

T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**PARKİNSON HASTALARINDA TİROİD FONKSİYONLARI İLE  
YAŞAM KALİTESİ SKORLARININ KORELASYONU**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Özgür ÖZKAYNAK BEYAZ

**TEZ DANIŞMANI**  
PROF. DR. TAŞKIN DUMAN

**HATAY - 2009**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, kendisini her zaman yanımda hissettiğim, engin bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli hocam sayın Prof.Dr.Taşkın Duman'a sonsuz teşekkür ederim.

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum asistanlığımın ilk zamanlarında ve asistanlığım süresince beni her zaman desteklemiş olan eğitimim boyunca büyük emeği geçen, hoşgörü, sevgi ve desteğini hiçbir zaman eksiltmeyen değerli hocam Doç.Dr. İsmet Melek ve Yrd. Doç.Dr. E. Esra Okuyucu'ya eğitimime olan değerli katkılarından dolayı teşekkür ederim. Psikiyatri kliniği rotasyonumda desteklerini esirgemeğen, bilgi ve deneyimlerini paylaşma fırsatı bulduğum Prof.Dr. Asena Akdemir'e, tezimin yapım aşamasında hoşgörü ve desteklerini esirgemeğen Doç. Dr. Cahit Özer'e, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji'si rotasyonumda birlikte çalışma şansına ulaştığım desteğini hiç esirgemeyen, mütevazı kişiliğine ve bilgi birikimine hayranlık duyduğum Doç. Dr. Çetin Okuyaz'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, hiçbir konuda yardımlarını esirgememiş olan tüm öğretim üyeleri ve asistan arkadaşlarımdan Dr. Filiz Figen Uslu, Dr. Ebru Akçin, Dr. Necdet Mengüllüoğlu, Dr. Damla Yörük, Dr. Serkan Yılmazer ve Dr. Özlem Özdemir, Dr. Meral Üzel, Dr. Ali Yavuz Sertpolat'a değerli klinik hemşirelerine ve personeline teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan, beni her konuda sabır ve anlayışla destekleyen özellikle annem ve ailemin diğer tüm fertlerine, son olarak, asistanlık ve tez hazırlama dönemimdeki yoğun çalışma temposunda anlayış ve desteğini esirgemediği, hayatımı kolaylaştırdığı ve güzelleştirdiği için sevgili eşim Fikret Beyaz'a ve kızım Beren'e teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ

ÖZET

ABSTRACT

1.GİRİŞ VE AMAÇ

1

2.GENEL BİLGİLER

2

2.1. İdyopatik Parkinson Hastalığı

2.2. İdyopatik Parkinson Hastalığı'nın Nöropatolojisi

2.3. Parkinson Hastalığı'nın Klinik Özellikleri

2.4. İdyopatik Parkinson Hastalığı klinik bulguları

2.5. Tanı

2.6. Parkinson Hastalığı'nın Nöroanatomik Mekanizmaları

2.7. Parkinson Hastalığı'nda Risk Faktörleri

2.8. Parkinson Hastalığında Radyoloji

2.9. Yaşam Kalitesinin Tanımı

2.10. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

2.11. Kısa Form 36

2.12. Tiroid Bezi

3.GEREÇ VE YÖNTEM

21

4.BULGULAR

23

5.TARTIŞMA

25

7.KAYNAKLAR

29

## KISALTMALAR

- BG:** Bazal gangliyon  
**GPI:** Globus pallidus internus  
**GPe:** Globus pallidus eksternus  
**İPH:** İdyopatik Parkinson Hastalığı  
**LC:** Lewy cisimciği  
**MPTP:** 1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropridin  
**NINDS:** National İnstitutue of Neurological Disorder and Stroke  
**PPN:** pedinkülopontin çekirdek  
**PET:** Pozitron emisyon tomografi  
**SF-36:** Short Form-36 (Kısa Form-36)  
**SN:** Substansiya nigra  
**SNr:** Substansiya nigra pars retikülata  
**STN:** Subtalamik nukleus  
**UPDRS:** Unified Parkinson's disease rating scale

## ÖZET

### PARKİNSON HASTALARINDA TİROİD FONKSİYONLARI İLE YAŞAM KALİTESİ SKORLARININ KORELASYONU

**Giriş:** Parkinson Hastalığı, hastalığın süresi ile birlikte orantılı olarak yaşam kalitesi üzerine etkileri kanıtlanmış progresif , sık görülen bir nörodejeneratif hastalıktır. Diğer yandan tiroid fonksiyon bozukluğu ise Parkinson Hastalığı ile birlikteliğinin daha sık olduğu öne sürülmüş olsa da klinik çalışmalarda kanıtlanmamış klinik bir patolojidir. Bu çalışmada tiroid fonksiyon bozukluklarının Parkinson hastalarında yaşam kalitesi üzerine ayrıca bir etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Ağustos 2008 /Aralık 2008 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp fakültesi Nöroloji Polikliniğine başvuran İPH tanısı olan 55 hasta ile 50 kontrol grubu alınmıştır. Tüm hastaların kandaki serbest T3, serbest T4, TSH değerleri ölçüldü. Yaşam kalitesini değerlendirmek için SF 36 Testi kullanıldı. SF 36 testi hastalarla birebir görüşülerek dolduruldu .Her hastanın skorları ve T3, T4, TSH değerleri kaydedilerek veriler SPSS 13.00 paket programı kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** Parkinson grubunda 10 hastada tiroid fonksiyon testleri bozuk iken kontrol grubunda 13 hastada tiroid fonksiyon testleri bozuktur. Her iki grupta hipotiroidi daha sık görülmüş olup insidansları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Parkinson grubunda TFT bozukluğu ekarte edildiğinde ortalama fiziksel fonksiyon skoru 37,09 iken ortalama mental fonksiyon skoru 34,45 idi. Kontrol grubunda ise TFT bozukluğu ekarte edildiğinde ortalama fiziksel fonksiyon skoru 39,84 ve ortalama mental fonksiyon skoru ise 36,57 idi. Gruplar karşılaştırıldığında her iki skor da kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek idi. ( $p<0,05$ ).

Kontrol grubunda tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastaların ortalama fiziksel fonksiyon skoru 40,33 iken mental fonksiyon skoru ise 36,36 idi. Aynı grupta ötiroid olanların ortalama fiziksel fonksiyon skoru 39,67 iken mental fonksiyon skoru ise 36,64 idi. Her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Parkinson grubunda TFT si normal olanların ortalama fiziksel skoru 37,57 ve mental skoru ise 34,38 idi. TFT si bozuk olanların ise ortalama fiziksel skoru 34,9 ve ortalama mental skorları ise 34,38 idi. Parkinson hastalarında ötiroid ve distiroid olanlara karşılaştırıldıklarında mental fonksiyonlar arasında anlamlı fark saptanırken fiziksel fonksiyonların ötiroid grupta anlamlı olarak daha iyi olduğu saptandı ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Parkinson grubunda tiroid fonksiyon testi bozuk olan grupta fiziksel fonksiyonların anlamlı olarak daha kötü olduğu bulunmuştur.özellikle Parkinsonlu hastalarda yaşam kalitesinin artırılması için tedavi rejimlerinin düzenlenmesinde önemli olacağını düşündürmektedir

**Anahtar kelimeler;** Parkinson Hastalığı; Tiroid; Yaşam kalitesi; sf-36

## ABSTRACT

### THE CORRELATION BETWEEN QUALITY OF LIFE AND THYROID FUNCTIONS OF THE PATIENT WITH PARKINSONS'S DISEASE

**Background:** Parkinson's disease is a common, progressive, neurodegenerative disease which is proven to affect the quality of life correlated with the progression of the disease. On the other hand, thyroid dysfunction has been claimed to be more common with Parkinson's disease yet there is not a consensus on this suggestion. In the present study we aimed to investigate the effect of thyroid dysfunction on quality of life on Parkinson Disease by comparing with a control group.

**Material Method:** The study group included 55 patients with the diagnosis of IPH and 50 control patients who admitted Mustafa Kemal University Neurology Department between August 2008 and December 2008. Free T3, free T4 and TSH levels of all the patients were recorded. Quality of life was scored with the SF 36 test. The test was filled by interviewing ever patientb personally. Scores and FT3, FT4 and TSH levels were recorded and analyzed with SPSS 13.0 programme.

**Results:** 10 patients in the PD group and 13 patients in the control group had abnormal thyroid functions. Hypothyroidi incidence was high in both groups and there was not statistically significant difference between the groups. When thyroid dysfunction was excluded; mean physical score was 37,09 in PD group and 39,84 in the control group. The mental score was 34,45 in group PD whereas it was 36,57 in the control group. The two scores were significantly higher in the control group. ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ )

When we included thyroid function scores to the analysis, in the control group mean physical function score of the patients with abnormal thyroid function scores was 40,33 whereas the mean mental score was 36,36. The mean physical and mental scores of the patients with normal thyroid functions in the control group was 37,57 and 34,38. The difference was not statistically significant ( $p > 0,05$ ).

In the PD group mean physical and mental scores of the patients with normal thyroid functions were 37,57 and 34,38 respectively. On the other hand the mean physical and mental scores of the patients with abnormal thyroid functions were 34,9 and 34,38 respectively. When the results were compared; the difference between the physical scores of the euthyroid and disthyroid patients was significant ( $p < 0,05$ ) but the mental score did not differ significantly.

**Conclusion:** In the present study we found that physical function scores decreased significantly in the patients with abnormal thyroid functions in the PD group. We suggest that this conclusion might be important especially in arranging the treatment modalities of the patients with PD especially to improve their quality of life.

**Keywords:** Parkinson's disease; thyroid; quality of life, sf-36

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

İdyopatik Parkinson hastalığı (İPH) bradikinezi, rijidite, tremor ve postural instabilite ile karakterizedir ve Alzheimer hastalığından sonra en yaygın nörodejeneratif hastalıktır.Yaşam kalitesinin Parkinson hastalığında hastalık süresi ile orantılı olarak bozulduğu bilinmektedir (1). Yapılan çalışmalar Parkinson hastalığında hem fiziksel hem de mental fonksiyonların etkilenmesine bağlı olarak yaşam kalitesinin azaldığını göstermiştir. Karlsen ve ekibinin 111 Parkinson hastasında yaptığı 4 yıllık prospektif çalışmada artan Parkinsonizm'in sadece fiziksel mobilitayı azaltmadığı aynı zamanda ağrı alanlarında, sosyal izolasyon oranlarında artış ile sonuçlandığını göstermiştir (1).

Tiroid bezinin fonksiyon bozuklukları tiroid hormonlarının az veya fazla olması ile karakterize olup normal popülasyonda yaşam kalitesi üzerine belirgin bir olumsuz etkisi olup olmadığı yönündeki çalışmalar çelişkilidir (2,3).

Tiroid bezi disfonksiyonları ve kognitif davranışsal sendromların benzerliği fizyopatolojik ilişkileri ve birlikteliklerine ilişkin araştırmalar literatürde mevcuttur (1). Literatürde Parkinson hastalığında hipotiroidizmin daha sık görüldüğüne dair kabul görmüş bir fikir birliği olmasa da Munhoz ve arkadaşlarının 95 İPH li hastada yaptığı çalışmada hipotiroidizm oranı kontrol grubundan daha yüksek saptanmıştır (4).

Hipotiroidizm ve İPH'nin fizyopatolojik sebeplerinin bağlantısını sağlayacak bir kanıt bulunmamış olmasına rağmen biyokimyasal ve klinik tanı noktaları her iki hastalıktada benzer özellikler göstermektedir . Klinik olarak rijidite , hipokinezi, fasial hipomimi ve ses anomalileri gibi ortak bulguları vardır (2).

Her iki hastalığın aynı kişide bulunduğu durumlarda İPH'nin veya hipotiroidizm'in seyri süresince bu hastalıklar birbirlerini maskelerler ve ayırıcı tanıyı zorlaştırırlar (3). Bu durum nadir olarak görülüyor olsa bile akılda tutulması gereken şey, her iki hastalığında yaşın ilerlemesi ile birlikte prevalansının gittikçe artmasıdır.

Yaşam kalitesi, son yıllarda bütün dünyada olduğu gibi Türkiye’de de sağlık düzeyinin ölçülmesinde kullanılması tartışılan konulardan birisidir. Bu çalışmada amacımız İPH hastalarında eş zamanlı saptanan tiroid fonksiyon bozukluklarının yaşam kalitesi üzerine etkisini saptamak olmuştur.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.İdyopatik Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı klinik olarak; istirahat tremoru, dişli çark rijiditesi, bradikinezi ve postural reflekslerde bozulmayla giden, patolojik olarak substantia nigradaki pigmentli nöronlarda kayıp ve buna eşlik eden tipik eozinofilik sitoplazmik inklüzyonlarla (Lewy cisimciği) karakterize kronik, progresif bir bozukluktur.

Parkinsonizmin en sık görülen biçimi ilk defa James Parkinson tarafından 1817’de tanımlanan Parkinson hastalığı olarak bilinen idiyopatik tiptir. Parkinson’un tıp tarihinde dönüm noktası olan yazısından ancak 100 yıl sonra hastalıkla ilişkili olarak substantia nigra’da (SN) dopamin içeren hücrelerde kayıp olduğu anlaşılmıştır (Tretiakof 1919). İlk olarak ,1960 da Ehringer ve Hornykiewicz Parkinson hastalarının striatumunda dopamin eksikliğini bildirdiler. Ehringer ve Hornykiewicz (1961) 20 İPH ve postensefalitik Parkinson hastasına levodopa enjeksiyonu sonrasında akinezide belirgin iyileşme olduğunu , ancak rijiditenin değişmediğini bildirmişlerdir .

Parkinson hastalığı için çeşitli klinik patolojik çalışmalarda kullanılan “Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası kriterleri” gibi çeşitli tanı kriterleri geliştirilmiştir (5). National İnstitutue of Neurological Disorder and Stroke (NINDS) tarafından desteklenen bir toplu çalışma sonunda özgün kritik özelliklerin duyarlılık ve özgünlüklerine dair literatür derlemesine dayanılarak İPH tanısı için bir dizi kriter öne sürülmüştür (6).

Bununla beraber , ayırıcı tanı kriterlerinin güvenilirliği genellikle altın standart olarak kabul edilen otopsi incelemeleri ile yeterli derecede test edilmemiştir (5). İki ayrı klinik-patolojik seri incelendiğinde klinik olarak Parkinson hastalığı tanısı almış hastaların sadece %76 ‘sının



patolojik kriterleri karşıladığı kanısına varılmış, geri kalan hastaların %24 ünde ise diğer parkinsonizm nedenlerine ait bulgular olduğu görülmüştür .Çalışmalardan biri Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası kriterlerine göre klinik olarak İPH tanısı konmuş 100 hastadan alınan beyinlerin biyopsisine dayandırılmıştır (5) , diğer çalışma ise 22 yıl boyunca prospektif olarak aynı nörolog tarafından takip edilen 41 hastanın beyinlerinin otopsi incelemelerini içermektedir (7).

İPH, hareket bozuklukları grubunda yer alan hastalıklar içerisinde esansiyel tremordan sonra en sık görülen tablodur (8). İPH'nın dünyada , tüm ırklar ve etnik gruplarda görüldüğü bilinmektedir. İPH, tipik olarak orta ve ileri yaşın hastalığı olup, ortalama 50-60 yaşlarda başlamaktadır. Yaklaşık olarak 10-20 yıllık bir süreçte progresif olarak ilerlemektedir (8,9). İPH nadir olarak genç yaşlarda da başlayabilir, tüm hastaların %5'inde hastalığın 40 yaşından önce başladığı bilinmektedir (10). Nörodejeneratif hastalıkların en sık görülenlerinden biridir ve 65 yaş üstü populasyonun %1'ini etkiler (11). İPH prevalans değerleri değişkenlik göstermektedir. Prevalans 80,6-187/100.000'dir (12). Genel olarak parkinsonizmin yıllık insidansının 4,5-21/100.000 arasında değiştiği bilinmektedir. (13,14).

## **2.2. İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın Nöropatolojisi**

İPH için bütünüyle güvenilir bir klinik gösterge bulunmaması, klinik özelliklerin ya da bunların kombinasyonlarının tanısız yararını değerlendirmede nöropatolojik doğrulamayı zorunlu kılmaktadır (15). Substansiya nigra (SN) pars kompaktadaki melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı ve kalan hücrelerin içinde de Lewy cisimciği (LC) olarak adlandırılan, ağırlıklı olarak "ubiquitin" denen bir protein içeren küresel inklüzyon cisimciklerinin varlığı tanımlayıcı sayılır (16,17).

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın patolojik belirleyicisi olan LC, ilk kez 1912 yılında F. H. Lewy tarafından Parkinson hastalarının beyin sapında, substantia nigranın nöromelanin içeren nöronlarının sitoplazmasında yer alan küre biçiminde periferik haleli eozinofilik stoplazmik inklüzyonlar olarak tanımlanmıştır ve bunlar İPH'nın patolojik imzası olarak kabul edilmiştir (18,19).

Çoğu zaman lokus seruleus, Meynert'in bazal çekirdeği, vagusun dorsal motor çekirdeği, hipotalamus ve başka bazı eğilimli bölgelerde de LC vardır. Bununla birlikte, bazen nöropatolojik bulgular bu denli açık değildir ve karışıklığa neden olmaktadır. Ayrıca tek tek patolojik özelliklerin özgüllüğü ve duyarlılığı iyi bilinmemektedir. Örneğin bazı hastalarda tipik klinik özellikler ve SN'de nöron kaybı bulunmasına karşın, LC yoktur. Tersine, bazı hastalarda nöronal dejenerasyon, hatta klinik anormallikler bulunmaksızın LC bulunur. Nitekim ilerleyen yaşla birlikte asemptomatik bireylerin beyinlerinde LC bulunma insidansı artmakta, bu da LC'nin presemptomatik İPH göstergesi mi, yoksa normal yaşlanma ile ilgili bir özellik mi olduğu sorusunu doğurmaktadır (20,21,22). LC, Alzheimer hastalığı, motor nöron hastalığı, subakut sklerozan panensefalit, ataksik telenjiyektazi, kortikobazal gangliyonik dejenerasyon ve Hallervorden-Spatz hastalığı bulunan bireylerin %10-40'ında görülmekte, bu da LC'nin altta yatan özgül fizyopatolojik mekanizmayı temsil etmeyebileceğini düşündürmektedir. LC'nin dağılımının da önemi iyi anlaşılamamıştır. Bazı bildirimlerde, Parkinson hastalarının tümünde ya da tümüne yakınında neokortekste LC bulunduğu bildirilmektedir. Bunun gibi, LC bulunan Parkinson hastalarının çoğunda Alzheimer hastalığına özgü patolojik bulgular da (nöritik plaklar ve nörofibriler yumaklar) vardır (21). İPH tanısı için herkes tarafından kabul edilen histopatolojik ölçütler bulunmamaktadır. Tablo 1'de sunulan ölçütler, yayınlanmış klinik-patolojik serilerde kullanılan tipik ölçütlere uygundur (23).

**Tablo 1 : İPH'nın histopatolojik doğrulaması için önerilen ölçütler**

1-Substansiya nigra da önemli boyutlarda sinir hücresi kaybı ve buna eşlik eden gliozis
2-Substansiya nigra yada lokus seruleusta en az bir Lewy cisimciği
3-Parkinsonizme yol açan diğer hastalıklara ilişkin patolojik bulgu olmaması (Örn; Progresif supranükleer paralizi, multisistem atrofi, kortikobazal gangliyonik dejenerasyon vb.)

### 2.3. Parkinson Hastalığı'nın Klinik Özellikleri

Neredeyse tüm İPH çalışmalarında erkek kadın oranı 3:2 dir . Gözlenen bu erkek ege-menliği için kesin bir açıklamama olmamasına rağmen toksinlere maruziyet, kafa travması ,östrojenin sağladığı nöroproteksiyon ,mitokondrial işlev bozukluğu ve X e bağlı genetik faktör-ler öne sürülmüştür (24).

Parkinson hastalığında klinisyen hastadan uygun bilgileri almak ve çeşitli nörolojik bul-guları ortaya çıkaracak şekilde nörolojik muayeneyi yönlendirmekte deneyimli hale gelmelidir (25,26,27).

Hastalık ilerledikçe ayrıntılı anamnezle ortaya çıkan daha özgül şikayetler arasında ise ince motor beceride sorunlar ,koku duyusunda azalma ,iştah kaybı ve anksiyete ile beliren tremor yer alır. Parkinson hastalarının klinik özelliklerinin geriye doğru incelenmesi sonucu bildirilen erken özgül olmayan belirtiler yaygın kas katılığı , uzuvlarda ağrı veya pareteziler konstipasyon uykusuzluk ve ses şiddetindeki azalmadır (28).

Kesin asimetri kriteri uygulandığında Parkinson hastalarının %46 da el becerisiyle ilişkili asimetrik görünüm bildirilmiştir (29). Çeşitli parkinsoniyen belirti ve bulguların derecesini sayı-sal olarak belirlemek için çeşitli nörofizyolojik ve bilgisayardan yararlanılan yöntemler öneril-mesine rağmen çalışmaların çoğu klinik değerlendirme ölçeklerine, özellikle Birleşik Parkinson Hastalığı Derneği Değerlendirme Ölçeğine (BİPHDÖ), Hoehn- Yahr ölçeğine (30) ve günlük yaşam aktivitelerini dereceleyen Schwab-England ölçeğine (31,32 33, 34,35) dayandırılmaktadır. BİPHDÖ ,nün anamneze dayanan kısma demans gelişmemiş hastalarda hasta tarafından cevap-lanabilir ve güvenilir bir biçim de doldurulabilir (36).

### 2.4. İdiyopatik Parkinson Hastalığı klinik bulguları

- a. **Tremor:** İdyopatik Parkinson Hastalığı'nın şu ana kadar en iyi tanımlanmış ve spesifik bulgusu istirahat tremorudur. Hastaların %50-75'inde ortaya çıkan ilk motor semptom tremordur. Klinik izlemlerde değişen ölçülerde tremor saptanma sıklığı %85'e ulaşır (37,38). Tremor, tipik olarak istirahat esnasında ortaya çıkar, fakat kollar ileri yukarı doğru uzatıldığında da görülebilmektedir. (postural tremor). İPH'da klasik 4-6 Hz istirahat tremoru gözlenir (39,40). Hastaların % 40-60'ında daha hızlı frekanslı (5-8 Hz) postural-kinetik tremor tabloya eşlik eder. İPH'nda tremor sıklıkla başparmak ve işaret parmağının

birbirine ritmik sürtmesi şeklinde olur. En sık ellerde görülmekle beraber, bazen de ayaklar, dil, çene ya da dudaklarda da görülebilmektedir. İPH’da baş tremoru klasik olarak beklenmez (40).

- b. Rijidite:** İdyopatik Parkinson Hastalığı’nda rijidite görülme sıklığı %89-99 arasında değişmektedir. Genellikle tek taraflı başlar, daha sonra karşı tarafa yayılabilir ve derecesi değişkendir (40). Rijidite, agonist ve antagonist kasların eş zamanlı kasılmalarına bağlı olarak ortaya çıkar. O bölgenin pasif hareketi esnasında bir kurşun boruyu bükmesine devamlı bir direnme şeklinde kendini gösteren kas tonusundaki artışıdır. Alt ve üst ekstremitelerde kaslarında olduğunda dişli çark belirtisi alınır. Karşı ekstremitenin kuvvetle aktive edilmesi esnasında rijidite artar veya hafifse ortaya çıkar (39).
- c. Bradikinezi:** İdyopatik Parkinson Hastalığı’nda bazal gangliyon disfonksiyonunun en karakteristik semptomu bradikinezidir. Altın standart olarak kabul edilen “Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası” tanı kriterlerine göre İPH tanısı için bradikinezi varlığı şarttır (41). Bradikinezi hareketleri başlatmakta güçlük, bir hareketten diğerine geçememe, aynı anda iki hareketi yapamama, uygulamada yavaşlık ve zorluk olarak tanımlanır(42). Bradikinezinin manifestasyonları arasında yüzün ifadesiz görünüm alması, monoton konuşma, yutma işlevinin azalmasına bağlı ağızda salya birikimi ve akması, yürüme sırasında otomatik kol hareketlerinin azalması veya kaybolması sayılabilir. Bradikinezi de diğer parkinsonien bulgular gibi hastanın emosyonel durumu ile bağlantılıdır. Bunun en önemli görüntüsü paradoksal hiperkinezi (paradoksal kinezi) adı verilen fenomendir ki hasta olağan hareketlerin büyük bölümünü yavaş yaparken, koşma gibi bazı hareketleri şaşırtıcı bir hızla gerçekleştirir (43,44).
- d. Postural instabilite:** İdyopatik Parkinson Hastalığı’nın en az spesifik, ancak en fazla özürülük yaratan bulgusudur (45). Propulsiyon (öne düşme eğilimi) yada retropulsiyon (arkaya düşme eğilimi) ile bağlantılı denge kaybı şeklinde ve sıklıkla hastalığın geç evrelerinde ortaya çıkar. Postural instabilite, ayakta veya otururken normalde otomatik olarak devreye giren, alınan vücut pozisyonunun devamını sağlayan postural reflekslerin bozulması veya kaybı olarak tanımlanır . Sıklıkla hastalığın geç evrelerinde ortaya çıkar ve İPH’daki düşmelerin en önemli nedenlerinden biridir . Postural instabilitenin derecesini değerlendirmek için “çekme (pull) testi” kullanılır. Bu test ile hastanın omuzlarına uy-

gülanen ani bir çekmeye verdiği postural yanıt değerlendirilir. Normalde hasta bir veya iki adım geriye gelmeli ve durmalıdır. Postural instabilite dopaminerjik tedaviye en dirençli klinik bulgudur (46). İPH'nın klinik olarak parkinsonizmin diğer nedenlerinden, özellikle "Parkinson plus" sendromlarından ayırt edilmesi, bunlarda tedaviye yanıtın konulması ve progresyonun daha hızlı olması nedeniyle önemlidir.

## **2.5. Tanı**

İPH tanısı klinik olarak konulan bir hastalıktır. Tanı için değişik tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın kullanılanı Hughes ve arkadaşlarının 1992 yılında geliştirdikleri üç basamaklı tanı sistemidir (47).

### **Tablo 2: İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın klinik tanısı**

#### **1- Parkinsoniyen sendromun tanısı:**

- Bradikinezi
- Aşağıdakilerden en az birinin bulunması
- 4-6 Hz istirahat tremoru
- Vizüel, vestibüler, serebellar veya proprioseptif fonksiyon bozukluğunun neden olmadığı postural instabilite

#### **2- İPH için dışlama kriterleri**

- Parkinsonizme yol açacak stroke, kafa travması, ensefalit, nöroleptik kullanımı, hidrosefali veya beyin tümörü gibi belli bir neden saptanması
- Okülürjik kriz
- Supranükleer bakış paralizileri
- Serebellar bulgular
- Erken şiddetli otonomik yetmezlik
- Erken şiddetli demans
- Yüksek doz levodopaya kötü yanıt

### 3- İPH için destekleyici kriterler:

Aşağıdakilerden en az üçünün bulunması

- Unilateral başlangıç
- Progresif seyirli olması
- Hastalığın başladığı tarafta bulguların asimetrik olarak daha belirgin devam etmesi
- Levodopaya çok iyi (%70-100) yanıt olması
- En az 5 sene veya daha fazla levodopaya yanıtın devam etmesi
- Levodopaya bağlı diskinezilerin ağır olması
- Klinik seyirin 10 yıl ya da daha fazla devam etmesi

### Tablo 3: İdyopatik Parkinson Hastalığı'nın sekonder bulguları:

- Kognitif (Demans, bradifreni, viziyo-spasyal 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)

### 2.6. Parkinson Hastalığı'nın Nöroanatomik Mekanizmaları

Bazal gangliyonların döngüsel anatomisi pek çok bağlantıya sahip karmaşık bir yapıdadır, fakat son dönemde kısmi deneysel değeri bulunan bir sadeleştirme kabul görmektedir (48,49,50). Bu modele göre korteksten gelip tekrar kortekse dönen iki yol Parkinson hastalığı (İPH) gibi

hastalıklarda görülen patolojik değişiklikler ve bunların ortaya çıkardığı etkiler sayesinde bazal gangliyonların hareketin başlatılması ve bütünlüğünün sağlanmasındaki anahtar rolü gösterilmiş oldu (54).

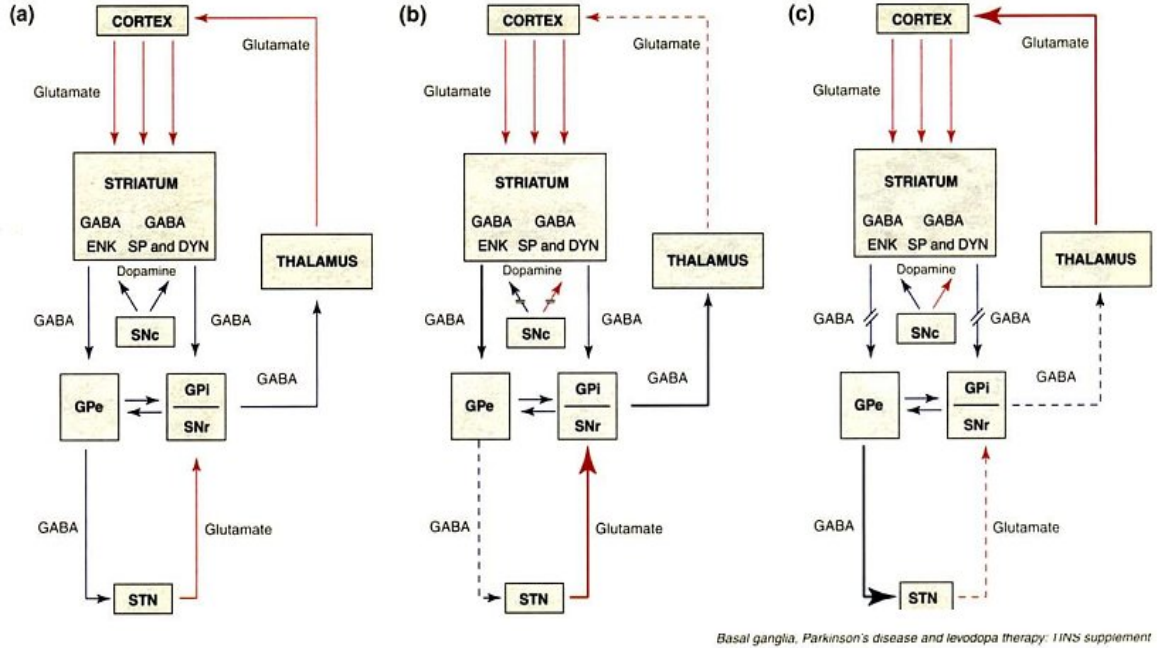
Parkinson Hastalığında substantia nigra pars kompakta'daki seçici dopaminerjik hücre kaybı ve ardından gelen kaudat-putamen dopamin içeriğindeki düşüş bazal gangliyon devrelerinin işlevsel bütünlüğünün daha iyi anlaşılmasını sağladı. Buna ek olarak, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropridin(MPTP) gibi, primatlarda seçici olarak dopaminerjik nöronlara zarar verebilen toksinlerin keşfi bazal gangliyonların işlevinin daha ileri düzeyde araştırılmasını ve hareketi nasıl kontrol ettiğine dair modellerin geliştirilmesini sağladı (51).

Anatomik olarak bazal gangliyonlar terimi telensefalon içinde derin gri kütleler anlamına gelir (putamen, kaudat çekirdek, globus pallidus ve amigdala). Fakat fizyolojik ve klinik olarak bazal ganglionlar birbirine sıkı olarak bağlı olan subtalamik çekirdek (diensefalonda) substansiya nigra pars kompakta (SNc) ve pars retikulatada (SNr) (mesensefalonda), pedinkülopontin çekirdek (PPN) (ponsta) gibi çekirdeklerden oluşur. Caudat ve putamane birlikte neostriatum adı verilir ve genelde neostriatum olarak kısaltılır. Globus pallidus(GP) paleositriatumdur ve lateral (dış ) ve medial (iç) bileşenlere ayrılır ve bu kısımlar sırasıyla GPe ve GPi olarak kısaltılır (51).

Amigdala arkistriatumdur ve işlevsel olarak motor sistemden çok limbik sistem ile bağlantılıdır. Akkumbens çekirdeği anatomik olarak striatumun ventral kısmını oluşturur ve o da limbik sistem ile bağlantılıdır. Talamusun sentromedian parafasiküler kompleksi striatuma ana afferent girdiler gönderiyor olduğu için , bu kompleksinde fizyolojik bazal gangliyonlara dahil edilmesi gerekir.

Bazal gangliyonlara ana girdi topografik olarak düzenlenmiş glutamaterjik kortikostriatal ve talamostriatal liflerden ve kaudat-putameni inerve eden dopaminerjik nigrostriatal yoldan gelir (52,53). Bazal gangliyonlar, ek olarak rafe çekirdeklerinden serotonin (5-hidroksitriptamin, 5HT) inervasyonuna neden olan girdiler ve ayrıca noradrenerjik lokus sereleustan da girdiler alır Hem striatum hem de substansiya nigrada  $\alpha$ -1 ve  $\alpha$ -2 reseptörleri bulunmasına ve orta beynin noradrenerjik inhibisyonuna ait kanıtlar bulunmasına rağmen bu girdilerin terminal projeksiyon bölgeleri tam olarak tanımlanamamıştır (54). Parkinson hastalığında bu girdi yolları nigrostriatal yol gibi dejenerasyona uğrarlar.

## Şekil 1: Parkinson hastalığının nöroanatomik mekanizmaları



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

Bazal gangliyonların çıktısı büyük ölçüde GPi ve SNr den talamusun ventrolateral (VL) ve ventroanterior (VA) çekirdeklerine uzanım gösteren GABAerjik yollar tarafından oluşturulur (55,56). SNr aralarında süperior kollikulusun da bulunduğu çok sayıda beyin sapı çekirdeğine de uzanım gösterir (55). Ana görevi kontrol, ince ayar ve modülasyon olduğu düşünülen bazal gangliyonlar bu işlevi yerine getirebilmek için kontrol edip, ince ayarını yapacağı bölgelerden bilgi almak (afferent uyarılar) ve o bölgelere bilgi vermek (efferent uyarılar) durumundadır. Bazal gangliyonların afferent girdilerinin önemli bir kısmı frontal korteksten (motor korteks, premotor alan, suplamenter motor alan, singulat korteks, dorso-lateral ve orbito-lateral frontal korteks) bir kısmı da parietal korteksten gelir. Bu afferent sinyallerin bazal gangliyona giriş yaptığı tek kapı, striatum (putamen, nukleus kaudatus ve ventral striatum)'dur. Bununla birlikte hareket bozukluklarında görülen değişikliklerde büyük ölçüde



işin içinde olan bazal gangliyonların iç organizasyonunu oluşturan, striatumdan gelen çıktıdır, Bazal ganglionlarda işlem gören bilgilerin çıkış kapısı da sınırlıdır. Bu çıkış kapıları GPi ve substansiya nigra pars retikülata (SNr)'dır. Efferent sinyallerinin çok büyük bir kısmı talamusa, küçük bir kısmı ise beyin sapındaki pedinkülopontin nukleusa giderler. Serebral korteks ve bazal gangliyonlar arasındaki direkt yol korteksin aktivitesini arttırırken, indirekt yol inhibe eder.

Neostriatumdan gelen çıktılar iki ana yol halinde düzenlenir direk ve indirekt yollar (57,58).Her ikisi de striatumdaki orta boy dikensi nöronların hücre gövdelerinden köken alır. Direkt çıktı yolu striatumdan GPi ve SNr ye gider. Bu yol nörotransmitter olarak GABA'yı kullanır, GABA birer nöropeptid olan dinorfin ve P maddesi ile birlikte yerleşim gösterir. İPH'de dopamin eksikliğinin anahtar rol oynuyor olması bazal gangliyonlarda yer alan çok sayıda dopamin reseptör alt tipinin tanımlanmasını sağlamıştır (59,60). Bazal gangliyonların organizasyonu ile ilgili klasik modelin anahtar bileşeni direkt yol nöron gövdeleri üzerinde D1, indirekt yol nöron gövdeleri üzerinde ise D2 reseptörlerinin seçici olarak bulunmasıdır (61). Striatumdaki hücre gövdeleri büyük ölçüde D1 dopamin reseptörlerini içerir.GPi den ,talamusun VL/VA çekirdeklerine GABAerjik çıktı yolları uzanır ve oradan da premotor kortekse uzananan glutamaterjik bir yol vardır. İndirekt yolda striatumdan GPe ye giden yine GABAerjik bir yoldur, GABA nöropeptid düzenleyici olarak enkefalin ile bir arada bulunur ve striatumdaki hücre gövdeleri üzerinde büyük oranda D2 dopamin reseptörleri bulunur. Başka GABAerjik yol da GPeden STNye geçer ve GPi ve SNr'yi (aynı zamanda PPN yi) inerve eden glutamaterjik bir yolun hücre gövdeleri ile sinaps yapar. Serebral korteks ve bazal gangliyonlar arasındaki direkt yol korteksin aktivitesini arttırırken, indirekt yol bazal gangliyonların istemli hareketin kontrolü ve başlatılmasındaki anahtar rolü,özel bazal gangliyon çekirdeklerinin patolojik lezyonları sonucu ortaya çıkan etkiler üzerinden gösterilmiştir. Bunun klasik örneği İPH' da SNc deki dopaminerjik hücreler üzerindeki seçici toksik etkisi nigrostriatal yolun istemli hareketin kontrolündeki anahtar rolünü bir kez daha göstermiştir (61,62).

Direkt yolda korteksten putamene giren sinyaller bazal ganglion içindeki diğer yollara uğramadan doğrudan GPi ve SNr'ye yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. İndirekt yolda ise korteksten putamene giren sinyaller globus pallidus eksternus (GPe), subtalamik nukleus (STN) ara istasyonlarından geçtikten sonra çıkış kapısına, yani

GPI/SNr'ye yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. Direkt ve indirekt yollar nigrostriatal projeksiyon tarafından farklı yönlerde modüle edilmektedir. Dopamin, D1 reseptörleri aracılığı ile striatumdaki direkt yol nöronlarında mevcut eksitasyon durumunu fasile ederken, indirekt yolu başlatan projeksiyon nöronlarında ağırlıkla bulunan D2 reseptörleri aracılığı ile inhibisyon yapmaktadır. Dopaminerjik uyarılar neticede talamokortikal projeksiyon nöronlarının aktivasyonunu destekler ve korteks aktive olur. Normalde bu iki yol dengededir. İPH'da dopamin azalması sonucunda bu denge indirekt yolun lehine bozulur.

Sonuçta talamus üzerine indirekt yolun artmış etkisi ortaya çıkar. Bazal ganglionlardan talamusa çıkışın artması sonucunda kortikal aktivasyonda azalma olur. Bu parkinsoniyen belirtilerin çoğunun oluşmasından sorumludur (61). (Şekil 1 a,b,c)

## **2.7. Parkinson Hastalığı'nda Risk Faktörleri**

İPH'nın etyolojisi henüz net olarak belirlenebilmiş değildir. Son zamanlarda gerçekleştirilen birçok klinik araştırmalar ışığında, İPH'da çevresel faktörlerin yanı sıra kalıtsal özelliklerin de önemli bir rol olabileceğini göstermektedir. Genetik ve biyokimyasal veriler doğrultusunda genetik ve çevresel nedenlerle hasara uğrayan ubiquitin-proteozom sisteminin İPH'nın patogenezinde sorumlu ana mekanizma olduğu düşünülmektedir (63).

### **a. Yaş**

İPH, 40 yaşından önce nadiren görülür. İlerleyen yaşla beraber insidanda artma görülür. İlerleyen yaşla İPH'nın artan prevalansı arasında görülen korelasyon için olası açıklamalar, nöronal zayıflamanın yaşla ilgisini ve zaman dilimine bağlı bir etyolojik mekanizmanın varlığını kapsamaktadır (64).

### **b. Cinsiyet**

Aynı yaş grubundaki kadın ve erkeklerde yapılan çalışmalarda erkeklerde İPH riski orta derecede (1,2-1,5 kat) artmış olarak gösterilmiştir (64,65).

### **c. Çevresel Risk Faktörleri**

Epidemiyolojik çalışmalarla, toksinlerle İPH gelişimi arasında ilişki olduğu öne sürülmekle beraber bu ilişki henüz kesinlik kazanmamıştır. Metil fenil tetrahidropiridin, karbonmonoksit, manganez, siyanür, metanol, karbon disülfid, disülfiram zehirlenmesi İPH gelişimi ile ilişkilendirilmiş başlıca toksinlerdir (64). Pasifik'teki Guam ve Rota adalarındaki

Kamorro toplumunda görülen Parkinson hastalığı- demans- amiyotrofik lateral skleroz (İPH-D-ALS) kompleksinin büyük olasılıkla bölgede tüketilen sikad unu ile bağlantılı olabileceği düşünülmüştür (66).

#### **d. Travma**

Nörolojik ve psikiyatrik bulgularla ilişkili olarak şiddetli kafa travmasının Parkinsoniyen sendroma neden olabileceği belirtilmektedir (67). Bazı epidemiyolojik çalışmalar kafa travması ile İPH gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermekle beraber diğer araştırmacılar belirgin bir artış olmadığını belirtmişlerdir (68-69).

#### **e. Genetik Faktörler**

Birçok çalışma ile İPH hastalarının birinci derece akrabalarında İPH gelişme riskinin 2-3 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. İPH'nın genetik özellikleri son yıllarda moleküler genetik teknolojinin hızla gelişmesiyle çok daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır (70). Parkinson hastalarının %15'inde, en az bir, birinci derecede akrabada İPH vardır. Postmortem incelemeler, LC saptanma prevalansının klinik olarak ortaya çıkan İPH'dan 10 kez daha sık olduğunu göstermiştir. İkiz çalışmalarında monozigotik ikizlerde %8, dizigotik ikizlerde %5 oranında İPH görüldüğü bildirilmiştir. PET çalışmalarında, İPH olanların ikizlerinde subklinik İPH insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir (70). Moleküler genetik alanındaki yeni gelişmelerle, İPH'na yol açan, başta baskın özellikte kalıtsal geçiş gösteren 'sinüklein' genindeki mutasyon olmak üzere, baskın ya da çekinik özellikte kalıtsal geçiş gösteren bugün için onbir tane birbirinden farklı 'parkin' geninde mutasyon saptanmıştır. Krüger ve arkadaşları alfasinüklein ve apolipoprotein E genotiplerinin ikisine birden sahip olanlarda hastalığa duyarlılığın 13 kat arttığını bildirmişlerdir (71). Parkinson hastalığında yakın dönemde yapılan çalışmalar sonucunda mutasyona uğraması halinde hastalığa yol açan ondan fazla genetik lokus saptanmıştır. Bunlar 4. kromozom üzerindeki alfa-sinüklein (otozomal dominant) ve UCH-L1 (Ubiquitin C-terminal hidrolaz) (otozomal dominant) genleri, 6. kromozom üzerindeki parkin geni (otozomal resesif), 1. kromozom üzerindeki DJ-1 geni (otozomal resesif) ve 1,2,4,12 kromozomlar üzerinde yeri saptanan ancak henüz tam olarak tanımlanmayan gen lokuslarıdır (72).

## 2.8. Parkinson Hastalığında Radyoloji

Parkinson hastalığı ve diğer nörodejeneratif hastalıkların progresyonunun değerlendirilmesi için klinik derecelendirmenin yanısıra nörogörüntüleme teknikleri kullanılmıştır (73,74). Jennings ve arkadaşları 9 ile 24 aylık aralarla seri f5-CIT [2p-karboksimetoksi-3p-(4[123I]iodofenil)tropan] ve SPECT görüntülemelerini temel alınarak striyatuma yıllık  $\beta$ -CIT kaybının 2 yıldan kısa süreli İPH tanısı olanlarda %7,1,4,5 yıldan uzun süredir olanlarda %3,7 olduğunu bildirmişlerdir. 6-[18F]-floro-L-dopa (FDOPA) PET kullanılan başka bir çalışmada Nurmi ve arkadaşları (2001) 5 yıllık sürede putamendeki tutulumda  $10,3 \pm 4,8$  kötüleşme olduğunu göstermişlerdir.

Beş yıldan fazla takip edilen (ortalama takip süresi:  $64,5 \pm 22,6$  ay) 31 Parkinson hastasının seri FDOPA PET kayıtlarının prospektif, longitudinal incelemesinde striyatumdaki FDOPA tutulumunda yıllık %4,4 (kaudat) ile %6,3 (putamen) oranlarında kayıp bildirilmiştir (75). Bu çalışmanın sonuçları benzer diğer çalışmalarla uyumludur (76). Çalışmacılar İPH'da nörodejeneratif sürecin negatif eksponansiyel bir seyir izlediği' sonucuna varmışlar ve hastalık öncesi uzun latans hipotezinin aksine klinik öncesi hastalık döneminin oldukça kısa, yaklaşık 6 yıl olduğunu öne sürmüşlerdir. Morrish ve arkadaşları benzer bir çalışma planıyla, ancak 18 ay arayla yaptıkları incelemeleri karşılaştırarak aynı sonuçları bildirmişlerdir (76). Bu dopamin metabolizmasını (FDOPA PET) veya dopamin taşıyıcısını (fj-CIT SPECT) ölçerek İPH progresyonunu inceleyen diğer çalışmaların sonuçlarına benzerdir. Bu çalışmalarda striyatal işaretleyiciler de sağlıklı kontrollerde yıllık %0-2,5 değişiklik olmasına karşın İPH'da %4-13 azalma olduğu gösterilmiştir (Parkinson Study Group, 2002).

İleri evrede olan ve dopamin hücre implantasyonunun incelendiği Parkinson hastalarının PET ile takibinin yapıldığı bir çalışmada Nakamura ve arkadaşları (2001) plasebo niyetiyle ameliyat edilen hastalarda yıllık %4,4 oranında kayıp olduğunu saptamışlardır. Sonuçta, sırasıyla PET ve SPECT kullanılarak dopamin metabolizmasının ([18F]-dopa) ve dopamin taşıyıcı yoğunluğunun ((3-CIT) görüntülendiği longitudinal İPH progresyon çalışmalarında striyatal [18F]-dopa veya [123I] p-CIT tutulumunun Parkinson hastalarında yıllık %6-13 oranında kötüleşmesine karşılık sağlıklı kontrollerde %0-2,5 değiştiği gösterilmiştir (77). P-CIT SPECT incelemelerinin me-

todojisinin gelişmesi ve hata payının azaltılması ile yıllık kötüleşme oranının %4-8 olduğu düşünülmektedir (Parkinson Study Group).

Bu görüntüleme çalışmaları yaş uyumlu sağlıklı kontrollere göre Parkinson hastalarında nigrâl dejenerasyon hızının sekiz ile on kat yüksek olduğunu gösteren patolojik çalışmalarla uyumludur. Parkinson hastalığı hızının zaman içinde doğrusal olmadığını, başlangıçta daha hızlı olduğunu ve hastalığın daha ileri evrelerinde yavaşladığını ileri süren Hilker ve arkadaşlarının (2005) çalışması gibi çeşitli çalışmalar İPH'da presemptomatik döneminin uzun olduğu hipotezi- ne karşı çıkmaktadır (Jankovic, 2005). Son olarak klinik-patolojik korelasyonu temel alan Fearnley ve Lees hastalık başlangıcında yaşa bağlı %30 nigrâl kayıp olduğunu ileri sürmüşler ve bunun hastalığın erken evrelerinde nigradok dopaminerjik nöron kaybının hızlı olduğunu gösterdiğini belirtmişlerdir (78). Genetik çalışmalar İPH (ve Alzheimer hastalığı) başlangıç yaşının kromozom 10q üzerindeki gen tarafından güçlü bir şekilde etkilendiğini göstermiştir (79).

## **2.9. Yaşam Kalitesinin Tanımı**

Sağlık kelimesi hiç hastalığı ve sakatlığı olmayan bir kişiye göre kanserli bir hastaya çok şey ifade edebilir. Neyseki sağlık durumu yararlı bir şekilde ölçülebilir; ölçüt enstrumanlarına bakıldığında sağlık kelimesi günlük yaşam aktivitesindeki bağımsızlık, mental iyilik hali, sosyal fonksiyon, semptomların yokluğu ile tanımlanabilir (80). Yıllar boyu araştırmacılar, yaşam kalitesi ile ilgili çeşitli tanımlar yapmışlardır. Araştırmaların çoğu yaşam kalitesini; mutluluk, doyum, uyum olarak tanımlamışlardır ve yaşam kalitesi kavramı; yaşam doyumu, yaşam memnuniyeti ve mutluluk ile eşanlamlı olarak kullanılmıştır. Ancak; yaşam kalitesinin en önemli belirleyicilerinden biri olan yaşam memnuniyeti bireyseldir. Yaşam kalitesi daha geniş bir kavramdır (80).

Yaşam kalitesi; kişinin yaşadığı kültür ve değer sistemleri çerçevesinde, amaçları, beklentileri, standartları ve ilgileri ile ilişkili olarak yaşamdaki pozisyonunu algılaması şeklinde tanımlanır. Kişinin fiziksel sağlığı, psikolojik durumu, inançları, sosyal ilişkileri ve çevresiyle ilişkisinden karmaşık bir yolla etkilenen geniş bir kavramdır. Bu tanım, yaşam kalitesinin kültürel, sosyal ve çevresel kavramlara iyice gömülmüş subjektif bir değerlendirme olduğu görüşünü yansıtmaktadır (81). Yaşam kalitesi, sağlık durumunun ve tedavilerin etkilerinin değerlendirilmesinde önemli bir sonuç ölçümüdür ancak farklı kişilere farklı şeyler ifade eden bir kavram olduğun-

dan net bir tanım yapmak güçtür. Sadece hastalık olmaması değil, tam bir fiziksel, mental ve sosyal iyilik halidir (82).

### **2.10. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi**

Yaşam, kalite (nitelik) ve kantite (nicelik) olarak 2 boyutta değerlendirilebilir. Yaşamın kantitesi ya da niceliği, hayatın süresi olarak tanımlanmaktadır, kalitesi ise bireyin içinde bulunduğu fizik çevre ve sosyoekonomik durum gibi birçok faktörü içine alan çok boyutlu bir kavramdır. Yaşam kalitesinin tanımı için günümüzde üzerinde anlaşılmış ortak bir tanım bulunmamakla birlikte; kişinin yaşamının tümüyle iyi gittiğine ilişkin hissettiği öznel duygu, yaşam kalitesi olarak tanımlanmaktadır. Burada kişinin içinde bulunduğu durum ve bu durumla ilgili beklentileri önem taşımaktadır. Bu ikisinin arasındaki farkın kişinin yaşam kalitesini gösterdiği düşünülmektedir (83,84).

### **2.11. Kısa Form 36 (Short Form 36 , SF-36)**

Çok amaçlı yalnızca 36 sorudan oluşan kısa form sağlık anketidir. Sekiz tane fonksiyonel sağlık profilini gösteren ve iyilik hali skorlaması olan aynı zamanda; psikometrik tabanlı fiziksel, mental sağlık ölçütü olan bulgu tabanlı sağlık ölçüt endeksidir. Buna göre SF 36 genel ve özel popülasyonlarda hastalıkların rölatif bulgularını karşılaştırmada ve farklı tedavilerin sağlık kazanımlarını değerlendirmede yararlı olduğu kanıtlanmıştır. SF 36 ve benzer çalışmaları kapsayan 1988- 2000 yılı arası yayımlanan yaklaşık dörtbin tane yayında SF 36 ile ilgili deneyimler ortaya konmuştur (85). SF 36'nın geliştirilmesi ve tarihçesi ile ilgili en net bilgi psikometrik değerlendirmesi, inandırıcılık ve değeri ile ilgili çalışmalar ve tez ile ilgili kullanım bilgileri ilk üç kullanıcı el kitabında bulunmaktadır ( 86).

Bu bilgiler aynı zamanda ilk iki öncü derlemede de bulunmaktadır ( 87, 88). SF-36'nın geliştirilmesinde en net ve bağımsız hesaplamalar McDowell ve Newel tarafından önerilmiştir (89). British medical journal'da (90) yayınlan ve SF- 36 “ Hayat Kalitesi” ölçütlerinin geliştirilmesi için yapılan bibliyografik bir çalışmada SF- 36 özel hasta gruplarının sağlık kazançlarını en geniş şekilde değerlendiren test olarak sunulmuştur (<http://www.sf-36.com>). SF- 36 ile en sık değerlendirilen hastalıklar şunlardır; Artrit, sırt ağrısı, kanser, kalp damar hastalıkları, KOAH, depresyon, diyabet, GIS hastalıkları, migren baş ağrısı, HIV-AIDS, hipertansiyon, irritabl barsak hastalığı, böbrek hastalıkları, MS, kas iskelet hastalıkları, nöromusküler hastalıklar, osteoartrit,

psikiyatrik durumlar, romatoid artrit, uyku bozuklukları, spinal yaralanmalar, inme, madde istismarı, cerrahi girişimler, organ nakli ve travmadır.

## **2.12. Tiroid Bezi**

Tiroid bezi boyunda, trakeanın anteriorunda, krikoid kıkırdak ve suprasternal çentik arasında yerleşmiştir. Tiroid (Yunanca'da thyre os, arma; eidos, biçim anlamına gelmektedir) istmus ile birbirine bağlı olan iki lobtan ibarettir. Normalde 12-20 g boyutunda, oldukça damarsal ve yumuşak kıvamda bir yapıdır. Paratiroid hormonu üreten paratiroid bezler tiroidin herbir kutupunun posteriorunda yerleşmişlerdir.

### **2.12.1. Tiroid Hormon Sentezi, Metabolizması ve Etkisi**

Tiroid hormonları büyük bir iodinize glikoprotein olan tiroglobulinden elde edilir. Tiroid follikülünün içine salındıktan sonra tiroglobulin daha sonra eter bağları ile birleşecek olan belirlenmiş olan tirozin rezidüleri üzerinde iodine hale getirilir. Tiroglobulinin tiroid folliküler hücreleri içine geri alımı proteolizise ve T4-T3 salınımına olanak sağlar.

İyot tutulması (uptake) tiroid hormon sentezinde kritik olan birinci aşamadır. Oral alınan iyot serum proteinlerine, özellikle albumine bağlanır. Bağlanmayan iyot idrarla atılır. Tiroid bezi dolaşımdan oldukça etkili bir biçimde iyot alır.

İyot tiroide girdikten sonra yakalanır, TPO ve hidrojen peroksiti içeren bir organifikasyon reaksiyonunda oksidize edileceği yer olan tiroid folliküler hücrelerinin apikal membranına taşınır. Reaktif iyot atomu, 2769 aminoasitten oluşan büyük (660 kDa) dimerik bir protein olan Tg içinde belirlenmiş olan tyrosyl rezidülerine eklenir. İodotyrosinler Tg içinde TPO'nun da katalizlediği bir reaksiyon sonucu eter bağları ile bağlanarak birleşirler. İodotyrosinlerdeki iyot atomlarının sayısına bağlı olarak bu reaksiyonla T4 veya T3 her ikisi yapılabilir. Birleşme (coupling) sonrası Tg tiroid hücresi içine T4 ve T3 salınımı için işleneceği yer olan lizozomlara geri alınır. Birleşmeyen mono ve diiodotirozinler (MIT, DIT) dehalogenaz enzimi ile deionize edilir, böylelikle geri kazanılan her iyot tiroid hormonlarına dönüştürülmez.

T4 tiroid bezinde T3'ten 20 kat dahafazla salınır . Her iki hormon tiroksine bağlayıcı protein (TBG), transtiretin (TTR, eskiden tiroksine bağlayıcı prealbumin veya TBPA olarak bilinirdi) ve albumin gibi plazma proteinlerine bağlı olarak dolaşırlar.

### 2.12.2. Tiroid Hormonu'nun Genel Etkileri

Tiroid hormonlarının vücuddaki genel etkileri şu şekilde özetlenebilir.

- a. Kalorijenik etki:** Tiroid hormonu oksijen tüketimi ve ısı üretimini büyük olasılıkla Na-K ATPaz üzerinden arttırmaktadır.
- b. Sempatik sinir sistemi:** Hipertiroidili hastalarda hiperadrenerjik durumdaki hastalara benzer klinik semptomlar gözlenirken, hipotirodinin semptomları ise azalmış sempatik tonusu düşündürür (91). Birçok araştırmacı hipertiroidide katekolaminlere karşı artmış, hipotirodide ise azalmış duyarlılık olduğunu öne sürmektedir.(92). Katekolamin düzeyleri hipertiroidide azalmış ya da normalken, hipotirodide artmış olarak bulunur. Tiroid hormonunun verilmesi beta adrenerjik reseptör ekspresyonunu artırır dolayısıyla beta adrenerjik duyarlılık da artar. Tiroid hormonu guanozin trifosfat (GTP) bağlayıcı proteinin (Gs) uyarıcı alt grubunun yapımını da artırır.(93). Deneysel bazı modellerde tiroid hormonunun izole miyositlerde (94) ve tüm kalp preparatlarında (95) beta adrenerjik reseptör uyarıya sebep olduğu gösterilmiştir.
- c. Pulmoner etkiler:** Solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye karşı fizyolojik yanıtın devamlılığını sağlar.
- d. Hematopoetik etkiler:** Yüksek tiroid hormon konsantrasyonlarında artmış oksijen ihtiyacını karşılamak amacı ile eritropoez artar. Aynı koşullarda eritrosit 2-3 difosfogliserat miktarı da artarak dokulara oksijen verilmesi kolaylaştırılır.
- e. Gastrointestinal etkiler:** Artmış hormon düzeylerinde motilite de artarken, azalmış hormon düzeylerinin motilite üzerine etkisi tam tersidir.
- f. Kemik metabolizmasına etkileri:** Tiroid hormonları kemik rezorpsiyonu ve formasyonunu arttırdıklarından hipertiroidi durumunda osteopeni, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülebilir.
- g. Nöromusküler etkiler:** Hipertiroidide kas dokusunda kayıp, hareketlerinde hızlanma olur. Fetal dönemde oluşan hipotirodi, nörolojik sistemin gelişimi için tiroid hormonu gerekli olduğundan mental retardasyona yol açabilir.
- h. Lipid ve karbonhidrat metabolizmasına etkiler:** Hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz emilimi tiroid hormonları etkisi ile artar. Ko-



lesterol sentezi ve degradasyonu artar, lipolizde artış olur.

**1. Kardiovasküler sistem üzerine etkiler:** Tiroid hormonu verilmesinin ilk etkilerinden biri periferik vasküler dirençte düşmedir (96). Düşük vasküler direnç diastolik kan basıncını azaltır ve kardiyak debiyi artırır. Yüksek debi periferik oksijen sunumunu arttırarak, artmış bazal metabolizma hızını ve artmış oksijen tüketimini destekler. T3 ayrıca total kan hacmini de artırır. Bu durum sağ atrial basınçta ve kalbin ön yükünde artışa ve dolayısıyla kalbin debisinde yükselişe neden olur. T3'ün periferik direnç üzerine olan etkisinde rol oynayan bir diğer mekanizma da T3'ün düz kas hücrelerinde Na ve K girişini değiştirerek, düz kas kontraktilesi ve vasküler tonusta azalmaya yol açması ve periferik direnci azaltması olarak ön görülmektedir (97).

### **2.12.3. Tiroid Fonksiyon Testleri**

Günümüzde hem total tiroksin (TT4), total triiyodotironin (TT3) ve hem de serbest tiroksin (ST4) ve serbest triiyodotironin (ST3) düzeyleri direkt olarak serumda ölçülebilmektedir.

Tiroid hastalıklarında tanıya gitmemizi kolaylaştıran tanı klavuzlarının çoğu tanının ilk basamağında TSH tayinlerini önermektedirler. Bu görüş hipotalamus/hipofiz fonksiyonları normal olan ve tiroid yönünden önemli bir klinik patoloji düşünülmeyen hastalarda hipo/hipertiroidi tanımlarını araştırmak için yeterlidir. Ancak hipofizier sisteme bağlı hiper veya hipotiroidi ayrımlarında serbest T3 ve serbest T4 ölçümleri yapılmalı ve birlikte değerlendirilmelidir (98,99).

### **2.12.4. Tiroid Disfonksiyonu**

Ülkemizde tiroid hastalığı 10 kişiden 3'ünü etkilemektedir. Tiroid bezinin disfonksiyonları:

- a. Tiroid hormon salgılanmasında azalma– hipotiroidizm
- b. Tiroid hormon salgılanması artma – hipertiroidizm olarak iki gruptadır

Tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde genellikle kullanılan testler TSH (normal sınırları: 0.4-4.8  $\mu$ Iu/mL), serbest T4 (normal sınırları: 4.5-12.0  $\mu$ g/dL) ve serbest T3'dür (normal sınırları: 80-180 ng/dL). TSH düzeyi tiroid fonksiyonlarının iyi bir göstergesidir. Günümüzde kullanılan modern ölçüm yöntemleri ile çok küçük miktarlardaki TSH konsantrasyonları dahi saptanabilmektedir.

### 2.12.5. Hipertiroidi

Hastaların anamnezlerinde ve fizik muayenelerinde hipertiroidi ile uyumlu bulgular sorgulanmalıdır. İştahda artış, kadınlarda menstrüel kanamanın azalması, diplopi, dispne, yorgunluk, sıcağa toleransın azalması, barsak motilitesinde artış, aşırı terleme, kas zaafiyeti, sinirlilik, fotofobi, uyku bozuklukları, tiroid bezi boyutlarında artış, tremor, kilo kaybı yardımcı bulgular olabilir. Hipertiroidinin en sık formu olan otoimmün Graves' hastalığında, hipertiroidiye tiroid stimulan immunglobulinler yol açarlar (100).

### 2.12.6. Hipotiroidi

İyot eksikliği halen dünya çapındaki en sık hipotiroidizm nedenidir. İyotun yeterli olduğu bölgelerde otoimmün hastalıklar (Hashimoto tiroiditi) ve iatrojenik nedenler en sık etyolojik faktörlerdir. Hipotiroidizm nedenleri ; Hashimoto tiroiditi, atrofik tiroidit, I tedavisi, subtotal veya total tiroidektomi, kanser ve lenfoma nedeniyle boynun eksternal radyasyonu, iyot fazlalığı (iyot içeren kontrast maddeler ve amiodarone), lityum, antitiroid ilaçlar, p-aminosalisilik asit, interferon- $\alpha$  ve diğer sitokinler, aminoglutetimid , Tiroid bezinin yokluğu veya ektopik yerleşimi, dishormonogenez, TSH-R mutasyonu, iyot eksikliği, amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatozis. sklederma, sistinozis, Riedel's tiroditit, tümörler, hipofiz cerrahisi veya irradyasyonu. infiltratif bozukluklar, Sheehan sendromu, travma, kombine hipofiz hormon eksikliklerinin genetik formları İzole TSH eksikliği veya inaktivitesi Bexarotene tedavisi, travma, infiltratif bozukluklar ve idiyopatik şekilde sıralanabilir.

Sık karşılaşılan bulgular soğuk intoleransı, depresyon, kuru cilt, yorgunluk, eklem ağrıları, menstrüel düzensizlikler, kabızlık, mental yeteneklerde azalma, kas krampları, güçsüzlük, uykuya meyil ve kilo artışıdır. Fizik muayenede guatr saptanılabilir veya palpable bir gland yoktur, bradikardi, ödem, kuru ve kırılğan saç, hipo veya hipertansiyon, derin tendon reflekslerinde azalma ve yavaş konuşma gözlenebilir (101,102).

Laboratuarda yüksek TSH ve düşük T4 hipotiroidiyi destekler. Hipotalamik veya hipofizer menşeyli hipotiroidilerde düşük saptanılan T4 değerine; düşük, normal ya da beklendiği kadar yükselmemiş TSH değerlerinin eşlik ettiği görülebilir.(101).Özellikle hasta-

nede yatmakta olan hastalarda TSH ve T4 değerlerinin dikkatli yorumlanması gerekir çünkü eşlik eden hastalık veya kullanılan ilaçlar yalancı düşük sonuçlara neden olabilirler (102).

Hipotiroidide de bazı özel durumlar söz konusudur. Özellikle yaşlı hastalarda semptomlar rahatlıkla yaşlılığa bağlanabilir. Altmış yaş üstü bayanlarda hipotiroidi prevalansı artacağından serum TSH değerleri ile tarama yapılması tavsiye edilir (103).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ağustos 2008 /Aralık 2008 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp fakültesi Nöroloji Polikliniğine başvuran İPH tanısı olan 55 hasta ile 50 kontrol grubu alınmıştır. Tüm hastaların kandaki serbest T3, serbest T4, TSH değerleri ölçüldü. Yaşam kalitesini değerlendirmek için SF 36 Testi kullanıldı. SF 36 testi hastalarla birebir görüşülerek dolduruldu (Şekil 2).

#### 3.1.Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri

- Çalışmaya alınan hastaların hepsi İPH'nın klinik özelliklerini taşımaktaydı (levodopaya belirgin klinik yanıt, kardinal bulguların varlığı, yavaş progresif seyir, vs.).
- Testlere koopere olamayan hastalar çalışmadan dışlandılar.
- İPH dışında test performanslarını etkileyebilecek düzeyde sistemik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldılar.
- Kognitif performansı etkileyebilecek düzeyde depresyon bulunduran hastalar çalışmadan dışlandılar.
- Öyküsünde ensefalit, kafa travması ve toksik maddeye maruziyet gibi olası diğer parkinsonizme neden olabilecek özellikleri bulunduran hastalar çalışmadan dışlandılar).

Hastalarda yaşam kalitesi SF-36 ile değerlendirildi ,SF-36. Ölçek 36 maddeden oluşmaktadır ve bunlar 8 boyutun ölçümünü sağlamaktadır; fiziksel fonksiyon (10 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), fiziksel fonksiyonlara bağlı rol kısıtlılıkları (4 madde), emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (3 madde), mental sağlık (5 madde), enerji/vitalite (4 madde), ağrı (2 madde) ve sağlığın genel algılanması (5 madde) (87). Ölçek son 4 hafta göz önüne alınarak değerlendiril-

mektedir. Akut biçimini oluşturmak amacıyla son 1 haftayı değerlendiren bir formu da uygulanmıştır (104). Değerlendirme 4. ve 5. maddeler dışında Likert tipi (üçlü- altılı) yapılmaktadır; 4. ve 5. maddeler evet/hayır biçiminde yanıtlanmaktadır. Ölçek yalnızca tek bir toplam puan vermek yerine, her bir alt ölçek için ayrı ayrı toplam puan vermektedir (105). Alt ölçekler sağlığı 0 ila 100 arasında değerlendirmektedir ve 0 kötü sağlık durumunu içerirken, 100 iyi sağlık durumuna işaret etmektedir.

Her hastanın skorları ve T3, T4, TSH değerleri kaydedildi. İstatistiksel Analiz: Veriler SPSS 13.00 paket programı kullanılarak analiz edildi. Bulgular ortalama +/- standart sapma olarak gösterildi.  $P < 0,05$  anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. Gruplar arası ortancalar Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı.

Hasta adı soyadı:

Tarih:

SF 36

1. Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?  
a) Mükemmel b) Çok iyi c) İyi d) Orta e) Kötü

2. Bir yıl öncesine göre çok daha iyi  
a) Bir yıl öncesine göre çok daha iyi  
b) Bir yıl öncesine göre biraz daha iyi  
c) Bir yıl öncesine hemen hemen aynı  
d) Bir yıl öncesine göre biraz daha kötü  
e) Bir yıl öncesinden çok daha kötü

3. Aşağıdaki maddeler gün boyunca yaptığınız etkinliklerle ilgilidir. Sağlığınız şimdi bu etkinlikleri kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?

	Evet, oldukça kısıtlıyor	Evet, biraz kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler			
Bir masayı çekmek, elektrik süpürGESİNİ İTMEK VE AĞIR OLMAYAN SPORLARI YAPMAK GİBİ ORTA DERECELİ ETKİNLİKLER			
Günlük alışverişte almanları kaldırma veya taşıma			
Merdivenle çok sayıda kat çıkma			
Merdivenle bir kat çıkma			
Eğilme veya diz çökme			
Bir iki kilometre yürüme			
Birkaç sokak öteye yürüme			
Bir sokak öteye yürüme			
Kendi kendine banyo yapma veya giyinme			

4. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?		
Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?		
İş veya diğer etkinliklerinizde kısıtlanma oldu mu?		
İş veya diğer etkinlikleri yaparken güçlük çektiniz mi? (örneğin daha fazla çaba gerektirmesi)		

5. Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?		
Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?		
İşinizi veya diğer etkinliklerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz?		

6. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

- a) Hiç etkilemedi  
b) Biraz etkiledi  
c) Orta derecede etkiledi  
d) Oldukça etkiledi  
e) Aşırı etkiledi

7. Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu?  
a) Hiç b) Çok hafif c) Hafif d) Orta e) Şiddetli f) Çok şiddetli.

8. Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem evişlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

- a) Hiç etkilemedi  
b) Biraz etkiledi  
c) Orta derecede etkiledi  
d) Oldukça etkiledi  
e) Aşırı etkiledi

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını gözönüne alarak, seçiniz.

	Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi?						
Çok sinirli bir insan oldunuz mu?						
Sizi hiçbir şeyin neşlendiremeyeceği kadar kendinizi üzgün hissettiniz mi?						
Kendinizi sakin ve uyumlu hissettiniz mi?						
Kendinizi enerjik hissettiniz mi?						
Kendinizi kederli ve hüzünlü hissettiniz mi?						
Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi?						
Kendinizi mutlu hissettiniz mi?						
Kendinizi yorgun hissettiniz mi?						

10. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

- a) Her zaman b) Çoğu zaman c) Bazen d) Nadiren e) Hiçbir zaman

11. Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır?

Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz.	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
Diğer insanlardan biraz daha kolay hastalanıyor gibiyim.					
Tanıdığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım.					
Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum.					
Sağlığım mükemmel.					

## Şekil 2: SF 36 Testi

### 4. BULGULAR

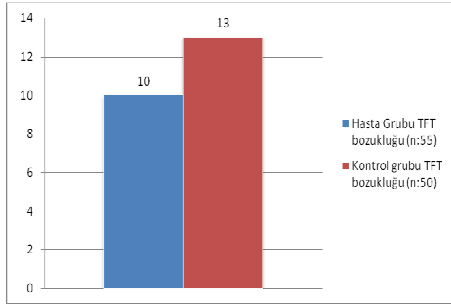
Parkinson hastalarının oluşturduğu grupta (G I) yaş ortalaması 60,38 İken kontrol grubunda 59,35 idi. ( $p > 0,05$ ). Parkinson grubunda 10 hastada tiroid fonksiyon testleri bozuk iken kontrol grubunda 13 hastada tiroid fonksiyon testleri bozuktur. Grup I de TFT bozukluğu olan hastaların 7 sinde hipotiroidi (Beşinde subklinik, ikisi klinik hipotiroidi) gözlenirken 3 ünde hipertiroidi saptandı. Kontrol grubunda ise 4 hastada hipertiroidi saptanırken 9 hastada hipotiroidi (Altısında subklinik, üçünde klinik hipotiroidi) saptandı. Her iki grupta hipotiroidi daha sık görülmüş olup insidansları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Parkinson grubunda TFT bozukluğu ekarte edildiğinde ortalama fiziksel fonksiyon skoru 37.09 iken ortalama mental fonksiyon skoru 34,45 idi. Kontrol grubunda ise TFT bozukluğu ekarte edildiğinde ortalama fiziksel fonksiyon skoru 39,84 ve ortalama mental fonksiyon skoru ise 36,57 idi. Gruplar karşılaştırıldığında her iki skor da kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek idi. ( $p < 0,05$ ).

Kontrol grubunda tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastaların ortalama fiziksel fonksiyon skoru 40,33 iken mental fonksiyon skoru ise 36,36 idi. Aynı grupta ötiroid olanların ortalama

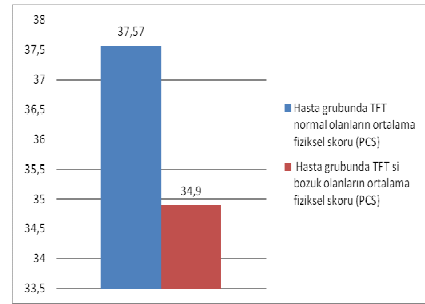
fiziksel fonksiyon skoru 39,67 iken mental fonksiyon skoru ise 36,64 idi. Her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Parkinson grubunda TFT si normal olanların ortalama fiziksel skoru 37,57 ve mental skoru ise 34,38 idi. TFT si bozuk olanların ise ortalama fiziksel skoru 34,9 ve ortalama mental skorları ise 34,38 idi. Parkinson hastalarında ötiroid ve distiroid olanlara karşılaştırıldıklarında mental fonksiyonlar arasında anlamlı fark saptanmazken fiziksel fonksiyonların ötiroid grupta anlamlı olarak daha iyi olduğu saptandı ( $p<0,05$ ).

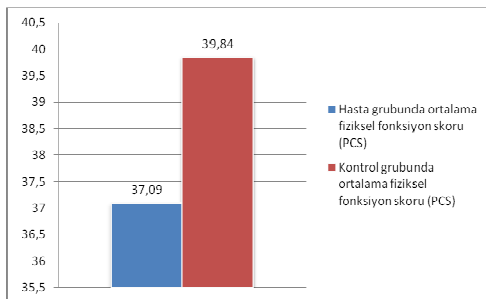
Grafik 1: Hasta ve Kontrol gruplarının TFT bozukluk oranları



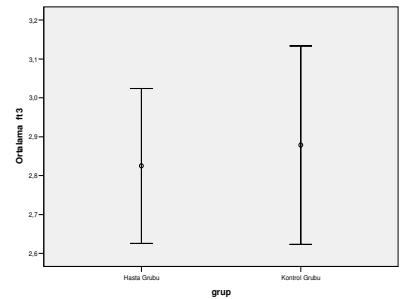
Grafik 6: Hasta grubunda TFT fonksiyonları bozuk olan ve normal olanların ortalama fiziksel Kalite skoru



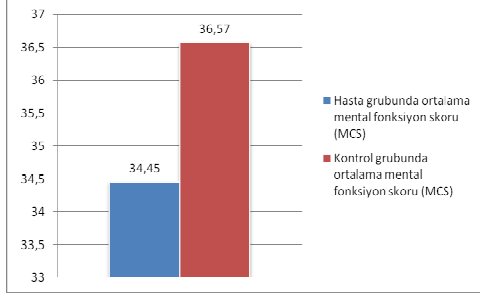
Grafik 2: Hasta ve Kontrol gruplarının Ortalama PCS



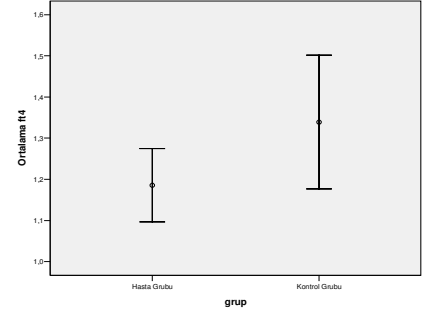
Grafik 4: Hasta ve Kontrol gruplarında ft3 ortalaması



Grafik 3: Hasta ve Kontrol gruplarının Ortalama MCS



Grafik 5: Hasta ve Kontrol gruplarında ft4 ortalaması



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada yaşam kalitesi üzerine etkileri ve birlikte görülme olasılıkları oldukça tartışılmış olan iki hastalıktan, tiroid fonksiyon bozukluklarının Parkinson hastalarında yaşam kalitesi üzerine ayrıca bir etkisi olup olmadığını araştırmayı ve böylece fonksiyon bozukluklarının düzeltilmesinin yaşam kalitesini düzeltmek üzerine bir faydası olup olmayacağı konusunu araştırmayı amaçladık.

Nadir bir fenomen de olsa her ikisinin ileri yaşla artan sıklıkta görüldüğü ve İPH'nin hemen her zaman tedavisinde kullanılan levodopanın TSH düzeylerini azaltabildiğini unutmamak gerekir. Parkinson Hastalığı oluşturulan hayvan modellerinde kullanılan ratlarda dopamin veya apomorfine infüzyonundan sonra TSH veya TFT düzeylerinde ani bir düşüş gözlemlendiği bildirilmiştir. (106).

Substansiya nigra sağlam olan rat modellerinde bu inhibisyon belirgin olarak düşük bulunmuş olup: bu da etkinin nigrostriatal dopaminerjik sistemin hipotalamik projeksiyonu boyunca olduğunu göstermektedir (107).

Tiroid fonksiyon bozuklukları ve kognitif davranış bozukluk sendromları arasındaki fizyopatoloji, benzerlik, konkomitans ve ayırıcı tanı ilişkisi daha önceden çalışılmıştır (108,109). Ancak diğer yandan hipotirodizm ve hipoaktivite ile karakterize; Parkinson gibi selektif nöronal

dejeneratif hastalıklar veya hipertiroidizm ile diğer dejeneratif hastalıklar arasındaki ilişkiyi destekleyen çok az bibliyografik bilgi mevcuttur.

Parkinson hastalarında tiroid fonksiyon bozuklukları ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin araştırıldığı bu çalışmada tiroid fonksiyon bozukluklarının Parkinsonlu hastalarda fiziksel yaşam kalite skorunu olumsuz olarak anlamlı bir şekilde etkilediğini saptadık.

Guerin ve ekibi hipertiroidizm ile Parkinson Hastalığı arasında bir ilişki olduğunu ve hipertiroidizm semptomlarının tedavisinin extrapiramidal semptomları da düzelttiğini bildirmiştir. Ayrıca tiroxin ile tedavinin Parkinsonian tremorda artışa sebep olduğu da bildirilmiştir (110). Diğer yandan Munhoz ve ekibi İPH hastalarında tiroid fonksiyon testlerini değerlendirmiş ve İPH grubunda daha sık görülmesi de, semptomların üst üste binme ihtimali göz önüne alındığında semptomları şiddetlenen ve açıklanamayan Parkinsonlu hastalarda tiroid fonksiyon testlerine bakılması gerektiğini öne sürmüştür (111). Her ne kadar İPH ve tiroid fonksiyon bozuklukları arasında sebebe dayalı kanıtlanmış bir fizyopatolojik ilişki olmasa da özellikle hipotiroidizm ile İPH arasında klinik ve biyokimyasal açıdan belirgin ortak noktaları mevcuttur. Her iki durumda da hipokinezi, fasiyal hipomimi, ve ses anormallikleri mevcut olup bu durum sadece ayırıcı tanıyı zorlaştırmaz fakat aynı zamanda birinin seyri sırasında diğerinin ortaya çıkışını maskeleyebilir (112,113,114).

Berger ve ekibi ise farklı olarak Parkinsonlu hastaların %6.6 sında hipotiroidizm saptarken kontrol grubunda hiçbir hastada hipotiroidizm saptamamış ve insidanslar arasında doğru orantılı bir ilişki olduğunu öne sürmüştür (115). Subklinik hipotiroidi'nin pek çok toplum çalışmasında ise erişkin nüfustaki prevalansı %1-10 arasında bulunmuş (116). Yaşlılarda yapılan çalışmalarda ise prevalansı %7-26 olarak bulunmuştur (116,117,118).

Diğer yandan Johanessen ve ekibi 1987 de Parkinson Hastası olan 52 hastayı izlemiş ve sadece bir tanesinde tiroid fonksiyon testlerinin bozulmuş olduğunu bulmuştur. Bu çalışmanın sonucunda İPH ve tiroid disfonksiyonu arasında doğrudan bir sebep sonuç ilişkisi olmasa da semptomların benzerliğinin tabloyu gizleyebileceğini öne sürmüştür (119).

Yine Moreno ve arkadaşlarının bildirdiği bir olgu sunumunda 17 yıldır Parkinson hastası olup daha sonra semptomları fluktuasyon gösteren ve kontrol altına alınamayan hastada altta yatan hipotiroidizm saptanmış ve hipotiroidizmin kontrol altına alınması ile semptomlar da kontrol altına alınmıştır. Aynı bildiride tiroid hastalıklarının extrapiramidal semptomlara yol açtığının



bilindiği ancak Parkinsonizm sebepleri arasında literatürdeki yerinin yeterince veya geniş olarak anlatılmadığını bildirmiş ve özellikle semptomları aniden kötüleşip rutin tedavi ile kontrol altına alınamayan Parkinson Hastalarında tiroid fonksiyonlarının mutlaka araştırılması gerektiğini öne sürmüştür (120).

Levodopa - karbidopa kullanan hastalarda yapılan çalışmalar da benzer şekilde TSH düzeylerinde doğrudan ilaa bağlı olarak ilaç alımından sonraki ilk 2 saatte tiroid disfonksiyonundan bağımsız bir düşüş olduğunu göstermiştir (121). Bu etki daha çok özellikle parkinsonlu hastalarda hipotalamik düzeyde sekonder etkilenmeye bağlıdır (122,123). Parkinson hastalarında hipotiroidizm olgularını araştıran bir başka çalışmada tiroid disfonksiyonu ile tedavinin süresi arasında herhangi bir ilişki saptanmamış ve bu da yine levodopaya endokrin yanıtın akut olduğuna yorumlanmıştır (115).

Benign tiroid hastalıkları ve tedavi edilmeyen tiroid fonksiyon bozuklukları hasta populasyonlarında çeşitli semptomlara ve klinik yakınmalara, bazen günlük aktivitelerde kısıtlamalara sebep olmaktadır. Watt ve ekibi benign tiroid hastalıklarında yaşam kalitesi üzerine yaptıkları literatür değerlendirmesinde tedavi edilmemiş tiroid hastalığı olanlarda çok geniş bir semptom yelpazesi olduğunu ve yaşam kalitesini değerlendirdikleri testin birçok alanında bozulma olduğunu bildirmiştir (115). Yaşam kalite testleri ile yapılan çalışmalardan elde edilen bilgilere göre günümüz literatüründe tiroid hastalarının birçok kalite ölçütü açısından bozulduğunu ve uzun dönemde özellikle tedavi olmayan hastalarda bu sayının daha fazla olduğuna görülmüştür (124,125).

Parkinson hastalığı ise tüm dünyada 4 milyon insanı etkileyen sık bir nörodejeneratif hastalık olup yapılan tüm çalışmalar İPH'nin yaşam kalitesini anlamlı olarak azalttığını göstermiştir (126). Harlsen ve ekibi 111 Parkinson hastasında hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisini kantitatif olarak 4 yıl boyunca incelemiş ve bu 4 yıllık süreçte giderek artan bozukluk olduğunu bildirmiştir. UPDRS yöntemi ile ölçülen parkinsonizm bulguları artan bozukluğun sadece fiziksel mobilite ile değil fakat aynı zamanda ağrı alanlarında, sosyal izolasyonda olduğunu göstermiştir (127).

Çalışmamızda diğer çalışmalar ile uyumlu olarak kontrol grubunda yaşam kalite skoru hem fiziksel hem de mental alanda İPH grubundan anlamlı olarak daha iyi idi. Ancak bu çalışmada kontrol grubunda TFT bozukluğunun yaşam kalite skoru üzerine her iki alt grupta da anlamlı

bir etkisi olmadığını saptadık. Cochrane çalışmasında bildirilen sonuçlar benign tiroid hastalıklarında yaşam kalitesinin hastalık süresi ile özellikle de Graves gibi spesifik gruplarda görülen komplikasyonlara bağlı olarak bozulduğunu göstermiştir (128).

Bu çalışmada Parkinson Hastaları ile kontrol grubu arasında TFT bozukluğu insidansı açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak çalışmanın nispeten küçük olması ve prospektif olmaması nedeniyle bu konuda daha geniş ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmada Parkinson grubunda tiroid fonksiyon testi bozuk olan grupta fiziksel fonksiyonların anlamlı olarak daha kötü olduğu bulunmuştur. Bu konu daha önce çalışılmamış olup ortaya çıkan sonucun özellikle Parkinsonlu hastalarda yaşam kalitesinin artırılması için tedavi rejimlerinin düzenlenmesinde önemli olacağını düşündürmektedir. Parkinson tedavisinde hemen her zaman kullanılan Levodopan'ın da TSH düzeylerini düşürebileceği göz önünde bulundurularak çalışmadan elde edilen veriler bize tiroid disfonksiyonunun Parkinson hastalığı ile ihmal edilmeyecek ölçüde birlikte bulunduğu ve bu birlikteliğin Parkinson hastalarında yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Bu veriler dikkate alındığında Parkinson hastalarının izleminde tiroid fonksiyonlarının dikkate alınmasının yararlı olacağı düşünülebilir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Karlsen KH, Tandberg E, Arslan D, Larsen JP. Health related quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Nov;69(5):584-549.
2. Elberling TV, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Hørding M, Perrild H, Waldemar G. Impaired health-related quality of life in Graves' disease. A prospective study. *European Journal of Endocrinology* 2004 Nov;151(5):549-555
3. Razvi S, Ingoe LE, McMillan CV, Weaver JU. Health status in patients with sub-clinical hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology* 2005 May;152(5):713-717
4. Munhoz RP, Teive HA, Troiano AR, Hauck PR, Herdoiza Leiva MH, Graff H, Werneck LC. Parkinson's disease and thyroid dysfunction. *Parkinsonism & related disorders* 2004 Aug;10(6):381-383.
5. Parkinson's Disease Society Brain Bank ,London :overview and research .Daniel SE.Lees AJ .*J Neural Transm Suppl*.1993;39:165-167
6. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1999 Jan;56(1):33-39.
7. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism a prospective study. *The Canadian journal of neurological sciences* 1991 Aug;18(3):275-278.
8. Rajput AH, Birdi S. Epidemiology of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 1997;3:175-186.
9. Taner CM, Hubble JP, Chan P. Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997:137-152.
10. Ross RAC, Jongen JCF, van der Velde EA. Clinical course of patients with idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996;11(3):236-246.
11. Mouradian M. Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology*. 2002;58(2):179-185
12. Harada H, Nishikawa S, Takahashi K. Epidemiology of Parkinson's disease in Japanese city. *Arch Neurol* 1983;40:151-154
13. Rajput AH, Birdi S. Epidemiology of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 1997;3:175-186.

14. Taner CM, Hubble JP, Chan P. Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;137-152.
15. Pollanen MS, Dickson DW, Bergeron C. Pathology and biology of the Lewy Body. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993;52:183-191.
16. Kuzuhara S, Mori H, Izimiyama N, et al. Lewy bodies are ubiquitinated. *Acta Neuropathol (Berl)* 1988;75:345-353.
17. 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
18. Perl DP, Olanow CW, Calne D. Alzheimer's disease and Parkinson's disease: distinct entities or extremes of spectrum of neurodegeneration? *Ann Neurol.* 1998 Sep;44(3 Suppl 1):19-31
19. Adams RD, Victor M, Ropper AH. *Principles of Neurology.* 6 th ed. New York, NY: McGraw-Hill;1997:1067-1078
20. Gibb WRG. The neuropathology of Parkinsonian disorders. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's disease and Movement disorders.* 2 nd ed. Baltimore, Md: Williams Wilkins 1993:253-270.
21. Louis ED, Goldman JE, Powers JM et al. Parkinsonian features of eight pathologically diagnosed cases of diffuse Lewy body disease. *Mov Disord.* 1995;10:188-194.
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. Mortimer JA, Pirozzolo FJ, Hansch EC, et al. Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson's disease. *Neurology* 1982;32:133-137.
24. Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, Lee JK, Patrie J. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Apr;75(4):637-9.
25. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006 Jan;5(1):75-86.
26. Jankovic J: Pathophysiology and clinical assessment of parkinsonian symptoms and signs. In Pahwa R, Lyons K, Koller WC(ed): *Handbook of parkinson's Disease.* New York, Marcel Dekker, 2003, pp 71-107.
27. Jankovic J, Lang AE: *Movement disorders: Diagnosis and assessment.* In Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (eds): *Neurology in clinical Practice,* 4th ed. Philadelphia, Butterworth-Heinemann, 2004, pp 293-322.

28. Przuntek H. Early diagnosis in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 1992;38:105-14.
29. Uitti RJ, Baba Y, Whaley NR, Wszolek ZK, Putzke JD. Parkinson disease: handedness predicts asymmetry. *Neurology.* 2005 Jun 14;64(11):1925-30.
30. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord.* 2004 Sep;19(9):1020-8.
31. Goetz CG, Stebbins GT, Chmura TA, Fahn S, Klawans HL, Marsden CD. Teaching tape for the motor section of the unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord.* 1995 May;10(3):263-6.
32. Goetz CG, Stebbins GT, Shale HM, Lang AE, Chernik DA, Chmura TA, Ahlskog JE, Dorflinger EE. Utility of an objective dyskinesia rating scale for Parkinson's disease: inter- and intrarater reliability assessment. *Mov Disord.* 1994 Jul;9(4):390-4.
33. Bennett DA, Shannon KM, Beckett LA, Goetz CG, Wilson RS. Metric properties of nurses' ratings of parkinsonian signs with a modified Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Neurology.* 1997 Dec;49(6):1580-7.
34. Stebbins GT, Goetz CG, Lang AE, Cubo E. Factor analysis of the motor section of the unified Parkinson's disease rating scale during the off-state. *Mov Disord.* 1999 Jul;14(4):585-9.
35. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002 Sep;17(5):867-76.
36. Louis ED, Lynch T, Marder K, Fahn S. Reliability of patient completion of the historical section of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Mov Disord.* 1996 Mar;11(2):185-92.
37. Rajput AH. Clinical features of tremor in extrapyramidal syndromes. In: Findley LJ, Koller WC, eds. *Handbook of tremor Disorders*, Marcel Dekker Inc, New York, 1995:275-291.
38. Uitti RJ, Baba Y, Wszolek ZK, Putzke J. Defining the Parkinson's disease phenotype: initial symptoms and baseline characteristics in a clinical cohort. *Parkinsonism and Related Disorders.* 2005;11:139-145
39. Glendinning DS, Enoka RM. Motor unit behavior in parkinson's disease. *Physical Therapy.* 1994;74(1):61-70

40. Jankovich J. PathoİPHysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and signs. In:PahtaR, Lyons KE, Koller WC, eds. Handbook of Parkinson's Disease, 3rd edition, Marcel Dekker Inc, New York, 2003:71-107
41. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:181-184
42. Bromberg MB. Consensus. Supplements to Clinical NeuroİPHysiology. 2003;55(40):335-338
43. Çakmur R. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. Türkiye klinikleri Nöroloji Dergisi 2003:15-17.
44. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology. 6 th ed. New York, NY: McGraw-Hill;1997:1067-1078
45. Jankovich J. PathoİPHysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and signs. In:PahtaR, Lyons KE, Koller WC, eds. Handbook of Parkinson's Disease, 3rd edition, Marcel Dekker Inc, New York, 2003:71-107
46. Apaydın H. Alfa-Sinnüklein hastalıkları. Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları dergisi 1999;2(1):23-30.
47. Tarsy D. Diagnostic criteria for Parkinson's Disease. Parkinson's Disease. Taylor and Francis Boks. Florida, 2005;569-576
48. Bar-Gad I, Morris G, Bergman H. Information processing, dimensionality reduction and reinforcement learning in the basal ganglia. Prog Neurobiol. 2003 Dec;71(6):439-73.
49. Wichmann T, DeLong MR. PathoİPHysiology of Parkinson's disease: the MPTP primate model of the human disorder. Ann N Y Acad Sci. 2003 Jun;991:199-213.
50. Wichmann T, DeLong MR. Functional neuroanatomy of the basal ganglia in Parkinson's disease. Adv Neurol. 2003;91:9-18. Review. No abstract available.
51. Akbostancı M.C. Hareket Bozuklukları İlkeler ve Uygulamalar. Çeviri. Yazar; Fahn S, Jankovic J. Veri medikal yayıncılık 2008:65
52. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. Trends Neurosci. 1990 Jul;13(7):266-71.
53. Flaherty AW, Graybiel AM. Output architecture of the primate putamen. J Neurosci. 1993 Aug;13(8):3222-3237.
54. Paladini CA, Williams JT. Noradrenergic inhibition of midbrain dopamine neurons. J Neurosci. 2004 May 12;24(19):4568-4575.

55. Parent A. Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends Neurosci.* 1990 Jul;13(7):254-258.
56. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 1989 Oct;12(10):366-375.
57. Smith Y, Bevan MD, Shink E, Bolam JP. Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience.* 1998 Sep;86(2):353-87.
58. Gerfen CR, Wilson CJ: The basal ganglia. In Swanson LW (ed): *Handbook of Chemical Anatomy, Integrated Systems in the CNS, Part III.* New York, Elsevier, 1996, pp 371-468
59. Gingrich JA, Caron MG. Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Annu Rev Neurosci.* 1993;16:299-321
60. Seeman P, Van Tol HH. Dopamine receptor pharmacology. *Trends Pharmacol Sci.* 1994 Jul;15(7):264-270.
61. Gerfen CR. Molecular effects of dopamine on striatal-projection pathways. *Trends Neurosci.* 2000 Oct;23(10 Suppl):S64-70.
62. Marsden CD, Obeso JA. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain.* 1994 Aug;117 ( Pt 4):877-97. Review.
63. Samuel MG, Tanner C. Etiology of Parkinson's disease. In Jankovic J, Tolosa E. Eds. *Parkinson's disease and movement disorders.* Lipincott Williams Wilkins. Baltimore. 1998;7:133-159.
64. *Current Clinical Practice. Parkinson's disease and Movement Disorders.* Ed. Adler C, Ahlskog JE. New Jersey 2000.
65. Schoenberg BS. Descriptive epidemiology of Parkinson's disease: disease distribution and hypothesis formulation. *Adv Neurol* 1987;45:277-283.
66. Waters CH. *Parkinson Hastalığının Tanısı ve Tedavisi.* Çev: Büyükkal B, Turgutyayıncılık ve Tic. A.Ş. İstanbul, 2000
67. Koller WC, Wong GF, Lang A. Posttraumatic movement disorders: a review. *Mov Disord* 1989;4:20-36.
68. Stern M, Dulaney E, Gruber S et al. Risk factors for Parkinson's disease: a case control study of young and old onset patients. *Ann Neurol* 1990;28:294-295.
69. Michele GD, Filla A, Volpe G, et al. Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: A case control study in Southern Italy. *Mov Disord* 1996;11(1):17-23
70. Burn DJ, Mark MH, Playford ED, et al. Parkinson's disease in twins studied with 18 F-dopa and positron emission tomography. *Neurology* 1992;42:1894-1900.

71. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology. 6 th ed. New York, NY: McGraw-Hill;1997:1067-1078
72. Alan E, Guttmacher M, Collins FS. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. The New England J of Med 2003;348:1356-1364.
73. Antonini A, DeNotaris R. PET and SPECT functional imaging in Parkinson's disease. Sleep Med. 2004 Mar;5(2):201-206.
74. Jankovic J. Progression of Parkinson disease: are we making progress in charting the course? Arch Neurol. 2005 Mar;62(3):351-2. Review
75. Hilker R, Schweitzer K, Coburger S, Ghaemi M, Weisenbach S, Jacobs AH, Rudolf J, Herholz K, Heiss WD. Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F 18 activity. Arch Neurol. 2005 Mar;62(3):378-382.
76. Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL, Sawle GV, Brooks DJ. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998 Mar;64(3):314-9.
77. Marek K, Innis R, van Dyck C, Fussell B, Early M, Eberly S, Oakes D, Seibyl J. [123I]beta-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. Neurology. 2001 Dec 11;57(11):2089-2094.
78. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. Brain. 1991 Oct;114 ( Pt 5):2283-2301.
79. Li YJ, Scott WK, Hedges DJ, et al: Age at onset in two common neurodegenerative diseases is genetically controlled. Am J Hum Genet. 2002 Apr;70(4):985-93. Epub 2002 Mar 1.
80. Parker SG, Pct SM, Jagger C, Farhan M, Castleden CM. Measuring health status in older patients. The SF-36 in practice. Age Ageing 1998; 27: 13-18.
81. The WHOQOL Group. The development of the World Health Organisation quality of life assessment instrument (the WHOQOL). In: Orley J, Kuyken W, eds. Quality of Life Assessment: International Perspectives. Heidelberg: Springer Verlag, 1994:41-57.
82. Stucki G, Kroeling P. Principles of rehabilitation. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, einblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. Toronto: Mosby, 2003:517-530.
83. Carr AJ, Gibson B, Robinson PG. Measuring quality of life: Is quality of life determined by expectations or experience? BMJ. 2001 May 19;322(7296):1240-3
84. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. Ann Intern Med. 1993 Apr 15;118(8):622-9. Review.



85. Turner-Bowker, D.M., Bartley, P.J., Ware, J.E., Jr. SF-36® Health Survey & “SF” Bibliography: Third Edition (1988-2000). Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated, 2002.
86. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36® Health Survey Manual and Interpretation Guide. Boston, MA: New England Medical Center, The Health Institute, 1993.
87. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36®): I. conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30(6):473-83.
88. McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36®): II. psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993; 31(3):247-63.
89. McDowell I, Newell C. *Measuring Health: A Guide to Rating Scales and Questionnaires* (second edition). New York: Oxford University Press, 1996.
90. Garratt AM, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *British Medical Journal* 2002; 324:1417-1421.
91. Polihar R. , Kennedy P. , Ziegler M. , O’Connor T. , Smith J. , Nicod P. Plasma Norepinephrine Kinetics , Dopamine , Beta- Hydroxalase and Chromogranin-A5 in Hypothyroid Patients before and following Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:277-81
92. Levey GS. Catecholamine Sensitivity, Thyroid Hormone and The Heart: A Reevaluation. *Am J Med* 1971;50:413-420.
93. Bilezikian JP , Loeb JN. The Influence of Hyperthyroid on Alfa and Beta Adrenergic Receptor Systems and Adrenergic Responsiveness. *Endocr Rev* 1983;4:378-396.
94. Walker JD , Crawford FA , Mukherjee R , Zile MR , Spinale FG. Direct Effects of Acute Administration 3,5,3’-triiodo-L-thyronin on Myocyte Function. *Ann Thorac Surg* 1994;58:851-856.
95. Ririe DG , Butterworth JF IV , Royster RL , MacGregor DA , Zaloga DP. Triiodotyamine Increases Contractility Independent of Beta-adrenergic Receptors of Stimulation of Cyclic-3’, 5’-adenosine monophosphate. *Anesthesiology* 1995;82:1004-1012.
96. Klein I. Thyroid Hormone and The Cardiovascular System. *Am J Med* 1990;88:631-637.

97. Haber RS , Loeb JN.Effect of 3,5,3'triiodothyronine Treatment on Potassium Efflux From Isolated Rat DialPHragm: Role of Increased Permeability in The hermogenic Response. *Endocrinology* 1983;3:1217-1223.
98. Dayan CM. Interpretation of thyroid function tests. *Lancet*. 2001 Feb 24;357(9256):619-24. Review.
99. Leslie J. De Groot, M.D., Georg Hennemann, M.D. *Thyroid Disease Manager*.2002
100. Atkins P , Cohen SB , ÌPhillips BJ. Drug Therapy for Hyperthyroidism in Pregnancy. *Drug Saf*. 2000;23:229-244.
101. Singer PA , Cooper DS , Levy EG , et al. Treatment Guidelines for Patients with Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *JAMA*. 1995;273:808-812.
102. Mehta V , Savino JA. Surgical Managment of the Patient with A Thyroid Disorder. *Clin Geriatr Med*. 1995;11:291-309.
103. Attia J , Margetts P , Guyatt G. Diagnosis of Thyroid Disease in Hospitalized Patients: A Systematic Review. *Arch Intern Med*. 1999;159:658-665.
104. Keller SD, Bayliss MS, Ware JE, Hsu MA, Damiano AM, Goss TF. "Comparison of Responses to SF-36 Health Serv Res 32, 1997.
105. Carr AJ, Thompson PW, Kirwan JR. "Quality of Life Measures", *Br J Rheumatol* 35, 1996.
106. P. Mannisto, J. Mattila and S. Kaakkola, Possible involvement of nigrostriatal dopamine system in the inhibition of thyrotropin secretion in the rat. *Eur J ÌPharmacol* 76 (1981), pp. 403–409.
107. M.L. Maayan, R.V. Sellitto and E.M. Volpert, Dopamine and L-dopa: inhibition of thyrotropin-stimulated thyroidal tiroksine release. *Endocrinology* 118 (1986), pp. 632–636.
108. T. Dugbartey, Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch Intern Med* 158 (1998), pp. 1413–1418. )
109. I.M. Jackson, The thyroid axis and depression. *Thyroid* 8 (1998), pp. 951–956).
110. Guerin V, Guyot C, Hartemann P. Dysthyroidism and Parkinson's disease *Ann Endocrinol (Paris)*. 1990;51(1):43-5.
111. Munhoz RP, Teive HA, Troiano AR, Hauck PR, Herdoiza Leiva MH, Graff H, Werneck LC. Parkinson's disease and thyroid dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004 Aug;10(6):381-3.
112. J.M. Garcia-Moreno and J. Chacon-Pena, Hypothyroidism and Parkinson's disease and the issue of diagnostic confusion. *Mov Disord* 18 (2003), pp. 1058–1059.

113. J.M. Garcia-Moreno and J. Chacon, Hypothyroidism concealed by Parkinson's disease. *Rev Neurol* 35 (2002), pp. 741–742.
114. T.M. Li, Hypothyroidism in elderly people. *Geriatr Nurs* 23 (2002), pp. 88–93.
115. R. Berger and R.E. Kelley, Thyroid function in Parkinson disease. *Neurology* 31 (1981), pp. 93–95.
116. Holowell J, Braverman LE, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population; NHANES III. 72 nd Annual Meeting of the American Thyroid Association, Palm Beach, FL, 1999, Abstract 213.
117. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G. 2000 The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 160: 526-534.
118. Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, et al. 1987 Thyroid failure in the elderly: microsomal antibodies discriminant for therapy. *JAMA* 258:209 – 213.
119. Johannessen AC, Boye A, Pakkenberg H. Thyroid function in patients with Parkinson's disease *Acta Neurol Scand.* 1987 May;75(5):364-365.
120. García-Moreno JM, Chacón J. Hypothyroidism concealed by Parkinson's disease. *Rev Neurol.* 2002 Oct 16-31;35(8):741-2.
121. T.D. Wingert and J.M. Hershman, Sinemet and thyroid function in Parkinson disease. *Neurology* 29 (1979), pp. 1073–1074.
122. K. Otake, Y. Oiso, T. Mitsuma, Y. Hirooka and K. Adachi, Hypothalamic dysfunction in Parkinson's disease patients. *Acta Med Hung* 50 (1994).
123. A. Sasaki, K. Hanew, S. Sato and K. Yoshinaga, Evidence for endogenous dopaminergic regulation of thyrotropin (TSH) secretion in man. *Tohoku J Exp Med* 139 (1983).
124. Torquil Watt, Mogens Groenvold, Åse Krogh Rasmussen, Steen Joop Bonnema, Laszlo Hegedüs, Jakob Bue Bjorner and Ulla Feldt-Rasmussen. Quality of life in patients with benign thyroid disorders. A review. *European Journal of Endocrinology* 2006, Vol 154, Issue 4, 501-510.
125. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R & Dayan CM. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of L-tiroksine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clinical Endocrinology* 2002 57 577–585.
126. Quality of life and parkinson's disease: Translation and validation of the US Parkinson's Disease Questionnaire (ÍPHQ-39).
127. Karlsen KH, Tandberg E, Arslan D, Larsen JP. Health related quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Nov;69(5):584-589.

128. Abraham P, Avenell A, Watson WA, Park CM, Bevan JS. Antithyroid Drug Regimen for Treating Graves' Hyperthyroidism (Cochrane Review), The Cochrane Library, issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2004.