kişisel Temizlik**

0- Normal

- 1- Biraz yavaş, ancak yardım gereksinimi yoktur.

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

### **12. Yatakta Dönme ve Yatak Örtüleri ile Başedebilme**

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

### **13. Düşme (Donma ile İlişkisiz)**

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

### **14. Yürürken Donma**

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

### **15. Yürüme**

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

### **16. Tremor**

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

### **17. Parkinsonizmle İlgili Duysal Yakınmalar**

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

### **III. MOTOR MUAYENE**

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

#### **18. Konuşma**

0- Normal

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

#### **19. Yüz İfadesi**

0- Normal

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

#### **20. İstirahat Tremoru**

0- Yoktur

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

#### **21. Ellerde Aksiyon veya Postüral Tremor**

0- Yoktur

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

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

0- Yoktur

- 1- Hafiftir veya sadece karşı uzvun hareketi sırasında saptanabilir.
- 2- Hafif - orta derecededir.
- 3- Belirgindir, hareketin tüm "range"i kolaylıkla gerçekleştirilir.
- 4- Ağırdır, hareketin tüm "range"i güçlüklerle gerçekleştirilir.

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

0- Normal

- 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.
- 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir

**24. EI Hareketleri** (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, elini mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak açıp kapatır)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

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

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

**26. Ayak Hareketleri** (Hasta ayağının tümünü kaldırmak suretiyle topuğunu ardarda yere vurur. Hareketin amplitüdü yaklaşık 7.5 cm olmalıdır)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

**27. Sandalyeden Doğrulma** (Hasta arkası düz ahsap veya metal bir sandalyeden kollarını göğsünde çaprazlayarak kalkmaya çalışır.)

0- Normal

1- Yavaştır; birden fazla girişim gerekebilir.

2- Sandalyenin kolundan destek alarak yapılabilir.

3- Sandalyeye tekrar düşme eğilimi vardır ve birden fazla girişim gerekebilir, ancak yardımsız kalkabilir.

4- Yardımsız kalkamaz.

**28. Postür**

0- Normal erekt postür.

1- Tam olarak erekt postür yoktur, hafifçe öne eğik postürdedir, yaşlı kişiler için normal kabul edilebilir.

2- Orta derecede öne eğik postürdedir, kesinlikle anormaldir; bir tarafa doğru hafifçe eğilebilir.

- 3- Kifoza birlikte ileri derecede öne eğik postürdedir; bir tarafa doğru orta derecede eğilebilir.
- 4- Postürde aşırı derecede bozuklukla birlikte belirgin fleksiyon vardır.

## **29. Yürüme**

0- Normal

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

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

0- Normal.

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

**31. Beden Bradikinezi ve Hipokinezi** (Yavaşlık, kararsızlık, kol sallamada azalma, amplitüd küçülmesi ve genel hareket fakirliğinin kombinasyonudur.)

0- Yoktur

- 1- Hareketi temkinli gösteren minimal yavaşlık, bazı kişiler için normal sayılabilir. Olasılıkla amplitüd azalması mevcut.
- 2- Hareketin kesinlikle anormal derecede olmak üzere hafif derecede yavaşlığı ve fakirliği ya da amplitüdünün kısmen düşüklüğü.
- 3- Orta derecede yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.
- 4- Belirgin yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.

## **IV. TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI** (Son bir haftaya ait)

### **A. DISKINEZİLER**

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

0- Yoktur

- 1- Günün %1-25'ini
- 2- Günün %26-50'sini
- 3- Günün %51-75'ini
- 4- Günün %76-100'ünü

**33. Diskineziler ne kadar özür lülük (disability) yaratmaktadır?** (Anamnez bilgisi; muayene ile değişikliğe uğrayabilir.)



- 0- Özürlülük yaratmaz.
- 1- Hafif derecede özürlülük
- 2- Orta derecede özürlülük
- 3- Ağır derecede özürlülük
- 4- Tamamen

**34. Ağrılı Diskineziler:** Diskineziler ne kadar ağrılıdır?

- 0- Ağrılı diskenizi yoktur
- 1- Hafif derecededir
- 2- Orta derecededir
- 3- Şiddetlidir
- 4- Ağırdır

**35. Erken Sabah Distonisi Varlığı:** (Anemnez bilgisi)

- 0- Hayır
- 1- Evet

## **B- KLİNİK DALGALANMALAR**

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

- 0- Hayır
- 1- Evet

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

- 0- Hayır
- 1- Evet

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

- 0- Hayır
- 1- Evet

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

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

## **I. DİĞER KOMPLİKASYONLAR**

### **II.**

**40. Hastanın anoreksi, bulantı veya kusması var mı?**

- 0- Hayır
- 1- Evet

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

- 0- Hayır
- 1- Evet

**42. Hastanın semptomatik ortostatik hipotansiyonu var mı?**

- 0- Hayır
- 1- Evet



## EK3

# Beck Anksiyete Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek et- kilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama kat- lanabildim	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zor- landım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karın- calanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

Toplam BECK-A skoru:.....

## EK4

# Beck Depresyon Ölçeği

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- 1  (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.  
 (1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.  
 (2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.  
 (3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
- 2  (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.  
 (1) Gelecek için karamsarım.  
 (2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.  
 (3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3  (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.  
 (1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.  
 (2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.  
 (3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4  (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.  
 (1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.  
 (2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.  
 (3) Herşeyden sıkılıyorum.
- 5  (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.  
 (1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.  
 (2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.  
 (3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6  (0) Kendimden memnunum.  
 (1) Kendimden pek memnun değilim.  
 (2) Kendime kızgınım.  
 (3) Kendimden nefrete ediyorum.
- 7  (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.  
 (1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğunu düşünmüyorum.  
 (2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.  
 (3) Herşeyi yanlış yapıyor muyum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.
- 8  (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.  
 (1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.  
 (2) Kendimi öldürmek isterdim.  
 (3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9  (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.  
 (1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.  
 (2) Çoğu zaman ağlıyorum.  
 (3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10  (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.  
 (1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.  
 (2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.  
 (3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.

- 11  (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.  
 (1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.  
 (2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.  
 (3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.
- 12  (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.  
 (1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.  
 (2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.  
 (3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
- 13  (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.  
 (1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.  
 (2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.  
 (3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14  (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.  
 (1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.  
 (2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.  
 (3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
- 15  (0) Uykum her zamanki gibi.  
 (1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.  
 (2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.  
 (3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16  (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.  
 (1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.  
 (2) Her şey beni yoruyor.  
 (3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17  (0) İştahım her zamanki gibi.  
 (1) Eskisinden daha iştahsızım.  
 (2) İştahım çok azaldı.  
 (3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18  (0) Son zamanlarda zayıflamadım.  
 (1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.  
 (2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.  
 (3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19  (0) Sağlığımla ilgili kaygılarım yok.  
 (1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.  
 (2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.  
 (3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 20  (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.  
 (1) Eskisine oranla sekse ilgim az.  
 (2) Cinsel isteğim çok azaldı.  
 (3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
- 21  (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.  
 (1) Yaptıklarımın dolaylı cezalandırılabilceğimi düşünüyorum.  
 (2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.  
 (3) sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

**Toplam skor:**

## EK5 APATİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Klinisyen Formu Hastayla görüşmeye dayanarak her maddeyi puanlayın. Görüşme hastanın ilgi duyduğu şeyler, etkinlikleri ve günlük rutininin tanımlanması ile başlamalıdır. Puanlama son 4 hafta dikkate alınarak yapılmalıdır. Her madde için puanlama aşağıdaki açıklamalara göre yapılmalıdır.

Hiç karakteristik değil	Çok az karakteristik	Biraz karakteristik	Çok karakteristik
1	2	3	4

- 1. Çevresiyle ilgilidir.
- 2. Gün içinde birşeyler yapar.
- \_\_ 3. Kendi başına birşeylere başlamak onun için önemlidir.
- 4. Yeni deneyimlere karşı ilgi duyar.
- 5. Yeni şeyler öğrenmeye ilgilidir.
- 6. Her şey için az çaba sarf eder.
- 7. Yaşama yoğun bir ilgi gösterir.
- 8. Bir işi sonuna kadar götürmek onun için önemlidir.
- 9. Zamanını ilgi duyduğu şeylerle geçirir.
- 10. Her gün birinin ona ne yapacağını söylemesi gerekir.
- 11. Sorunlarıyla olması gerekenden daha az ilgilidir.
- 12. Arkadaşları vardır.
- 13. Arkadaşlarıyla birlikte olmak onun için önemlidir.
- 14. İyi bir şey olduğunda heyecan duyar.
- 15. Sorunlarını tüm açıklığıyla anlar.
- 16. Gün içinde birşeyler yapmak onun için önemlidir.
- 17. İnisiyatif sahibidir.
- 18. Motivasyonu vardır.

## APATİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Her ifade için, geçen 4 hafta içinde kendinizin düşüncelerini, duygularını ve uğraşlarını en iyi biçimde tanımlayan yanıtı yuvarlak içine alın.

1. Çevresiyle ilgilidir.

HİÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK

2. Gün içinde birşeyler yapar.

HİÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK

3. Kendi başına birşeylere başlamak onun için önemlidir.

HİÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK

4. Yeni deneyimlere karşı ilgi duyar.

HİÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK

5. Yeni şeyler öğrenmeye ilgilidir.

HİÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK

6. Her şey için az çaba sarf eder.

HİÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK

7. Yaşama yoğun bir ilgi gösterir.

HİÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK

8. Bir işi sonuna kadar götürmek onun için önemlidir.

HİÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK

9. Zamanını ilgi duyduğu şeylerle geçirir.

HİÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK

10. Her gün birinin ona ne yapacağını söylemesi gerekir.

HİÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK

11. Sorunlarıyla olması gerekenden daha az ilgilidir.

HİÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK

12. Arkadaşları vardır.

HİÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK

13. Arkadaşlarıyla birlikte olmak onun için önemlidir.

HİÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK

14. İyi bir şey olduğunda heyecan duyar.

HİÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK

15. Sorunlarını tüm açıklığıyla anlar.

HİÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK

16. Gün içinde birşeyler yapmak onun için önemlidir.

HİÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK

17. Kendi işlerini başlatabilir ve buna heveslidir.

HİÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK

18. Birşeyler yapma isteği vardır.

HİÇ ÇOK AZ BİRAZ ÇOK



**MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ**  
Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

İsim:  
Eğitim:  
Cinsiyet:

Protokol:  
Test Tarihi:  
Doğum Tarihi:

GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER		Küp Kopyalama		SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan)		PUAN	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		Çevresi	Rakamlar	Kollar	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
						___/5	
ADLANDIRMA							
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		___/3	
BELLEK							
Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın. 5 dakika sonra tekrar sorun.		BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	Puan yok
1.deneme							
2.deneme							
DİKKAT							
Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayıları baştan sona doğru saymalı		[ ] 2 1 8 5 4					
Hasta sayıları sondan başa doğru saymalı		[ ] 7 4 2				___/2	
Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin.		[ ] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB				___/1	
100 den başlayarak yedişer çıkarma		[ ] 93	[ ] 86	[ ] 79	[ ] 72	[ ] 65	___/3
4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan.							
LİSAN							
Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur.		[ ]				___/2	
Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında sakanırdı.		[ ]					
Akıcılık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydırın.		[ ] _____		N ≥ 11 kelime		___/1	
SOYUT DÜŞÜNME							
Benzerlik. Örn. muz-portakal = meyve.		[ ] tren - bisiklet	[ ] saat - cetvel			___/2	
GECİKMELİ HATIRLAMA							
Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama		BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	___/5
[ ] [ ] [ ] [ ] [ ]							
SEÇMELİ		Kategori ipucu					Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin
Çoklu seçmeli ipucu							
YÖNELİM							
[ ] Gün		[ ] Ay	[ ] Yıl	[ ] Gün adı	[ ] Yer	[ ] Şehir	___/6

## EK7

### Parkinson Hastalığı Anketi (PHA-39)

“Geçen ay boyunca” Parkinson hastalığı nedeniyle aşağıdakileri hangi sıklıkta yaşadınız?  
(her soru için tek kutucuk işaretlenecektir)

	Hiçbir zaman 0	Nadiren 1	Bazen 2	Çoğunlukla 3	Her zaman 4
1. Eskiden boş vaktinizde yapmaktan hoşlandığınız şeyleri yapmakta güçlük çektiniz mi?					
2. Tamirat, ev işleri, yemek pişirme gibi işleri yapmakta güçlük çektiniz mi?					
3. Alışveriş çantalarını taşımakta güçlük çektiniz mi?					
4. Yaklaşık 1 km yürürken güçlük çektiniz mi?					
5. Yaklaşık 100 m yürürken güçlük çektiniz mi?					
6. Ev dışında istediğiniz gibi dolaşmakta güçlük çektiniz mi?					
7. Toplum içine çıkmakta güçlük çektiniz mi?					
8. Dışarı çıktığınızda başka birinin yardımına gerek duydunuz mu?					
9. Toplum içinde düşeceğinizden korktunuz yada endişelendiniz mi?					
10. İsteddiğinizden daha fazla eve bağlı kaldınız mı?					
11. Yıkanmakta güçlük çektiniz mi?					
12. Giyinmekte güçlük çektiniz mi?					
13. Düğme iliklemek yada ayakkabı bağlamakta güçlük çektiniz mi?					
14. Okunaklı yazı yazmakta güçlük çektiniz mi?					
15. Yiyecekleri kesmekte güçlük çektiniz mi?					

16. İçecekleri dökmeden tutmakta güçlük çektiniz mi?					
17. Kendinizi kederli hissettiniz mi?					
18. Kendinizi terk edilmiş ve yalnız hissettiniz mi?					
19. Kendinizi ağlamaklı hissettiniz ya da ağladınız mı?					
20. Kendinizi kızgın ya da huysuz hissettiniz mi?					
21. Kendinizi endişeli hissettiniz mi?					
22. Geleceğinizle ilgili endişeleriniz oldu mu?					
23. Kendinizi parkinson hastalığınızı başkalarından gizlemek zorunda hissettiniz mi?					
24. Toplum içinde yemek yemeniz ya da bir şey içmeniz gereken durumlardan kaçındınız mı?					
25. Toplum içindeyken parkinson hastalığınız nedeni ile utanç duydunuz mu?					
26. Diğer insanların size göstereceği tepki nedeniyle endişelendiniz mi?					
27. Yakın kişisel ilişkilerinizde zorluk çektiniz mi?					
28. Eşinizden gerektiği kadar destek almadığınızı hissettiniz mi? (Eşiniz yoksa 'yok' yazınız)					
29. Aile ya da yakın arkadaşlarınızdan gerek duyduğunuz desteği alamadığınız oldu mu?					
30. Gündüz ansızın uykuya daldınız mı?					
31. Kitap okur ya da televizyon seyrederken dikkatinizi toplamakta güçlük çektiniz mi?					
32. Hafızanızı zayıf hissettiniz mi?					

33. Kabus ya da uyanırken hayaller gördünüz mü?					
34. Konuşma güçlüğünüz oldu mu?					
35. İnsanlarla düzgün iletişim kurmakta güçlük çektiniz mi?					
36. İnsanlar tarafından gözardı edildiniz mi?					
37. Ağrılı kas krampı ya da kasılması geçirdiniz mi?					
38. Eklemeleriniz ya da bedeninizde ağrı ya da acı hissettiniz mi?					
39. Bedenizi rahatsız olacak kadar sıcak ya da soğuk hissettiniz mi? (hararet hissi/üşüme)					

