

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PARKİNSON HASTALARINDA SERUM VİTAMİN B12
DÜZEYLERİNİN MOTOR VE NON-MOTOR BELİRTİLER İLE
İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. Nasuh AĞAOĞLU

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof.Dr. Serpil DEMİRCİ

ISPARTA - 2011

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PARKİNSON HASTALARINDA SERUM VİTAMİN B12
DÜZEYLERİNİN MOTOR VE NON-MOTOR BELİRTİLER İLE
İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. Nasuh AĞAOĞLU

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof.Dr. Serpil DEMİRCİ

ISPARTA - 2011

ÖNSÖZ

Asistanlık sürem boyunca ve tez çalışmam süresince bana yol gösteren ve destek olan tez danışmanım Prof.Dr. Serpil DEMİRCİ ile değerli hocalarım Prof.Dr. Süleyman KUTLUHAN, Doç.Dr. Hasan Rifat KOYUNCUOĞLU ve Yrd.Doç.Dr. Vedat Ali YÜREKLİ'ye,

Asistanlık dönemim boyunca dayanışma ve uyum içinde çalıştığım asistan arkadaşlarıma,

Klinik rotasyonlar ve tez dönemimdeki desteklerinden dolayı İç Hastalıkları, Psikiyatri ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Çalışma hayatımda her zaman yanımda olan eşim Rukiye AĞAOĞLU ve tez çalışmalarım sırasında değerli zamanından çaldığım kızım İREM SU AĞAOĞLU'na teşekkür ederim.

Dr. Nasuh AĞAOĞLU
Isparta - 2011

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Parkinson Hastalığı.....	2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Etiyopatogenez	2
2.1.3. Tanı ve Ayırıcı Tanı	3
2.1.3.1. Klinik Özellikler.....	5
2.1.3.2. Motor semptomlar	6
2.1.3.3. Non motor semptomlar.....	7
2.1.4. Tedavi.....	9
2.1.4.1. Medikal Tedaviler.....	9
2.1.4.2. Girişimsel Tedaviler.....	10
2.1.4.3. Rehabilitasyon.....	10
2.2.1. Folik Asit, Homosistein ve Vitamin B12.....	10
2.2.2. Parkinson Hastalığı ile Vitamin B12, Folik Asit ve Homosistein İlişkisi.	12
3. MATERYAL VE METOD.....	14
3.1. Klinik Değerlendirme Formu.....	15
3.2. Kullanılan Ölçekler.....	15
3.2.1. Hoehn Yahr Evrelemesi	15
3.2.2. Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği	16
3.2.3. Parkinson Hastalığı Anketi	16
3.2.4. Beck Depresyon Envanteri	17
3.2.5. Beck Anksiyete Ölçeği	17
3.3. Laboratuvar İncelemeleri	17

3.3.1. Vitamin B12, folik asit, homosistein.....	17
3.4. İstatistiksel Analiz.....	18
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA	27
ÖZET.....	32
SUMMARY.....	33
KAYNAKLAR.....	34
EKLER.....	39
Ek 1. Klinik Değerlendirme Formu.....	39
Ek 2. Hoehn Yahr Evrelemesi.....	42
Ek 3. Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS)	43
Ek 4. Parkinson Hastalığı Anketi (PDQ-39)	50
Ek 5. Beck Depresyon Envanteri.....	53
Ek 6. Beck Anksiyete Ölçeği.....	56

KISALTMALAR

- 2-MCA: 2-metilsitrik asit
5-MTHF: 5-metiltetrahidrofolat
3-OMD: 3-O-metildopa
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği
BDE: Beck Depresyon Envanteri
BPHDÖ: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği
COMT: Katakol-o-metiltransferaz
COMT-i: Katakol-o-metiltransferaz inhibitor
Çev. Ed: Çeviri editörü
D1: Dopamin 1
D2: Dopamin 2
Ed: Editör
FA: Folik asit
GPİ: Globus pallidus interna
HHD: Hareket Hastalıkları Derneği (Movement Disorder Society)
HYE: Hoehn Yahr Evrelemesi
İPH: İdyopatik Parkinson hastalığı
MMA: Metilmalonik asit
MMT: Mini Mental Test
MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin
MTHFR: metilentetrahidrofolat
SPSS: Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi
SN: Substantia nigra
STÇ: Subtalamik çekirdek
OKB: Obsesif-kompulsif bozukluk
PDQ-39: Parkinson Hastalığı Ölçeği-39
PH: Parkinson hastalığı
PHA-39: Parkinson Hastalığı Anketi-39
TSH: Triod stimulan hormon

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Parkinson sendromunun sınıflaması

Tablo 2: Parkinson hastalığının motor belirtilerine eşlik eden motor olmayan belirtileri

Tablo 3. Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçların gruplaması

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunda serum vitamin B12, homosistein ve folik asit düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 6. Parkinson hastalarının kullanmakta olduğu ilaçlar

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunda BDE ve BAÖ skorlarının karşılaştırılması

Tablo 8. Parkinson hastalarının motor semptomlarının serum vitamin B12, homosistein ve folik asit düzeyleriyle ilişkisi

Tablo 9. Parkinson hastalarının non-motor semptomlarının serum vitamin B12, homosistein ve folik asit düzeyleriyle ilişkisi

Tablo 10. Serum vitamin B12, homosistein ve folik asit düzeylerinin klinik değerlendirme ölçekleriyle ilişkisinin incelenmesi

Tablo 11. BDE ve BAÖ skorları ile HYE, BPHDÖ ve PDQ-39 total skorları arasındaki ilişkinin incelenmesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson Hastalığı (PH) motor ve non motor semptomlarla karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır (1). Günümüzde PH tanısı çeşitli klinik özelliklerin varlığına ya da yokluğuna ve klinisyenin gözlemlerine, tecrübelerine ve bireysel becerilerine dayanmaktadır. Hastalığın tanısındaki zorlukların bir nedeni tanıya yardımcı olabilecek herhangi bir klinik testin gösterilememesidir (2). Hastalığın klasik motor bulgularının yanında motor olmayan semptomlar da hastanın günlük yaşam aktivitelerini etkilemekte ve ciddi bir özürülük sebebi olmaktadır (1). Parkinson hastalığında tüm bulguların etiyopatogenezini tek bir mekanizma ile açıklamak mümkün değildir. Temel sorun substantia nigra (SN) dopaminerjik hücre kaybı olmakla birlikte genetik, hücresel ve metabolik sorunlar tanımlanmıştır (3).

Mevcut literatürde yetersizlik veya fazlalıkları ile kognitif fonksiyonları etkileyen vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri ile PH arasındaki ilişki araştırılmıştır. Vitamin B12 eksikliği levodopa tedavisi altındaki PH hastalarında hastalığın bulgularını ağırlaştırabilir (4). Parkinson hastalığında levodopa tedavisi kazanılmış bir hiperhomosisteinemi sebebi olarak kabul edilmektedir (5). Parkinson hastalığında önemli non-motor semptomlardan olan demans ile yüksek plazma homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren kanıtlar artmaktadır (6). Güncel çalışmalarda PH olan hastalarda artmış plazma homosistein düzeylerinin esas belirleyicisinin folik asit eksikliği olduğu öne sürülmüştür (7). Bütün bu verilere rağmen, mevcut literatürde vitamin B12, homosistein ve folik asit ile PH'nin motor ve non motor semptomları arasındaki ilişkisiyi değerlendiren çalışmalar sınırlıdır.

Bu çalışmanın amacı PH tanısı olan hastalarda serum vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeylerinin motor ve non motor semptomlarla ilişkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinson Hastalığı

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Parkinson hastalığı 1817 yılında İngiliz hekim James Parkinson tarafından "shaking palsy" (titrek felç) adı altında tanımlanmıştır (8). Parkinson hastalığı, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yüzbin kişide 300'e ulaşabilen tahmini prevalans oranı ile engelliliğe neden olan nörodejeneratif bir hastalıktır. Yıllık insidans oranının yüzbin kişide 16-19 arasında değiştiği düşünülmektedir. Parkinson hastalığı birincil olarak 50 yaşın üzerindeki insanları etkiler ve prevalans ve insidans oranları yaşla artar. Bu nedenle genel popülasyonda görülen yaşlanmanın PH tanısı almış insanların sayısında dramatik bir artışla sonuçlanması olasıdır (9). Ülkemizde PH ve diğer hareket bozukluklarının prevalansı ile ilgili veriler sınırlıdır. Türkiye'de 40 yaş ve üzeri popülasyondaki hareket bozukluklarının prevalansını araştıran bir çalışmada hareket bozukluğu saptanan hastalarda PH prevalans oranı %2,23 olarak bildirilmiştir (10). Sivas il merkezinde PH prevalansını araştıran bir çalışmada ise toplumda prevalans 0,0015 olarak bulunmuştur (11).

2.1.2. Etiyopatogenez

Parkinson hastalığı substantia nigra (SN) dopaminerjik hücre kaybı ile karakterizedir. Bu duruma ek olarak nörodejenerasyon, bazı ekstra-nigral yerleşimlerde de oluşur ve dopaminden farklı değişik nörotransmitter sistemlerini de içerir. Hücre ölümüne öncülük eden etiyopatogenik mekanizmalar oksidatif stres ve serbest radikal oluşumu, mitokondrial fonksiyon bozukluğu, glutamat reseptörü aracılı eksitotoksikite, inflamasyon, oligodentrositik etkileşimler ve nörotrofik faktörler, ubikuitin- proteozom sistem etkilenmesi, otofaji ve apoptozisi içerir (3).

Parkinson hastalığının sebebi bilinmez; genetik yatkınlık ve çevre toksinlerinin ortak etki ederek seçici olarak substantia nigra kompakta (SNK) hücrelerinde hasar geliştirebildiği multifaktoriyel bir hastalıktır. Parkinson

hastalığının fizyopatolojik belirleyici özelliği, Dopamin 1 (D1) reseptörleriyle ilişkili olan direkt yolun aktivitesinin azalması, Dopamin 2 (D2) reseptörleriyle ilişkili indirekt yolun aktivitesinin artması, dolayısıyla subtalamik çekirdek (STÇ) ve globus pallidus internada (GPİ) aktivite artmasıdır. Sonuçta PH'de talamokortikal projeksiyon nöronları baskılanarak presantral motor alanlar az uyarılır, klinik tabloda akinezi ve rijidite ortaya çıkar (12).

Birçok prevalans çalışmasında kafein ve sigara tüketimiyle PH gelişmesi ters orantılı ilişkilendirilmiştir. Deneysel modellerde sigara içmenin PH'den koruyucu etkisini gösteren kanıtlar elde edilmiştir (12).

2.1.3. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Parkinson hastalığı, parkinsonizmin patolojik olarak en yaygın tanı konan varyantıdır. Ancak klinik tanı kriterlerinin prediktif değeri büyük oranda klinisyenin gözlemlerine ve bireysel becerilerine bağlıdır (13).

Hastalığın tanısını doğrulayabilmek için kullanılacak biyoimleçler, görüntüleme yöntemleri ve diğer klinik testler sınırlı olduğu için PH'nin erken ve kesin tanısında zorluklar vardır. Günümüzde PH tanısı çeşitli klinik özelliklerin varlığına ya da yokluğuna ve klinisyenin tecrübelerine dayanmaktadır. Kesin tanı ancak otopsi sonrası konabilir. Bununla birlikte erken PH'nin belirti ve bulguları genel olarak esansiyel tremor ve Lewy cisim hastalığı yanısıra parkinsonizmin diğer formları olan multipl sistem atrofisi, ilaç aracılı parkinsonizm ve vasküler parkinsonizm gibi diğer hareket bozukluklarının bulgularına benzerdir (9).

Parkinsonizmin nöropatolojik tanısı, hastalığın genetik özelliklerinin heterojen olduğu ve Lewy cisimleriyle ilişkili olan ve olmayan hastalıkları da kapsadığı gözönünde bulundurularak, temel moleküler bulgulara dayanmaktadır. α -sinuklein immünohistokimyasındaki gelişmeler Lewy patolojisinin tanımlanabilirliğini artırmıştır (14).

Parkinson sendromunu etiyolojiye yönelik olarak dejeneratif ve semptomatik olarak iki ana gruba ayırmak mümkündür. Dejeneratif kökenli Parkinsonizm tablosu da İdyopatik Parkinson Hastalığı (İPH), Parkinson artı (Parkinson plus) sendromları ve parkinsonizmin eşlik edebildiği diğer dejeneratif hastalıklar olarak üçe ayrılabilir.

Bu hastalıklarda altta yatan patoloji dejeneratif hücre kaybıdır ve etiyolojik bir başka sebep saptanmaz. Parkinson artı sendromlarının bu isimle anılmasının sebebi bu gruptaki hastalıklarda bradikinezi-akinezi, rijidite, postüral instabilite ve istirahat tremoru bulgularına ilave bulgu ve belirtilerin saptanmasıdır. Bu ilave bulgular göz hareket bozukluklarından otonomik bulgulara, ataksiden demansa kadar değişen geniş bir yelpazede değişir. Pek çok dejeneratif kökenli hastalığa Parkinsonizm bulguları eşlik edebilir. Semptomatik Parkinson sendromunda ise altta yatan etiopatogenez bazal ganglionların doğrudan beyin hasarı yaratan veya ikincil olarak beyni etkileyen hastalıklar sonucu tutulmasıdır. Bu durumda Parkinsonizm bulguları altta yatan bir başka patolojinin semptomlarını oluştururlar ve çok çeşitli sebeplere bağlı olarak ortaya çıkabilirler (15). Parkinson sendromunun sınıflaması Tablo 1`de gösterilmiştir.

Tablo 1: Parkinson sendromunun sınıflaması

A- Dejeneratif

1- İdyopatik Parkinson hastalığı (İPH)

2- Parkinson artı sendromları

- Multisistem atrofisi
- Progresif supranükleer felç
- Kortikobazal dejenerasyon
- Lewy cisimcikli demans

3- Parkinsonizmin eşlik edebildiği diğer dejeneratif hastalıklar

- Spinocerebellar ataksi tip 2,3,17
- Huntington hastalığı
- Bilateral striapallidodentat kalsinozis (Fahr Hastalığı)
- Hemiparkinson-hemiatrofi sendromu
- Frontotemporal demans-parkinsonizm kompleksi
- Dentatorubropallidolüsyian atrofi
- Pallidal dejenerasyonlar
- Striatal nekrozla giden mitokondriyal hastalıklar
- Pantotenat kinaza eşlik eden nörodejenerasyon
- Nöroakantositoz

tablonun devamı

B- Semptomatik

- 1- Vasküler (küçük damar hastalığına bağlı subkortikal ensefalopati, multi-lakünler, bazal ganglia ve beyinsapının hemorajileri ve infarktları)
 - 2- Normal basınçlı hidrosefali
 - 3- Yer kaplayıcı lezyonlar
 - 4- İlaça bağlı (nöroleptikler, dopamin boşaltıcı ilaçlar, kalsiyum kanal blokerleri, antiemetikler, valproik asit, lityum)
 - 5- İntoksikasyonlar (karbon monoksit, manganez, potasyum permanganat, efedrin kötü kullanımı, cıva ve diğer ağır metaller, organik çözücüler, tiner, karbon disulfid, MPTP, siyanid)
 - 6- İnfeksiyonlar (ensefalitler, prion hastalığı, nörosifiliz, toksoplazmoz)
 - 7- Metabolik nedenler (hipoksi, hipoparatiroidizm, ekstrapontin miyelinozis, kronik karaciğer hastalığı, Wilson Hastalığı)
 - 8- Kafa travması, dementia pugilistica (boksörlerde)
 - 9- Demiyelinizan hastalıklar
 - 10- Psikojenik parkinsonizm
-

2.1.3.1. Klinik Özellikler

Parkinson hastalığı klasik olarak bradikinezi, rijidite, ve istirahat sırasındaki tremor özellikleri ile bilinir. Tüm özellikler, doğrudan yolda aktivitenin azalmasına ve eş zamanlı olarak subtalamik çekirdekte uyarıcı çıktının artmasına neden olan, nigrostriatal yolağın dejenerasyonu sonucu oluşan dopamin azalması ile ilişkilidir. Hastalarda gözlenen tüm PH belirtilerinin altında yatan patofizyolojik mekanizmayı açıklayabilecek tek bir açıklama yoktur (16).

Parkinson hastalığının klinik özelliklerinin temelini motor işlev bozuklukları oluşturmakla birlikte, motor semptomlarla birlikte, veya daha önce izlenen, non-motor semptomlar da ciddi klinik özürülük sebeplerindedir.

2.1.3.2. Motor semptomlar

Bradikinezi

Parkinson hastalığı olanlarda işlevsellikte bozulmaya neden olan en önemli sorun, yavaşlık olarak kendini gösteren bir istemli hareket bozukluğudur. Bradikinezi, devam eden hareketteki yavaşlığı ifade eder. Akinezi ise hareketin gerçekleştirilememesini ifade eder. Genel olarak, hareketin zamanının uzaması (bradikinezi), reaksiyon zamanının uzamasına (akinezi) göre klinikteki yavaşlık izlenimi ile daha fazla ilişki göstermektedir (16).

Rijidite

Rijidite bazal ganglia bozukluklarında, özellikle de PH`de görülen bir tonus artışı formudur. Tonus artışı, kasın ya da eklemün özelliklerinin, kasın altta yatan kasılma miktarının, gerilme reflekslerinin büyüklüğünün değişiminden kaynaklanabilir (16).

İstirahat tremoru

İstirahat tremoru, PH`deki ve nöroleptikler veya içlerinde proklorperazin ve metoklopramidin yer aldığı dopamin bloke edici ajanlar tarafından oluşturulan diğer Parkinson benzeri durumlardaki klasik tremordur. Bedenin tüm parçalarında görülebilir ve belirgin bir şekilde asimetrik olabilir. Fakat tipik olarak el bileğinin fleksiyon-ekstansiyon hareketi, ön kolun pronasyon ve supinasyonu ve baş parmağın diğer parmaklara doğru hareketinde görülür. Frekansı sıklıkla 4-5 Hz`dir. Parkinson hastalığı bazen tremorun önde gittiği form ve akinetik rijid form olarak iki tipe ayrılmaktadır ve tremorun önde gittiği form daha iyi bir prognoza sahiptir (16).

Levodopaya ilişkin motor komplikasyonlar

Tanıdan ve levodopa ile tedaviden sonra motor dalgalanmaların ve diskinezilerin prevalansı zamanla artar. Tedaviye başladıktan on yıl sonra, idiyopatik PH olan hastaların çoğu (%80-100) bu sorunu geliştirirler. Motor dalgalanmalar ve diskineziler hastaların çoğunda eş zamanlı olarak gelişir. Diskinetik hareketler (tremor hariç) kural olarak tedavi görmemiş PH`de bulunmaz. Diskineziler daha sık olarak motor dalgalanmalar geliştirmiş ve levodopa ile tedavi edilen hastalarda görülür (17).

2.1.3.3. Non motor semptomlar

Klinik, görüntüleme ve patoloji çalışmalarından çeşitli non-motor semptomların klasik motor özelliklerden yıllar -belki de onyıllar- öncesinde ortaya çıkabileceğini düşündüren veriler sağlanmıştır. Bu semptomların ortaya çıktığı dönemden hastalığın “premotor dönemi” olarak bahsedilebilir (18). Koku alma, tanıma ve ayırt etme bozukluğunu içeren olfaktör disfonksiyon motor semptomlardan yıllar önce oluşan PH`nin sık ve erken bir özelliğidir (19).

Parkinson hastalığının motor belirtilerine eşlik eden motor olmayan belirtileri Tablo 2`de özetlenmiştir (20).

Tablo 2: Parkinson hastalığının motor belirtilerine eşlik eden motor olmayan belirtileri

Duyusal belirtiler*
Olfaktör işlev bozukluğu
Duyu kaybı
Gerilme hissi
Parestezi
Yanma-üşüme
Ağrı-acı
Oral ağrı
Genital ağrı
Ekstremitte ağrısı
Akatizi

tablonun devamı

Anormal duyular (tanımlanamayan)

Otonom işlev bozukluğu*,**

- Ortostatik hipotansiyon**
- Bradikardi
- Aritmi
- Kabızlık*
- Fekal inkontinans
- İdrar yapma kusurları**
- Cinsel işlev bozuklukları**
- Terlemede artma
- Ciltte yağlanma artışı
- Sıcak veya soğuk intoleransı

Zihinsel işlev bozukluğu**

- Bilişsel işlev bozukluğu
- Demans
- Davranış bozukluğu

Uyku bozuklukları*

- Uyku bölünmesi
- Uykusuzluk
- Hızlı göz hareketleri uykusu davranış bozukluğu
- Huzursuz bacak sendromu
- Değişmiş uyku-uyanıklık döngüsü
- Gün içi aşırı uykululuk
- Uykuda periyodik uzuv hareketleri

Psikiyatrik bozukluklar*

- Duygu durum bozuklukları
- Depresyon
- Anksiyete (Obsesif-kompulsif bozukluk sık)
- Apati
- Kişilik değişikliği
- Korkaklık, kendine güvenememe, kararsızlık
- Kompleks davranış bozukluğu
- Dopamin disregülasyon sendromu
- Amaçsızca tekrarlanan uğraşlar
- Psikoz

Diğer

- Kilo kaybı
- Yorgunluk veya çabuk yorulma (%50)

*: Hastalığın erken evresinde veya motor belirtilerden önce görülür

** : Hastalığın ilerleyen evrelerinde görülür

2.1.4. Tedavi

2.1.4.1. Medikal Tedaviler

Bugün halen PH tedavisinde en etkili ve altın standart ilaç levodopadır. Bununla birlikte levodopanın hastanın yaşam kalitesini bozan motor komplikasyonlara zemin hazırladığı, zaman içerisinde etkinliğinin giderek azaldığı ve PH'nin aksiyel motor semptomları (postüral instabilite, fleksör postür, donma gibi) ve tremor üzerine etkisinin sınırlı olduğu bilinmektedir. Bugün için PH tedavisinde ideal bir ilacın varlığından söz etmek mümkün gözükmemektedir. Seçilecek ilk ilaç hastanın yaşı, belirtilerin tipi, ağırlığı ve fonksiyonel etkilenmenin derecesi göz önüne alınarak belirlenmektedir (21). Ülkemizde PH tedavisinde kullanılan ilaçların etken maddeleri ve etki mekanizmalarına göre gruplaması Tablo 3`te gösterilmiştir.

Tablo 3: PH tedavisinde kullanılan ilaçların gruplaması

ETKEN MADDE	TİCARİ İSİM	FARMASOTİK ŞEKİL
Levodopa İçeren ve İlişkili İlaçlar		
Levodopa+Benserazid	Madopar®	100+25 mg 200+50 mg tablet
Levodopa+Benserazid (yavaş salınım)	Madopar® HBS	100+25 mg kapsül
Levodopa+Karbidopa	Sinemet®	250+25 mg tablet
L-dopa+Karbidopa+Entakapon	Stalevo®	50+12,5+200 mg 100+25+200 mg 150+37.5+200 mg tablet
Entakapon	Comtan®	200 mg tablet
Dopamin Agonistleri		
Non-ergo Agonistler		
Apomorfın	Apo-go®	20 mg 50 mg ampul
Piribedil	Trivastal® retard	50 mg tablet
Pramipeksol	Pexola®	0.25 mg 1 mg tablet
Ropinirol	Requip®	0.25 mg 1 mg 2 mg 5 mg tablet
Ergo Türevi Agonistler		
Bromokriptin	Parlodel®	2.5 mg tablet
Kabergolin	Cabaser®	1 mg 2 mg tablet
Lisurid	Dopergin®	0.2 mg tablet
Pergolid	Permax®	-
MAO-B İnhibitörleri		
Rasajilin	Azilect®	1 mg tablet
Selejilin	Moverdin®	5 mg tablet
Amantadin		
Amantadin sülfat	PK-Merz®	100 mg tablet
Antikolinerjikler		
Biperiden	Akineton®	2 mg tablet

tablonun devamı

Bornaprin	Sormodren®	4 mg tablet
Periferik Dopamin Blokeri Domperidon	Motilium®	10 mg tablet

2.1.4.2. Girişimsel Tedaviler

Son yıllarda Parkinson hastalığının cerrahi tedavisi de tekrar popülerite kazanmıştır. Seçilen cerrahi hedefler ön plandaki semptomlara göre değişir ve talamus, globus pallidus internus ve subtalamik nukleusu içerir. Uygulanan teknik ise ya bu bölgelerin yüksek frekanslı ses dalgalarıyla yakılması ya da hedef bölgelere yerleştirilen derin elektrotlar vasıtasıyla uygulanan yüksek frekanslı elektrik uyarılarıyla (derin beyin stimülasyonu) bu bölgedeki, aktivitesi anormal olarak artmış hücrelerin aktivitelerini azaltmaya yöneliktir. Derin beyin stimülasyonu yöntemi için günümüzde en çok tercih edilen hedef subtalamik nukleustur (15).

2.1.4.3. Rehabilitasyon

Parkinson hastaları medikal ve cerrahi tedavi yanısıra uygulanan rehabilitasyon yaklaşımlarından sıklıkla fayda görmektedirler. Çalışmaların sonuçları eklem hareket açıklığı, dayanıklılık, denge ve yürüme üzerine odaklanan egzersiz programlarının PH olan hastalarda fayda sağladığını göstermektedir (22).

2.2.1. Folik Asit, Homosistein ve Vitamin B12

Folik asit santral sinir sisteminin gelişimi için esansiyel bir vitamindir. Konsepsiyon ve gebeliğin erken döneminde folik asit eksikliği konjenital nöral tüp defektine neden olabilir. Erişkin döneminde folik asit eksikliği karakteristik bir anemi formuna (megaloblastik) neden olur. Son yıllarda anemi oluşturmayacak düzeydeki folik asit eksikliklerinin homosistein aminoasidinin yüksek serum seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu düzeyde bir folat eksikliği diyetle yetersiz alım, yetersiz absorpsiyon ya da genetik varyasyonlara bağlı folik asitin metabolik

kullanımında yetersizlik nedeniyle oluşabilir. Vitamin B12 ile folik asitin birlikte eksikliği durumlarında uygulanan folik asit desteği anemiye düzeltir, fakat vitamin B12 eksikliğinden kaynaklanan nörolojik hasarın progresyonunu engellemez (23).

Homosistein, sülfür içeren esansiyel aminoasitlerden olan metioninin metabolizmasında meydana gelen bir ara üründür. Plazma homosistein düzeyi, popülasyonlar arasında farklılık göstermesine rağmen, normal plazma homosistein düzeyi 5-15mol/L olarak kabul edilmektedir. Homosistein düzeyi enzim defektleri gibi metabolizmadaki genetik bozukluklar, kronik hastalıklar, vitamin ve beslenme eksiklikleri, yaş ve cinsiyet gibi kişisel özellikler ve bazı ilaçlardan etkilenmektedir (24).

Homosistein konsantrasyonu yaşla birlikte devamlı olarak yükselir. Yüksek serum homosistein düzeyleri arteriyel hastalık, derin venöz tromboz, demans ve Alzheimer hastalığı ile ilişkilidir. Normal hücre içi homosisteinin yaklaşık %50'si iki remetilasyon yoluyla tekrar metil grubu alarak metionine çevrilir. Bu yollar; vitamin B12 bağımlı metionin sentetazın katalize ettiği bir reaksiyonda bir metil grubunun 5-metiltetrahidrofolat'tan (5-MTHF) homosisteine transferi ile betain veya trimetilglisindeki bir metil grubunun geri dönüşümsüz olarak homosisteine transfer edilmesidir (25).

B12 vitamini temel olarak hematopoetik ve nörolojik sistemler yanısıra kardiyovasküler, iskelet sistemi dahil insanlarda büyüme ve gelişme için hayati önemi olan bir vitamindir (26).

B12 vitamin eksikliğinin nörolojik etkileri arasında en iyi tanımlanan periferik nöropati ve subakut kombine dejenerasyondur. Yanısıra, multipl skleroz ve daha sıklıkla Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı başta olmak üzere birçok dejeneratif hastalık sürecinde, bir risk faktörü olarak rolü olduğu ifade edilmiştir (26,27).

Vitamin B12, folik asit ve homosistein ile ilgili bir derlemede yaşlı ve demanslı popülasyonda 750 mcg/gün folik asit desteğinin algı ve ruh hali üzerine faydalı etkisi gösterilememiştir. Aynı çalışmada folik asit ve vitamin B12 desteğinin birlikte kullanılmasının serum homosistein düzeylerini düşürdüğü vurgulanmıştır (23). Bununla birlikte yeni çalışmalarda serum homosistein düzeyleri yüksek olan

yaşlı populasyonda folik asitin bazı kognitif ölçümler üzerinde uzun dönem izlemde plaseboya göre daha anlamlı fayda sağladığı gösterilmiştir (28).

Prospektif, çok merkezli, çift kör kontrollü bir çalışmada normal serum vitamin düzeylerine sahip yaşlılarda bile günlük vitamin B12(1mg), folik asit (1mg) ve vitamin B6 (5mg) desteğinin serum metilmalonik asit (MMA), homosistein, 2-metilsitrik asit (2-MCA), ve sistasyonin konsantrasyonlarını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Bu durum yaşlılarda vitamin eksikliğinin yaygın olduğunun metabolik kanıtı olarak yorumlanmıştır (29).

2.2.2. Parkinson Hastalığı ile Vitamin B12, Folik Asit ve Homosistein İlişkisi

Levodopanın temel metabolizma yollarından birisi catechol-O-methyltransferase (COMT) tarafından 3-O-methyldopaya (3-OMD) O-metilasyonudur. Plazma homosistein düzeyleri, yüksek 3-OMD konsantrasyonuna sahip hastalarda yüksek olarak bulunmuştur (30). Levodopa metabolizmasında homosistein üretildiğinden PH olan hastalarda artmış homosistein düzeylerine sıklıkla rastlanır. Artmış plazma homosistein düzeyleri artmış vasküler ve dejeneratif demans olasılığı ile ilişkilidir. Hiperhomosisteinemi ve PH olan hastalar homosistein düzeyi normal olan hastalarla karşılaştırıldığında daha depresif olmaya ve nöropsikometrik testlerde daha başarısız olmaya eğilimlidirler (31). Parkinson hastalığında önemli non-motor semptomlardan olan demans ile yüksek plazma homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren kanıtlar artmaktadır (6). Levodopa tedavisinin kazanılmış bir hiperhomosisteinemi sebebi olarak kabul edildiği çalışmalarda farklı PH ilaçları karşılaştırılmış, levodopa uygulamasının homosistein düzeylerini anlamlı olarak arttırdığı ve tedaviye katekol-O-metiltransferaz-inhibitor (COMT-i) eklenmesinin homosistein düzeylerini etkili olarak düşürdüğü gösterilmiştir (5). Parkinson hastalığı olan hastalarda plazma homosistein düzeyini arttırdığı bilinen bir diğer etken de metilentetrahidrofolat (MTHFR) C677T genotipidir. Levodopa kullanan ve kullanmayan hastalarda MTHFR-C677T genotipinin etkisini inceleyen bir çalışmada bu genotipin PH olan hastalarda hiperhomosisteinemi oluşumu için anlamlı bir etken olduğu ve bu etkinin levodopa kullanan hastalarda daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Yüksek homosistein düzeyi gösterilen hastalarda hastalığın seyrini değerlendiren bir

çalışmada erken PH olan hastalarda hiperhomosisteineminin 2 sene içinde anlamlı olarak daha kötü progresyonu göstermediği, yüksek mortalite olasılığının arttığı, fakat ölüm sayısının düşük olduğu vurgulanmıştır (32).

Levodopa kullanan PH olan hastalarda folik asit konsantrasyonunun da anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda hiperhomosisteinemi olan bu hastalarda tedavi ile homosistein düzeylerinde oluşan düşüklük folat seviyelerinden çok tedaviye COMT-i eklenmesiyle ilişkili bulunmuştur (33). Buna karşın güncel çalışmalarda PH olan hastalarda artmış plazma homosistein düzeylerinin esas belirleyicisinin folik asit eksikliği olduğu öne sürülmüştür (7). Parkinson hastalığı olan ve levodopa tedavisi alan hastalarda düşük folik asit seviyelerinin depresyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir (34). Benzer olarak PH olan ve levodopa tedavisi alan hastalarda düşük serum vitamin B12 seviyelerinin kognitif yetersizlikle ilişkili olduğu ve vitamin takviyelerinin öneminin dikkate değer olduğu bildirilmiştir (34). Bununla birlikte literatürde folik asit ve B vitaminlerinin (B6, B12) yüksek düzeyde alınmasının PH riskini azalttığı hipotezini desteklemeyen veriler de mevcuttur (35).

Yaşlanma ile serum vitamin B12 düzeyleri arasında negatif, homosistein düzeyleri arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Yaşlılarda serum vitamin B12 düzeyleri ile homosistein düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki mevcuttur (36). Vitamin B12 eksikliği levodopa tedavisi altındaki PH hastalarında substantia nigra S-adenosylmethionine sentezini etkileyerek hastalığın bulgularını ağırlaştırabilir (4). Parkinson hastalığında artmış homosistein düzeyleri dopaminerjik hücre ölümünü hızlandırabilir (37,38). Parkinson hastalarında vitamin B12 düzeylerinin düşüklüğü ile nörotoksinite ve oksidatif stres ilişkisini bildiren bir derlemede, diyetle yüksek miktarda folik asit, vitamin B12 ve B6 alınmasının plazma homosistein düzeyini düşürerek PH oluşum riskini azaltabileceği bildirilmiştir (37). Bu çalışmanın bulgularıyla çelişkili olarak Japonya'da yapılan bir vaka kontrol çalışmasında diyetle vitamin B6 alınmasının düşük olmasının folik asit ve vitamin B12 alımından bağımsız olarak artmış PH riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (38). Bütün bu veriler ışığında normal yaşlanma sürecinde bile yetersizlik veya fazlalıkları ile kognitif fonksiyonları etkileyen vitamin B12, folik asit ve homosisteinin PH ile ilişkisini araştıran çalışmalar devam etmektedir (39).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğine Mayıs 2010 ile Nisan 2011 tarihleri arasında başvuran ve PH nedeni ile poliklinik takibi olan hastalar dahil edildi. Parkinson hastalığı tanısı almış, semptomların başlangıcı önceki 7 yıl içinde olan, 35-90 yaş arası, kayıtları ve takipleri tam olan, çalışmaya katılmaya gönüllü ve testleri cevaplama yeteneğine sahip olan kadın veya erkek hastaların verileri kullanıldı. Son 1 yıl içinde PH tanısı almış, vitamin desteği kullanan, antidepresan tedavi kullanan, öyküde önceden tanı almış mide parietal hücrelerine karşı otoantikörleri olan, aydınlatılmış onam sağlanamayacak düzeyde demansı olan, PH'den bağımsız olarak eşlik eden, kognitif ve motor fonksiyonları bozan psikiyatrik ve nörolojik hastalığı olan, kayıtları ve takipleri tam olmayan, çalışmaya katılmaya gönüllü olmayan, testleri cevaplama yeteneğine sahip olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri klinik değerlendirme formuna kaydedildi. Hastalığın evresinin değerlendirilmesi için Hoehn Yahr Evrelemesi (HYE) kullanıldı. Mental durum, davranış, ruhsal durum, günlük yaşam aktiviteleri, rijidite, tremor, bradikinezi gibi semptomların şiddetini, tedavi komplikasyonlarını ve klinik dalgalanmaları belirlemek için Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ) kullanıldı. Hastaların hastalıkla ilişkili yaşam kaliteleri Parkinson Hastalığı Anketi (PHA-39) ile değerlendirildi. Çalışmada, hastaların duyu durumlarının belirlenmesi amacıyla Beck Depresyon Envanteri (BDE), anksiyete belirtilerinin sıklığını ölçmek amacıyla Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) kullanıldı.

Çalışmaya katılan hastaların açlık kan örneklerinden serum vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri değerlendirildi. Elde edilen laboratuvar sonuçlarının klinik değerlendirme formuna kaydedilen motor ve motor olmayan semptomlar ve klinik ölçeklerden elde edilen skorlarla ilişkisi araştırıldı.

Araştırmanın primer sonlanım noktası PH olan hastalarda serum vitamin B12 düzeylerinin belirlenmesi amacıyla planlanan hasta sayısının tamamlanmasıdır. Bu çalışma tek merkezli kesitsel bir araştırmadır.

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Etik Kurulu'nun 04.06.2010 tarihli toplantısı ve 5 sayılı yazısı ile alınan onayını takiben yürütüldü.

3.1. Klinik Değerlendirme Formu

Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyodemografik özelliklerinin, motor ve non-motor semptomlarının, eşlik eden klinik özellikler ve muayene bulgularının, klinik değerlendirme ölçek skorlarıyla, laboratuvar değerlendirmeleri sonuçlarının kaydedildiği bir klinik değerlendirme formu hazırlandı (EK 1).

3.2. Kullanılan Ölçekler

3.2.1. Hoehn Yahr Evrelemesi

Hoehn Yahr Evrelemesi PH`nin değerlendirmesinde kullanılan evreleme yöntemlerinden muhtemelen en yaygın olarak bilinenidir (EK 2). Dr.Hoehn ve Dr. Yahr tarafından 1967 yılında tanımlanmıştır (40). Progresyonun derecesini yansıtmak ve motor yetersizlik ile özürüllüğün özelliklerini birleştirmek amacıyla geliştirilmiş PH`nin motor belirtileri ile ilgili 0-5 arasında sınıflanmış basit bir evrelemedir. Evrelemenin doğrusal olmaması ve Evre 2`deki bazı hastaların (belirgin bradikinezisi olan fakat çekme testinde iyi stabilite gösteren), Evre 3`deki bazı hastalardan (çekme testinde düşen fakat ılımlı bradikinezisi ve rijiditesi olan) daha fazla özürüllüğe sahip olması nedeniyle ölçek 2 yarım puan içerecek şekilde uyarlanmıştır. Bu modifikasyonun klinik değerlendirmesi yapılmamıştır. Hareket Hastalıkları Derneği`nin (HHD, Movement Disorder Society) HYE ile ilgili önerilerinde hasta gruplarının demografik sunumunda orjinal HYE değerlendirmesinin kullanılması gerektiği, HYE grup tanımlamaları için kullanıldığında median ve sınırların belirtilmesi gerektiği, araştırmaları hazırlarken HYE`nin dahil etme veya dışlama kriteri olarak kullanışlı olduğu, ölçeğin basitliğini kaybetmemesi için klinisyenin "gördüğünü puanlaması", ve yaygın kullanımına rağmen modifiye HYE`nin klinik geçerliliğinin değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (41).

3.2.2. Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği

PH'nin değerlendirilmesi ve izleminde kullanılan ölçeklerden en yaygın kabul görenlerinden birisi de Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği'dir (BPHDÖ, Unified Parkinson's Disease Rating Scale- UPDRS)(EK 3). Ölçeğin bazı sınırlılıklarından dolayı yeni BPHDÖ geçerlilik çalışmaları yapılmaktadır. Mevcut BPHDÖ 4 alt ölçeği ve 42 maddeyi kapsar. Her bir madde 0-4 arasında değerlendirilir. Yüksek skorlar semptom ya da bulgunun olabilecek en şiddetli düzeyinde olduğunu gösterir. Alt ölçek 1 düşünce, davranış ve ruhsal durumu, alt ölçek 2 günlük yaşam aktivitelerini, alt ölçek 3 klinik motor bulguların derecelendirmesini ve alt ölçek 4 tedavinin komplikasyonlarını kapsar. Alt ölçek 1,2 ve 4 için gerekli veriler hasta ve bakıcısından alınabilirken alt ölçek 3 için gerekli bilgiler muayeneye dayalıdır. Toplam BPHDÖ skoru ve BPHDÖ alt skorları eşit aralıklı skorlar değildir. Yani 4 skoru 2 skordan büyüktür, ancak hastalığın derecesinin 2 katı ciddiyette olduğunu göstermesi gerekmez. Veriler istatistiksel analiz için kullanılırken bu durum dikkate alınmalıdır (42). BPHDÖ Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği Akbostancı ve ark. tarafından yapılmıştır (43).

3.2.3. Parkinson Hastalığı Anketi

Parkinson Hastalığı Anketi-39 (PHA-39, Parkinson's Disease Questionnaire-39, PDQ-39), PH'ye ait sık kullanılan yaşam kalitesi ölçeklerinden biridir (EK 4). Sekiz bölüm ve her bölümün 0-100 arasında skorlaması ile değerlendirilir. Mobilite 10 soru, günlük yaşam aktiviteleri 6 soru, emosyonel durum 6 soru, toplumsal damga (stigma) 4 soru, sosyal destek 3 soru, algılama 4 soru, iletişim becerileri 3 soru ve beden konforsuzluğu 3 soru ile değerlendirilir (44). Anketin kendi içinde tutarlılığı ve benzer özellikte olan ve hasta tarafından doldurulan ölçeklerle kesitsel geçerliliği yeterlidir. PDQ-39'un klinik araştırmalarda kullanımı ile ilgili bazı sınırlılıklar mevcuttur. Sık kullanılan diğer bir yaşam kalitesi ölçeği olan Parkinson Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği (PHYLÖ, Parkinson's Disease Quality-of-Life Questionnaire-PDQL) ile karşılaştırıldığında hayal kırıklığı, vücut imajı, uyku ve dinlenme ve cinsel fonksiyon gibi konuların değerlendirilmesinde yetersizdir (45).

3.2.4. Beck Depresyon Envanteri

Beck depresyon Envanteri depresyonda görülen duygusal, bedensel, bilişsel ve motivasyonel belirtileri ölçen ve sık kullanılan bir envanterdir (Ek 5). Beck ve ark. (46) tarafından 1961'de geliştirilen bu ölçeğin, ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, 1989'da Nesrin Hisli tarafından yapılmıştır (47). Yirmibir soru likert tipi skala ile değerlendirilir. Elde edilen skorların toplamı BDE skorunu verir. Toplam skor 0-63 arasında değişir. Yüksek skorlar yüksek anksiyete düzeyini gösterir. 0-13 puan arası depresyon yok, 14-24 puan arası orta derecede depresif yakınmalar, 25 puanın üzeri ise yoğun depresif yakınmalar olarak değerlendirilir.

3.2.5. Beck Anksiyete Ölçeği

Beck Anksiyete Ölçeği anksiyetede görülen belirtileri ölçen ve sık kullanılan bir envanterdir (Ek 6). Beck ve ark. (48) tarafından 1988'de geliştirilen bu ölçeğin, ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, 1998'de Ulusoy ve ark. (49) tarafından yapılmıştır. Yirmibir soru likert tipi skala ile değerlendirilir. Elde edilen skorların toplamı BAÖ skorunu verir. Toplam skor 0-63 arasında değişir. Yüksek skorlar yüksek anksiyete düzeyini gösterir.

3.3. Laboratuvar İncelemeleri

3.3.1. Vitamin B12, folik asit, homosistein

Serum vitamin B12 düzeyleri taze kan örneklerinden radioimmünoassay yöntemi kullanılarak tespit edildi. Sonuçlar 'pg/mL' birimi ile verildi. Serum folik asit düzeyleri taze kan örneklerinden radioimmünoassay yöntemi kullanılarak tespit edildi. Sonuçlar 'ng/mL' birimi ile verildi. Hastalardan 12 saatlik açlık sonrası EDTA'lı tüplere 2 cc miktarında kan örneği alındı. Kan örnekleri santrifüje edilerek serumları ayrıldı. İşlem sonrası homosistein düzeyleri ölçüldü. Plazma homosistein düzeyleri HLPC (High- performance Liquid Chromatographic) metodu kullanılarak

ölçüldü. HLPC için Recepte GmbH plazma homosistein kiti kullanıldı. Sonuçlar ‘ $\mu\text{mol/L}$ ’ birimi ile verildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri Windows için Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi 15.0 [Statistical Package for Social Sciences (SPSS)] programı kullanılarak yapıldı. Cinsiyet karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arasında yaş, BDE skoru, BAÖ skoru, serum vitamin B12, homosistein, folik asit düzeyleri karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon analizinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde p değerinin 0,05’ten küçük olması anlamlı olarak kabul edildi. Sonuçlar ortalama \pm SD olarak belirtildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, 14`ü (%45.2) kadın, 17`si (%54.8) erkek toplam 31 Parkinson hastası ve 13`ü kadın, 17`si erkek toplam 30 sağlıklı birey alındı. Yaş ve cinsiyet açısından PH ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4). Yine, diğer sosyodemografik veriler açısından da PH grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Parkinson Hastalığı (n=31)	Kontrol (n=30)	p
Yaş (yıl)	67.77 ± 8,98	66.36 ± 11.78	0.879
Cinsiyet (kadın/erkek)	14/17	13/17	0.370
Eğitim düzeyi			0.561
Eğitimsiz	3	2	
İlköğretim	23	24	
Lise	2	2	
Yükseköğretim	3	2	
Medeni durum (evli/bekar/dul)	28 / 0 / 3	27 / 0 / 3	0.967
Yerleşim (şehir/kırsal)	19 / 12	17 / 13	0.166

Çalışmaya dahil edilen Parkinson hastalarının serum vitamin B12 düzeyi 311.94±135.86 (120-698) pg/mL, serum homosistein düzeyi 16.21±7.56 (5,92-30,90) µmol/L, serum folik asit düzeyi 6.70±2.96 (3.14-14.70) ng/mL idi. Kontrol grubunda serum vitamin B12 düzeyi 592.18±372.20 (132-1411) pg/mL, serum homosistein düzeyi 12.12±4.88 (5.92-25.90) µmol/L, serum folik asit düzeyi 10.35±4.52 (3.98-20) ng/mL idi. Yirmi bir hastada homosistein düzeyi laboratuvar referans değerlerinin üzerindeydi. Homosistein düzeyi yüksekliğine 4 hastada vitamin B12 düşüklüğü, 1 hastada da folik asit düşüklüğü eşlik ediyordu. Sadece 2 hastada homosistein yüksekliği olmaksızın vitamin B12 düşüklüğü izlendi. Parkinson hastalarında ortalama serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleri kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. Bu bulgularla uyumlu bir şekilde ortalama plazma

homosistein düzeyi PH grubunda kontrollerdekinden daha yüksekti; ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı fark yaratacak düzeyde değildi (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunda serum vitamin B12, homosistein ve folik asit düzeylerinin karşılaştırılması

	Parkinson (n=31)	Kontrol (n=30)	p
Vitamin B12 (pg/mL)	311.94±135.86	592.18±372.20	0.002
Folik asit (ng/mL)	6.70±2.96	10.35±4.52	0.001
Homosistein (µmol/L)	16.21±7.56	12.12±4.88	0.062

Parkinson hastalarının kullanmakta olduğu ilaçlar değerlendirildiğinde 16 hasta (%52) Levodopa + BenserazidHCL, 10 hasta (%32) Levodopa + Karbidopa + Entakapon, 3 hasta da (%10) her iki tedaviyi birlikte kullanıyordu. Hastaların 6'sı (%20) Pramipeksol Dihidroklörür Monohidrat'ı tek tedavi olarak, 9'u (%30) diğer tedavilerle birlikte (Levodopa, Levodopa + Karbidopa + Entakapon veya Piribedil) kullanıyordu. Levodopa kullanan hastalar ile levodopa kullanmayan hastaların serum vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Levodopa + BenserazidHCL kullanan hastaların ortalama ilaç dozu 321.8±111.4mg, Levodopa + Karbidopa + Entakapon kullanan hastaların ortalama levodopa dozu 250.0±111.8 idi. Sadece levodopa veya sadece Levodopa + Karbidopa + Entakapon kullanan hastalarda ortalama serum vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri ile ilaç dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Parkinson hastalığı grubundaki hastaların kullandığı ilaçlar Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Parkinson hastalarının kullanmakta olduğu ilaçlar

	Hasta sayısı
Levodopa+ Benserazid HCL	16 (%52)
Levodopa + Karbidopa+ Entakapon	10 (%32)
Sadece Pramipeksol Dihidroklörür Monohidrat	7 (%23)
Diğer tedavilerle Pramipeksol Dihidroklörür Monohidrat	10 (%32)
Pribedil	5 (%16)
Ropinirol	4 (%13)
Trimetazidin	1 (%3)
Ketiapin	1 (%3)
Biperiden HCl	1 (%3)
Gabapentin	1 (%3)

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PH grubunda depresyon ve anksiyete puanları anlamlı derecede daha yüksekti (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunda BDE ve BAÖ skorlarının karşılaştırılması

	Parkinson (n=31)	Kontrol (n=30)	p
BDE (ortalama skor)	27.22±15.53	18.23±6.69	0.028
BAÖ (ortalama skor)	32.06±10.25	15.73±6.01	<0.001

Parkinson hastalarında ortalama hastalık süresi 6.51±4.31 yıl idi. Hastalık süresi ile serum vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri arasında anlamlı korelasyon izlenmedi.

Parkinson hastalarının motor ve non-motor semptomlarının serum vitamin B12, homosistein ve folik asit düzeyleriyle ilişkisi değerlendirilirken psikoz hiçbir hastada izlenmediği için istatistiksel analize alınmadı. Hastalığın motor belirtilerinden rijidite ile vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri arasında anlamlı bir bağlantı saptanmadı.

Serum vitamin B12 düzeyinin tremor, olfaktor işlev bozukluğu, oral ağrı, ekstremitte ağrısı ve davranış bozukluğu ile çok zayıf; bradikinezi, ortostatik hipotansiyon, idrar kusurları, apati ve kararsızlık ile zayıf; postural instabilite, ağrı ve acı ile orta düzeyde negatif yönde anlamlı korelasyonu tespit edildi.

Serum homosistein düzeyi'nin diskinezi, bradikardi, aritmi, depresyon, kilo kaybı ve yorgunluk ile çok zayıf; idrar kusurları, bilişsel bozukluk, davranış bozuklukları, REM uykusu davranış bozuklukları, uykululuk ve apati ile zayıf düzeyde pozitif yönde anlamlı korelasyonu tespit edildi.

Serum folik asit düzeylerinin motor dalgalanmalar, anksiyete ve amaçsız tekrarlanan uğraşlarla pozitif yönde çok zayıf korelasyonu tespit edildi. Serum folik asit düzeylerinin tremor ve uykusuzluk ile zayıf; uykuda bölünme ve değişmiş uyku-uyanıklık döngüsü ile orta düzeyde negatif yönde korelasyonu tespit edildi. Parkinson hastalarının motor semptomlarının serum vitamin B12, homosistein ve folik asit düzeyleriyle ilişkisi Tablo 8`de; non-motor semptomlarının serum vitamin B12, homosistein ve folik asit düzeyleriyle ilişkisi Tablo 9`da özetlenmiştir.

Tablo 8. Parkinson hastalarının motor semptomlarının serum vitamin B12, homosistein ve folik asit düzeyleriyle ilişkisi

	Vitamin B12	Homosistein	Folik asit
Tremor	p=0.020 r= -0.297	p=0.121 r=0.264	p=0.002 r= -0.387
Rijidite	p=0.730 r= -0.065	p=0.549 r=0.112	p=0.173 r=0.251
Bradikinezi	p=0.017 r= -0.426	p=0.145 r=0.268	p=0.776 r=0.056
Postural instabilite	p=0.003 r= -0.515	p=0.230 r=0.222	p=0.172 r= -0.252
Motor dalgalanma	p=0.572 r= -0.105	p=0.568 r= -0.107	p=0.024 r=0.406
Diskinezi	p=0.093 r= -0.307	p=0.029 r=0.391	p=0.415 r= -0.152

Tablo 9. Parkinson hastalarının non-motor semptomlarının serum vitamin B12, homosistein ve folik asit düzeyleriyle ilişkisi

	Vitamin B12	Homosistein	Folik asit
Olfaktör işlev bozukluğu	p=0.024 r= -0.404	p=0.688 r=0.075	p=0.241 r=0.217
Duyu kaybı	p=0.444 r= -0.143	p=0.480 r=0.132	p=0.607 r=0.080
Gerilme hissi	p=0.429 r=0.149	p=0.898 r=0.024	p=0.124 r=0.283
Parestezi	p=0.858 r= -0.034	p=0.801 r= -0.047	p=0.446 r=0.142
Yanma, üşüme	p=0.095 r= -0.305	p=0.156 r=0.261	p=0.837 r= -0.039
Ağrı, acı	p=<0.001 r= -0.600	p=0.573 r=0.105	p=0.493 r=0.128
Oral ağrı	p=0.032 r= -0.387	p=0.051 r=0.353	p=0.833 r= -0.040
Genital ağrı	p=0.782 r= -0.052	p=0.589 r= -0.101	p=0.975 r=0.006
Ekstremitte ağrısı	p=0.039 r= -0.373	p=0.577 r= -0.104	p=0.091 r=0.309
Akatizi	p=0.435 r= -0.145	p=0.133 r=0.276	p=0.944 r=0.013
Anormal duyu	p=0.214 r= -0.230	p=0.560 r= -0.109	p=0.999 r=0.001
Ortostatik hipotansiyon	p=0.007 r= -0.472	p=0.192 r=0.241	p=0.413 r=0.152

tablonun devamı

	Vitamin B12	Homosistein	Folik asit
Bradikardi	p=0.163 r= -0.257	p=0.035 r= 0.379	p=0.699 r= -0.072
Aritmi	p=0.053 r= -0.351	p=0.031 r= 0.388	p=0.754 r= -0.059
Kabızlık	p=0.500 r= -0.126	p=0.980 r= -0.005	p=0.995 r= -0.001
Fekal inkontinans	p=0.804 r= -0.046	p=0.053 r=0.351	p=0.829 r= -0.040
İdrar kusurları	p=0.016 r= -0.431	p=0.007 r= 0.475	p=0.098 r= -0.302
Cinsel işlev bozukluğu	p=0.354 r= -0.171	p=0.582 r=0.148	p=0.473 r=0.069
Terleme	p=0.238 r= -0.218	p=0.501 r=0.125	p=0.843 r=0.037
Ciltte yağlanma	p=0.511 r= -0.123	p=0.243 r=0.216	p=0.424 r= -0.149
Sıcak, soğuk intoleransı	p=0.118 r= -0.287	p=0.883 r= -0.028	p=0.081 r=0.318
Bilişsel bozukluk	p=0.374 r= -0.166	p=0.006 r= 0.481	p=0.862 r=0.033
Davranış bozukluğu	p=0.045 r= -0.362	p=0.004 r= 0.501	p=0.694 r= -0.074
Uykuda bölünme	p=0.561 r= -0.109	p=0.170 r=0.253	p=0.002 r= -0.535
Uykusuzluk	p=0.976 r=0.006	p=0.140 r=0.271	p=0.019 r= -0.419
REM uykusu davranış bozukluğu	p=0.358 r= -0.171	p=0.006 r= 0.486	p=0.805 r= -0.046
Huzursuz bacak sendromu	p=0.282 r= -0.199	p=0.063 r=0.336	p=0.140 r=0.271
Değişmiş uyku uyanıklık döngüsü	p=0.584 r= -0.102	p=0.136 r=0.274	p<0.001 r= -0.628
Uykululuk	p=0.171 r= -0.252	p=0.004 r= 0.498	p=0.448 r= -0.142
Uykuda periyodik uzuv hareketi	p=0.175 r= -0.250	p=0.104 r=0.297	p=0.727 r=0.065
Duygu durum bozuklukları	p=0.162 r= -0.257	p=0.189 r=0.242	p=0.994 r=0.001
Depresyon	p=0.931 r=0.016	p=0.049 r= 0.356	p=0.234 r= -0.220
Anksiyete	p=0.495 r= -0.127	p=0.448 r= -0.141	p=0.029 r= 0.392
Apati	p=0.021 r= -0.412	p=0.005 r= 0.492	p=0.260 r= -0.209

tablonun devamı

	Vitamin B12	Homosistein	Folik asit
Kişilik değişikliği	p=0.122 r= -0.283	p=0.062 r=0.339	p=0.571 r=0.106
Kararsızlık	p=0.018 r= -0.423	p=0.128 r=0.279	p=0.930 r= -0.023
Kompleks davranış bozukluğu	p=0.069 r= -0.331	p=0.125 r=0.281	p=0.397 r=0.158
Dopamin disregülasyon sendromu	p=0.193 r= -0.240	p=0.137 r=0.273	p=0.596 r= -0.099
Amaçsızca tekrarlanan uğraşlar	p=0.098 r= -0.303	p=0.085 r=0.314	p=0.041 r= 0.369
Kilo kaybı	p=0.074 r= -0.326	p=0.036 r=0.378	p=0.865 r=0.032
Yorgunluk	p=0.124 r= -0.282	p=0.039 r= 0.372	p=0.057 r=0.345

Serum vitamin B12, homosistein ve folik asit düzeylerinin klinik değerlendirme ölçekleriyle ilişkisi incelendiğinde serum vitamin B12 düzeylerinin HYE, BPHDÖ toplam skoru, PDQ-39 toplam skoru ve BDE ile zayıf; BAÖ ile orta düzeyde negatif yönde korelasyonu izlenirken serum folik asit düzeylerinin klinik değerlendirme ölçekleriyle ilişkisi tespit edilemedi. Serum vitamin B12, homosistein ve folik asit düzeylerinin klinik değerlendirme ölçekleriyle ilişkisinin incelenmesi Tablo 10`da özetlenmiştir.

Tablo 10. Serum vitamin B12, homosistein ve folik asit düzeylerinin klinik değerlendirme ölçekleriyle ilişkisinin incelenmesi

	Vitamin B12	Homosistein	Folik asit
Hoehn Yahr Evrelemesi	p=0.016 r= -0.430	p=0.120 r=0.285	p=0.734 r=0.063
BPHDÖ skoru	p=0.019 r= -0.420	p=0.012 r= 0.446	p=0.749 r=0.060
PDQ-39 skoru	p=0.004 r= -0.504	p=0.018 r= 0.442	p=0.757 r=0.058
Beck Depresyon Ölçeği skoru	p=0.017 r= -0.427	p=0.073 r=0.326	p=0.913 r= -0.021
Beck Anksiyete Ölçeği skoru	p=0.002 r= -0.532	p=0.082 r=0.317	p=0.671 r=0.080

Çalışmaya dahil edilen hastaların HYE, BPHDÖ ve PDQ-39 total skorları ile BDE ve BAÖ skorları arasında anlamlı ilişki vardı. Hastaların depresyon ve anksiyete skorlarının klinik değerlendirme ölçekleri ile ilişkisi Tablo 11`de özetlenmiştir.

Tablo 11. BDE ve BAÖ skorları ile HYE, BPHDÖ ve PDQ-39 total skorları arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Beck Depresyon Ölçeği skoru	Beck Anksiyete Ölçeği skoru
Hoehn Yahr Evrelemesi	p=<0.001 r= 0.842	p=<0.001 r= 0.827
BPHDÖ skoru	p=<0.001 r= 0.907	p=<0.001 r= 0.861
PDQ-39 skoru	p=<0.001 r= 0.876	p=<0.001 r= 0.881

Sonuç olarak Parkinson hastaları ile kontrol grubunun arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. Parkinson hastalarının serum vitamin B12, homosistein ve folik asit düzeyleri kontrol grubundan daha düşüktür. Bu fark vitamin B12 ve folik asit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlıdır. Parkinson hastalarının depresyon ve anksiyete skorları kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksektir. Serum vitamin B12 düzeyi düşüklüğünün olfaktor işlev bozukluğu, oral ağrı, ekstremitte ağrısı ve davranış bozukluğu ile çok zayıf; bradikinezi, ortostatik hipotansiyon, idrar kusurları, apati ve kararsızlık ile zayıf; postural instabilite, ağrı ve acı ile orta düzeyde ilişkisi vardır. Serum homosistein düzeyi yüksekliğinin diskinezi, bradikardi, aritmi, depresyon, kilo kaybı ve yorgunluk ile çok zayıf; idrar kusurları, bilişsel bozukluk, demans, davranış bozuklukları, REM uykusu davranış bozuklukları, uykululuk ve apati ile zayıf düzeyde ilişkisi vardır. Serum folik asit düzeyi yüksekliğinin motor dalgalanmalar, anksiyete ve amaçsız tekrarlanan uğraşlarla çok zayıf ilişkisi vardır. Serum folik asit düzeyi düşüklüğünün uykusuzluk ile zayıf; uykuda bölünme ve değişmiş uyku-uyanıklık döngüsü ile orta düzeyde ilişkisi vardır. Herhangi bir motor ve non-motor semptom ile serum vitamin B12, homosistein ve folik asit düzeyleri arasında güçlü

veya çok güçlü istatistiksel ilişki yoktur. Serum vitamin B12 düşüklüğü ve homosistein yüksekliğinin Parkinson hastalığına ait klinik değerlendirme ölçekleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi vardır. Benzer bir ilişki serum folik asit düzeyi ve klinik değerlendirme ölçekleri arasında yoktur. Hastaların depresyon ve anksiyete skorları ile hastalığın şiddetini ve yaşam kalitesini gösteren klinik değerlendirme ölçekleri arasında istatistiksel olarak kuvvetli bir ilişki vardır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma ile Parkinson hastalarında serum vitamin B12, homosistein ve folik asit düzeyleri ile hastalık semptomları arasında zayıf veya orta düzeyde bir ilişki gösterilmiştir. Benzer bir ilişki vitamin B12 ve homosistein ile klinik değerlendirme ölçekleri arasında da saptanmıştır.

Bir dizi çalışmada PH'nin motor ve non-motor semptomlarını veya PH'de serum vitamin B12, homosistein, folik asit düzeylerini ayrı ayrı incelenmiştir (50,51). Bu çalışmalara ek olarak PH'de serum vitamin B12, homosistein, folik asit düzeylerinin depresyon, demans gibi spesifik semptomlar ve normal yaşlanma ile ilişkisi de araştırılmıştır (6,25,31,36,39,52). Ancak bu laboratuvar değişkenlerinin PH'ye ait semptomlar ve klinik değerlendirme ölçekleriyle ilişkisini ayrıntılı olarak inceleyen bir çalışma yoktur.

Literatürdeki klinik çalışmalarda kan glukozu, hemoglobin, tiroid stimulan hormon (TSH), kolesterol, homosistein, vitamin B12 ve folik asit değerleri genellikle demansa neden olabilecek risk faktörleri açısından araştırılmıştır (53). Deneysel hayvan çalışmalarında diyetle folik asit eksikliğinin veya doğrudan homosistein uygulamasının 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinin (MPTP) dopaminerjik nöronlar üzerine nörotoksitesini arttırdığı gösterilmiştir (54). Güncel araştırmalarda PH olan hastalarda artmış plazma homosistein düzeylerinin esas belirleyicisinin folik asit eksikliği olduğu öne sürülmüştür (7). Klinik araştırmalarda homosistein ve folik asit arasındaki ilişki genellikle Alzheimer hastalığı üzerinden açıklanmakla birlikte benzer açıklamalar PH'yi de içeren birçok nörodejeneratif hastalığa uyarlanabilir. Folik asite ek olarak, vitamin B6 ve B12 de tek karbon metabolizmasının önemli kofaktörleridir. Düşük plazma B vitamini düzeylerinin hiperhomosisteinemi ile ilişkisi bilinmektedir (55). Framingham Kohort çalışması (56) gibi epidemiyolojik çalışmalarda plazma homosistein düzeyleri 14 µmol/L üzerinde olan kişilerde normal konsantrasyonda olanlara göre daha yüksek Alzheimer hastalığı riski olduğu bildirilmiştir. Yüksek homosistein düzeyleri bu ve benzeri nörolojik etkilerini doğrudan nörotoksik etkiler ile birlikte endotelial vasküler hasar aracılığı ile de

gerçekleştirebilir. Homosistein yüksekliği β -amiloidin nörotoksitesini ve glutamat eksitotoksitesini arttırarak, N-metil-D-aspartat reseptörlerini aşırı uyararak ve nöronlara kalsiyum akışını indükleyerek nörolojik hasara aracılık edebilir. Dahası, folik asit eksikliği ile birlikte homosistein yüksekliği, glutasyon peroksidaz aktivitesini azaltarak, antioksidan vitaminlerin doku konsantrasyonunu düşürebilir (57,58). Bu durum nöronları oksidatif hasarlara karşı daha savunmasız hale getirir (35). Vitamin B12 düzeyinin normal olduğu, sadece folik asit eksikliği ile spinal kordun subakut kombine dejenerasyonu, demans ve parkinsonizme kadar ilerleyebilen nadir doğumsal folik asit metabolizması bozuklukları da bildirilmiştir. (59). Parkinson hastalarında vitamin B12 düzeylerinin düşüklüğü ile nörotoksite ve oksidatif stres ilişkisini bildiren bir derlemede, diyetle yüksek miktarda folik asit, vitamin B12 ve B6 alımının plazma homosistein düzeyini düşürerek PH oluşum riskini azaltabileceği bildirilmiştir (37). Bu çalışmanın bulgularıyla çelişkili olarak, diyetle folik asit, vitamin B12 ve vitamin B6 alımı ile PH geliştirme riski arasında ilişkiyi inceleyen prospektif, popülasyon temelli bir çalışmada 5.289 hasta ortalama 9.7 yıl takip edilmiş ve diyetle yüksek düzeyde B6 vitamini alanlarda PH görülme riskinin azaldığı; benzer bir ilişkinin folik asit ve vitamin B12 alımı ile gözlenmediği bildirilmiştir (60). Bu verileri destekler nitelikte, Japonya`da yapılan bir vaka kontrol çalışmasında diyetle vitamin B6 alımının düşük olmasının folik asit ve vitamin B12 alımından bağımsız olarak artmış PH riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (38). Çalışmamızda Parkinson hastalarında vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri değerlendirilmiş, ancak vitamin B6 düzeyi değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda, güncel araştırmalarda folik asit eksikliğinin plazma homosistein yüksekliğinin esas belirleyicisi olduğu yönünde öne sürülen ilişkiyi destekleyecek kanıtlar elde edilemedi. Bu ilişkinin az sayıda hastayı değerlendiren çalışmalarda gösterildiği ve çalışmamızda daha düşük folik asit düzeylerinde dahi homosistein ile olan bu ilişkinin gözlenmediği dikkate alındığında folik asit ile homosistein arasında diğer etkenlerden bağımsız bir ilişkiyi göstermek için mevcut çalışmaların yetersiz olduğu düşünülebilir.

Parkinson hastalığında kognitif fonksiyonların nöropsikometrik testlerle değerlendirilmesi ile ilgili bir çalışmada Mini Mental Test (MMT) skorlarıyla bellek testlerinin korelasyon göstermesi nedeniyle PH`de demans tanısında MMT`nin

kullanılabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, MMT skoru 23 ve üzeri olan hastalarda sözel-görsel bellek, düşünce akışı ve planlama testlerinde bozuklukların saptanması nedeniyle PH'de subklinik gelişen kognitif bozukluğun tanımlanmasında nöropsikolojik testlerin de önemli olduğu gösterilmiştir (53). Hastanın yaşı ve hastalığın başlangıç yaşı arttıkça dikkat fonksiyonlarında bozulma olması nedeniyle hasta yaşı ve hastalık süresinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkili olabileceği bildirilmiştir (53). Parkinson hastalığında bilişsel bozulma yanında, ilaca bağlı psikozlar, depresyon, anksiyete, apati, yorgunluk ve uyku bozuklukları izlenmektedir. Bu belirtileri hastalığın her aşamasında önemli ölçüde yeti kaybına yol açmaktadır. Klinisyenler tarafından depresyon ve anksiyete bazen gözden kaçırılmaktadır (61). Yine ilaca bağlı etkilerle ilgili olarak PH olan ve levodopa tedavisi alan hastalarda düşük folik asit seviyelerinin depresyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir (34). Klinik çalışmalar, PH'de depresyon sıklığının yüksek olduğunu ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediğini ortaya koymuştur. Onur ve ark`ın (62) PH olan 78 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada %24,4 hastanın DSM-IV major depresyon tanı ölçütlerine göre depresyon eş tanısının olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada depresyon ölçeği puanlarının HY evresi ve BPHDÖ motor alt ölçeği puanlarıyla korelasyon gösterdiği saptanmış ve bu durum PH'nin şiddetinin depresyonun gelişmesine katkıda bulunduğu şeklinde yorumlanmıştır. Çalışmamızda MMT değerlendirilmemiş olmakla birlikte, hastalarda literatürle uyumlu olarak yüksek depresyon ve anksiyete puanları gözlemlendi. Bu skorlar önceki çalışmalara benzer olarak hastalık şiddeti ve yaşam kalitesiyle kuvvetli ilişki gösteriyordu. Serum B12 düzeyi birçok nörolojik hastalık sürecinde, bir risk faktörü olarak rolü olduğu ifade edilmekle birlikte, Hordaland Homosistein Çalışma grubundan 5948 hastada vitamin B12 ile anksiyete arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (26,27,63). Çalışmamızda PH grubunda depresyon ve anksiyete ölçeklerinden elde edilen yüksek skorlarla sadece serum vitamin B12 düşüklüğü arasında bir ilişki mevcuttu. Homosistein düzeyinin non motor semptomatoloji sorgusunda depresyon ile ilişkili görünmesine karşın BDE ile ilişkili görünmemesi hekimin hastanın depresyon durumu ile ilgili gözlemleri ile hasta tarafından skorlanan depresyon ölçeğinin toplam skoru arasında olabilecek bireysel farklılıklardan kaynaklanmış olabilir.

PH`de yaşam kalitesini etkileyen faktörlerden bir diğeri ağrıdır. Parkinson hastalığında ağrının klinik özellikleri ile ilgili bir çalışmada PH ile ilişkisiz ağrıların en sık nedeninin osteoartroz (%75) olması, PH ile ilişkili ağrıların %57`sinin distonik ağrılar olması nedeniyle ağrının yaygın ve multifaktöriyel olduğu sonucuna ulaşılmıştır (64). Çalışmamızda vitamin B12 düşüklüğü ile ağrı/acı sıklığı arasındaki ilişki göz önüne alındığında klinik değerlendirmede ağrı şikayeti ön planda olan ve osteoartroz bulguları belirgin olmayan hastalarda ağrı tedavisinde vitamin B12 desteğinin de düşünülmesi önerilebilir.

Parkinson hastalığındaki uyku sorunları üzerine yapılan çalışmalar daha çok homosistein yüksekliği ve huzursuz bacak sendromu üzerinde yoğunlaşmaktadır. Ancak huzursuz bacak sendromu olan hastalarda serum homosistein düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (65). Demir ve folik asit replasmanının primer (ailesel) huzursuz bacak sendromunda etkili olduğu (66) ve folik asit takviyesinde eksikliğin gebelikte görülen huzursuz bacak sendromuna zemin hazırladığı bilinmektedir (67). Parkinson hastalarındaki uyku sorunlarının depresyon ve anksiyete ile de ilişkilendirilebileceği muhakkaktır. Ancak çalışmamızın dikkat çekici sonuçlarından olan; Parkinson hastalarında serum folik asit düzeyi düşüklüğünün uykusuzluk, uykuda bölünme ve değişmiş uyku-uyanıklık döngüsü ile ilişkisi mevcut literatürde net olarak tanımlanmamıştır. Bu durum ileri araştırmaları gerektirmekle birlikte klinik pratikte uyku ile ilgili dirençli semptomların ön planda olduğu hastalarda serum folik asit düzeylerinin değerlendirilip uygun hastalara folik asit desteği verilmesi düşünülebilir.

Bizim bilgilerimize göre bu çalışma, Türkçe ve İngilizce tıbbi literatürde serum vitamin B12, homosistein ve folik asit düzeylerinin PH`ye ait semptomlar ve klinik değerlendirme ölçekleriyle ilişkisini ayrıntılı olarak inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamız, vitamin B12`nin kognitif fonksiyonlar, depresyon ve anksiyete ile; homosisteinin de idrar kusurları, bilişsel bozukluk, davranış bozuklukları, REM uykusu davranış bozuklukları, uykululuk ve apati ile olan ilişkisini hatırlatmasının yanında, folik asit düzeylerinin uykusuzluk, uykuda bölünme ve değişmiş uyku-uyanıklık döngüsü ile ilişkisini göstermesi açısından da değerlidir. Yaşam kalitesi ve hastalık şiddeti ile ölçeklerde elde edilen skorların serum folik asit düzeyinden çok

serum vitamin B12 ve homosistein düzeyleriyle ilişkili olduğunun gösterilmesi de bu çalışmanın bir diğer değerli sonucudur.

Bu çalışmada analizler az sayıda hasta ve kontrol üzerinde gerçekleştirilmiştir. PH gibi etiyopatogenezinde çok sayıda mekanizmanın suçlandığı karmaşık nörodejeneratif hastalıklarda kısıtlı örneklem üzerinde spesifik testlerin ilişkisi ile ilgili yorumlar temkinli bir yaklaşımı gerektirmektedir. Bu çalışmada değerlendirilen testlerin beslenme, geçmişteki vitamin replasmanı, altta yatan hastalıklar ve hatta normal yaşlanma ile değişkenlik gösterebildiği göz önüne alındığında az sayıda hasta ile yapılan değerlendirmelerde bu dikkatli yaklaşımın daha sağlıklı olacağı muhakkaktır. Bu duruma ek olarak PH ile ilişkili olabilecek ayrıntılı laboratuvar testleri (örn; vitamin B6), genetik çalışmalar ve subklinik gelişen kognitif bozukluğun tanımlanmasında MMT gibi diğer spesifik ölçekler çalışma kapsamında değerlendirilmemiştir. Belirtilen kısıtlılıklara karşın bu çalışma ileri deneysel ve klinik çalışmalar için öncül bulgular sunmaktadır.

Sonuç olarak; Parkinson hastalarında serum vitamin B12, homosistein ve folik asit düzeylerinin farklı klinik değerlendirme ölçekleri, motor ve non-motor semptomlarla zayıf ve orta düzeyde ilişkileri göz önüne alındığında klinik pratikte Parkinson hastalarında bu değerlerin tespiti gereklidir. Ancak, etiyopatogenez ile ilgili mekanizmaları ve bu laboratuvar değerlerinin motor ve non-motor semptomlar ile ilişkisini açıklayabilecek daha ileri teorik modeller ile klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülebilir.

ÖZET

Parkinson Hastalığı (PH) motor ve non motor semptomlarla karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Normal yaşlanma sürecinde bile yetersizlik veya fazlalıkları ile kognitif fonksiyonları etkileyen vitamin B12, folik asit ve homosisteinin PH ile ilişkisini araştıran çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmanın amacı PH tanısı olan hastalarda serum vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeylerinin motor ve non motor semptomlarla ilişkisini incelemektir.

Bu tek merkezli kesitsel araştırmaya PH olan 31 hasta ve 30 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastalığın evrelemesi Hoehn Yahr Evrelemesi (HYE) ile, hastalığın şiddeti Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ) ile, hastalığın yaşam kalitesine etkisi Parkinson Hastalığı Anketi (PHA-39) ile, depresyon ve anksiyete düzeyleri ise Beck Depresyon (BDE) ve Beck Anksiyete (BDÖ) ölçekleriyle değerlendirildi. Çalışmaya katılan olguların açlık kan örneklerinden serum vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri çalışıldı. Elde edilen laboratuvar sonuçlarının klinik değerlendirme formuna kaydedilen motor ve non motor semptomlar ve klinik ölçeklerden elde edilen skorlarla ilişkisi araştırıldı.

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktu. Gruplar arasında serum vitamin B12, ve folik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.002$, 0.001). Herhangi bir motor ve non-motor semptom ile serum vitamin B12, homosistein ve folik asit düzeyleri arasında güçlü veya çok güçlü istatistiksel ilişki yoktu. Serum vitamin B12 düşüklüğü ve homosistein yüksekliğinin Parkinson hastalığının şiddetine ait klinik değerlendirme ölçekleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi gösterildi. Benzer bir ilişki serum folik asit düzeyi ve klinik değerlendirme ölçekleri arasında gösterilemedi. Parkinson hastalarında serum vitamin B12 düzeyi düşüklüğü ile depresyon ve anksiyete skorları arasında anlamlı ilişki vardı.

Serum vitamin B12, homosistein ve folik asit düzeylerinin farklı klinik değerlendirme ölçekleri, motor ve non-motor semptomlarla zayıf ve orta düzeyde ilişkileri göz önüne alındığında klinik pratikte Parkinson hastalarında bu değerlerin tespiti gereklidir. Ancak bu değerlerin motor ve non-motor semptomlar ile ilişkisini açıklayabilecek daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Parkinson hastalığı, vitamin B12, homosistein, folik asit, motor ve non-motor semptomlar

SUMMARY

Parkinson`s Disease (PD) is a neurodegenerative disease characterized with motor and non motor symptoms. Studies in which the relationship between PD and vitamin B12, folic acid and homocystein, of which their insufficiency or excessiveness even during the normal aging process, are in progress. The objective of this study is to investigate the relationship between motor and non motor symptoms and serum levels of vitamin B12, folic acid and homocystein in PD diagnosed patients.

31 PD patients and 30 healthy control individuals were enrolled in this one center cross sectional study. Staging of the disease was made by Hoehn Yahr Staging (HYS), the severity of the disease was assessed by Unified Parkinson`s Disease Rating Scale (UPDRS), the effect of the disease on the quality of life by Parkinson`s Disease Questionnaire (PDQ-39) and depression and anxiety levels by Beck Depression (BDS) and Beck Anxiety (BAS) scales. Serum vitamin B12, folic acid and homocystein levels of the cases enrolled into the study were studied in their preprandial blood samples. The relationship between the obtained laboratory results and the motor and non motor symptoms recorded in the clinical evaluation form and the scores obtained from the clinical scales.

There was no significant difference between patients and control groups from age and gender distribution point of view ($p=0.002, 0.001$). There was no strong or very strong statistical correlation between any motor and non motor symptom and serum levels of vitamin B12, folic acid and homocystein. A statistically significant correlation was shown between low serum vitamin B12 and high homocystein levels and clinical assessment scales of Parkinson`s Disease severity, while a similar correlation could not be shown between serum folic acid level and clinical assessment scales. A significant correlation was found between low serum B12 level and depression and anxiety scores.

Taking into consideration the low and intermediate correlation between serum vitamin B12, homocystein and folic acid levels and motor and non motor symptoms in various clinical assessment scales, these values should be determined in clinical practice of Parkinson patients. However, we suggest that further studies are needed to explain the correlation between these values and motor and non motor symptoms.

Key words: Parkinson`s disease, vitamin B12, homocysteine, folic acid, motor and non-motor symptoms

KAYNAKLAR

1. Argandoña-Palacios L, Perona-Moratalla AB, Hernández-Fernández F, Díaz-Maroto I, García-Muñozguren S. Non-motor disorders in Parkinson's disease: introduction and general features. *Rev Neurol*. 2010; 50(8): 1-5.
2. Ahmed SS, Santosh W, Kumar S, Christlet HT. Metabolic profiling of Parkinson's disease: evidence of biomarker from gene expression analysis and rapid neural network detection. *J Biomed Sci*. 2009; (13): 16-63.
3. Gallagher DA, Schapira AH. Etiopathogenesis and treatment of Parkinson's disease. *Curr Top Med Chem*. 2009; 9(10): 860-8.
4. Orozco-Barrios CE, Battaglia-Hsu SF, Arango-Rodriguez ML, Ayala-Davila J, Chery C, Alberto JM et al. Vitamin B12-impaired metabolism produces apoptosis and Parkinson phenotype in rats expressing the transcobalamin-oleosin chimera in substantia nigra. *PLoS One*. 2009; 4(12): e8268.
5. Zoccolella S, Lamberti P, Armenise E, de Mari M, Lamberti SV, Mastronardi R et al. Plasma homocysteine levels in Parkinson's disease: role of antiparkinsonian medications. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;11(2):131-3.
6. Zoccolella S, dell'Aquila C, Abruzzese G, Antonini A, Bonuccelli U, Canesi M et al. Hyperhomocysteinemia in levodopa-treated patients with Parkinson's disease dementia. *Mov Disord*. 2009; 24(7): 1028-33.
7. dos Santos EF, Busanello EN, Miglioranza A, Zanatta A, Barchak AG, Vargas CR et al. Evidence that folic acid deficiency is a major determinant of hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease. *Metab Brain Dis*. 2009; 24(2): 257-69..
8. Çakmur R. Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi Ve Klinik Özellikleri. *T Klin J Neur*. 2003, 1(3): 15-17.
9. Pahwa R, Lyons KE. Early diagnosis of Parkinson's disease: recommendations from diagnostic clinical guidelines. *Am J Manag Care*. 2010; (16): 94-9.
10. Erer Özbek S, Zarifoğlu M, Karlı N, Özçakır A, Yıldız D, Aslan D. A population-based survey to determine the prevalence of movement disorders in Orhangazi district of Bursa, Turkey. *Turk Norol Derg*. 2009; (15): 109-118.
11. Bolayır E, Taş A, Topalkara K, Akyüz A, Topaktaş S. Sivas İl Merkezinde Parkinson Hastalığı Prevalansı. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*. 2002; 24(2): 65-8.
12. Apaydın H. Parkinson Hastalığı Etiyopatogenezi. Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji Sempozyum Dizisi. 2005; (42): 263-8.
13. Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, Perl DP. The evolution of diagnosis in early Parkinson disease. Parkinson Study Group. *Arch Neurol*. 2000; 57(3): 369-72.
14. Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol*. 2009; 8(12): 1150-7.

15. Emre M, Hanağası HA, Şahin HÜ, Yazıcı ŞS. Hareket bozuklukları. İTF Nöroloji. Öge AE (Ed). 2.Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 2011, s:213.
16. Sohn YH, Hallet M. Bazal ganglia ve parkinsonizm. Karabekiroğlu K. (Çev. Ed): Parkinson hastalığının tedavisi için bilimsel temeller. Taylor&Francis Group. 2005, 33-51.
17. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Zamarbide I. Parkinson hastalığında klinik özellikler, patofizyoloji ve motor komplikasyonların tedavisi. Apaydın H. (Çev. Ed): Parkinson hastalığında tedavi prensipleri. Elsevier. 2005, 105-21.
18. Tolosa E, Gaig C, Santamaría J, Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology*. 2009; 72(7): 12-20.
19. Bohnen NI, Studenski SA, Constantine GM, Moore RY. Diagnostic performance of clinical motor and non-motor tests of Parkinson disease: a matched case-control study. *Eur J Neurol*. 2008;15(7): 685-91.
20. Aygün D, Türkel Y, Onar MK. Parkinson Hastalığında Motor Olmayan Belirtilerin Tanı ve Tedavisi. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi* 2009; 12(2): 80-90.
21. Çakmur R. Parkinson hastalığı ve medikal tedavisi. *Klinik Gelişim*. 2010; 23(1): 53-60.
22. Şahin-Onat Ş, Kaya K, Özel S. Parkinson Hastalığı Rehabilitasyonu. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2008; 12(1): 36-48.
23. Malouf M, Grimley EJ, Areosa SA. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (4): CD004514.
24. Dikmen M. Homosistein Metabolizması ve Hastalıklarla İlişkisi. *Türkiye Klinikleri, J Med Sci*. 2004; 24: 645-52.
25. Kocabalkan F, Baykal Y, Bozoğlu E. Yaşlılarda kardiyovasküler risk faktörü olarak homosistein. *Geriatry*. 2000; 3(2): 69-73.
26. Doğan M, Demirci S. Vitamin B12 ve nörolojik hastalıklarda etkisi. *SDÜ. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2010; (1). 23-9.
27. Şener HÖ, Demirci S, Mutluer N. Multipl skleroz hastalarında serum vitamin B12 ve folat düzeyleri. *Türk Nöroloji Dergisi*. 1996; 3(4): 93-5.
28. Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (4): CD004514.
29. Naurath HJ, Joosten E, Riezler R, Stabler SP, Allen RH, Lindenbaum J. Effects of vitamin B12, folate, and vitamin B6 supplements in elderly people with normal serum vitamin concentrations. *Lancet*. 1995; 346(8967): 85-9.
30. Müller T, Woitalla D, Fowler B, Kuhn W. 3-OMD and homocysteine plasma levels in parkinsonian patients. *J Neural Transm*. 2002; 109(2): 175-9.
31. O'Suilleabhain PE, Sung V, Hernandez C, Lacritz L, Dewey RB Jr, Bottiglieri T et al. Elevated plasma homocysteine level in patients with Parkinson disease: motor, affective, and cognitive associations. *Arch Neurol*. 2004; 61(6): 865-8.
32. O'Suilleabhain PE, Oberle R, Bartis C, Dewey RB Jr, Bottiglieri T, Diaz-Arrastia R. Clinical course in Parkinson's disease with elevated homocysteine. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006; 12(2): 103-7.

33. Lamberti P, Zoccolella S, Iliceto G, Armenise E, Fraddosio A, de Mari M et al. Effects of levodopa and COMT inhibitors on plasma homocysteine in Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 2005; 20(1): 69-72.
34. Triantafyllou NI, Nikolaou C, Boufidou F, Angelopoulos E, Rentzos M, Kararizou E et al. Folate and vitamin B12 levels in levodopa-treated Parkinson's disease patients: their relationship to clinical manifestations, mood and cognition. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008; 14(4): 321-5.
35. Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, Hernán MA, Logroscino G, Willett WC et al. Folate intake and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol.* 2004; 160(4): 368-75.
36. Özdem S, Gültekin M. Yaşlılarda seum B12 vitamini, folat ve plazma homosistein düzeyleri. *Turkish Journal of Geriatrics.* 2006; 9(2): 59-64.
37. Qureshi GA, Qureshi AA, Devrajani BR, Chippa MA, Syed SA. Is the deficiency of vitamin B12 related to oxidative stress and neurotoxicity in Parkinson's patients? *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2008; 7(1): 20-7.
38. Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Fukushima W, Kiyohara C et al. Parkinson's Disease Study Group. Dietary intake of folate, vitamin B6, vitamin B12 and riboflavin and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Br J Nutr.* 2010; 104(5): 757-64.
39. Riggs KM, Spiro A 3rd, Tucker K, Rush D. Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr.* 1996; 63(3): 306-14.
40. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967; 17(5): 427-42.
41. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C et al. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord.* 2004; 19(9): 1020-8.
42. Perlmutter JS. Assessment of Parkinson disease manifestations. *Curr Protoc Neurosci.* 2009; 49(10): 10-1.
43. Akbostancı MC, Balaban H, Atbaşoğlu C: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği Motor Muayene Bölümü ve Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği'nin değerlendiriciler arası güvenilirlik çalışması. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi.* 2000; 3(2): 7-13.
44. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing.* 1997; 26(5): 353-7.
45. Damiano AM, Snyder C, Strausser B, Willian MK. A review of health-related quality-of-life concepts and measures for Parkinson's disease. *Qual Life Res.* 1999; 8(3): 235-43.
46. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961; 4: 561-71.
47. Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi.* 1989; 7(23): 3-13.
48. Beck AT, Epstein N, Brown G. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988; 56(6): 893-7.

49. Ulusoy M, Şahin NH, Erkmen H. Turkish version of the Beck anxiety inventory: psychometric properties. *J Cogn Psychother*. 1998; 12: 163-72.
50. Ferrer I. Neuropathology and neurochemistry of nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2011; (17): 708404.
51. Müller T, Kuhn W, Przuntek H. Non-motor symptoms of Parkinson disease. Significant impact on quality of life--using possible treatments. *Fortschr Med*. 1997; 115(14): 45-8.
52. Sławek J, Derejko M. Depression and dementia: the most frequent non-motor symptoms of Parkinson disease. *Neurol Neurochir Pol*. 2003; 37(5): 103-15.
53. Yıldız D, Erer Özbek S, Zarifoğlu M, Bakar M, Karlı N, Türkeş N. Parkinson Hastalarında Kognitif Fonksiyonların Nöropsikometrik Testlerle Değerlendirilmesi ve Parkinson Hastalığı Kliniği ile Korelasyonu. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2010; 47: 47-52.
54. Duan W, Ladenheim B, Cutler RG, Kruman II, Cadet JL, Mattson MP. Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2002; 80(1): 101-10.
55. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*. 1993; 270(22): 2693-8.
56. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2002; 346(7): 476-83.
57. Upchurch GR Jr, Welch GN, Fabian AJ, Freedman JE, Johnson JL, Keaney JF Jr et al. Homocyst(e)ine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem*. 1997; 272(27): 17012-7.
58. Henning SM, Swendseid ME, Ivandic BT, Liao F. Vitamins C, E and A and heme oxygenase in rats fed methyl/folate-deficient diets. *Free Radic Biol Med*. 1997; 23(6): 936-42.
59. Clayton PT, Smith I, Harding B, Hyland K, Leonard JV, Leeming RJ. Subacute combined degeneration of the cord, dementia and parkinsonism due to an inborn error of folate metabolism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986 Aug;49(8):920-7.
60. de Lau LM, Koudstaal PJ, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. Dietary folate, vitamin B12, and vitamin B6 and the risk of Parkinson disease. *Neurology*. 2006; 67(2): 315-8.
61. Yüksel N. Demans, Multipl Skleroz, Parkinson Hastalığı ve Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromunda İzlenen Nöropsikiyatrik Belirtiler. *Klinik Psikiyatri*. 2002; 5:151-9.
62. Onur E, Yemez B, Cengizçetin N, Mertol S, Yaka E, Gürzıyalçın N ve ark. Parkinson Hastalığı'nda Depresyon Sıklığı ve Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörler. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2007; 44: 49-53.
63. Bjelland I, Tell GS, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM. Folate, vitamin B12, homocysteine, and the MTHFR 677C-T polymorphism in anxiety and depression: the Hordaland Homocysteine Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60(6): 618-26.
64. Tıraş Gürdal R, Özer F, Atmaca B, Özben S, Atagün İ, Çetin S ve ark. İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda Ağrının Klinik Özellikleri ve Morbid ve Premorbid Ağrı Prevalansı. *Parkinson Hast. Hareket Boz. Der*, 2008; 11(2): 7-16.

65. Bachmann CG, Guth N, Helmschmied K, Armstrong VW, Paulus W, Happe S. Homocysteine in restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2008; 9(4): 388-92.
66. Patrick LR. Restless legs syndrome: pathophysiology and the role of iron and folate. *Altern Med Rev.* 2007; 12(2): 101-12.
67. Tunç T, Karadağ YS, Doğulu F, Inan LE. Predisposing factors of restless legs syndrome in pregnancy. *Mov Disord.* 2007; 22(5): 627-31.

EKLER**EK 1. Klinik Değerlendirme Formu**

**PARKİNSON HASTALARINDA SERUM VİTAMİN B12 DÜZEYLERİNİN
MOTOR VE NON-MOTOR BELİRTİLER İLE İLİŞKİSİNİN
BELİRLENMESİ**

Adı Soyadı: _____ Grup _____

Yaş: _____ 1- Parkinson grubu

Cinsiyet: 1-kadın 2-erkek _____ 2- Kontrol grubu

Kilo(kilogram): _____

Boy (santimetre): _____ Sıra no: _____

VKİ (kg/m²): _____ Protokol no: _____

Medeni durum: 1-evli 2-bekar 3-dul

Eğitim durumu: 1-eğitimsiz 2-ilkokul 3-ortaokul 4-lise 5-yüksekokul

Eşlik eden hastalıklar: _____

Hastalık süresi: _____

Kullanılan tedaviler: 1-var 2-yok (var ise şu an kullandıklarınızı yazınız): _____

Vitamin B12:
Homosistein:
Folik asit:
Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği Skoru:
Beck Depresyon Envanteri Skoru:
Beck Anksiyete Ölçeği Skoru:
Parkinson Hastalığı Anketi (PDQ-39):

MOTOR BELİRTİLER KONTROL LİSTESİ

İstirahat tremoru	
Rijidite	
Bradikinezi	
Postural instabilite	
Motor dalgalanmalar	
Diskineziler	

NON-MOTOR BELİRTİLER KONTROL LİSTESİ

Duyusal belirtiler	
Olfaktör işlev bozukluğu	
Duyu kaybı	
Gerilme hissi	
Parestezi	
Yanma-üşüme	
Ağrı-acı	
Oral ağrı	
Genital ağrı	
Ekstremitte ağrısı	
Akatizi	
Anormal duyular (tanımlanamayan)	
Otonom işlev bozukluğu	
Ortostatik hipotansiyon	
Bradikardi	
Aritmi	
Kabızlık	
Fekal inkontinans	
İdrar yapma kusurları	
Cinsel işlev bozuklukları	
Terlemede artma	
Ciltte yağlanma artışı	
Sıcak veya soğuk intoleransı	
Zihinsel işlev bozukluğu	
Bilişsel işlev bozukluğu	
Demans	
Davranış bozukluğu	
Uyku bozuklukları	
Uyku bölünmesi	
Uykusuzluk	
Hızlı göz hareketleri uykusu davranış bozukluğu	
Huzursuz bacak sendromu	
Değişmiş uyku-uyanıklık döngüsü	
Gün içi aşırı uykululuk	
Uykuda periyodik uzuv hareketleri	
Psikiyatrik bozukluklar	
Duygu durum bozuklukları	
Depresyon	
Anksiyete (OKB sık)	
Apati	
Kişilik değişikliği	
Korkaklık, kendine güvenememe, kararsızlık	

tablonun devamı

Kompleks davranış bozukluğu	
Dopamin disregülasyon sendromu	
Amaçsızca tekrarlanan uğraşlar	
Psikoz	
Diğer	
Kilo kaybı	
Yorgunluk veya çabuk yorulma (%50)	

EK 2. Hoehn Yahr Evrelemesi (HYE)

Evre I: Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postural dengesizlik. Semptomlar hafiftir.

Evre 1,5: Tek taraflı ve aksiyel tutulum

Evre II: İki taraflı tremor, rijidite, akinezi veya bradimimi, yutma güçlükleri, aksiyel rijidite (özellikle boyun), öne eğilmiş postür, yavaş veya ayağını sürüyerek yürüme ve genel katılık gibi aksiyal bulgularla birlikte veya tek başına postural anormallikler. Minimal özürllük bulunabilir.

Evre 2,5: Çekme testinde düzelme ile ılımlı bilateral hastalık

Evre III: Evre II'deki bulgulara ilaveten hastada denge bozuklukları vardır, ancak hastanın tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir. Orta düzeyde fonksiyon bozukluğu mevcuttur.

Evre IV: Hasta günlük aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardıma ihtiyaç duyar. Ciddi semptomlar ve belirgin özürllük.

Evre V: Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı durumdadır.

EK 3. Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ)

I. MENTAL DURUM, DAVRANIŞ VE RUHSAL DURUM

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

1. Entelektüel Yıkım

0- Yoktur

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

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

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

4- Ağır bellek yitimi. Sadece kişi 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 sık hallüsinasyon ya da hezeyanlar, içgörü bozulmuştur; günlük aktiviteleri engelleyebilir.

4- Sürekli hallüsinasyon, veya belirgin psikoz vardır. Kendine bakamaz

3. Depresyon

0- Yoktur

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

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

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

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

4. Motivasyon / İnisiyatif

0- Normal

1- Eskisinden daha az hakkını savunur, daha pasif.

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

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

4- 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- Çoğu zaman anlaşılabilir.
6. Salivasyon
 - 0- Normal
 - 1- Hafif, ancak ağızda tükürük birikmesi kesindir; geceleri tükürük akabilir.
 - 2- Orta derecede tükürük birikimi, minimal derece akabilir.
 - 3- Belirgin tükürük artışı ile giden bir miktar tükürük akması olur.
 - 4- Belirgin biçimde tükürük birikimi ve sürekli mendil gereksinimi mevcut.
7. Yutma
 - 0- Normal.
 - 1- Nadiren yutma problemi.
 - 2- Ara sıra yutma problemi.
 - 3- Yumuşak gıda gerektirecek kadar yutma problemi
 - 4- Nazogastrik tüp veya gastrotomi gereklidir.
8. Yazı
 - 0- Normal
 - 1- Hafif yavaşlama veya harflerde küçülme.
 - 2- Orta derecede yavaşlama veya harflerde küçülme; tüm kelimeler okunabilir.
 - 3- Ağır derecede bozulma, kelimelerin tümü okunamaz.
 - 4- Kelimelerin büyük çoğunluğu okunamaz.
9. Bıçak ve Diğer Mutfak Gereçlerini Kullanma
 - 0- Normal.
 - 1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur.
 - 2- Beceriksiz ve yavaş olmasına karşın birçok gıda maddesini kesebilir, kısmen yardım gereksinimi vardır.
 - 3- Gıdalar başkası tarafından kesilmelidir, ancak halen, yavaş bir şekilde yiyebilir.
 - 4- Beslenmede tamamen yardıma muhtaçtır.
10. Giyinme
 - 0- Normal.
 - 1- Biraz yavaş, fakat yardım gereksinimi yoktur.
 - 2- Zaman zaman düğme ilikleme, giysilerin kollarını geçirmede yardım gerekir.
 - 3- Önemli ölçüde yardım gereksinimi vardır, ancak bazıları 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; ızdırap verici ölçüde değil.
- 3- Sık sık ağrılı duyular.
- 4- ızdırap verici ağrı.

III. MOTOR MUAYENE

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

18. Konuşma

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

4- Anlaşılamaz.

19. Yüz İfadesi

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

20. İstirahat Tremoru

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

21. Ellerde Aksiyon veya Postüral Tremor

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

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

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

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

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

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

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

25. Ellerin Hızlı Tekrarlayıcı Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak pronasyon ve

supinasyon hareketlerini vertikal ya da horizontal planda yapar)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme

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

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

4- Hareket çok güç yapılabilir.

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

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

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

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

4- Hareket çok güç yapılabilir.

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

0- Normal

1- 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- Kifozla birlikte ileri derecede öne eğik postürdedir; bir tarafa doğru orta derecede eğilebilir.

4- Postürde aşırı derecede bozuklukla birlikte belirgin fleksiyon vardır.

29. Yürüme

0- Normal

1- Yavaş yürür, küçük adımlarla ayak sürüyebilir, ancak giderek hızlanma (festination) veya öne eğilme (propulsion) yoktur.

2- Güçlkle yürür ancak pek az yardım gerekir ya da gerekmez; giderek hızlanma, küçük adımlar veya öne eğilme biraz olabilir.

3- Destek gerektiren ileri derecede yürüyüş bozukluğu.

4- Destekle bile hiç yürüyemez.

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

0- Normal.

1- Geriye doğru gider, ancak yardımsız toparlanır.

2- Postüral yanıt yoktur. Muayene eden tarafından tutulmazsa düşer.

3- Çok dengesizdir, kendiliğinden dengesini kaybetme eğilimindedir.

4- Destek olmadan ayakta duramaz.

31. Beden Bradikinezisi ve Hipokinezisi (Yavaşlık, kararsızlık, kol sallamada azalma, amplitüd küçülmesi ve genel hareket fakirliğinin kombinasyonudur.).

0- Yoktur

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

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

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

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

IV.TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI (Son bir haftaya ait)

A. DİSKİNEZİLER

32. Süre: Diskineziler 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 özürülük (disabilite) yaratmaktadır? (Anamnez bilgisi; muayene ile değişikliğe uğrayabilir.)

0- Özürülük yaratmaz.

1- Hafif derecede özürülük

2- Orta derecede özürülük

3- Ağır derecede özürülük

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: (Anamnez bilgisi)

0- Hayır

1- Evet

B- KLİNİK DALGALANMALAR

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

0- Hayır

1- Evet

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

0- Hayır

1- Evet

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

0- Hayır

1- Evet

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

0- Yoktur

1- Günün %1-25'i

2- Günün %26-50'si

3- Günün %51-75'i

4- Günün %76-100'ü

C. DİĞER KOMPLİKASYONLAR

40. Hastanın anoreksi, bulantı veya kusması var mı?

0- Hayır

1- Evet

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

0- Hayır

1- Evet

42. Hastanın semptomatik ortostatik hipotansiyonu var mı?

0- Hayır

1- Evet

EK 4. 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 çıktığımızda başka birinin yardımına gerek duyduunuz 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 ilikleme 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 alamadığınızı 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 uyanıkken 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 kramptı ya da kasılması geçirdiniz mi?					
38. Eklemlerinizi ya da bedeninizde ağrı ya da acı hissettiniz mi?					
39. Bedenizi rahatsız olacak kadar sıcak ya da soğuk hissettiniz mi? (hararet hissi/üşüme)					

EK 5. Beck Depresyon Envanteri (BDE)

Aşağıda, kişilerin ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde bir çeşit ruh durumunu anlatmaktadır. Her maddede o durumun derecesini belirleyen dört seçenek vardır. Şu an dahil son bir hafta içindeki kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak size en uygun olan ifadeyi işaretleyiniz.

1.
 - a. Kendimi üzgün hissetmiyorum.
 - b. Kendimi üzgün hissediyorum.
 - c. Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum.
 - d. Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum.
2.
 - a. Gelecekte umutsuz değilim.
 - b. Gelecek konusunda umutsuzum.
 - c. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
 - d. Benim için gelecek olmadığı gibi bu durum düzelmeyecek.
3.
 - a. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
 - b. Herkesten daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır.
 - c. Geçmişime baktığımda pek çok başarısızlıklarımın olduğunu görüyorum.
 - d. Kendimi tümüyle başarısız bir kişi olarak görüyorum.
4.
 - a. Her şeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum.
 - b. Her şeyden eskisi kadar zevk alamıyorum.
 - c. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
 - d. Beni doyuran hiçbir şey yok. Her şey çok can sıkıcı.
5.
 - a. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
 - b. Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor.
 - c. Kendimi çoğu zaman suçlu hissediyorum.
 - d. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
6.
 - a. Cezalandırıldığımı düşünmüyorum.
 - b. Sanki, bazı şeyler için cezalandırılabilmişim gibi duygular içindeyim.
 - c. Cezalandırılacakmışım gibi duygular yaşıyorum.
 - d. Bazı şeyler için cezalandırılıyorum.
7.
 - a. Kendimi hayal kırıklığına uğratmadım.
 - b. Kendimi hayal kırıklığına uğrattım.
 - c. Kendimden hiç hoşlanmıyorum.
 - d. Kendimden nefret ediyorum.

8.
 - a. Kendimi diğer insanlardan daha kötü durumda görmüyorum.
 - b. Zayıf yanlarım ve hatalarımdan dolayı kendi kendimi eleştiriyorum.
 - c. Kendimi hatalarım için her zaman suçluyorum.
 - d. Her kötü olayda kendimi suçluyorum.
9.
 - a. Kendimi öldürmek gibi bir düşüncem yok.
 - b. Bazen, kendimi öldürmeyi düşünüyorum ama böyle bir şeyi yapamam.
 - c. Kendimi öldürebilmeyi çok isterdim.
 - d. Eğer fırsatını bulursam kendimi öldürürüm.
10.
 - a. Herkesten daha fazla ağladığımı sanmıyorum.
 - b. Eskisine göre şimdilerde daha çok ağlıyorum.
 - c. Şimdilerde her an ağlıyorum.
 - d. Eskiden ağlayabilirdim. Şimdi istesem de ağlayamıyorum.
11.
 - a. Eskisine göre daha sinirli veya tedirgin sayılmam.
 - b. Her zamankinden biraz daha fazla tedirginim.
 - c. Çoğu zaman sinirli ve tedirginim.
 - d. Şimdilerde her an için tedirgin ve sinirliyim.
12.
 - a. Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.
 - b. Eskisine göre, insanlara daha az ilgiliyim.
 - c. Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.
 - d. Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.
13.
 - a. Eskisi kadar rahat ve kolay kararlar verebiliyorum.
 - b. Eskisine kıyasla, şimdilerde karar vermeyi daha çok erteliyorum.
 - c. Eskisine göre karar vermekte oldukça güçlük çekiyorum.
 - d. Artık hiç karar veremiyorum.
14.
 - a. Eskisinden daha kötü bir dış görünüşüm olduğunu sanmıyorum.
 - b. Sanki yaşlanmış ve çekiciliğimi kaybetmişim gibi düşünüyor ve üzülüyorum.
 - c. Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan ve beni çirkinleştiren değişiklikler olduğunu hissediyorum.
 - d. Çok çirkin olduğumu düşünüyorum.
15.
 - a. Eskisi kadar çalışabiliyorum.
 - b. Bir işe başlayabilmek için eskisine göre daha fazla çaba harcıyorum.
 - c. Ne iş olursa olsun yapabilmek için kendimi çok zorluyorum.
 - d. Hiç çalışmıyorum.
16.
 - a. Eskisi kadar rahat ve kolay uyuyabiliyorum.
 - b. Şimdilerde eskisi kadar rahat ve kolay uyuyamıyorum.

- c. Her zamankinden 1-2 saat erken uyanıyorum ve tekrar uyumakta zorlanıyorum.
d. Her zamankinden çok erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
17. a. Eskisine göre daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum.
b. Eskisinden daha çabuk ve kolay yoruluyorum.
c. Şimdilerde neredeyse her şeyden kolay ve çabuk yoruluyorum.
d. Artık hiçbir şey yapamayacak kadar yoruluyorum.
18. a. İştahım eskisinden pek farklı değil.
b. İştahım eskisi kadar iyi değil.
c. Şimdilerde iştahım epey kötü.
d. Artık hiç iştahım yok.
19. a. Son zamanlarda pek kilo kaybettiğimi sanmıyorum.
b. Son zamanlarda istemediğim halde 2,5 kilodan fazla kaybettim.
c. Son zamanlarda 5 kilodan fazla kilo verdim.
d. 7.5 kilodan fazla kaybettim.
20. a. Sağlığım beni pek endişelendirmiyor.
b. Son zamanlarda ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi sıkıntılarım var.
c. Ağrı, sızı gibi sıkıntılarım beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zor geliyor.
d. Bu tür sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki, artık başka şeyleri düşünemiyorum.
21. a. Son zamanlarda cinsel yaşantımda dikkatimi çeken bir şey yok.
b. Eskisine göre cinsel konularla daha az ilgileniyorum.
c. Şimdilerde cinsellikle pek ilgili değilim.
d. Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.

EK 6. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

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 etkilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama katlanabildim	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zorlandım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacakkorkusu				
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)				