



**T.C**

**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ**

**ANABİLİM DALI**

**DERİN BEYİN STİMÜLASYONU AMELİYATLARINDA ELEKTROT  
TESPİTİNDE KULLANILAN STİMLOC VE KEMİK SEMENTİN  
KARŞILAŞTIRMALI SONUÇLARI**

**DR. ÖNDER TAŞKIN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**SAMSUN-2019**



**T.C**

**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ  
ANABİLİM DALI**

**DERİN BEYİN STİMÜLASYONU AMELİYATLARINDA ELEKTROT  
TESPİTİNDE KULLANILAN STİMLOC VE KEMİK SEMENTİN  
KARŞILAŞTIRMALI SONUÇLARI**

**Dr. Önder TAŞKIN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**

**Doç.Dr.Ersoy KOCABIÇAK**

**SAMSUN-2019**

## TEŞEKKÜRLER

Tezin planlanmasında, içeriğinin düzenlenmesinde, tez sonuçlarının yorumlanmasında, tezin her aşamasında desteklerini, bilgilerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ersoy KOCABIÇAK'a,

Asistanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve bilgileri paylaştan değerli hocalarım Prof.Dr. Ömer İYİGÜN, Prof. Dr. Alparslan ŞENEL, Prof. Dr. Cengiz ÇOKLUK, Prof. Dr. Keramettin AYDIN, Doç. Dr. Aykan ULUS, Doç. Dr. Abdullah Hilmi Marangoz, Doç. Dr. Enis KURUOĞLU, Uzm.Dr. Ş. Serhat Baydın' a

Beyin Cerrahisi Servisinde ve ameliyathanesinde çalışan doktor arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Tezin istatistiksel olarak yorumlanmasında bilgisi ve desteğini esirgemeyen Sayın Dr.Erhan Çetinoğlu' na

Tez hastalarımın değerlendirilmesi konusunda bana destek olan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Dursun AYGÜN ve Dr.Mustafa Onur YILDIZ' a

Hayatımın her aşamasında daima yanımda olan ve karşılıksız destekleri ile beni yalnız bırakmayan sevgili eşim Dr. Gülten' e, çok sevdiğim kızım Doğa'ya, beni yalnız bırakmayan değerli annelerim, babalarım ve kardeşlerime

En içten teşekkürlerimi saygıyla sunarım.

**Dr. ÖNDER TAŞKIN**

**Samsun Şubat 2019**

## ETİK İLKELERE UYGUNLUK BEYANI

Tez yazma sürecinde bilimsel ve etik ilkelere uyduğumu, yararlandığım tüm kaynakları kaynak gösterme ilkelerine uygun olarak kaynakçada belirttiğimi ve bu bölümler dışındaki tüm ifadelerin şahsıma ait olduğunu beyan ederim.

Etik kurul onayı OMÜ KAEK 28.04.2016 tarihli toplantısı 2016/173 sayılı karar ile alınmıştır.

A large, light gray watermark of a stylized signature is centered on the page. The signature is composed of several thick, diagonal strokes that form a complex, abstract shape.

Önder TAŞKIN

İmza

**DERİN BEYİN STİMÜLASYONU AMELİYATLARINDA ELEKTROT  
TESPİTİNDE KULLANILAN STİMLOC VE KEMİK SEMENTİN  
KARŞILAŞTIRMALI SONUÇLARI**

**Dr. Önder TAŞKIN**

**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ**

**Şubat 2019**

**ÖZET**

**Giriş ve Amaç:** Derin beyin stimülasyonu (DBS) ameliyatlarında başarılı klinik sonuç için elektrotların hedeflenen çekirdeğe doğru implantasyonu kadar kraniuma tespitleri de hatasız yapılmalıdır. Çalışmamızda subtalamik nukleus (STN) DBS uygulanmış Parkinson hastalarında elektrotların kraniuma sabitlenmesi için kullanılan kemik sement ve Stimloc® uygulamalarının postoperatif klinik sonuç ve komplikasyonlar açısından karşılaştırmalı değerlendirilmesini amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** 01.05.2016 – 01.02.2018 tarihleri arasında lokal anestezi ile mikroelektrot kayıt eşliğinde STN-DBS uygulanan 30 Parkinson hastasının verileri prospektif randomize olarak kayıt edildi. Otuz hastanın 15’ inde kalıcı elektrotun kraniuma tespiti için kemik sement, 15’ inde Stimloc ® kullanıldı. Hastaların preoperatif demografik bilgileri, Unified Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (UPDRS III) ve Levodopa Eşdeğeri Günlük Doz (LEDD) değerleri kayıt edildi. Preoperatif dönemde ve intraoperatif dönemde; kalıcı elektrot tespiti dışında standardize edilmiş cerrahi prosedür uygulandı. Postoperatif erken dönemde bilgisayarlı tomografileri çekildi. Postoperatif 12. ayda radyolojik olarak ve klinik yanıt açısından tekrar değerlendirildi. Enfeksiyon, elektrot migrasyonu ve elektrot kırılması yönünden karşılaştırmalı olarak incelendi.

**Bulgular:** İki yöntem arasında uygulama süreleri açısından istatistiksel anlamlı fark vardı. (Kemik sement: 21 dk, Stimloc: 6 dk). Enfeksiyon, geç dönem migrasyon, pnömoşefalus, yara yeri erozyonu ve klinik sonuçlar yönünden iki yöntem arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. İki grupta da pnömoşefalus miktarıyla migrasyon ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardı.

**Tartışma ve Sonuç:** DBS ameliyatlarında elektrot fiksasyonunda stimloc kullanımı kemik semente göre uygulama süresi açısından avantajlıdır. Cerrahinin uyanık olarak yapıldığı göz önüne alındığında hastanın cerrahi konforu ve toleransı için daha uygun gözükmektedir. Kemik sement ve Stimloc grupları arasında klinik düzelme ve komplikasyon açısından postoperatif dönemde fark yoktur. Her iki yöntem elektrot fiksasyonu açısından güvenilir ve uygulanabilir tekniklerdir.

**Anahtar Kelimeler:** Derin Beyin Stimülasyonu, Parkinson Hastalığı, Subtalamik Nukleus, Kemik Sement, Plastik Kapak, Stimloc ®

# THE COMPARATIVE RESULTS OF STIMLOC® AND BONE CEMENT USAGE IN THE FIXATION OF MICROELECTRODES IN DEEP BRAIN STIMULATION SURGERIES

Dr. Önder TAŞKIN

ONDOKUZ MAYIS UNIVERSITY

Department of Neurosurgery, February 2019

## ABSTRACT

**Introduction and Aim:** To obtain successful clinical outcomes in deep brain stimulation (DBS) surgeries, fixation of the macroelectrodes to the cranium should be done perfectly like high-precision targeting of the relevant nucleus. In our study, we aimed to evaluate the postoperative long-term clinical results and complications of bone cement and Stimloc® usage in the fixation of the macroelectrodes to cranium in patients with Parkinson's disease (PD) who treated with subthalamic nucleus (STN) DBS.

**Materials and Methods:** Data of 30 patients with PD who underwent STN-DBS with microelectrode recording under local anesthesia between 01.05.2016 – 01.02.2018 were prospectively randomized recorded. Bone cement used for the fixation of the macroelectrode to cranium in fifteen of thirty patients and Stimloc® used in the other fifteen patients. Preoperative demographics, Unified Parkinson's Disability Rating Scale (UPDRS) III scores and levodopa equivalent daily dose (LEDD) values of the patients were recorded. In the preoperative and intraoperative period; standardized surgical procedure was performed in all patients except different permanent macroelectrode fixation methods. A cranial computerized tomography (CT) was performed for each patient in the early postoperative period. In addition, a cranial CT re-performed in the postoperative 12<sup>th</sup> month to re-evaluate the position of the macroelectrode radiologically and for the clinical response. The results were compared in terms of infection, macroelectrode migration and fracture.

**Results:** There was a statistically significant difference between the two methods in terms of application times. (Bone cement: 21 minutes, Stimloc®: 6 minutes). There were no statistically significant differences between the two different methods about on infection, late-term electrode migration, pneumocephalus, wound erosion and clinical results. In both groups, there was a statistically significant relationship between the amount of pneumocephalus and migration measurements.

**Discussion and Conclusion:** The usage of Stimloc® for fixation of macroelectrode in DBS surgeries is advantageous in terms of the shorter duration in contrast with bone cement usage. Considering that surgery is performed awake, it seems more appropriate for the patient's surgical comfort and tolerance. There is no difference between the bone cement and Stimloc® groups in terms of clinical improvement and rate of complication in the postoperative period. Both of these methods are reliable and applicable techniques for the fixation of the macroelectrodes.

**Key words:** Deep brain stimulation, Parkinson's disease, subthalamic nucleus, bone cement, plastic cap, Stimloc®

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER .....	i
ETİK İLKELERE UYGUNLUK BEYANI .....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	vii
TABLOLAR DİZİNİ .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
<b>2.1. Parkinson Hastalığı</b> .....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji .....	3
2.1.3. Tanı Kriterleri .....	3
2.1.4. Parkinson Hastalığının Sınıflandırması .....	4
2.1.5. Parkinson Hastalığının Nöropatolojisi .....	5
<b>2.1.6. Parkinson Hastalığının Nöroanatomisi</b> .....	7
<b>2.1.7. Etyoloji</b> .....	8
<b>2.1.8. Klinik Bulgular</b> .....	9
<b>2.2. Parkinson Hastalığının Tedavisi</b> .....	15
2.2.1. Medikal Tedavi .....	16
2.2.2. Cerrahi Tedavi .....	19
<b>2.3. Derin Beyin Stimülasyonu (DBS)</b> .....	22
2.3.1. Tarihçe .....	22
2.3.2. DBS' de Anatomik Hedefler .....	23
2.3.3. STN Nöroanatomisi .....	23
2.3.4. DBS uygulanacak PH için Seçim Kriterleri : .....	26
2.3.5. DBS Etki Mekanizması .....	27
2.3.6. DBS İçin Cerrahi Teknik ve Komplikasyonlar ve Hasta Takibi .....	28
2.3.7. Postoperatif Süreç .....	30
2.3.8. DBS Cerrahisinin Komplikasyonları .....	31

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	34
<b>3.1. Cerrahi Hazırlık</b> .....	35
<b>3.2. Cerrahi Yöntem</b> .....	36
<b>4. BULGULAR</b> .....	44
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	52
<b>6. SONUÇLAR</b> .....	62
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	63





## SİMGELER VE KISALTMALAR

Cm	;Santimetre
DBS	; Derin Beyin Stimülasyonu
GAA	; Genel Anestezi Altında
GABA	; Gama Amino Bütirik Asit STN; Subtalamik Nukleus
GYA	; Günlük Yaşam Aktiviteleri
GPI	; Globus Pallidus İterna
H&Y	; Hoehn-Yahr Parkinson Hastalığı Düzeyi Ölçeği
İPH	; İdiyopatik Parkinson Hastalığı
LC	; Lewy Cisimleri
Kg	; Kilogram
KOMT	; Katekol-O-Metil Transferaz (KOMT)
LEDD	; Levodopa Eşdeğeri Günlük Doz
MAO-B	; Monoamino Oksidaz Enzimi
mm	; Milimetre
MPTP	; 1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropiridin
n	: OlguSayısı
p	; İstatistiksel Yanılma Düzeyi
PH	; Parkinson Hastalığı
Sn	;Saniye
ss	; Standart Sapma
Stimloc	; Medtronic firmasına ait kalıcı elektrot tespitinde kullanılan plastik kapak modeli
STN	; Subtalamik nukleus
UPDRS	; Unified Parkinson Disease Rating Scale (Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği)
%	;Yüzde
X	; Aritmetik Ortalama

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri (17).....	4
Tablo 2: Modifiye Hoehn-Yahr Evrelendirme Ölçeği .....	10
Tablo 3. Klinik Belirtiler.....	10
Tablo 4: Parkinson Hastalığı'nın sekonder bulguları .....	11
Tablo 5: Demografik veriler .....	44
Tablo 6: Preoperatif veriler .....	45
Tablo 7: Kullanılan tespit yönteminin cerrahi süreye katkısı .....	47
Tablo 8: İntraoperatif veriler.....	47
Tablo 9: Postoperatif veriler .....	48
Tablo 10: Gruplar arasında pnömosefalus değerlerinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 11: Migrasyon değerleri ile pnömosefalus değerlerinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 12: Yöntemin cerrahi süreye katkısı ile pnömosefalus karşılaştırılması .....	50
Tablo 13: Migrasyon değerleri ile klinik testleri karşılaştırılması .....	51
Tablo 14: Literatürdeki farklı migrasyon insidansları .....	56

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: STN DBS elektrot lokasyonu ve STN komşulukları .....	24
Şekil 2:STN, SN ve Red nukleusların anatomik 3D rekonstrüksiyonu örneği .....	25
Şekil 3: STN ve substantia nigra, 7 tesla MR’da koronal plan görüntüsü .....	25
Şekil 4: Derin Beyin Stimülasyonunun Yerleşimi .....	29
Şekil 5:MER ile elde edilen STN’ e ait tipik elektrofizyolojik bulgular .....	37
Şekil 6: Stimloc cihazının bileşenleri A) Cihazın kraniuma sabitlenen tabanı .....	37
Şekil 7: Stimloc taban kısmının mikrovidalar ile tespiti .....	38
Şekil 8: Stimloc destek klipsi yerleştirildikten sonraki görüntüsü .....	38
Şekil 9: Stimloc üst kapak kapatıldıktan sonraki görüntüsü .....	39
Şekil 10: Kemik Sement uygulaması .....	39
Şekil 11: Sement uygulamasının ikinci aşaması .....	40
Şekil 12: Pnömoşefalus ölçümü .....	42

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson Hastalığı (PH) ilk olarak 1817 yılında İngiliz hekim James Parkinson tarafından “shaking palsy” (titrek felç) olarak tanımlanmıştır (1). Parkinson Hastalığı tipik klinik özellikleri bradikinezi, tremor, rijidite ve postural reflekslerin kaybı olan kronik dejeneratif bir hastalıktır (2). Ortalama görülme yaşı 55-60 olmakla birlikte 20–80 yaşları arasında da görülmektedir. Parkinson Hastalığı patogeneğinde substansiya nigra pars kompakta ve nigrostriatal yolaklardaki dopaminerjik nöron dejenerasyonu vardır. Makroskobik olarak pigment kaybı, mikroskobik olarak ise nöronlarda inceltme dejenerasyon, nörofibril dejenerasyonu ve lewy cisimleri görülmektedir. Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen; genetik faktörler, diyet, ağır metallerle uzun süreli temas ve diğer predispozan faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (3,4). Dopaminerjik nöronların yaklaşık %60-65' inin kaybı sonucu dopamin seviyesinde meydana gelen %80-85' lik azalma motor fonksiyonlarda bozukluklara yol açar. Bu bozukluklar istirahat tremoru, bradikinezi, kaslarda sertlik (rijidite) ve duruş bozukluğu gibi semptomların ortaya çıkmasına sebep olur (4, 5).

Genel belirtilerin dışında; kognitif ve davranış bozuklukları, iletişim problemleri, üriner problemler, seksüel disfonksiyon, düşme, günlük yaşam aktivitelerinde (GYA) düşme, bağımlılık, yürüme ve denge problemleri, kilo kaybı, aşırı terleme ve uyku bozuklukları gibi belirtilerde ortaya çıkmaktadır (6, 7).

Parkinson Hastalığının tedavisi farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavi olarak iki ana başlık altında incelenebilir. Farmakolojik tedavi, hastalığın bulgu ve belirtilerini ortadan kaldırmaya yönelik olarak semptomatik ve bireyseldir. Cerrahi tedavide amaç, beynin subtalamik nukleus (STN) ya da globus pallidus interna gibi derin yapılarının yüksek frekanslı ses dalgalarıyla yakılması (radyofrekans, RF) ya da bu bölgelere yerleştirilen elektrotlar vasıtasıyla, yüksek frekanslı elektrik uyarılarıyla (derin beyin stimülasyonu, DBS) aktivitesi anormal olarak artmış hücrelerin aktivitelerini normalize etmektir (8, 9).

Derin Beyin Stimülasyonu; hareket bozukluklarının tedavisinde 30 yılı aşkın bir süredir başarıyla uygulanan bir cerrahi yöntemdir (10, 11). Temel olarak DBS

sistemi üç ana parçadan oluşur. Bunlar hedeflenen çekirdeklere yerleştirilen kalıcı elektrotlar, nörostimülatör (pil) ve bu ikisinin arasında bağlantıyı sağlayan uzatma kablolarıdır. Geri dönüşümlü olması, hedeflenen beyin bölgesinde kalıcı lezyon oluşturmaması, dışarıdan telemetrik bir cihazla programlanabilir olması ve aynı seansta bilateral uygulanabilir olması gibi özellikleriyle lezyon cerrahisi karşısında oldukça önemli avantajları vardır. PH'da uygulanan DBS ameliyatlarında günümüzde en sık kullanılan hedef noktalar STN ve globus pallidus interna (GPi)'dir.

Derin Beyin Stimülasyonu ameliyatlarında başarı için uygun hasta seçimi titiz cerrahi planlama kadar doğru cerrahi teknik de önemlidir. Elektrotların yerleştirildiği derin beyin çekirdekleri oldukça küçük alanlardır, bu nedenle doğru implantasyon çok önem taşımaktadır. Başarılı klinik sonuç için implantasyon kadar elektrotların kraniuma tespiti de bir o kadar önemlidir. Olası bir tespit sorununda elektrotların yer değiştirmesi nedeniyle beklenen klinik yanıt kötü sonuçlanacaktır. Dünyada elektrot tespiti için DBS sistemi üreten firmaların geliştirdiği plastik kapak ve benzeri bazı tespit malzemeleri vardır (12) . Bunlar dışında elektrot tespiti için kemik sement, mini plak gibi başka tespit yöntemleri kullanan klinikler de mevcuttur (12) . Bu çalışma, PH'de STN DBS uygulanan hastalarda elektrot sabitlenmesi için kullanılan kemik sement ve plastik kapak sonuçlarının klinik etki ve postoperatif komplikasyon açısından karşılaştırmalı değerlendirilmesini amaçlamıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Parkinson Hastalığı**

#### **2.1.1. Tanım**

Parkinson Hastalığı, klinik olarak istirahat tremoru, dişli çark rijiditesi, bradikinezi ve postural reflekslerde bozulma bulgularının kombinasyonu şeklinde ortaya çıkan kronik nörodejeneratif bir hastalıktır (13).

#### **2.1.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji**

Parkinson Hastalığı ilk kez 1817 yılında İngiliz hekim James Parkinson tarafından tanımlanmıştır (14). James Parkinson bu hastalığı spesifik nöropatolojik bozukluk olarak tanımlamış ve ‘Shaking Palsy’ (titrek felç) olarak isimlendirmiştir. ‘An Essay on the Shaking Palsy’ adlı makalede titremeli felci “duyular ve idrak kabiliyeti hasar görmediği halde, kas gücünün azalmasıyla birlikte vücudun hareket halinde olmayan kısımlarında, destek aldığı zaman dahi meydana gelen istem dışı, gergin ve titremeli devinim; gövdenin öne doğru bükülmesi ve yürüme temposundan koşma temposuna geçme eğilimi” diye tanımlamıştır (15). Fransız hekim Jean Marie Charcot rijidite, mikrografi ve duysal değişiklikleri de ekleyerek orjinal hastalığın tarifini yapmış ve hastalığa onu ilk tarif eden kişinin adını vermiştir (13). Hastalığın prevalansı ile ilgili çalışmalarda oranlar 14.6/100000 ve 780/100000 arasında değişmektedir. 65 yaşından sonraki oranlar % 1.5-2 arasındadır ve bu oran 85 ve üzerindeki yaşlarda % 3-5 oranlarına çıkar. İnsidans oranları ise 100000 kişide 10-15 arasındadır. Hastalığın insidansı 6. ve 8. dekadlar arasında giderek artar. PH'nın tüm ırklar ve tüm etnik gruplarda görüldüğü bilinmektedir. Sıklıkla sporadik olmakla birlikte, özellikle erken yaşlarda başlayanlarda genetik geçişin rolü bilinmektedir (16).

#### **2.1.3. Tanı Kriterleri**

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

**Tablo 1.**Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri (17).

Dahil Etme Kriterleri	Dışlama Kriterleri	Destekleyici Kriterler
-Bradikinezi -Aşağıdakilerden en az biri: *Rijidite *4-7 Hz istirahat tremoru *Postural instabilite	-Tekrarlayıcı kafa travması öyküsü -Okulojirik krizler -Semptomların başlangıcında nöroleptik tedavi öyküsü -Serebellar bulgular -Erken evrede otonomik bulgular -Erken evrede ağır demansiyel bulgular -Supranükleer bakış felci -MPTP ‘‘ye maruz kalma -Babinski bulgusu -Nörogörüntülemeye parkinsonizm tablosunu açıklayabilecek ek patoloji olması -Yüksek dozda Levodopa‘‘ya yanıt alınmaması -Sürekli remisyon -Tekrarlayan inmeler ve parkinsoniyen bulguların basamaklı seyri -Kesin ensefalit öyküsü -3 yıl sonrasında da belirtilerin tek taraflı seyretmesi -Hastalığın birden fazla akrabada bulunması	-Kesin İPH tanısı için 3 veya daha fazlası gereklidir: *Tek taraflı başlangıç *İstirahat tremoru *Başlayan tarafta belirgin olmak üzere kalıcı asimetri *Levodopa‘‘ya çok iyi yanıt *Levodopa‘‘ya yanıtın 5 yıl veya daha uzun sürmesi *Progresif seyir *Klinik seyrin 10 yıl veya daha uzun sürmesi

#### 2.1.4. Parkinson Hastalığının Sınıflandırması

##### A- Primer (İdiopatik) Parkinsonizm

Parkinson Hastalığı(PH)

Juvenil ParkinsonHastalığı

##### B-Sekonder Parkinsonizm

1. İnfeksiyöz: Postensefalitik, yavaş virüs enfeksiyonu, AIDS, sifiliz
2. İlaçlar: Dopamin reseptör blokerleri (Antipsikotikler, antiemetikler), rezerpin, tetrabenazin, alfa metil dopa, lityum

3. Metabolik ( tiroid ve paratiroid disfonksiyonu, hipoksi, hepatoserebral dejenerasyon)
4. Yapısal ( beyin tümörleri, hidrosefali, travma)
5. Toksinler (karbonmonoksit, Mn, metanol, etanol)
6. Vasküler: Multienfarkt demans, Binswanger hastalığı

### **C-Parkinson-Artı Sendromlar**

1. Kortiko-Bazal Ganglionik Dejenerasyon
2. Guam'ın parkinsonizm-demans-ALS kompleksi
3. Alzheimer Hastalığı
4. Diffüz Lewy Body Hastalığı
5. Multiple Sistem Atrofi Sendromları
6. Shy-Drager sendromu (SDS/MSA-p)
7. Progressif Pallidal Atrofi
8. Progressif Supranükleer Palsi

### **D- Herediter Dejeneratif Hastalıklar**

1. Otozomal Dominant Serebellar Ataksiler
2. Hallervorden- Spatz Hastalığı
3. Huntington Hastalığı, Mitokondriopatiler

### **2.1.5. Parkinson Hastalığının Nöropatolojisi**

Parkinson Hastalığının patolojisinde, substantia nigra (SN) nöronal kayıp ve gliozisin yanı sıra, kalan nöronlarda intrasitoplazmik eozinofilik Lewy cisimcikleri (LC) ve aksonal Lewy nöritlerinin varlığı tanımlanmıştır. LC' nin ana komponenti alfa-sinükleindir. Alfa sinüklein nöron ve glialarda bol miktarda bulunan bir presinaptik protein olup fizyolojik rolü net bilinmemektedir. PH'da patoloji, alfa sinükleinin doğal kıvrılmamış ve çözünür formunun çevresel ve genetik faktörlerin etkisi ile yanlış katlanması ve  $\beta$  levhaları halinde agregasyonu ile başlar (18).

Braak evrelemesine göre; hastalığın prelinik evresinde alfa sinüklein birikimi vagal motor nükleus, anterior olfaktor nükleusu ve periferik otonom sinir sistemindedir



(18). İkinci evrede, Lewy nöritleri lokus seroleus, raphe nukleusu ve magnosellüler alana ilerler. Üçüncü evrede substantia nigra pars kompakta (SNc), amigdala ve bazal ön beyinde alfa sinüklein patolojisi başlarken lokus seroleus, raphe nukleusu ve magnosellüler alanda nöron kaybı izlenir. Dördüncü evrede Lewy nöritleri ilk kez kortekste görülmeye başlar. Bu alan, anteromedial temporal mezokortekstir. Neokorteks bu evrede etkilenmez. Substantia nigra pars kompakta nöron kaybı başlar; A9 grubu olarak adlandırılan ventral medial lemniskus ve red nukleus lateraline yayılır. Beşinci evrede Lewy patolojisinin yoğunluğu insula, singulat korteks ve assosiasyon korteksine yayılmaktadır. Altıncı evrede ise primer sensoriyel korteks ve heteromodal korteks de etkilenir. Yine bu evrede substantia nigra pars kompakta melanin içeren dopaminerjik nöronlar kaybolmuştur (19).

İdiyopatik Parkinson Hastalığının patolojik evrelemesinde presemptomatik evrede (Evre 1-2) inklüzyon cisimcik patolojisi medulla oblongata/pontin tegmentum ve olfaktor bulbus/ön olfaktor nukleusta sınırlıdır. Evre 3-4'te substantia nigra ile diğer ön ve orta beyin çekirdekleri de önce hafif daha sonra ciddi şekilde patolojik değişikliğe uğrarlar. Evre3-4'te İPH'nın klinik fazı ortaya çıkar. Evre5-6' da neokorteksde etkilenir ve hastalık tüm klinik boyutlarını gösterir (20, 21).

PH beyinde tanımlanmış nigrostriatal yolakta oluşan nöronal hasar ile doğrudan ilişkilidir. Bu yolak SNc bölgesindeki nöronların aksonlarından kaynak alır, diensefalonda median ön beyin içine girer ve korpus striatumda sonlanır. Yolaktaki nöronlarda oluşan dejenerasyona bağlı olarak yeterince dopamin üretilmemesi ve dopaminerjik etkinliğin azalması hastalığın başlıca nedenidir (22-24). SNc'deki melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı ve kalan hücrelerin içinde de LC varlığı PH için tanımlayıcı sayılır (24, 25). Lewy cisimcikleri ubiquitin pozitif, eozinofilik hyalin inklüzyonlardır. Lewy cisimciği oluşumunun ve dejenerasyonun gerçekleştiği bölgeler arasında locus ceruleus, vagusun dorsal motor çekirdeği, hipotalamus, Meynert'in bazal çekirdeği, neokorteks ve sempatik ganglion yer almaktadır (26, 27). Lewy cisimciği, Alzheimer hastalığı, motor nöron hastalığı, subakut sklerozan panensefalit, ataksik telenjiyektazi, kortikobazal gangliyonik dejenerasyon ve Hallervorden-Spatz hastalığı bulunan bireylerin %10-40'ında görülmektedir (28, 29).

### 2.1.6. Parkinson Hastalığının Nöroanatomisi

PH' da asıl işlev bozukluğu olan bölge istemli hareketin yapılmasından sorumlu olan bazal gangliyonlardır. Bazal gangliyonların temel parçalarını nükleus kaudatus, putamen, globus pallidus internus (GPi), globus pallidus eksternus (GPe) ve nükleus akumbens oluşturur. Nükleus kaudatus ve putamen birlikte 'striatum' olarak adlandırılırlar. Bazal gangliyonların spesifik kısımlarından olmamakla birlikte subtalamik nükleus (STN), substansiya nigra pars kompakta ve pars retikulata da (SNpc - SNpr) bu sistemin fonksiyonel parçalarıdır.

Bazal gangliyonlar primer görme ve işitme korteksi dışındaki tüm kortikal alanlardan ve talamustan sinyal alırlar. Bazal gangliyonların giriş kapısını striatum, çıkış kapısını GPi ve SNpr oluşturur. Bazal gangliyonlar sinyallerini büyük çoğunlukla talamus yoluyla kortekse, daha küçük oranda da beyin sapındaki pedinkülopontin nükleusa gönderirler (30).

Bazal gangliyon döngüsünü sağlayan 2 temel yol vardır. Direkt ve indirek yol; direkt yolda D1 reseptörleri aracılığıyla gaba amino bütirik asit (GABA) nörotransmitter olarak kullanılır ve putamene gelen sinyaller başka yere uğramadan talamus üzerinden kortekse dönerler. İndirek yolda ise D2 reseptörleri aracılığıyla GABA ve glutamat nörotransmitter olarak kullanılır ve burada putamene gelen sinyaller GPe ve STN ara istasyonlarına uğradıktan sonra talamus üzerinden kortekse giderler. Direkt ve indirekt yollar nigrostriatal projeksiyon tarafından farklı yönlerde modüle edilmektedir. Dopamin, D1 reseptörleri aracılığı ile striatumdaki direkt yol nöronlarında mevcut eksitasyon durumunu fasilite ederken, indirekt yolu başlatan projeksiyon nöronlarında ağırlıklı bulunan D2 reseptörleri aracılığı ile inhibisyon yapmaktadır. Dopaminerjik uyarılar neticede talamokortikal projeksiyon nöronlarının aktivasyonunu destekler ve korteks aktive olur. Normalde bu iki yol dengededir. İPH'da dopamin azalması sonucunda bu denge indirekt yolun lehine bozulur. Sonuçta talamus üzerine indirekt yolun artmış etkisi ortaya çıkar. Net etki ise üzerindeki inhibisyon etkisi artan talamusun korteks üzerine yaptığı eksitasyonun azalmasıdır. Bu durum parkinsonizm belirtilerin çoğunun oluşmasından sorumludur (30).

### 2.1.7. Etyoloji

Parkinson Hastalığının etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Yapılan birçok klinik araştırmalar, çevresel faktörlerin yanı sıra kalıtsal özelliklerin de önemli bir rolü olabileceğini göstermektedir (31). Hastalık genetik yatkınlık taşıyan insanlarda henüz çok iyi anlaşılamayan değişik çevre faktörlerinin etkisi sonucu ortaya çıkmaktadır. Son zamanlarda bulunan genetik ve biyokimyasal veriler ışığında genetik ve/veya çevresel nedenlerle hasara uğrayan ubiquitin-proteozom sisteminin PH'nın patogenezinin sorumlu ana mekanizma olduğu düşünölmektedir (32).

Yaş: PH, 40 yaşından önce ender olmasına rağmen ilerleyen yaşla beraber insidanda artma görülür. İlerleyen yaşla PH'nın artan prevalansı arasındaki ilişki için olası açıklamalar, nöronal zayıflamanın yaşla ilgisini ve zaman dilimine bağlı bir etyolojik mekanizmanın varlığını kapsamaktadır (33).

Cinsiyet: PH'nın prevalansının birçok çalışmada erkek ve kadınlar arasında önemli bir farklılık göstermediği görölmüştür. Ancak aynı yaş grubundaki kadın ve erkeklerde yapılan çalışmalarda, erkeklerde PH için orta derecede (1,2-1,5 kat) artmış risk gösterilmiştir (7, 34).

Çevresel risk faktörleri: Genç narkotik bağımlılarında, MPTP (1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropiridin) içeren sentetik eroinin intravenöz enjeksiyonu ile ortaya çıkan toksik parkinsonizm olguları, bazı durumlarda eksojen ajanlara maruz kalmanın, PH'na yol açabileceğini düşöndürmüştür. MPTP'ye bağlı parkinsonizmin özelliği, daha yaygın santral sinir sistemi harabiyeti yapması beklenirken tamamen PH'nın anatomik ve klinik özelliklerini göstermesidir (35). Parkinsonizme neden olabilen diğer eksojen nörotoksinler, eser elementler, siyanid, vernik incelticileri, organik solventler, karbonmonoksit, karbondisülfid, hidrojen sülfid ve nitrik oksittir. Hastalığa neden olabilecek çevresel faktörler; kırsal alanda yaşama, kuyu suyu içme, tarım böceklerinin ilaçlanması, betakarbolinler ve tetrahidroizokuinolinler gibi toksinler olarak sıralanabilir (7).

Travma: Diğer nörolojik ve psikiyatrik bulgularla ilişkili olarak şiddetli kafa travmasının Parkinsonian sendroma neden olabileceği belirtilmektedir (36). Bazı

epidemiyolojik çalışmalar kafa travması ile PH gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermekle beraber diğer araştırmacılar belirgin bir artış olmadığını belirtmişlerdir (37-39). Prospektif yolla toplanan bilgiler böyle bir ilişki göstermedikçe, travmanın PH'da risk artışına yol açtığı kabul edilmemelidir.

Genetik faktörler: Parkinson hastalarının %15'inde, en az bir, birinci derecede akrabada PH vardır. Postmortem incelemeler, Lewy cisimciği saptanma revalansının klinik olarak ortaya çıkan PH'dan 10 kez daha sık olduğunu göstermiştir. İkiz çalışmalarında monozigotik ikizlerde %8, dizigotik ikizlerde %5 oranında PH görüldüğü bildirilmiştir. PET (Pozitron emisyon tomografi) çalışmalarında, PH olanların ikizlerinde subklinik PH insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir(40). Diğer yandan ailevi PH'ında yapılan çalışmalar sonucunda mutasyonu halinde doğrudan hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülen ondan fazla genetik lokus saptanmıştır. Bunlar 4. kromozom üzerindeki alfa-sinüklein (otozomal dominant) ve UCH-L1 (Ubiquitin karboksi terminal hidrolaz L1) (otozomal dominant) genleri, 6.kromozom üzerindeki parkin geni (otozomal resesif), 1. kromozom üzerindeki DJ-1 geni (otozomal resesif) ve 1, 2, 4, 12. kromozomlar üzerinde yeri saptanan ancak henüz tam olarak tanımlanmayan gen lokuslarıdır (41).

#### **2.1.8. Klinik Bulgular**

İlk semptom tipik olarak tek taraflı bir ekstremitede başlar, daha sonra aynı taraftaki diğer ekstremiteye yayılır ve hastalık ilerledikçe tutulum bilateral ekstremitelerde olur. Fakat hastaların neredeyse hemen hepsinde, hastalık seyri boyunca semptom başlangıcı olan tarafta tutulum daha belirgindir. Hastalık, yavaş progresif seyirlidir ve hastalığın seyri her hastada farklıdır. Semptomların ilerlemesi nedeniyle hastalığın evrelendirilmesinde Hoehn-Yahr Parkinson Hastalığı Evrelendirme Ölçeği kullanılmıştır (Tablo 2) (42).

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

---

1. 0 Yalnızca tek taraflı tutulum
1. 5 Tek taraflı bulgular ve aksiyel tutulum
2. 0 Denge bozukluğu olmaksızın iki taraflı tutulum
2. 5 Hafif iki taraflı tutulum ve çekme testinde toparlama
3.0 Hafif-orta iki taraflı tutulum; bir miktar postural kararsızlık; fiziksel olarak bağımsız
4.0 Şiddetli özürülük, yardımsız ayakta durabilir ve yürüeyebilir
5.0 Yardımsız tekerlekli sandalye ya da yatağa bağımlı

---

PH'nın semptomatik dönemi genel olarak istirahat tremoru veya bradikineziyle, daha ender olarak distoniyle başlar (Tablo-3) (43, 44).

**Tablo 3.** Klinik Belirtiler

<b>Primer motor belirtiler</b> Bradikinezi Tremor Rijidite Postural dengesizlik Yürüme Bozukluğu	<b>Psikiyatrik belirtiler</b> Depresyon Anksiyete Panik atak İlaça bağlı halüsinasyonlar
<b>Diğer motor belirtiler</b> Hipokinetik konuşma Maske yüz Mimiklerde azalma Bacak distonisi Mesanedisfonksiyonu	<b>Diğer otonom belirtiler</b> Termoregülasyon bozukluğu Ortostatik hipotansiyon Empotans Kabızlık Hipersalivasyon Mikrograf Seboreik dermatit
<b>Kognitif belirtiler</b> Demans Bradifreni	<b>Duysal belirtiler</b> Ağrı Uyuşma veya karıncalanma Olfaktördefisit Akatizi

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

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

#### 2.1.8.1. Parkinson Hastalığında Görülen Primer Motor Belirtiler

*Bradikinezi:* PH' da bazal gangliyon disfonksiyonunun en karakteristik semptomudur. Altın standart olarak kabul edilen "UK Brain Bank"tanı kriterlerine göre PH tanısı için bradikinezi varlığı şarttır (17). Hastalarda istemli hareketlerin başlamasında gecikme, bir hareketten diğerine geçmede zorlanma ve hareketin amplitüdünde küçülme görülür. Önceleri distal kaslar, daha sonra tüm kas grupları etkilenir. Hastalık ilerledikçe bradikineziden dolayı, hastalar en basit günlük yaşam aktivitelerini yerine getiremezler, tüm istemli hareketlerle birlikte konuşma ve yürümeleri de yavaşlar. Zaman içinde ileri derecede özürlü konuma gelmeleri sonucunda başkasının yardımına gereksinim duyarlar (44, 45).

*Tremor:* İstirahat tremoru, PH'nın en iyi tanımlanan ve en spesifik kardinal bulgusudur. Olguların %50-75"inde ilk motor semptom olarak tremor ortaya çıkar.

%15-20 olguda ise hastalığın hiçbir evresinde tremor gözlenmez. Tipik olarak 4-7Hz frekansındadır. Genellikle bir üst ekstremiteden başlar ve zaman içinde aynı taraf alt ekstremiteye ve daha sonra karşı vücut yarısına yayılabilir. Bazen dil, çene ve dudaklarda da gözlenebilir fakat baş ve ses tremoru PH'da beklenmez (46). Mental aktiviteyle ve stresli durumlarda şiddeti ve amplitüdü artabilirken uyku sırasında ve ekstremitenin harekete başlaması ile kaybolur. Postural tremor, esansiyel tremorun

bir parçası iken PH'da postür oluşturduktan sonra ortadan kalkması ve saniyeler süren latent bir periyoddan sonra ortaya çıkması (re-emergent tremor) ile esansiyel tremordan ayrılır (16).

*Rijidite:* Agonist ve antagonist kasların eşzamanlı kasılması sonucu ortaya çıkan kas tonusu artışıdır. Tek taraflı ortaya çıkar ve hastalık ilerledikçe karşı beden yarısında da saptanır. Muayenede pasif hareketlere karşı gelişmiş bir direnç olarak değerlendirilir. Karşılaşılan direnç hareketin genliği ve hızı ile değişmez. Muayenede bir uzvun pasif hareketi ile altta yatan tremora bağlı rijidite kesik olarak algılanır. Buna dişli çark belirtisi denir. Karşı ekstremitenin istemli hareketi sırasında mevcut olan rijiditenin şiddetinde artma veya saptanmamış olan rijiditenin ortaya çıkarılmasına ise froment belirtisi denir (16). Aksiyel kaslardaki rijiditenin etkisiyle gövdenin ileri derecede antefleksiyona gelmesi kamptokormi olarak isimlendirilmektedir. Omurga deformitesi olmaması nedeniyle sırt üstü rahatlıkla yatabilirler.

*Postural insitabilite:* Ayakta veya otururken normalde otomatik olarak devreye giren, alınan vücut pozisyonunun devamını sağlayan postural reflekslerin bozulması ve ya kaybıdır. İdiyopatik Parkinson Hastalığının (İPH) en az spesifik, ancak en fazla özürülük yaratan kardinal bulgusudur. Sıklıkla hastalığın geç evrelerinde ortaya çıkar. Postural instabilite sonucu hastalar oturdukları yerden desteksiz kalkmakta zorluk çekerler, otururken ve ya ayakta spontan ve ya hafif itmeler sonucu öne, arkaya ve ya yana düşme eğilimi gösterirler. Postural instabilitenin derecesini değerlendirmek için çekme (pull) testi kullanılır. Bu test ile hastanın omuzlarına uygulanan ani bir çekmeye verdiği postural yanıt değerlendirilir. Postural instabilitesi olan olgularda, özellikle gövdede fleksiyon postürü varlığında 'festinasyon' şeklinde giderek hızlanan bir yürüyüş ortaya çıkar. Bu arada hasta adeta düşmemek için ağırlık merkezini yakalamaya çalışır şekilde yürür ve durmakta güçlük çeker. Postural instabilite düşmelerin en sık nedenidir ve dopaminerjik tedaviye en dirençli klinik bulgudur (47).

#### 2.1.8.2. Diğer Motor Belirtiler

Yürüme bozukluğu: Hastalığın erken dönemlerinde hafiftir, nispeten yaşlı hastalarda ise öne eğik postürün eşlik ettiği ilk belirti olabilir. PH" da yürümeyi başlatma, dönüş yapma ve bazen de durabilme zorluğu vardır. Hasta ilk adımları atmakta zorlanabilir, başlattıktan sonra küçük adımlarla, ayakları yerde sürüyerek yürüme ve eşlik eden otomatik kol sallama hareketlerinin azalması ya da yokluğu söz konusudur (48). Diğer bir yürüme bozukluğu olan ve hastalığın ileri evrelerinde akinezi nedeni ile ortaya çıkan "donma" veya "kilitlenme" şeklinde tanımlanan durumda hasta düzgün biçimde yürürken aniden ayakları yere yapışmış gibi kalır. Kilitlenme bazı hastaların kollarında ve göz kapaklarında da gözlenebilir. Beş-on saniye içinde aniden çözülür. Kilitlenme daha çok ağır rijiditenin, bradikinezinin, postürü sürdürmemenin ve uzun hastalık süresinin varlığında ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık %47'si kilitlenme olayını yaşadıklarını ifade etmişlerdir. Hastalar emir üzerine yürümeyi başlatma, yerinde sayma, yerdeki bir cismin üzerinden bacağını atarak yürüme, müzik ya da metronomun temposuna uyarak yürüme, vücut ağırlığını sırayla bir bacağa kaydırma gibi bazı manevralar kullanarak kilitlenmenin üstesinden gelebilirler (48).

*Konuşma bozukluğu:* Ses tonunun da azalma genellikle ilk değişikliktir. Diğer bir değişiklik "monoton konuşma" adı verilen konuşmanın doğal müzikalitesinin, yani inici çıkıcı ses tonlarının kaybıdır. Ender görülen bir durumda "palilali" adı verilen ve belli bir hecenin kelimenin tam ortasında ya da sonunda birçok kez tekrar edilmesi eğilimidir. Konuşurken yüz ifadesini veren hareketlerin ve yardımcı açıklayıcı el hareketlerinin ve jestlerin yapılamaması da iletişimi zorlaştırır (49).

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

**Distoni:** Nispeten genç yaştaki hastalarda ilk semptom, istem dışı olarak bir ayağın içe dönmesi şeklinde ortaya çıkan distoni olabilir, sıklıkla ağrılı olur, yürüyünce kötüleşir. "Kapalı dönem" diskinezileri genellikle distoniktir, ayakları etkiler ve



ağrılı olabilir. Ayak ve parmaklarda kasılma ve kramplar tipik olarak ilaç plazma konsantrasyonu en düşük olduğu zaman, sabah erken saatlerde veya hasta uykudan uyandığında olur (erken sabah distonisi) (50). Öte yandan levodopanın yan etkilerinden birisinin distoni olması nedeni ile anamnez alırken tedaviyle ilişkisi sorgulanmalıdır (49).

### 2.1.8.3. Parkinson Hastalığında Görülen Sekonder Bulgular

*Kognitif Disfonksiyon:* Parkinson hastalarında yaygın nöronal kayıptan dolayı kognitif fonksiyonlarda etkilenme ve davranış bozuklukları sık karşılaşılan belirtiler arasındadır. Hastaların %50'sinde yaygın bir demans söz konusudur. Parkinson hastalığında oluşan demans; sinsi başlayan, yavaş ilerleyen, yürütücü işlevler başta olmak üzere bilişsel işlevlerin bazı alanlarını etkileyen hafif derecede gözlenebilen entellektüel yıkımdan, ileri derecede demansa kadar değişik derecelerde olabilir ve seyri sırasında sıklıkla psikoz gelişmektedir. PH'nin erken dönemlerinde mental fonksiyonlar korunmaktadır (51, 52). PH' de demans gelişiminde etkin olan bazı risk faktörleri bulunmaktadır. Hastalık süresinin uzun olması, hastalığın ileri yaşta başlaması, Levodopaya karşı erken dönemde yanıtın kaybolması ve ilaca bağlı psikiyatrik yan etkilerin fazla olduğu hastalarda, eğitim düzeyi düşük olanlarda, akinetik-rijid formda ve erken dönemde depresyon gelişmiş hastalarda demans belirtilerinin ortaya çıkması daha kolaylaşmaktadır (52, 53).

*İskelet Deformiteleri:* Tüm eklemlerde hafif bir fleksiyon pozisyonu hakimdir. Gövdede skolyoz veya kifotik bir postür gelişebilir Parkinson hastalarında elde ulnar deviasyon, metakarpofalanjeal ve distal interfalanjeal eklemlerin fleksiyonu ve proksimal interfalanjeal eklemlerin ekstansiyonu ile şekillenen ve striatal el adı verilen bir deformite gelişebilir. Benzer şekilde ayak başparmağının tonik ekstansiyonu (striatal başparmak), diğer parmakların pençe şeklinde fleksiyonu ve ayağın inversiyonu ile seyreden ayak deformitelerine rastlanmaktadır (54, 55)

*Ağrı ve Duyusal Semptomlar:* Parkinson hastalarının %50'sinde parkinsonizm ile ilişkili ağrı şikayetleri ve iyi lokalize edilemeyen kramplar bulunmaktadır. Hastaların bir kısmında etkilenen ekstremitelerde paresteziler görülür. Motor hareket kaybıyla beraber radikülopati ve kasiskelet sistemi ağrıları ortaya çıkmaktadır. Bazı hastalarda

duyusal semptomlar motor belirtilerinin ortaya çıkmasından birkaç yıl önce başlamaktadır. Ağrı şikayeti küntlük hissi, yanma, elektriklenme şeklinde yakınmalardır ve hastalığın herhangi bir evresinde motor belirtilerin şiddetinden bağımsız olarak gelişebilmektedir (56, 57).

*Otonomik Disfonksiyon:* Parkinson hastalarında periferik ve santral otonom merkezlerdeki nöron kaybından dolayı, otonom sinir sistemi bozuklukları çok sık görülmektedir. Hastalar için en etkileyici otonom belirti ortostatik hipotansiyondur. Ortostatik hipotansiyon hastalığın ilerleyen dönemlerde ortaya çıkmaktadır (57, 58). Barsak hareketlerindeki azalmalar nedeniyle kabızlık görülmektedir. PH'nın ilerleyen dönemlerinde spinal otonom nöronlardaki dejenerasyona bağlı olarak veya tedavide kullanılan dopaminerjik ilaçların yan etkisi olarak ortaya çıkan otonom belirtiler Parkinson hastalarının hemen hemen hepsinde değişen şiddetlerde görülmektedir. İdrar inkontinansı, cinsel işlev bozuklukları ve hiperhidrozis, sebore sık rastlanılan otonom belirtilerdendir (57, 59).

*Uyku Bozuklukları:* Parkinson hastalarının hemen hemen hepsinde uyku bozuklukları oluşmaktadır. Uyku bozuklukları; uykuyu engelleyen veya bölen hastalık semptomları, ilaçların yan etkileri, psikolojik, fizyolojik ve direkt olarak hastalık patofizyolojisinin uyku ile ilişkili santral merkezleri etkilemesi sonucunda gelişmektedir (57). Hastalarda oluşan istirahat tremoru uykuya dalmayı engellemektedir. Sabah sertliği erken uyanmaya neden olmaktadır ve solunum sıkıntısı nedeniyle uyku apnesi görülebilir. Bradikineziden dolayı sürekli aynı pozisyonda yatmak zorunda kalan hastalarda gövde ve ekstremitelerde ağrılar meydana gelmektedir. Erkek hastalarda daha sık olmak üzere, rüya sırasında aşırı motor aktivitenin meydana geldiği REM uyku davranış bozukluğu görülmektedir. Parkinson hastalarının çoğunda insomni görülür. Bu fenomenin sebebi uyku döngüsünün bozulması ile hastaların öğleden sonra uyumalarıdır (59, 60).

## **2.2. Parkinson Hastalığının Tedavisi**

Parkinson Hastalığında substansianigra parskompakta dejenerasyonunun nedeni kesin olarak anlaşılamadığı için, tamamen önleyici bir tedavi halen bulunamamıştır.

*Tedavi ilkeleri: (61)*

Parkinson Hastalığında tedavide amaç hastayı mümkün olan en uzun süre bağımsız olarak fonksiyon görebilir halde tutmak,

Hastayı aktif ve mobil kalması için cesaretlendirmek,

Tedaviyi bireyselleştirmek,

Koruyucu olduğu kanıtlanmış her türlü tedaviye öncelik vermek.

Parkinson Hastalığında fiziksel tedavi ve sağlık eğitimi, medikal ve cerrahi tedavi olanakları mevcuttur.

İlaç tedavisinde temel amaç; azalan dopamin düzeyini artırmak ya da dopamine benzer etki oluşturmaktır. Bu amaçla dopamin salınımını artırıcı ya da vücutta dopaminin etkisini artıran ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçlar hastalığın sadece belirtilerini geçici olarak gidermektedirler ve zaman içinde doz artırımına gerek duyulmaktadır. Kullanılan ilaçlara bağlı çeşitli yan etkilerde oluşmaktadır (62, 63).

Fizyoterapi ve rehabilitasyonun amacı; hastalığın yol açtığı problemleri en aza indirmek, hastayı var olan limitasyonları içerisinde maksimum bağımsızlık düzeyine ulaştırmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir (64).

Cerrahi tedavi; medikal tedaviden yeterince yararlanamayan hastalar için tercih edilmektedir. PH'nın cerrahi tedavisinde başlıca iki tür stereotaktik yöntem uygulanmaktadır: bunlardan birincisi lezyon temelli uygulamalardır, ikincisi ise nörostimulasyon uygulamalarıdır (65-67).

### **2.2.1. Medikal Tedavi**

Parkinson hastalarının tedavisinde kullanılan ilaçları dört ana başlık altında toplamak mümkündür (68, 69).

-Dopamin seviyesini arttıran ilaçlar

-Dopamin reseptörlerini uyaran ilaçlar

-Dopamin metabolizmasını azaltan ilaçlar

-Antikolinerjik ilaçlar

*Dopamin seviyesini artıran ilaçlar:*

Levodopa (L-dopa) ; dopamin prekürsörü olup, PH tedavisinde altın standart tedavi olarak kabul edilir. Oral olarak verilen L-dopa, barsak tarafından emilir, kan dolaşımına geçer. Periferde aromatik L-aminoasit dekarboksilaz tarafından dopamine dönüştürülür; kan beyin bariyerini geçerek beyinde striatal dokuya ulaşır (70). Bu nedenle L-dopa periferik dopa dekarboksilaz inhibitörü olan karbidopa veya benserazide ile kombine verilir. Bu kombinasyon sayesinde Ldopa dozu % 80 azaltılabilir. Bunun önemi ise vasküler endotelde büyük dozların dopamine dönüştürülmesinin ardından görülen bulantı–kusma, hipotansiyon, sinüs taşikardisi gibi periferik dopaminerjik yan etkiler kısmen engellenmiş olur (71).

L-dopa'nın Yan Etkileri; bulantı –kusma, iştahsızlık, dizziness, ortostatik hipotansiyon, aritmi, halüsinasyonlar, psikotik bulgular, dürtü kontrol bozuklukları, hiperhomosisteinemi (72).

Levodopa, oral preparat olarak dopa dekarboksilaz inhibitörleri (Benserazid/Karbidopa) ile kombine olarak standart veya kontrollü salınımlı formlarda ya da COMT (katekol-O-metiltransferaz) enzim inhibitörlerinin (Entekapon, Tolkapon) eklendiği kombine formlarda bulunmaktadır. L-dopa; motor fonksiyonları (özellikle bradikinezi ve rijidite), günlük yaşam ve hastaların yaşam kalitesini artırır. Ancak postural instabilite ve düşme, donma epizodları, dizartri, otonomik disfonksiyon, demans ve uyku bozuklukları L-dopa tedavisine iyi yanıt vermez (70).

*Dopamin reseptörlerini uyaran ilaçlar*

Dopamin reseptör agonistleri, dejenere dopaminerjik nöronları atlayarak direkt olarak denerve postsinaptik dopamin reseptörlerini uyarır (73). PH' da L-dopadansonra en etkili ilaçlardır ve hastalığın erken evresinde L-dopa kadar etkili olabilirler.

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

#### *Dopamin metabolizmasını inhibe eden ilaçlar*

Bu gruptaki ilaçlar Katekol-O-metil transferaz (KOMT) inhibitörlerinden tolkapon, entakapon ve monoamino oksidaz B (MAO-B) inhibitörü olarak selegilindir. Selegilin, dopaminin kimyasal olarak yıkımında rol oynayan monoamino oksidaz B (MAO-B) enzimi ile parçalanmasını engelleyerek dopaminin etkinliğini arttırmaktadır. KOMT inhibitörleri L-Dopanın beyne geçmeden önce periferde KOMT enzimi ile yıkılmasını önler ve böylece beyne fazla miktarda dopaminin ulaşmasını sağlamaktadır. Ayrıca Selegilin dopamin içeren sinir hücrelerini hasardan koruduğu iddia edilmektedir. Selegilin önemli bir yan etkisi olmamakla birlikte L-Dopanın yan etkilerini attırdığı görülmektedir (74, 75).

#### *Antikolinergik ilaçlar*

Parkinson Hastalığında kolinerjik sistem görece korunmuştur, ancak dopaminde belirgin eksiklik olduğundan striatumdaki asetilkolin/dopamin dengesi, kolinerjik yollar lehine bozulur. Antikolinergik ilaçların özellikle tremora etkili olduğu düşünülmektedir fakat kanıtlar halen yeterli değildir. Özellikle diğer tedavilere yanıt alınamamış tremor dominant genç PH'larında eklemle tedavi olarak tercih edilebilir (76).

Antikolinergik ilaçlar dopamin ve dopamin agonistleri ile birlikte kullanıldığı zaman etkisi artmaktadır. Ağız kuruluğu, kabızlık, idrar retansiyonu, terleme kaybı antikolinergik ilaçların en sık görülen semptomlarıdır. Antikolinergik ilaçlardan olan amantadin presinaptik depolardan dopaminin salınmasına neden olur, dopaminin geri alınımını bloke eder ve dopamin reseptörlerini uyarmaktadır. Amantadin daha çok erken evrelerde bulunan ve L-Dopaya başlanması istenmeyen genç ve orta yaşlardaki hastalarda her türlü semptomaya yönelik olarak kullanılabilir (66).

### 2.2.2. Cerrahi Tedavi

Parkinson Hastalığı tedavisinin tarihçesini incelediğimizde, ilk yöntemlerin cerrahi girişimler olduğunu görmekteyiz. 1909 yılında Sir Victor Horsley tarafından ilk defa hareket bozukluğu olan bir hastaya cerrahi girişim yapılmış, hastanın presantral girusunun başarıyla rezeke edildiği bildirilmiştir (64). Literatüre kazandırılan bu olgu sayesinde birçok cerrah cesaretleterek hareket bozukluklarında farklı yöntemler uygulamışlardır. Piramidal traktomi, serebral pedinkülotomi ve kortikal rezeksiyonlar gibi yöntemler uygulanmış ancak, yüksek morbidite ve mortalite oranları ile karşılaşıncı bu cerrahi yöntemler hiçbir zaman yaygın ve etkin bir tedavi yöntemine dönüşmemiştir (63). 1952 yılında ise Cooper tarafından menenjit sonrası ortaya çıkan tremor ve rijiditenin ön planda olduğu bir parkinson hastasında serebral pedinkülotomi yapmak isterken, zarar gören bir arteri kliplenmek zorunda kalmıştır. Operasyon sonrası ise hastanın şikâyetlerinin gerilediğini fark etmiştir (77). Bu şaşırtıcı sonucun ardından yapılan serebral anjiyografide kliplenen arterin anterior koroidal arter olduğunu fark etmesi şüphesiz ki hareket bozukluklarında bu arterin beslediği alanların (globus pallidum ve ventro-lateral çekirdek) parkinson hastalığının patofizyolojisinde ne kadar önemli olduğunu ortaya koymuştur. Cooper devam eden üç yıl içerisinde yaklaşık olarak 50 parkinson hastasında anterior koroidal arter oklüzyonu uygulamış ve etkin sonuçlar almış olmasına rağmen, %10 oranda görülen mortalite varlığı bu yöntemin terk edilmesine sebep olmuştur (77). İlerleyen yıllarda ise pallidal yollara alkol veya fenol gibi kimyasal ajanlar enjekte edilmiş, düşük mortalite oranları ile kısmen etkin sonuçlar alınmış fakat klinik etkinin kısa süreli olmasından ötürü bu yöntemde yaygınlaşamamıştır. 1950'li yılların sonlarında ise radyofrekans (RF) termokoagülasyon tekniği kullanılarak hedeflenen anatomik alanda lezyon oluşturulmuş (talamotomi, pallidotomi), kalıcı etki sağlanmış ve mortalite oranları %2 civarına düşmüştür. Ancak stereotaktik hedefleme ve görüntüleme yöntemlerinin henüz bu tarihlerde gelişmemiş olmasından ötürü lezyon cerrahisi olarak nitelendirdiğimiz bu teknikte yine yüksek oranda geri dönüşü olmayan morbidite bildirilmiştir. 1966 yılında levo-dopanın piyasaya sürülmesi ardından, parkinson hastalarında çok etkin bir klinik yanıt alınması ile cerrahi girişimler neredeyse terk edilmiştir (78). Levodopan kullanımı ile ortaya konulan bu güvenilir ve etkin tedavi neredeyse parkinson hastalarının tedavisinde

devrim niteliğinde kabul edilmiştir. Ancak yaklaşık 10 yıl sonra ise, levo-dopanın kullanımının uzun dönem sonuçları yayınlanmış ve parkinson hastalarında sürekli bir doz arttırma gerekliliği, ilaç sonrası kötüleşmeler ve artan dozda levodopa kullanımına bağlı diskinezilerin ortaya çıkması üzerine, unutulmaya yüz tutmuş olan cerrahi tedavi seçenekleri tekrar gündeme gelmiştir (27). Lezyon cerrahilerine kısa süreli bir dönüş olsa da gelişen teknoloji ve bazı bilimsel çalışmalar neticesinde elektrik tabanlı nörostimülasyon yöntemleri PH tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.

### *Lezyon Temelli Uygulamalar*

**Talamotomi:** Medikal tedaviye cevap vermeyen ya da yan etkilerinden dolayı ilaç kullanamayan, vücudun bir yarısındaki kol ve bacakta tremoru olan hastalarda tremoru durdurmak için uygulanmaktadır. Talamotomi, PH dışında başka nedenlere bağlı olarak tremor ya da istemsiz hareketleri olan hastalarda da kullanılmaktadır (64, 77). Bu uygulama ile talamusun ventral intermedius nucleusuna iğne elektrotlarla ulaşarak bu bölgede radyofrekans ile hasar oluşturulması hedeflenmektedir. Talamotomi uygulaması ile aşırı aktif durum olan prefrontal motor kortekse giden anormal uyarıları durdurmak amaçlanmaktadır (79).

Talamotomi uygulamasıyla vücudun bir yarısındaki tremor problemi düzeltilmektedir. Ancak bu uygulama hastalığın diğer semptomlarını düzeltmede etkili değildir.

**Gamma Knife Radyocerrahi:** Radyocerrahi, bitişik dokulara eşzamanlı veya geç radyasyon hasarı olmadan, normal veya patolojik hücreleri içeren bir hedefin kesin imhası olarak tanımlanır (80). Gamma Knife (GK) talamotomi endikasyonları arasında klasik cerrahi için kontraendike durumların olması (kanama bozukluğu, kontrol edilemeyen enfeksiyonlar vb.) , ciddi fonksiyon kaybına neden olan tremor, Vim DBS için kontrendike durumlar ve DBS cerrahisini reddetme sayılabilir. Gamma Knife (GK) talamotomi tarafından tedavi edilen en yaygın tremor, ilerleyen yaşla birlikte insidans ve ciddiyette artan esansiyel tremordur (81). Çoğu rapor, tek taraflı GK radyocerrahisinin etkinliğini göstermiştir. Eş zamanlı veya aşamalı bilateral GK talamotomi etkinliğinin kanıtı sınırlı kalmıştır. Ayrıca, bilateral

talamotominin yan etkileri konusunda endişeler vardır. Talamik lezyonlar, dizartri, parezi, ataksi ve Vim'in kortikobulbar kanalına yakın olmasından dolayı yürüme ve denge problemleri gibi çeşitli potansiyel yan etkileri içerir. Bilateral tremor hastalarında eş zamanlı bilateral GK talamotomi önerilmez (82). Gamma Knife radyocerrahisinin, inatçı titreme olan hastaların % 70 ile % 90 kadarında faydalı olduğunu göstermiştir, yayınlanmış verilerin yaklaşık % 90'ı tek taraflı prosedürleri temsil etmektedir. Semptom kontrolünün medikal tedavi ile zor olduğu hastalar için bir tedavi seçeneğidir. Literatür, tıbbi olarak refrakter tremor için GK talamotomi hakkında birkaç prospektif çalışma içermektedir, bu çalışmalar yalnızca IV. Sınıf kanıt sağlar. GK talamotomisinin uzun dönem etkileri üzerine çalışmalara ve randomize kontrollü çalışmalara hala ihtiyaç vardır (83).

Manyetik Rezonans (MR) GÜdümlü Odaklanmış Ultrason Talamotomisi (FUS) : Tremor dominant idiyopatik PH' de MR güdümlü stereotaktik yöntem ile akustik enerjinin transkranyal iletilmesine izin veren bu yöntem invaziv girişimlerin yapılamadığı durumlarda bir alternatif olarak yer almaktadır. Fazlı dizili transdüserler akustik enerjinin hassas, kesiksiz, transkranyal iletilmesine izin verir. Lezyon tek zamanlı, 2 boyutlu manyetik rezonans (MR) termometri ile gerçek zamanlı olarak izlenebilir. Ventromedial talamus, PH tremorunu GPI veya STN ile karşılaştırıldığında yönetmek için en güvenli hedef olduğundan dolayı hedefleme buraya yapılır. FUS talamotomi işleminin en sık görülen yan etkileri parmak parestezi, ataksi ve orofasiyal parestezidir, hafif hemiparazi görülebilir. Bu etkilerin çoğu hafif ya da geçici olmakla birlikte, kalıcı parestezi ve ataksi meydana gelebilir. FUS talamotomisinin PH olan hasta popülasyonunda gelecekteki uygulanabilirliği, tek taraflı tremor azalmasının yaşam kalitesini yükseltmek için yeterli olduğu iyi seçilmiş bir hasta grubu ile sınırlıdır (84).

Pallidotomi; medikal tedavilere rağmen semptomları durdurulamayan hastalara uygulanmaktadır. Dopaminerjik denervasyon striatumdan kaynaklanan "direkt yol"un hipoaktivitesine, "indirekt yol"un ise hiperaktivitesine sebep olarak internalpallidal/retiküler-nigral "output" nükleuslarının fazla aktivasyonuna, dolayısı ile talamokortikal bağlantının inhibisyonuna yol açmaktadır. Globus Pallidusun aktivitesindeki artış vücutun istemli hareketlerini azaltmaktadır. Pallidotomi



uygulanmasıyla aşırı aktif durumda olan Globus Pallidusta posteroventral medial nucleusta radyofrekans ile hasar oluşturarak Globus Pallidus aktivitesi azaltılmaktadır. Pallidotomi vücudun karşı tarafında L-Dopa'ya bağlı olarak gelişen diskinezileri düzeltmek, tremoru azaltmak, denge problemlerini ortadan kaldırmak ve bradikinezileri düzeltmek amacıyla uygulanmaktadır (63).

### **2.3. Derin Beyin Stimülasyonu (DBS)**

#### **2.3.1. Tarihçe**

DBS'nun modern çağını başlatan; 1987'de tremorlu hastalarda kontralateral talamik DBS ile ilgili yayınlarıyla Fransa Grenoble'dan Benabid ve Pollak olmuştur (85). 1980'lerin başında Amerika'da Miller ve DeLong isimli iki bilim adamı MPTP uygulanmış maymunlarda bir Parkinson modeli geliştirdiler (86) ve STN'deki burst aktivitesini elektrofizyolojik olarak ilk kez tanımladılar. Ardından Fransa'da Benazzouz ve İsrail'de Bergmann isimli iki bilim adamı farklı çalışmalarda maymunlarda yüksek frekanslı stimülasyon ile STN bölgesine uyarı ve ibutenik asit enjeksiyonu sonrası Parkinson semptomlarının gerilediğini gösterdiler (87). Bu çalışmalardan motive olarak 1993 yılında Pollak ve arkadaşları STN'yi hedeflenerek yapılan ilk DBS cerrahisinin sonuçlarını yayınladı (65). 1998 yılına gelindiğinde Limousin ve arkadaşları bilateral STN-DBS'in UPRDS' e göre %60 motor skorda ve diskinezide düzelme yaptığını bildirmişler (88); yine aynı yılda Kumar ve Lozano ilk olarak yapılan tek kör çalışmada aynı sonuca ulaşmışlardır (89). Aynı yılda yayınlanan Okun ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada STN ve GPi DBS karşılaştırılmış ve STN DBS'in UPDRS'e göre daha iyi bir motor düzelme sunduğu belirtilmiştir (90). 2003 yılına ait Krack ve arkadaşlarının ilk uzun süreli takip çalışmasında STN-DBS'nun, 5 yıllık takipte PH'nin günlük aktivitelerinde motor skorda %50 iyileşme yarattığını ortaya konulmuştur (91). Görüldüğü gibi son 20 senede STN DBS ve GPi DBS etkinlikleri ve birbirlerine üstünlükleri üzerine yapılan çalışmalar ağırlık kazanmıştır. 2005 yılında yapılan randomize, tek kör bir çalışma ise farklı bir noktayı göz önüne koymuştur. Anderson ve arkadaşları STN ve GPi DBS'nin benzer motor iyileşme gösterdiklerini fakat kognitif ve davranışsal komplikasyonların STN DBS uygulamalarında daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (92). Buna cevap 2009 yılında Okun ve arkadaşlarının yaptığı randomize çalışmada

gelmiş, STN DBS ve GPi DBS uygulamalarının kognitif ve davranışsal komplikasyonlar açısından majör bir farklılık yaratmadığı ortaya konulmuştur (93). 2006 tarihli ilk randomize levodopa-STN DBS etkinliğini karşılaştıran çalışmada ise, Krack ve arkadaşları ilerlemiş Parkinson hastalığında STN DBS uygulamasının yüksek doz levodopaya bağlı motor komplikasyonlar ile karşılaştırıldığında üstünlüğü olduğu görüşünü ortaya atmışlardır (93).

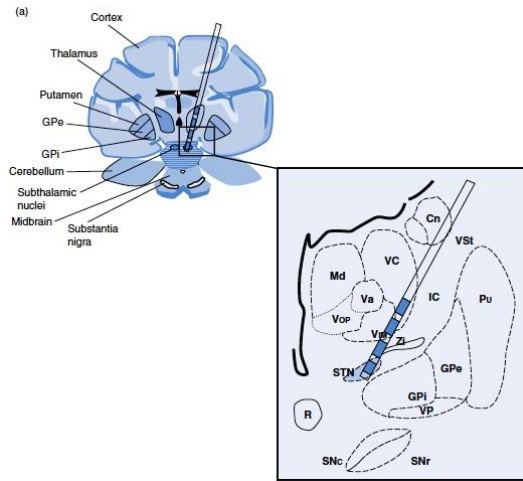
### **2.3.2. DBS' de Anatomik Hedefler**

Derin beyin stimülasyonu uygulamalarında temel aşamalardan birisi de hangi anatomik hedefin stimüle edileceğine karar vermektir. Literatürde Parkinson hastaları için STN, GP), talamusun vim çekirdeği gibi farklı anatomik hedefler tanımlanmıştır. Günümüzde en sık kullanılan hedef noktalar STN ve GPi' dir. Her iki hedef noktaya uygulanan DBS benzer klinik sonuçlar gösterse de STN-DBS için prospektif randomize çalışma sayısı daha çoktur (93, 94). En iyi medikal tedaviyle STN-DBS'nin karşılaştırmalı çalışmalarında sonuç; STN-DBS lehinedir (12). Geçmiş yıllarda STN'nin akinetik hastalarda daha iyi bir hedef olduğu yönünde çalışmalar varken, bugün için GPi ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar mevcuttur (95). Psikiyatrik yan etkinin STN-DBS ile daha sık görüldüğü yönündeki görüşler de yine yapılan çalışmalarla güncelliğini yitirmiş sayılabilir (95). Parkinson Hastalığı cerrahi tedavi çalışma grubunun 2010 yılında sunduğu raporda bilateral STN-DBS uygulaması, bu hasta grubunda en iyi sonuçları ortaya koymuştur (96).

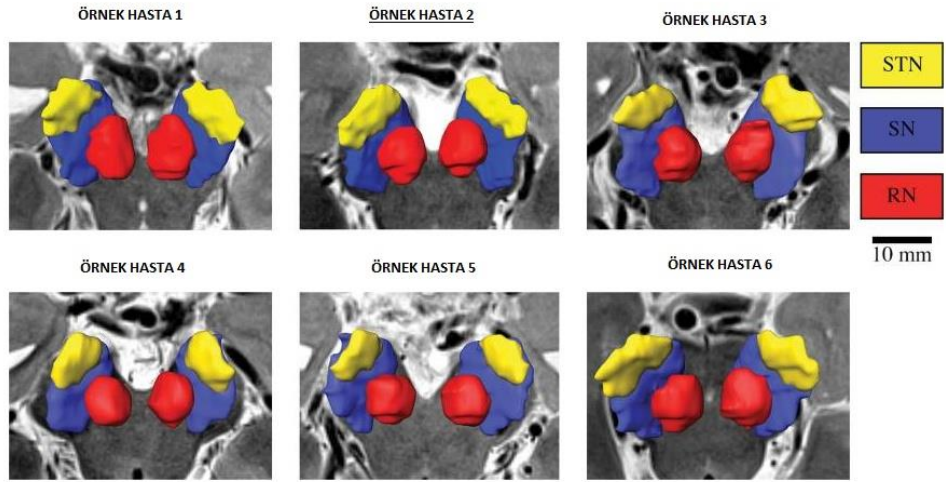
### **2.3.3. STN Nöroanatomi**

STN Korpus Luysi olarak da bilinmektedir. Görece küçük bir nükleustur ve diensefalon ile mezensefalon geçişinde konumlanmıştır (97). STN, Parkinson Hastalığında (PH) DBS'nin en önemli hedef noktasıdır, ayrıca obsesif kompulsif bozuklukta da potansiyel bir hedeftir. Döngülere göre STN'i üç fonksiyonel alana ayırabiliriz. Bunlar; Dorsolateral motor fonksiyonel alan, asosiyatif orta kısım ve ventromedial limbik alandır (98). Bu fonksiyonel alt bölümler; anatomik hayvan modelleri ve yüksek güçlü MR teknolojileri ile ortaya konmuştur. Fakat bu fonksiyonel alt tiplendirme henüz her hasta özelinde rutin olarak tespit edilebilecek standarda ulaşmamıştır. Klinik uygulamalarda genellikle STN'nin dorsolateral

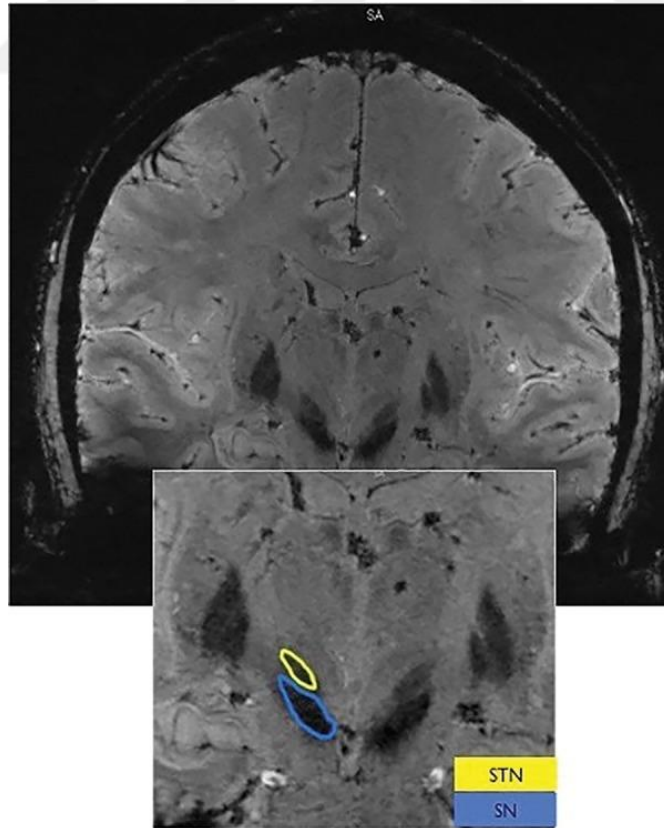
kısına elektrot implante edilir (12). Dorsolateral stimulyondan sonra motor d6ngü modüle olur. Ventromedial parçanın stimulyonu da limbik d6ngü üzerine etkilidir ve OKB hastalarında kullanılmaya başlanmıştır (99). STN önemli alanlar ve projeksiyonlarla çevrilidir (Şekil 1) .Medial forebrain bundle (MFB) STN'nin mediodorsalinde seyreden, ödül odaklı karar vermeden sorumlu önemli bir monoaminerjik projeksiyondur (100). Bu bölgenin stimulyonu duygu-durum değişikliklerinden muhtemelen sorumludur. Duygu-durum değişikliklerinden bir diğer sorumlu alan, STN'nin kaudalinde konumlanmış substansiya nigradır. Diğer taraftan substansiya nigra stimulyonu Parkinson hastalığına bağlı yürüme bozukluğu tedavisinde kullanılmaktadır (101). STN'nin anteromedialinde hipotalamik çekirdekler bulunmaktadır. Bu bölgenin stimüle edilmesi otonom yan etkiler ortaya çıkmasına sebep olabilir. Fakat en önemli yan etki STN'nin lateralindeki serebral pedinkülün stimüle edilmesidir. Eğer bu piramidal trakt stimüle edilirse hastalarda karıncalanma, seyirme ve dizartri gelişebilir. STN büyüklüğü ve bireyler arasında şekil büyüklük ve konum farklılıkları gösterebilir (Şekil 2 ). STN T2 ağırlıklı MR görüntülemelerde koyu olarak gözlenir (Şekil 3)



**Şekil 1:** STN DBS elektrot lokasyonu ve STN komşulukları



**Şekil 2:** STN, SN ve Red nukleusların anatomik 3D rekonstrüksiyonu örneği 7 T MRG ile görüntülenen altı farklı hastanın STN, SN ve Red nukleus anatomik 3D rekonstrüksiyonu. Bireyler arasındaki yapıların şekil, büyüklük ve konumundaki değişiklikler görülmekte (Patient-specific anatomical model for deep brain stimulation based on 7 Tesla MRI, Yuval Duchin, Reuben R. Shamir, Remi Patriat, Jinyoung Kim, Jerrold L. Vitek, Guillermo Sapiro, Noam Harel; August 22, 2018, PLOS ONE) (102).



**Şekil 3:** STN ve substantia nigra, 7 tesla MR'da koronal plan görüntüsü

#### 2.3.4. DBS uygulanacak PH için Seçim Kriterleri :

Subtalamik nukleus uyarımı için en önemli kriter Parkinson hastasının levodopa tedavisine iyi yanıt vermesidir. Levodopaya yanıt bazı merkezlerde levodopa yükleme testi ile izlenir. Levodopa 500 mg tek dozda alınmasından sonra UPDRS'nin 3. bölümünde yer alan motor semptomların %30 oranında düzelmesiyle değerlendirilir. Ayrıca medikal tedaviye dirençli şiddetli istirahat tremoru da tedaviye iyi yanıt göstergelerinden biridir. Kronik dopaminerjik tedavinin komplikasyonu olarak gelişen halüsinasyonlar, doz sonu kötüleşmesi, Levodopa tedavisinin tetiklediği diskinezi cerrahi tedavi için önemli endikasyonlardan biridir (103).

*DBS Cerrahisi için ideal Hasta özellikleri:*

İdiyopatik PH tanılı hasta

Kognitif fonksiyonların intakt olması

Levodopa tedavisine yanıt( UPDRS skorunda %30 düzelme)

Ciddi komorbid hastalık olmaması( Kontrolsüz hipertansiyon, ciddi kalp yetmezliği)

Tedaviye dirençli psikiyatrik hastalık olmaması

Gerçekçi beklentiler

Hasta yaşı < 70 ( tercihen)

Kranial görüntülemelerde sekonder parkinsonizm veya vasküler lezyonların olmaması

Optimal medikal tedaviye rağmen hastanın belirgin fayda görmemesi

DBS sürecine ve kontroller gelmeye uyumlu hasta

DBS uygulanan merkeze yakın hasta (104)

Sosyal desteğe sahip hasta

### *Derin Beyin Stimülasyonu için Kontrendikasyonlar*

İdiyopatik PH olmaması

Levodopa yanıtı yok ( Apomorfın yanıtı yok )

İleri evre demans

Öncesinde major depresyon ve suisid girişimi

Kronik psikoz

MRG'de stereotaksik cerrahi engelleyen yapısal lezyonlar

Şiddetli anksiyete veya kişilik bozukluğu

Ciddi sistemik hastalık varlığı ( Dekompanse kalp etmezliği, aktif enfeksiyon, malignite) (104).

#### **2.3.5. DBS Etki Mekanizması**

Derin beyin stimülasyonu, beyinde herhangi bir hasar yapmaksızın hedef dokuların yüksek frekanslı stimülasyonudur. Stimülasyon için genellikle 50–180 Hz arası frekanslar tercih edilmektedir. DBS' de stereotaktik yöntemle ilgili beyin bölgelerine girilerek buraya küçük bir elektrot yerleştirilir. Bu elektrotla bağlantılı olan köprücük kemiğinin biraz aşağısında cilt altına yerleştirilen stimülatör aracılığı ile sürekli olarak yüksek frekanslı uyarı verilir. STN' in derin stimülasyonunda bazen substansia nigranın fazla uyarılması gibi istenmeyen durumlar ortaya çıkabilmektedir (77).

Derin beyin stimülasyonunun mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Ancak, anormal beyin aktivitesini nötrale çevirerek ve hedef alanlarda beyin işlevlerinin düzelmesini sağlayarak motor aktivitelerde iyileşme sağladığı düşünülmektedir. Yüksek frekanslı uyarımla patolojik olan pallidal çıkışı baskılamak, depolarizasyonu engellemek, glabus pallidusun eksternal kısmından çıkan baskılayıcı rol oynayan Gamaaminobutirik asit (GABA) kanallarını engellemek, nörol enerjiyi boşaltmak,

sinaptik yetersizlik, uyarıcı nörotransmisyonun aktivasyonunun baskılanması derin beyin stimülasyonunun olası mekanizmaları olarak ifade edilmektedir (105). DBS tedavisi hastalarda; ilaç etkilerinin olmadığı ‘‘off dönem’’ motor semptomları düzeltir, günlük yaşam aktivitesinde olumlu yönde düzelme olur ‘‘on dönem’’ levodopa’ya bağlı diskinezi düzeltir ve kullanılan levodopa düzeyi yaklaşık % 50 oranında azalır. Bilateral subtalamik çekirdek stimülasyonu ile yapılan çalışmalarda cerrahi sonrası tüm parkinsonizm parametrelerinde (tremor, rijidite, bradikinezi vb) düzelme olduğu bildirilmektedir. Ayrıca hastaların yaşam kalitelerinde ortalama %50 oranında artış olduğu ifade edilmektedir (78, 105). Derin beyin stimülasyonunun lezyon temelli uygulamalara göre minimal yan etkilerin olması, uygulamanın bilateral yapılabilmesi, semptomları iyileştirmek yada yan etkileri en aza indirmek için postoperatif uygulamanın geri dönüşümlü olması en önemli avantajlarıdır. Elektrot girişi ile olabilecek hemoraji riski, yerleştirme ve pil değişikliklerine bağlı olan aletle ilgili mekanik yetersizlikler, enfeksiyon, yüksek maliyet ve uygulama zorluğu gibi dezavantajları bulunmaktadır (79).

### **2.3.6. DBS İçin Cerrahi Teknik ve Komplikasyonlar ve Hasta Takibi**

Cerrahi tedavi kararı verilen hastanın yatışı yapılır ve multidisipliner ekip tarafından uygulanacak cerrahi işlemin olası komplikasyonları, uygulanacak cerrahi tedavinin erken ve uzun dönemde ortaya koyacağı sonuçlar hasta ve hasta yakınlarına detaylıca anlatılır. Derin beyin stimülasyonu organizasyonu, uzmanlaşmış, multidisipliner merkezlerde kompleks bir bakımı gerektirir. İyi organize edilmiş ve etkili bir hasta akışı, uygun hastaların DBS'ye hızlı bir şekilde erişebilmelerini sağlamak için çok önemlidir. Hasta bakımındaki gecikmeler veya yetersizlikler, bir merkezin DBS taleplerini karşılama yeteneğini etkileyebilir. Bu nedenle DBS organizasyonunu sağlıklı bir şekilde oluşturmak büyük önem arz eder.

DBS organizasyonunda mutlak olması gerekenler şunlardır:

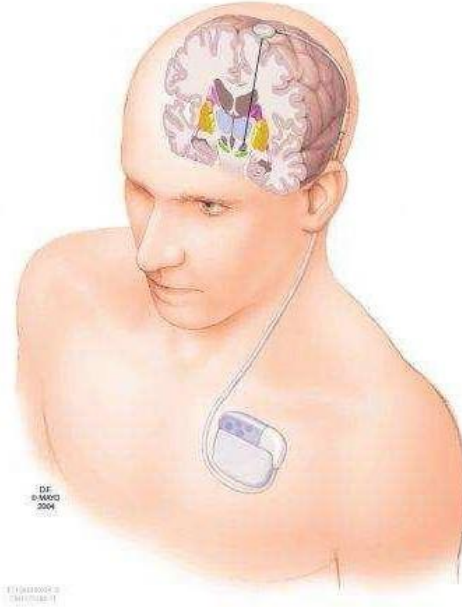
- Deneyimli Multidisipliner Ekip
- Uygun ve dikkatli hasta seçimi
- Hasta ve yakınlarını bilgilendirme

-Yakın takip

-Koordinatör

Derin Beyin Stimülasyonu, nöroşirürjen, nörolog, nörofizyolog, psikiyatrist, anestezi uzmanı, nöropsikolog, fizyoterapist, hemşire, diyetisyen ve diğer yardımcı sağlık personelinin oluşan multidisipliner bir ekip çalışmasını gerektirir. Bu ekibin uyumlu çalışmasının Derin Beyin Stimülasyonu cerrahisinin sonuçlarına olumlu yansıtacağı aşikardır. DBS cerrahisi planlanan bir hastada, multidisipliner ekip tarafından ilk aşamada cerrahi etkinlik ile ilgili öngörü ortaya konmalıdır. DBS'nin hastanın semptomlarına ne derecede etkili olacağı belirlenmelidir. Diğer önemli bir husus, hasta ve yakınlarının cerrahiden beklentisidir. Gerçekçi olmayan beklentiler cerrahi sonrasında hastalar için hayal kırıklığına sebep olabilir. Sonuçta cerrahi için risk oranları da belirlenerek, cerrahiye uygun görülen hastalarda, kanıta dayalı veriler ışığında, her hastaya özgü şekilde bireyselleştirilmiş bir yaklaşım ile DBS cerrahisi uygulanabilir.

DBS beyine yerleştirilmiş elektrot yada elektrotlar, programlanabilir bir batarya ve ikisi arasındaki uzatma kablosundan oluşan bir sistemdir (Şekil-4)



**Şekil 4:** Derin Beyin Stimülasyonunun Yerleşimi



Aydınlatılmış onam alındıktan sonra operasyon öncesi planlama için hastaya MR çekilir, lokal anestezi eşliğinde stereotaktik çerçeve takılır ve çekilen stereotaktik bilgisayarlı tomografi (BT) ile füzyon yapılarak hedef koordinatlar saptanır. Stereotaktik yöntem ile istenilen koordinatlara elektrot yerleştirilmesini takiben batarya görevi gören nörostimülatör ve kranyal elektrotlar ile bağlantıyı sağlayan uzatma kabloları birleştirilir. Cerrahi teknik için detaylı açıklama gereç yöntem kısmında yer almaktadır.

Derin Beyin Stimülasyonu cerrahisinde kalıcı elektrotların hedef noktaya yerleşimi ve zaman içerisinde güvenli bir biçimde istenilen hedefte kalması, ameliyatın başarısı için çok önemlidir. Fiksasyon ile ilgili oluşacak bir komplikasyon hastanın tekrar ameliyata alınmasına, ek klinik risklere ve ek maliyete neden olacaktır. Kalıcı elektrotların yerleştirilmesi sonrası fiksasyonu için farklı cerrahi teknikler mevcuttur. Kemik sement, titanyum mikropak, veya farklı şekil, markalardaki plastik kapaklar temel fiksasyon yöntemleri olarak DBS ameliyatlarında kullanılırlar (106). Kemik sement uygulaması ortopedik cerrahilerde daha sık olmak üzere, beyin cerrahisinde vertebroplasti ameliyatları, kranioplasti ameliyatlarında ve DBS cerrahilerinde kullanılır (12). Farklı antibiyotik çeşitleri (Vankomisin, gentamisin vb. ) içeren kemik sementler piyasada mevcuttur (107). Gentamisin içeren kemik sementlerin postoperatif enfeksiyon riskini azalttıkları yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır (108). Fiksasyon için daha yaygın olarak DBS donanımı üreten firmaların farklı model ve yapılarıdaki plastik kapak sistemleri kullanılır.

### **2.3.7. Postoperatif Süreç**

Derin beyin stimülasyonu uygulanan hastalarının postoperatif erken takip sürecinde özellikle dikkatli olunması gereken temel iki husus vardır. Bunlardan birincisi hastanın medikal tedavisinin düzenlenmesi ve nörostimülatörün ne zaman aktive edileceğidir. Kliniklerimizde genellikle postoperatif 6. saatte hastanın mevcut kullandığı antiparkinson medikasyonu doz azaltılmadan başlanır. Operasyon sonrası 3-5. gün içerisinde beyin ve sinir cerrahı, nörolog ve psikiyatrist kontrolünde nörostimülatör aktive edilir. Stimülasyon çoğu zaman monopolar özellikte uygulanır. Stimülasyon ilintili olası psikiyatrik ve nörolojik yan etkiler sıkı bir şekilde takip edilir. Olası bir davranış bozukluğu durumunda farklı kontaktlar aktive edilir. İlaç

dozu azaltılması ise stimülasyon sonrası alınan etkin bir klinik yanıt sonrası haftalar içerisinde kademeli olarak uygulanır. Postoperatif erken süreçte hassasiyet gösterilmesi gereken diğer husus ise cerrahi ilintili sorunlardır. Derin beyin stimülasyonu tekniği her ne kadar majör bir girişim gibi görülmesine de, implante edilen donanımın enfeksiyon olasılığı ve olası yara yeri sorunları her zaman akılda tutulmalıdır. Sütürler genellikle 10. gün alınır ve bu sürece kadar hastalara sefazolin 3 gr/gün iv medikasyon verilir. Sütürler alındıktan sonra hastalar taburcu edilirler ve operasyon sonrası 45. günde multidisipliner ekip tarafından değerlendirilmek üzere kontrole çağırılırlar ve ayaktan değerlendirme yapılır. Postoperatif 3. ayda ise hastalar yatırılarak hem nörolojik hem de psikiyatrik değerlendirmeler yapılır. Ayrıca bu yatış sürecinde ilaç yanıtı ile stimülasyon yanıtları değerlendirilir. 1. yılda aynı değerlendirmeler tekrar uygulanır ve devam eden takip sürecinde her yıl düzenli bir periyotta hastalar kontrole çağırılır (12).

### **2.3.8. DBS Cerrahisinin Komplikasyonları**

Derin beyin stimülasyonu tekniğine bağlı komplikasyonlar; cerrahi ilintili komplikasyonlar, donanım kaynaklı komplikasyonlar ve stimüle edilen hedef ilintili komplikasyonlar olmak üzere üç ana başlıkta incelenir.

#### *2.3.8.1. Cerrahi İlintili Komplikasyonlar*

En sık görülen ve en tehlikeli olan cerrahi ilintili komplikasyon intraserebral kanamadır (109, 110). Derin beyin stimülasyonu sonrası görülen intraserebral kanamalar küçük boyutlu ve asemptomatik olabileceği gibi, baş ağrısı, kusma, afazi veya hemiparezi gibi çeşitli kliniklerle semptomatik olarak karşımıza çıkabilir. Literatürde yaş, cinsiyet, hipertansiyon ve kanama bozuklukları en önemli risk faktörleri olarak bildirilmiştir (111). Bazı çalışmalarda Mikroelektrot kayıt (MER) sırasında kullanılan mikroelektrot sayısının çokluğunun intraserebral kanama için bir risk faktörü olduğu bildirilmesine rağmen bu bilgiye desteklemeyen çalışmalarda mevcuttur (112, 113). Maastricht ve Ondokuz Mayıs Üniversitelerinin literatüre kazandırdığı çok merkezli farklı bir geniş seride ise 15 yılı aşkın süreçte DBS uygulanan 220 hastanın sadece 4 (%1.8) tanesinde cerrahi kaynaklı intraserebral hematoma rapor edilmiştir (114). Belirtilen bu dört hastanın birinde mortalite, diğer üç

hastada ise sekelsiz tam iyileşme bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada; çok kanallı mikroelektrot kullanımı, tek doz kontrast madde verilerek vasküler yapıların görüntülenmesi, yaş ve cinsiyet gibi faktörlerin intraserebral kanama riskini istatistiksel olarak arttırmadığı bildirilmiştir (114). Yazarlar bu düşük intraserebral kanama oranını; hassas ve dikkatli trase planlama, koagülasyon testlerinin dikkatlice değerlendirilmesi ve etkili kan basıncı regülasyonuna bağlamışlardır. Fenoy ve ark.'nın (115) literatüre kazandırdığı oldukça geniş serili ve uzun dönem sonuçları içeren bir çalışmada 700 üzerinde DBS vakası incelenmiş ve en sık görülen komplikasyonun %6 oranında peroperatif intrakranial kanama olduğu bildirilmiştir. Bu kanamaların ise sadece %1 oranda semptomatik olduğu geriye kalan %5 hastada ise herhangi bir semptomun eşlik etmediği vurgulanmıştır. DBS tekniği esnasında karşılaşılan intraserebral kanamaların tedavisi, spontan intraserebral kanama yönetimi ile benzerdir. Kanamanın boyutu, lokalizasyonu ve hastanın klinik durumuna göre medikal veya cerrahi tedavi değerlendirilmiştir (115).

Cerrahi ilintili diğer komplikasyonlar ise epileptik ataklardır ve olası venöz yapıların hasarına ikincil gelişen venöz enfarktlerdir (116, 117). Bahsettiğimiz bu iki komplikasyon oldukça nadir oranlarda görülür. Cerrahi sürecinde veya cerrahi sonrası görülen epilepsilerde temel yaklaşım prensipleri antiepileptik tedavi üzerinedir. Mümkün olan en kısa sürede görüntüleme yapılması unutulmamalıdır.

#### *2.3.8.2. Donanım İlintili Komplikasyonlar*

Derin Beyin Stimülasyonu tekniğinde kullanılan donanımın enfeksiyonu en sık görülen donanım kaynaklı komplikasyondur. Enfeksiyonun insidansı hastanın sistemik durumu, uygulanan cerrahi teknik, cerrahi süresi ve antibiyotik kullanım gibi kriterlere bağlı olarak %1.5-22 oranlarında bildirilir (118). Temel ve ark.'nın sunduğu bir seride ortalama 300 DBS olgusu incelenmiş ve 12 olguda enfeksiyöz kaynaklı komplikasyon bildirilmiştir (%4). Olası bir enfeksiyonun tedavi algoritması net olarak bilinmemekle beraber, enfekte olmuş bir DBS sisteminin serebral dokularla teması teknik olarak uygun değildir.

Diğer donanım kaynaklı komplikasyonlar elektrot kırılması, elektrot malpozisyonu, elektrot migrasyonu, elektrot malfonksiyonu / empedans problemleri, nörostimülatör

malpozisyonu / malfonksiyonu ve son olarak uzatma kablosu kırılması olarak sıralanmıştır. Birçok klinik migrasyonun önüne geçmek için elektrotun kraniyuma fiksasyonu esnasında cap (şapka) kullanırken, bazı klinikler ise elektrot fiksasyonunu antibiyotikli sement ile yapmaktadırlar (115). Fenoy ve ark.'nın sunduğu seride enfeksiyon dışı donanım kaynaklı komplikasyon oranı %5 civarında rapor edilmiştir(115). Doshi tarafından literatüre aktarılan farklı bir seride ise DBS cerrahisi sonrası hastalar ortalama 64 ay takip edilmiş ve enfeksiyon dışında %4 oranında donanım kaynaklı komplikasyon bildirilmiştir (119).

#### *2.3.8.3. Stimüle Edilen Hedef İlintili Komplikasyonlar*

Bunlar davranışsal olmayan ve davranış bozuklukları ortaya çıkaran yan etkiler olarak bilinir. En sık görülen davranış dışı yan etkiler diskinezi, aksiyel semptomlarda artış (donma, denge bozukluğu, postür bozukluğu), konuşma bozuklukları, istemsiz kasılmalar, pareteziler ve diplopidir. Diskinezinin yönetiminde dopaminerjik ilaç dozunun düşürülmesi etkili olabilir (117). Bazı olgularda geçici karakterde hemiballismus bilinmektedir (120). STN'nin uyarımına bağlı görülen en sık hedef ilintili komplikasyon davranış bozukluğudur. Duygu ve bilişsel fonksiyonlarda hafif değişiklikler görülebileceği gibi, substantia nigra uyarımı ve STN'nin non-motor kısmının uyarılmasına bağlı depresyon, mani ve psikotik ataklar daha az oranda görülür (121). Affektif değişikliklerin tedavisinde serotonerjik sisteme yönelik kullanılan antidepresif ilaçları etkili olmaktadır. Sitalopram etken maddeli ilaçlar depresif duygu-durum bozukluklu hastalarda oldukça etkin bir tedavidir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

01.05.2016 – 01.02.2018 tarihleri arasında STN DBS uygulanmış 30 parkinson hastası çalışmaya dahil edildi. Etik kurul onayı alındıktan sonra, hastalara multidisipliner ekip tarafından (nöroşirürji, nöroloji, psikiyatri) DBS ameliyatı için onay verildi, uygulanacak cerrahi işlemin olası komplikasyonları, uygulanacak cerrahi tedavinin erken ve uzun dönemde ortaya koyacağı sonuçlar hasta ve hasta yakınlarına detaylıca anlatıldı ve aydınlatılmış onamları alındı.

Çalışma süresince herhangi bir kuruluştan maddi destek alınmadı.

Çalışmaya STN hedeflenerek opere edilen idiyopatik Parkinson hastaları dahil edilirken diğer endikasyonlarla (distoni, esansiyel tremor, vb.) DBS cerrahisi yapılmış hastalar, genel anestezi altında opere edilmiş hastalar, MER kayıdı alınmadan cerrahi uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

Tüm hastaların demografik bilgileri preoperatif dönemde alındı. Preoperatif dönemde ve hareket bozukluğu nöroloğu tarafından UPDRS III ve Hoehn-Yahr evre skorları psikiyatrist tarafından Beck ve Hamilton testleri yapıldı. Preoperatif LEDD değerleri not edildi. Aynı değerlendirmeler postoperatif 1. yılda Hoehn-Yahr skorlaması dışında tekrarlandı.

Hastaların demografik özellikleri, ameliyat öncesi ve sonrası radyolojik değerlendirmeleri, kronik hastalıkları, radyolojik ve klinik sınıflandırma değerleri, klinik yatışı süresince ortaya çıkan komplikasyonları (enfeksiyon, semptomlarda ani artış, nöbet, vb.) kayıt altına alındı. Sonuçları bilgisayar ortamına aktarılıp istatistiksel analizleri gerçekleştirildi.

Klinik değerlendirme için uluslararası olarak kabul gören UPDRS skorları ve LEDD (levodopa eşdeğeri günlük doz) skorları kullanıldı. UPDRS III skorları, preoperatif ilaçlı (med on) dönem ve postoperatif stimülasyon ve ilaç etkisinde (stim on + med on) hesaplandı, aradaki fark DBS klinik yanıtı olarak değerlendirildi. Preoperatif dönem ile postoperatif birinci yıl LEDD değerleri karşılaştırılarak yüzde olarak düşüş oranı hesaplandı. Toplam dopaminerjik tedavi, aşağıdaki formüle göre LEDD olarak hesaplandı: 1 mg pergolid = 1 mg lisürid = 1 mg pramipeksol = 2 mg

kabergolin = 5 mg ropinirol = 10 mg bromokriptin = 10 mg apomorfin = 20 mg dihidroergokriptin = 100 mg levodopa. (Herzog J, Volkmann J, Krack P, et al. Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:1332–1337.)

Ameliyatların tamamında kliniğimizde DBS cerrahisinde kullanılan standart prosedür uygulandı. Cerrahi hazırlık dönemi ve cerrahi yöntemimiz aşağıdaki gibidir.

### **3.1. Cerrahi Hazırlık**

Tüm hastalarda operasyondan 1 hafta önce kullandığı antiparkinson ilaçlar kademeli olarak azaltıldı ve operasyondan 12 saat önce tüm ilaçlar kesildi. Operasyondan 1-3 gün önce tüm hastalara 1.5 Tesla (Siemens Magnetom Senfony®) ya da 3 tesla MR (Philips Ingenia 3,0 T®) cihazlarında 2 mm kesit kalınlığında T2 ağırlıklı ve 1 mm kesit kalınlığında tek doz kontrast madde verilerek T1 ağırlıklı beyin MR çekildi (kafa tabanına paralel ve aralıksız). Çalışma istasyonunda (Framelink 5, Medtronic, Minneapolis, USA) STN dorsolateral bölgesi indirekt-direkt hedefleme kombinasyonu ile MR üzerinde belirlendi. Atlas tabanlı STN koordinatı; mid-kommissural noktanın (anterior-posterior kommissür hattının ortası) 11-13 mm lateral, 2-4 mm posterior ve 4 mm inferiora denk gelen noktadır. Ardından iş istasyonunun probe's eye modunda korteksten hedeflenen noktaya kadar trase belirlendi. Sulkustan, arteryel yapılardan ve ventrikülden geçilmemesine özen gösterildi. Cerrahi sırasında kullanılacak mikroelektrot traseleri not edildi. Operasyondan önceki gece saç tıraşı yapılarak, povidone-iodine ile skalp yıkandı. Operasyon sabahı hastalara üriner katater takıldı ve intravenöz damar yolu açıldı. Ardından hastalar girişim odasına alınarak sandalyede oturur pozisyonda ve lokal anestezi eşliğinde stereotaktik çerçeve nazomeatal hatta paralel olacak şekilde kranialize edildi (Leksell G frame). Ardından hastalar tomografi ünitesine transfer edildi ve çerçeveye lokalizer entegre edildikten sonra 1 mm kesit kalınlığından kontrastsız stereotaktik BT (General Electric Discovery CT750 HD®) çekildi. Hastalar operasyon salonuna transfer edildi ve bu aşamada elde edilen stereotaktik BT kesitleri çalışma istasyonuna aktarılıp önceden yapılan planlama ile füzyon yapıldı (Şekil 5). Hastalar operasyon masasına alındı ve supin pozisyonunda, baş ve gövde yaklaşık olarak 30 derece fleksiyona getirilerek çerçeve sistemi operasyon

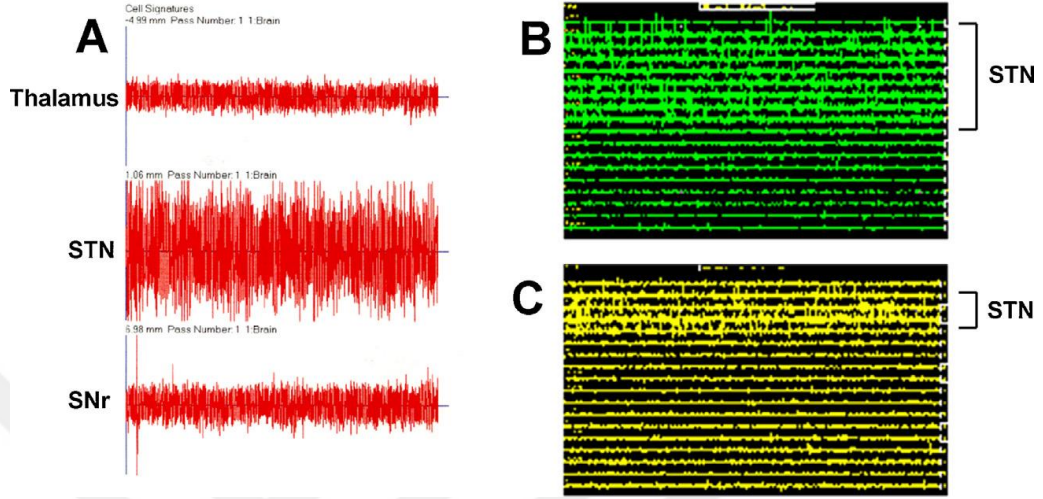
masasına sabitlendi. Operasyon alanındaki steril ve steril olmayan alanlarının ayrılması için şeffaf yapıda steril poşet perde kullanıldı (Molnlycke Healthcare ® , Gothenburg, Sweden). Cerrahiden 1 saat önce antibiyotik profilaksisi olarak 1 gr sefazolin sodyum iv olarak yapıldı.

### 3.2. Cerrahi Yöntem

Parkinsonizm bulgularının baskın olduğu vücut yarısının kontralateralinden başlamak kaydıyla, giriş bölgesine lokal anestezi uygulandı.

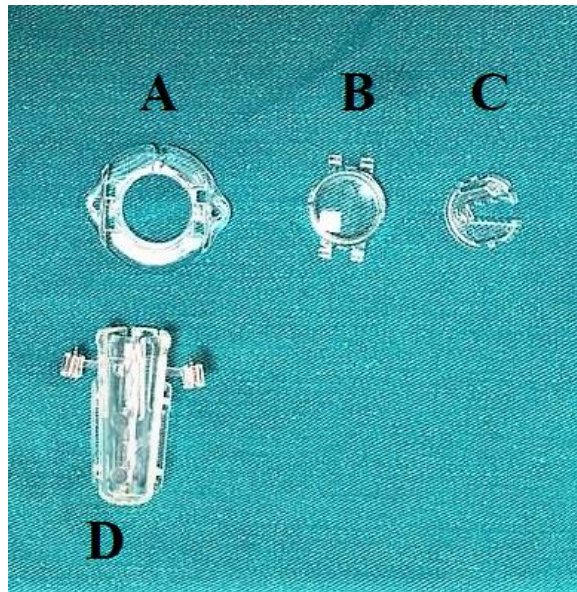
Ardından stereotaksi rehberliğinde frontal bölgede yaklaşık olarak 4 cm uzunluğunda cilt ve cilt altı kesisi yapıldı. Prekoronal alanda 14 mm çapında perföratör ile (MIDAS REX Medtronic ® ) burr-hole açıldı. Ardından elektrot tespiti için stimloc kullanılacaksa burr-hole üzerine stimloc' un taban kısmı mikrovidalar ile kraniuma implante edildi, elektrot tespiti için kemik sement (akrilik bazlı, poli-metil-met-akriat PMMA, genta cement oliga 1®) kullanılacak ise burr-hole iç tabula kısmına kerrison ile ters huni şeklinde kemik defekti genişletildi. Duratomi (artı şeklinde) ve kortikotomi yapıldıktan sonra burr-hole çevresine pamuklar yerleştirilerek beyin-omurilik sıvısının (BOS) kaçağı azaltılmaya çalışıldı, geçici mikroelektrotlar elektrot yönlendiriciye (microdrive) yerleştirildi (Star® Drive, FHC Inc., ME, USA). Anestezi ekibi ile koordineli çalışılarak tansiyon arteriyel regülasyonu sonrasında mikroelektrotlar hedef noktanın 10 mm üstüne kadar ilerletildi. Operasyon odasında hazır bulunan nörolog tarafından hastanın kardinal bulgularının (bradikinezi, rijidite, tremor) bazal değerlendirmesi yapıldı ve not edildi. Mikroelektrot kayıtlama (MER) hedeften 10 mm yukarıda başlatıldı ve hedefe 5 mm kalıncaya kadar 1 mm aralıklarla, ardından STN aktivitesi sonlanıp, substansia nigra pars retiküla aktivitesi elde edilinceye kadar ise 0,5 mm aralıklarla kayıtlama yapıldı ( Şekil 5 ) . En uzun elektrofizyolojik kayıtlamanın elde edildiği trasede makrostimülasyon yapıldı. Etki ve yan etkiler nörolog tarafından not edildi ve en uygun trase kalıcı elektrot yerleştirilmesi için hazırlandı. Skopi görüntüsü elde edildikten sonra geçici mikroelektrot çıkartıldı, yerine kalıcı elektrot ( model 3389, Medtronic ® , Minneapolis, MN ) yerleştirildi ve tekrar skopi çekilerek lokalizasyon doğrulandı. (Bu elektrot poliüretan kaplı, distal kısmında elektrik uyarımını yapan 4 kontakt

içerir. Kontaktlar, 1.5 mm uzunluğunda, aralarında 0,5 mm boşluk olacak şekilde yerleştirilmiştir ).



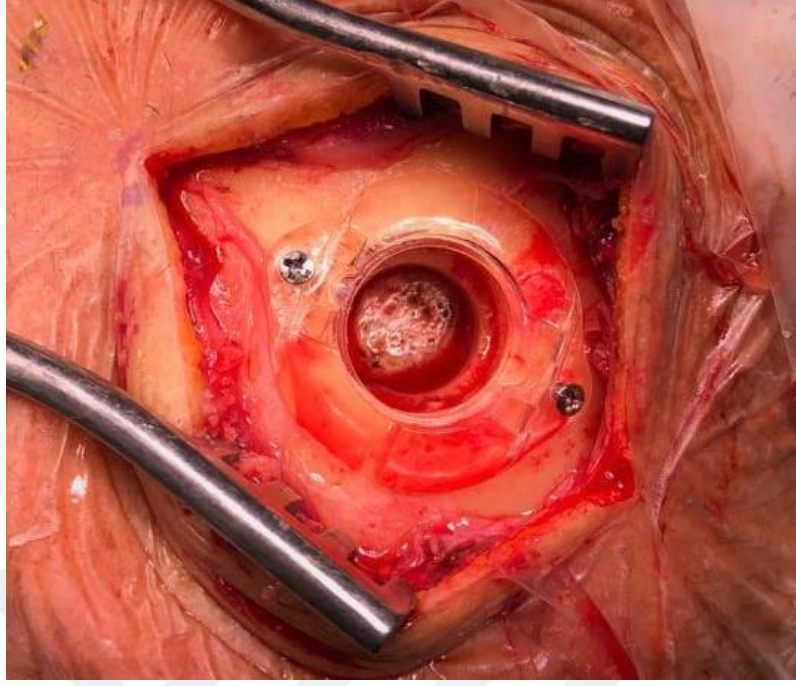
**Şekil 5:** MER ile elde edilen STN' e ait tipik elektrofizyolojik bulgular

Ardından kalıcı elektrot stimloc ya da kemik sement ile sabitlendi. Elektrot tespiti için kullanılan stimloc, kranium üzerine mikrovidalar ile tespit edilen bir taban kısmı, içine yerleştirilen ana destek klipsinden ve üst kapaktan oluşur (Şekil: 6-7-8). Bu sistemin kullanılabilmesi için 14 mm çaplı burr – hole düzgün, asimetrik olmayan bir biçimde açılmış olmalıdır ( Şekil: 7 ) .

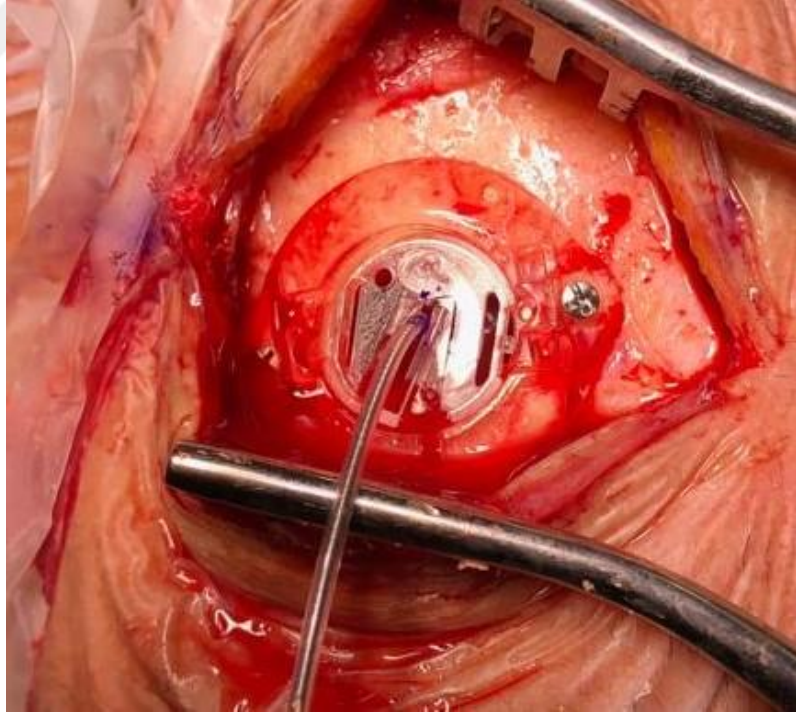


**Şekil 6:** Stimloc cihazının bileşenleri A) Cihazın kraniuma sabitlenen tabanı B) Üst kapak C) Destek klipsi D) Mikrovidalar için yardımcı aparat

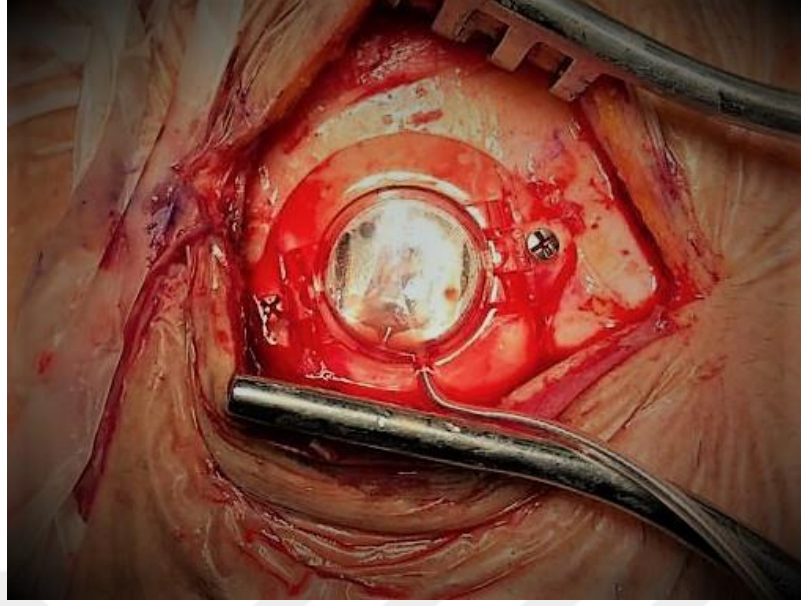




**Şekil 7:** Stimloc taban kısmının mikrovidalar ile tespiti



**Şekil 8:** Stimloc destek klipsi yerleştirildikten sonraki görüntüsü

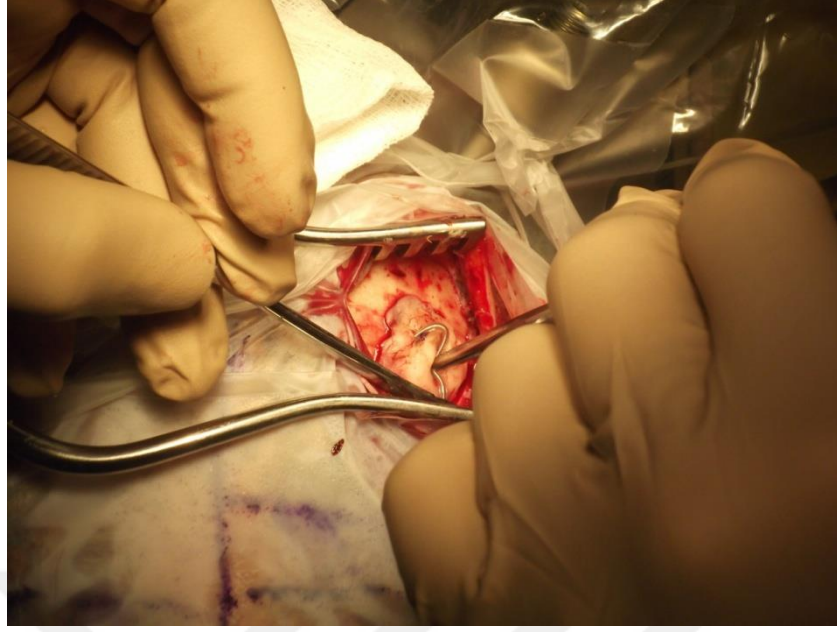


**Şekil 9:** Stimloc üst kapak kapatıldıktan sonraki görüntüsü.

Kemik sement kullanılan hastalarda ilk tabaka sement uygulanmadan önce duramater üzerine spongostan ® serildi ve iki kat halinde sement uygulaması yapıldı. Tüm hastalarda aynı marka, model antibiyotikli kemik sement kullanıldı ( poli-metil-metakriat PMMA, genta cement oliga 1 ®) . Kemik sement kutu içeriği; ameliyatta, uygulama esnasında karıştırılmak üzere toz ve sıvı iki bileşimden oluşur. Bu iki bileşimden homojen bir ürün elde etmek için yaklaşık bir dakika süreyle steril bir kaptaki karıştırılması gereklidir. Uygulamaya hazır hale gelmesi için 4-5 dakika beklenmelidir (Cerrahi eldivene yapışmayana dek) . Sonrasında hazırlanan çözelti bir enjektör ile istenilen bölgeye istenilen şekilde uygulanabilir ( Şekil: 8 ) .



**Şekil 10:** Kemik Sement uygulaması



**Şekil 11:** Sement uygulamasının ikinci aşaması

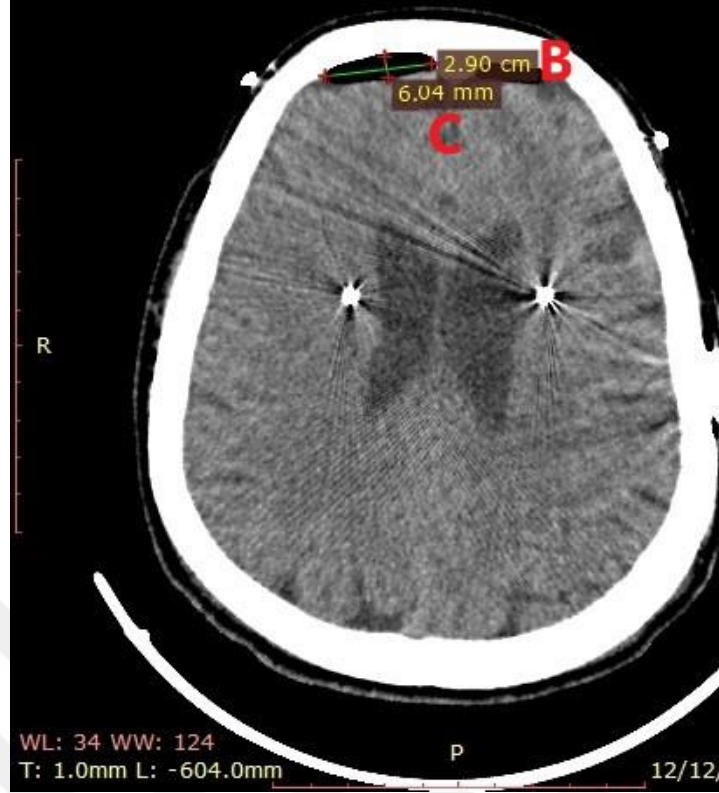
Cerrahi saha usulüne uygun kapatıldıktan sonra aynı işlem diğer tarafta uygulandı ve stereotaktik çerçeve kafatasından çıkarılarak işlem sonlandırıldı.

Kalıcı elektrotların implantasyonu ardından olası bir intrakranial patoloji (kontüzyo, hematom vs.) veya elektrot pozisyonunun kontrol edilmesi amacıyla tüm hastalarda beyin BT çekildi. Çalışma istasyonunda BT- preoperatif MR füzyonu yapılarak kalıcı elektrotun yeri doğrulandı. Görüntüleme ardından herhangi bir patoloji gözlenmez ise cerrahinin ikinci aşamasına geçildi. Cerrahi tedavinin ikinci aşaması ise genel anestezi eşliğinde uygulanan nörostimülâtör implantasyonudur. Bazı kliniklerde bu ikinci aşama aynı gün yapılmayıp, birkaç gün sonra uygulanmaktadır. Hastaların uzun süre uyanık cerrahiye maruz kalmaları, dopaminerjik tedavinin kesilmesi ve kaybedilen BOS miktarına bağlı gelişen konfüzyon ve apatik durumdan dolayı nörostimülâtör implantasyonu birkaç gün sonraya ertelenebilmektedir. Tüm hastalarda genel anestezi eşliğinde hastaya supine pozisyonu verildi, nörostimülâtörün yerleştirilmesi için infraklavikular alanda ortalama 8-10 cm uzunluğunda cilt-cilt altı kesisi yapılarak, pektoralis majör kasının fasyası geçilir ve bir cep oluşturulur. Kraniumdaki mevcut insizyonlar açılır, ve uzatma kabloları tünelleyci yardımıyla oluşturulan cepten kraniuma taşınır. Kalıcı elektrotlar uzatma kablolarına konnekte edilir. Ardından oluşturulan cebe nörostimülâtör yerleştirilir ve uzatma kabloları ile konnekte edilir. Sonrasında ise nörostimülâtör rezorbe olamayan

bir sütür materyali kullanılarak dokuya tespit edilir. Bu tespitteki temel amaç; olası dislokasyon ve nörostimülatör rotasyonunu engellemektir. Bu aşamada cerrahi saha kapatılmadan hemen önce, nörostimülatör programlayıcısı kullanılarak herhangi bir empedans sorunu olup olmadığı kontrol edilir ve herhangi bir sorun yok ise katlar usulüne uygun kapatılır. Enfeksiyon profilaksisi amacıyla sütür aralarından hem kranial alanlardaki hem de infraklavikular cerrahi loj içerisine yaklaşık olarak 3 cc gentamisin enjeksiyonu uygulandı.

Elektrot migrasyonu ölçümü için cerrahi günü çekilen erken postoperatif BT ile 1. yıl kontrolünde çekilen BT karılatırıldı. Framelink 5 (Medtronic ®, Mineapolis, USA) programında probe's eye modunda, her iki tomografi füzyon yapıldıktan sonra elektrot ucunun en son görüldüğü kesitler arasındaki fark migrasyon miktarı olarak kayıt edildi. Bu değerlendirmeler ölçüm güvenilirliğini sağlamak açısından farklı iki hekim tarafından farklı zamanlarda yapılarak karılatırıldı ve fark olmadığı görüldü. Ölçümler sırasında preoperatif ve postoperatif görüntülerin füzyonu için altı noktada pointmerge ve sonrasında automerge yapılarak füzyon nedeniyle oluşabilecek hatalar maksimum deredece azaltıldı.

Pnömosefalus lm için Kwak ve arkadaşlarının bulduğ yöntem kullanıldı. Bu yöntemde Hacim=  $(A \times B \times C) / 2$  formülü kullanılır (ekil: 9) . Bu formülde A: hava görülen kesit sayısı x kesit kalınlığını, B: aksiyel kesitlerde havanın en geniş olduğ kesitteki apı, C: B'ye dik olarak çizilen en geniş çapı ifade eder. (Broderick JP, Brott TG, Grotta JC: Intracerebral hemorrhage volume measurement. Stroke 1994; 25: 1081.). Bu yöntemle pnömosefalus değerleri orta hat falks serebri olacak şekilde sağ taraf, sol taraf ve toplam hacim olarak ölçüldü.



**Şekil 12:** Pnömoşefalus ölçümü (Kwak yönteminde B: aksiyel kesitlerde havanın en geniş olduğu kesitteki çapı, C: B'ye dik olarak çizilen en geniş çapı ifade eder)

Radyolojik değerlendirmeler için hastalara ameliyat günü erken dönem beyin BT yada manyetik rezonans görüntüleme ve geç dönem (postoperatif 12.ay) kontrol ince kesit aralıklı açısız beyin BT çekildi. Postoperatif erken çekilen görüntüler pnömoşefalus ölçümü, geç dönem çekilen görüntüler elektrot migrasyonunu değerlendirmek için kullanıldı.

Hastaların intraoperatif ve postoperatif 12 ayda empedans değerleri ölçüldü ve diğer parametreler ile karşılaştırıldı. İmpedans ölçümleri için kablosuz nörostimülatör programlayıcı (N'vision, Medtronic ® ) kullanıldı.

Analizler SPSS 22.0 paket programı ile yapıldı. Verilerin istatistiksel analizinde tanımlayıcı istatistiklerden frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan ve minimum – maksimum değerleri verildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Fisher Exact testi veya Pearson Ki-kare testi kullanıldı. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde gruplara ait verilerin dağılımı normal dağılıma uygun olduğu durumda Student T testi, en az bir gruba ait değerler normalin normal

dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ordinal veya sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman Korelasyon testi ile analiz edildi. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 15'i kadın (%50) ve 15'i erkek (%50) hastadan oluşuyordu (Sement grubunda 8 kadın, 7 erkek, stimloc grubunda 7 kadın, 8 erkek).

Hastaların 15'inde kalıcı elektrot tespiti için stimloc, 15'inde kemik sement kullanıldı.

Tüm hastalarda DBS yapıldığı esnada yaş ortalaması 54,9'du. Sement grubunda 54,3, stimloc grubunda 55,46' idi (Tablo-5). Aralarında istatistiksel fark yoktu.

Hastaların, hastalık başlangıç yaşı ortalama 44,56' idi. Sement grubunda 44,6 ve stimloc grubunda 44,53' idi. Aralarında istatistiksel fark yoktu.

DBS cerrahisi yapılana kadar geçen hastalık süresi tüm hastalarda ortalama 10,3 yıl, sement kullanılan grupta ortalama 9,73 yıl, stimloc kullanılan grupta ortalama 11 yıldır (Tablo-5). Aralarında istatistiksel fark yoktu.

Hastaların 4 tanesinde bilinen takipli Tip 2 diyabet mevcuttu. Sement grubunda 3, stimloc grubunda 1 hasta tip 2 diyabet nedeniyle takipliydi. İstatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,291) (Tablo-5).

**Tablo 5:** Demografik veriler

	Sement grubu n:15	Stimloc grubu n:15	p
<b>Yaş</b>	53,6 ±9,1	55,33±9,79	0,418
<b>Cinsiyet</b>	8 K, 7 E	7 K, 8 E	0,720
<b>Diyabet</b>	3	1	0,291
<b>Cerrahi öncesi hastalık Süresi</b>	9,73±2,65	11±3,8	0,277

Hastaların preoperatif LEED ortalaması 1276,66 mg olarak bulundu. Sement grubunda 1193,33 mg ve stimloc grubunda 1360 mg olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Hastaların DBS sonrası birinci yılda hesaplanan LEED ortalaması 659,16 mg olarak bulundu. Sement kullanılan grupta 636,66 mg ve stimloc kullanılan grupta 681,66 mg olarak bulundu (Tablo-6). Preoperatif LEED ile postoperatif LEED değerleri karşılaştırıldığında hastaların tamamında düşüş olduğu görüldü. Düşüş oranı yüzde olarak hesaplandı. Tüm hastalardaki düşüş oranı ortalama 46,2 bulundu. Kemik sement kullanılan grupta LEED düşüş yüzdesi %45,33 ve stimloc kullanılan hastalarda % 47,06 olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Hastaların preoperatif med off UPDRS 3 ortalaması 47,46 idi. Kemik sement grubunda ortalama 48,13 ve stimloc ortalama 46,8 olarak hesaplandı.(Tablo-6)

Hastaların preoperatif med on UPDRS 3 testi ortalaması 20,7 idi. Sement grubunda ortalama 18,2 ve stimloc grubunda ortalama 23,2 olarak hesaplandı. (Tablo - 6)

**Tablo 6:** Preoperatif veriler

	<b>Sement grubu n:15</b>	<b>Stimloc grubu n:15</b>	<b>p</b>
<b>Preoperatif LEDD</b>	1193,33±261,08	1360±485,94	0,288
<b>Preoperatif UPDRS III</b>	18,2±6,63	23,2±6,8	0,47
<b>MED ON</b>			
<b>Preoperatif UPDRS III</b>	48,13±8,79	46,80±10,8	0,950
<b>MED OFF</b>			

Kwak ve arkadaşlarının yöntemi ile yapılan pnömosefalus ölçümlerinde tüm hastalardaki toplam hava miktarı ortalama 13,02 cc bulundu. Sement kullanılan grupta toplam pnömosefalus miktarı 13,90 cc ve stimloc kullanılan grupta toplam pnömosefalus miktarı ortalama 12,13 cc olarak bulundu. Sol taraf için hesaplanan hava hacmi sement grubunda ortalama 7,21 cc ve stimloc kullanılan hastalarda 7,51 cc olarak ölçüldü. Sağ taraf için hesaplanan hava hacmi bir hastada tek taraflı DBS uygulaması yapıldığı için 29 hastada ortalama 5,85 cc olarak ölçüldü. Sement kullanılan 14 hastada sol tarafta pnömosefalus miktarı ortalama 7,17 cc ve stimloc kullanılan 15 hastada sol tarafta pnömosefalus miktarı ortalama 4,62 cc olarak ölçüldü.(Tablo- 8)

Toplam kullanılan kalıcı elektrot sayısı 59'du. Sağ taraf için 29, sol taraf için 30 kalıcı elektrot hedef traseye yerleştirildi (Tablo- 8).

Hastalara yerleştirilen toplam 59 elektrot için, ilk yerleştirilen tarafa uygulanan 29 kalıcı elektrod için migrasyon değerleri ortalaması 0,87 mm ve ikinci tarafa uygulanan 30 kalıcı elektrot için ortalama migrasyon değeri 0,92 mm olarak ölçüldü. Migrasyon miktarı sement uygulanan grupta ikinci taraf için ortalama 0,94 mm ve stimloc kullanılan grupta ikinci tarafta 0,90 mm olarak ölçüldü. Migrasyon miktarı sement uygulanan grupta ilk taraf için kullanılan 14 elektrodta ortalama 0,9 mm ve



stimloc uygulanan grupta ilk taraf için kullanılan 15 elektrodda ortalama 0,86 mm olarak ölçüldü. (Tablo-8)

Hastalarda toplam kullanılan mikroelektrod sayısı 97 (ortalama 3,23) olarak bulundu. Kullanılan mikroelektrod sayısı ilk taraf için toplam 50 (ortalama 1,72), ikinci taraf için toplam 47 (ortalama 1,56) olarak bulundu. Sement kullanılan grupta kullanılan mikroelektrod sayısı toplam 56 (ortalama 3,73) ve stimloc kullanılan grupta kullanılan mikroelektrod sayısı toplam 41(ortalama 2,73) olarak bulundu.

Hastaların cerrahisi sırasında tamamında mikroelektrot kayıt kullanıldı. Mikroelektrot kayıt sırasında STN uzunlukları kayıt edildi. MER kayıtında STN uzunluğu ortalama 5,31 mm olarak ölçüldü. Sol taraf için yapılan 30 ölçümde ortalama STN uzunluğu 5,17 mm, sağ taraf için yapılan 29 ölçümde STN uzunluğu ortalama 5,44 mm olarak ölçüldü. Sement grubunda ortalama STN uzunluğu 5,18 mm, stimloc grubunda ortalama STN uzunluğu 5,46 mm ölçüldü.(Tablo-8)

Hastaların postoperatif 12. ay hesaplanan med on, stim on UPDRS III ortalaması 13,4'di. Sement grubunda 12,8 ve stimloc grubunda ortalama 14 olarak bulundu. (Tablo-8)

Ameliyat sırasında elektrot tespiti için kullanılan her iki yöntemin cerrahi süreye katkısı ölçüldü, sement kullanılan grupta ortalama 21,07 dakika, stimloc kullanılan grupta ortalama 6,06 dakika süreye katkısı oldu. (Tablo-7)

Her iki grupta birer adet hastada enfeksiyon ile karşılaşıldı. stimloc grubunda olan ve enfeksiyon gelişen hastada postoperatif dönemde birinci ay içerisinde burrhole üzerinde BOS koleksiyonu ve menenjit ortaya çıktı. Her iki enfeksiyon gelişen hasta da verilen antibiyoterapi ile tedavi edildi, hastalarda DBS sistemini çıkartmaya neden olabilecek klinik bir durum gelişmedi. İki grupta birer adet enfeksiyon olduğundan gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamsızdı.

Cerrahi süre açısından gruplar arasında belirgin fark saptandı ( $p<0,001$ ) (Tablo-7).

**Tablo 7:** Kullanılan tespit yönteminin cerrahi süreye katkısı

	<b>Sement grubu</b>	<b>Plastik kapak grubu</b>	<b>p</b>
	<b>n:15</b>	<b>n:15</b>	
<b>Yöntemin</b>	21,07±2,09	6,06±1,2	< 0,001
<b>Cerrahi süreye</b>			
<b>katkısı(dk)</b>			

MER ile tespit edilen STN uzunluğu açısından gruplar arası fark yoktu.(p=0,145)  
(Tablo-8)

**Tablo 8:** İntraoperatif veriler

	<b>Sement grubu n:15</b>	<b>Stimloc grubu n:15</b>	<b>p</b>
<b>Pnömoşefalus miktarı (cc)</b>	13,90±11,54	12,13±11,15	0,297
<b>Kullanılan mikroelektrot</b>			
<b>sayısı</b>	3,73±2,01	2,73±1,62	0,057
<b>MER ile ölçülen STN</b>			
<b>uzunluğu (sol taraf) (mm)</b>	4,93±0,45	5,43±0,72	0,29
<b>MER ile ölçülen STN</b>			
<b>uzunluğu (sağ taraf)</b>	5,46±0,49	5,43±0,49	0,891

UPDRS III ve LEDD değerlerindeki preoperatif ve postoperatif dönemler arasındaki düşüşler, gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-9).

**Tablo 9:** Postoperatif veriler

	<b>Sement grubu</b>	<b>Stimloc grubu</b>	<b>p</b>
<b>Sağ elektrot için migrasyon Miktarı(mm)</b>	0,907±0,25	0,82±0,37	0,437
<b>Sol elektrot için migrasyon Miktarı(mm)</b>	0,96±0,35	0,913±0,43	0,488
<b>Postoperatif enfeksiyon sayısı</b>	1,06±0,25	1,06±0,25	>0,05
<b>STIM ON-MED OFF UPDRS III skoru</b>	18,26±5,68	20,53±8,72	0,439
<b>STIM OFF-MED OFF UPDRS III skoru</b>	46,80±10,47	47,33±11,4	0,833
<b>Stimülasyon kaynaklı UPDRS III'deki düşüş yüzdesi</b>	60,23±11,25	56,47±13,5	0,479
<b>Postoperatif LEDD LEDD düşüş yüzdesi</b>	636,66±206,93	681,66±238,38	0,504
	45,33±7,2	47,06±13,8	0,693

Hastaların postoperatif 12. ayda hesaplanan stim off, med off UPDRS III ortalaması 47,06'di. Sement grubunda 46,8 ve stimloc grubunda ortalama 47,3 olarak bulundu. (Tablo-9)

Hastaların postoperatif 12. hesaplanan stim on, med off UPDRS III ortalaması 19,4'di. Sement grubunda 18,2 ve stimloc grubunda ortalama 20,5 olarak bulundu. Gruplar arası istatistiksel fark yoktu. (Tablo-9)

Enfeksiyonlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde yaş, cinsiyet, diyabet, pnömosefalus, mikroelektrot sayısı, cerrahi süre ile ilişkili değildi. Pnömosefalus

değerleri her iki grup arasında, toplam pnömosefalus ve sağ taraf ile sol taraf ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.(Tablo-10)

**Tablo 10:** Gruplar arasında pnömosefalus değerlerinin karşılaştırılması

	Sement grubu	Stimloc grubu	p
<b>Sağ taraf için pnömosefalus değeri(n:14)</b>	7,17±6,89	4,62±3,22	0,275
<b>Sol taraf için pnömosefalus değeri(n:15)</b>	7,21±5,47	7,51±8,60	0,372
<b>Toplam pnömosefalus değeri</b>	13,90±11,54	12,13±11,15	0,330

Kullanılan mikroelektrot sayısı ile pnömosefalus miktarı arasında korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Ölçülen migrasyon değerleri pnömosefalus miktarı ile karşılaştırıldığında direk korelasyon saptandı. Sağ ve Sol taraf ayrı ayrı değerlendirildiğinde cerrahi sırasında dominant taraf göz önüne alınarak, ikinci yerleştirilen tarafta daha kuvvetli olmak üzere migrasyon değerleri, pnömosefalus ile direk ilişkilidir. (Tablo-11)

Cerrahi süre ile pnömosefalus karşılaştırıldığında, korelasyon saptanmadı. ( $p>0,05$ ) (Tablo- 12)

UPDRS III ve LEDD değerleri ile pnömosefalus miktarı karşılaştırıldığında, korelasyon saptanmadı. ( $p>0,05$ )

Migrasyon değerleri her iki grup arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.(Tablo-9 )

Hastaların 12. Ay kotrollerinde 4 adet hastada toplam 6 kontakta empedans yüksekliği tespit edildi. Hastaların ikisi sement ikisi stimloc grubundaydı. Gruplar arası istatistiksel fark yoktu.

**Tablo 11:** migrasyon değerleri ile pnömosefalus değerlerinin karşılaştırılması

	Sement grubu (p değeri)	Stimloc grubu (p değeri)
<b>İlk elektrot takılan taraftaki pnömosefalus ile migrasyon değerinin karşılaştırılması</b>	0,044	0,01
<b>İkinci elektrot takılan taraftaki pnömosefalus ile migrasyonun karşılaştırılması</b>	0,01	0,02
<b>Toplam pnömosefalus ile migrasyonun karşılaştırılması</b>	0,01	0,02

**Tablo 12:** Yöntemin cerrahi süreye katkısı ile pnömosefalus karşılaştırılması

	Sement Grubu	Stimloc grubu
<b>Cerrahi süreye katkı(dk)</b>	21,07±2,09	6,06±1,2
<b>Pnömosefalus(cc)</b>	13,90±11,54	12,13±11,15
<b>Karşılaştırmalı p değeri</b>	p>0,05	p>0,05

Gruplar arasında, migrasyon değerleri ile empedansı yüksek çıkan kontak sayısı karşılaştırmalı olarak incelendiğinde aralarında korelasyon saptanmadı. (Sement grubunda p=0,678, stimloc grubunda p=0,551)

Migrasyon miktarları ile UPDRS ve LEDD değerleri karşılaştırıldığında, klinik yanıtlar ile migrasyon değerleri arasında korelasyon saptanmadı.(Tablo-13)

MER ile ölçülen STN uzunluğu, yaş ve cinsiyet ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında korelasyon saptanmadı.(p=0,540)

MER ile ölçülen STN uzunluğu, kullanılan mikroelektrot sayısı ile karşılaştırıldığında korelasyon saptanmadı.(p>0,05)

UPDRS III ve LEDD değerlerindeki düşüşler (preoperatif-postoperatif 12. ay arası fark), empedansı yüksek çıkan hastalar ile karşılaştırıldığında korelasyon saptanmadı.( $p>0,05$ )

**Tablo 13:** Migrasyon değerleri ile klinik testleri karşılaştırılması

	<b>Sement grubu</b>	<b>Stimloc grubu</b>
<b>Migrasyon değeri(mm)</b>	0,90±0,38	0,86±0,70
<b>LEDD düşüş miktarı(%)</b>	45,33±7,2	47,06±13,8
<b>UPDRS III düşüş miktarı (%)</b>	60,23±11,25	56,47±13,5
<b>p</b>	$p>0,05$	$p>0,05$

Mikroelektrot Kayıt ile ölçülen STN uzunluğu, UPDRS ve LEDD değerleri karşılaştırıldığında korelasyon saptanmadı.( $p>0,05$ )

Mikroelektrot kayıt ile ölçülen STN uzunluğu, empedans değeri yüksek çıkan kontakların ilişkisi istatistiksel olarak karşılaştırıldığında korelasyon saptanmadı ( $p=0,129$ ).

## 5. TARTIŞMA

STN DBS, orta-ileri evre PH tedavisinde, hem motor semptomları hem de levodopa ile indüklenen motor komplikasyonları iyileştirmede çok etkilidir (122). Bazı büyük randomize kontrollü klinik çalışmalar, kısa süreli takiplerde STN-DBS' nin, PH'nin motor semptomlarını ve komplikasyonlarını kontrol etmede ve yaşam kalitesini iyileştirmede en iyi tıbbi tedaviden daha üstün olduğunu göstermiştir (96). Artusi ve arkadaşlarının yaptığı 500'ün üzerinde opere edilmiş Parkinson hastasının incelendiği 17 farklı çalışmanın meta analizinde STN DBS' nin UPDRS III skorlarını % 50 oranında düzelttiği ve klinik iyileşme sağladığı belirtilmiştir (123). Biz de çalışmamızda her iki grupta benzer klinik iyileşme yanıtlarına ulaştık (UPDRS düzelme oranı ortalama % 58 ) . Karşılaştırmalı sonuçlar açısından da iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptamadık. Preoperatif med off UPDRS III skorları ile postoperatif birinci yılda stim on - med off UPDRS III skorları karşılaştırıldığında kemik sement grubunda %60,23 ± 11,25 ve stimloc grubunda % 56,47 ± 13,5 iyileşme mevcuttu. Ayrıca yukarıda bahsettiğimiz aynı çalışmada LEDD değerlerinin de postoperatif dönemde % 50 oranında azaltılabildiği gösterilmiştir. Bizde çalışmamızda postoperatif 12. ayda LEDD değerlerini her iki grupta ortalama % 46 oranında düşürebildik ve aralarında istatistiksel anlamlı fark tespit etmedik. (sement grubunda %45,33± 7,2 stimloc grubunda %47,06 ± 13,8). STN DBS' in PH' deki faydası açıkça bilinmekle birlikte çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda kemik sement uygulaması ortalama 21 dakika, stimloc uygulaması ortalama 6 dakika sürüyordu. Cerrahi süreye etki açısından her iki grup arasında anlamlı fark vardı. Yaklaşık 15 dakikalık tespit uygulama süresi farkı DBS ameliyatlarının uyanık olarak yapıldığı göz önünde bulundurulursa hastalar için cerrahiye uyumu zorlayacak bir süre farkı olarak kabul edilebilir. PH'daki DBS ameliyatları genellikle iki seansta yapılmaktadır; ilk seansta hastalar büyük oranda lokal anestezi altında ve uyanık kraniotomi ile ameliyat edilmektedirler. Bunun nedenlerinden birisi intraoperatif dönemde MER ile beyindeki derin yapıların elektrofizyolojik haritalamasını yapabilmek ve STN'deki burst aktiviteyi saptayarak çekirdeğin sınırlarını tespit edebilmektir. Genel Anestezi Altında(GAA) belli şartlar

sağlandığında, kas gevşetici yıkıldıktan sonra ve anestezi ilaç dozları düşüldüğünde elektrofizyolojik kayıt yapılabildiğine dair yayınlar olmakla birlikte yine de MER ile DBS ameliyatları için altın standart uyanık kraniotomidir (12, 124, 125). Lokal anestezi altında uyanık kraniotomi ile hastaları ameliyat etmenin ikinci bir nedeni ameliyat sırasında hastalık semptomlarını, verilen yüksek frekanslı elektrik stimülasyonunun semptomlar üzerine iyileştirici etki oranını ve olası yan etkilerini gözlemektir. Bu sayede iyi klinik yanıtın alınmadığı ya da yan etkilerin görüldüğü durumlarda kalıcı elektrotun bırakılacağı trasenin değiştirilme imkanı vardır (126).

PH'da semptomlar hemen daima tek taraflı başlar ve baskın olarak aynı tarafta devam eder. Bununla beraber hastaların günlük aktivitelerini kısıtlayıcı bulguları yıllar içinde iki taraflı olmaya meyillidir. Bu nedenle PH'da DBS ameliyatları genellikle iki taraflı yapılır (115). Ameliyatların iki taraflı yapılması süreyi doğrudan etkilemekte ve uzatmaktadır. Lokal anestezi altındaki DBS ameliyatları çoğu merkezde hastalar med off dönemindeyken yapılır (127, 128). Preoperatif dönemde 12 saat önce tüm antiparkinson ilaçları kesilir. Hastaların yukarıda belirtmiş olduğumuz nedenlerle ve ilaç kesilmesine bağlı dopaminerjik etkinin azalmasıyla ameliyatın ilk seansının ikinci tarafında cerrahiye olan dayanıklılığı azalmaktadır. Sedo-analjeziklerin etkisi ve beyin omurilik sıvısı (BOS) kaybı gibi nedenlerle ikinci tarafta konfüzyon, delirium ya da iritabilite tablolarının görülme ihtimali artmaktadır (12, 129). Bu nedenlerle hastaların tolerans azalması daha da fazla görülmektedir. Her ne kadar merkezlerde cerrahi uygulama süreleri, öğrenme eğrisi arttıkça daha kısa sürelerle indirilebiliyor olsa da yine de tespit yöntemleri arasındaki 15 dakikalık fark hastanın cerrahi konforunu olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

Literatürde kemik sement uygulamaları nadiren de olsa vardır fakat DBS ameliyatlarında cerrahi süreye olan etkisi açısından herhangi bir bilgiye rastlamadık. Uygulama tekniğinden gereç yöntem bölümünde detaylı olarak bahsetmiştik. Kemik sement uygulamasını iki tabaka halinde yapmamızın sebebi kalıcı elektrotun migrasyon riskini en aza indirmektir. İlk tabakanın uygulanmasından önce spongostanın duraya serilmesi kemik sementin iki tabaka halinde uygulanması, ilk tabaka ve ikinci tabaka sonrasında ayrı ayrı skopi çekilmesi nedeniyle cerrahi süre



uzamaktadır. Ayrıca kemik sementin uygulanabilir duruma getirilmesi de cerrahi süreyi uzatmaktadır.

Stimloc için uygulama yönteminden de gereç yöntemde bahsetmiştik. Stimloc ve diğer plastik kapak uygulamaları teknik olarak benzerdir ve cerrahi süreye olan etki süreleri arasında uygulayıcıların tecrübesine bağlı değişebilecek süre dışında fark yoktur. Stimloc ve benzeri plastik kapaklarla yapılan tespit uygulamaları ile ilgili cerrahi süreye etkiden ziyade tekniğin şekli çeşitliliği, güvenilirliği, kullanılan malzemenin cinsi ile ilgili yayınlar literatürde mevcuttur (130). Çalışmamızda her iki fiksasyon tekniği arasındaki süre farkı intraoperatif, erken postoperatif ve geç postoperatif komplikasyonlar, postoperatif birinci yıl klinik sonuçlar açısından istatistiksel anlamlı bir fark oluşturmamıştır.

Çalışmamızda elektrot migrasyonu açısından iki grup arasında istatistiksel fark yoktu. Gereç ve yöntem kısmında migrasyon ölçümünün nasıl yapıldığından detaylı olarak bahsetmiştik. Kemik sement ile tespit yapılan grupta ortalama 0,92 mm, stimloc grubunda ise 0,88 mm gibi bir migrasyon ölçtük. Kemik sement için ve stimloc için ölçülen en uzun migrasyon değerleri eşitti (1,7 mm) . Grupların kendi içinde birinci ve ikinci taraf olarak yapılan karşılaştırmalı ölçümlerinde de istatistiksel fark yoktu.

Literatürde kemik sement kullanılan hastalarda migrasyon ile ilgili çalışmalar bildiğimiz kadarıyla mevcut değildir. Bununla beraber kendi klinik tecrübelerimizden ve sement kullanan kliniklerin paylaştığı klinik tecrübelerden bazı çıkarımlar yapabiliriz. Migrasyon oranları arasında her iki grup arasında istatistiksel fark olmasa da kemik sement kullanılan hastalarda olası bir migrasyon olması ya da fiksasyon uygulaması sırasında teknik bir hata oluşması durumunda elektrot revizyonu gerekir. Sement ile fiksasyon yapılmış ise ikincil cerrahide çalışma istasyonunda tekrar planlama yapılması, sterotaktik çerçevenin yeniden takılması, BT çekimi ve çalışma istasyonunda görüntülerin füzyonunun yenilenmesi ve yeni koordinatların alınması gerekir. Ayrıca ameliyat sırasında kemik sementin motor ile turlanması gereklidir. Bu nedenle kalıcı elektrotun tekrar kullanılması olası değildir. Bu da yeni bir mali külfete neden olur. Aynı zamanda tıpkı diğer cerrahi revizyonlarda olduğu gibi çok titiz bir cerrahi yapılması gereklidir çünkü revizyon

sırasında sistemin diğer parçalarına zarar verilme ihtimali daha yüksektir. Biz kendi serimizde böyle bir sorun ile karşılaşmadık ancak kemik sement ile fiksasyonun böyle bir potansiyel sorun barındırdığını söylemek istiyoruz. Stimloc kullanılan hastalarda olası bir revizyon cerrahisi daha kolay yönetilebilir. Postoperatif erken dönemde herhangi bir nedene bağlı revizyon gerektiği takdirde kullanılan elektrot kaybedilmeden yeniden kullanılabilir. Hatta revizyon gerekliliği fiksasyon nedenliyse sterotaktik frame takılmadan, çalışma istasyonunda yeniden planlama ve füzyon işlemleri gerektirmeden, ameliyat sırasında skopi tayini ile Z aksındaki hatalar giderilebilir. Bununla beraber stimloc ile yapılan fiksasyon işlemlerinde geç dönemde oluşan migrasyon nedenli revizyon cerrahisi ihtiyacında kapak çevresinde oluşacak granülasyon nedeniyle elektrot kaybı kaçınılmazdır. Revizyon için kemik sement kullanımındaki zorluklar ve mali yük oluşacaktır. DBS uygulamalarını da kapsayan stereotaksi ameliyatlarında uzaysal düzlemde bir noktanın yerini belirlemeyi sağlayan kartezyen koordinat sistemi kullanılmaktadır. Ayrıca kraniuma giriş noktasından hedef noktaya kadar olan trase ameliyat öncesinde vasküler yapılardan uzak durularak planlanır. Bu nedenle tüm stereotaksi girişimlerinde koronal düzlemde arc ve sagittal düzlemde ring açılarını gösteren koordinatlarda kullanılmak zorundadır (130). Herhangi bir nedenle kraniumda burr-hole açılacak nokta milimetrelerle de olsa ıskalandığı takdirde arc ve ring açıları değişeceği, planlanan değil açılan burr-hole üzerinden elektrotlar indirildiğinde olası kanama riski artacağı için preoperatif dönemde hedeflenen giriş noktası kullanılamayacaktır. Bu gibi durumlarda stimloc yerine kemik sement kullanımı öncelikli duruma gelmektedir. Bu komplikasyonla çalışmamızda ve kliniğimizdeki diğer ameliyatlarda karşılaşmamakla birlikte böyle bir potansiyel sorun olduğunu belirtmek istiyoruz.

Elektrot migrasyon değerleri literatürdeki seriler arasında farklılıklar göstermektedir (Tablo 14). Wharen ve arkadaşları stimloc ve basecap® (Medtronic Model 7495-51) ile fiksasyon yapılan iki farklı grubu karşılaştırdıkları çalışmalarında stimloc grubunda 1,7 mm, basecap grubunda 3,3 mm migrasyon değeri bildirmişlerdir. Takashi ve arkadaşları stimloc ile olan çalışmalarda ortalama migrasyon değerleri 2,2 mm olarak bildirmiştir, kendi çalışmamızda ise migrasyon değerleri ortalama 0,90 mm idi. Bu çalışmalarda Medtronic 3387 nolu elektrot modeli kullanılmış olup iki kontakt başlangıcı arası mesafe 3 mm olduğu için (1,5 mm kontakt, 1,5 mm plastik

boşluk, toplam kontakt uzunluğu 12 mm ) otörler tarafından 3 mm üzeri migrasyonlar ciddi, önemli migrasyon olarak değerlendirilmiştir (131). Takashi ve arkadaşlarının serisinde 3 mm üzeri migrasyon oranı % 12,3 olarak bildirilmiştir. Boviatsis ve arkadaşları ikinci cerrahi gerektiren migrasyon oranını %4,4 olarak bildirmiştir (116). Yukarıdaki çalışmalarda elektrotun migrasyon yönü inferiora ve superiora olacak şekilde farklılık göstermekteydi. Kliniğimizde STN DBS vakalarımızda rutin olarak Medtronic firmasının 3389 nolu elektrotunu kullanmaktayız ( 1.5 mm kontakt, 0,5 mm plastik boşluk olmak üzere toplam kontakt uzunluğu 8 mm) . İntraoperatif MER kaydı ile her iki grupta santral trasede ölçtüğümüz STN uzunlukları 5,31 mm idi. Bu değerler kontaktların neredeyse tamamının STN içine bırakılabildiğini göstermektedir. Her iki grubun ortalama migrasyon değeri tek yönlü ve inferiora olmak üzere 0,90 mm olduğu için revizyon cerrahisi ihtiyacı olmadı. Migrasyon nedeniyle hastalarda postoperatif ve birinci yılda klinik bir kötüleşme olmadığı için kontakt değişikliğine de gerek duyulmadı.

**Tablo 14:** Literatürdeki farklı migrasyon insidansları

<b>Yazar</b>	<b>Yıl</b>	<b>Hasta Sayısı/Elektrot Sayısı</b>	<b>Migrasyon nedeniyle revizyon gerektiren hasta sayısı insidansı (%)</b>	<b>Migrasyon nedeniyle revizyon gerektiren elektrot sayısı (%)</b>
<b>Baizabal Carvallo ve arkadaşları</b>	2012	512/856	9 (% 1,8 )	10 (% 1,2)
<b>Doshi ve arkadaşları</b>	2011	153/298	4 ( % 2,5 )	4
<b>Boaviatsis ve arkadaşları</b>	2010	106/ 208	1 (% 0,94 )	1 ( %0,5 )
<b>Voges ve arkadaşları</b>	2006	180/ 352	5 ( % 2.8 )	5 (% 1,4 )
<b>OH ve arkadaşları</b>	2002	79/124	4 ( % 5,1 )	4 ( % 3,2 )
<b>Lyons ve arkadaşları</b>	2004	80/ 155	5 ( % 6,3 )	5 ( % 1,4 )
<b>Join ve arkadaşları</b>	2002	39/79	2 ( % 5 )	2 ( % 2.5 )

Literatürde fiksasyon nedenli migrasyon için risk faktörlerini internal pulse generator (IPG) bağlantısı sırasında elektrotu uygulanan aşırı gerginlik ve tekrarlayan kasıcı tarzda boyun hareketleri olarak bildirmişlerdir (132). Çalışmalardaki ortak düşünce; elektrotu tespit noktasından sonra dairesel olarak galea altında bir ya da iki tur çevirerek gerilme için ekstra bir pay bırakılmasının migrasyonu azaltacağı ve migrasyon miktarının cerrahın tecrübesi ile doğrudan ilişkili olduğudur. Özellikle servikal distoni hastalarında migrasyon değerleri diğer hareket bozukluğu hastalarına göre daha çok bulunmuştur. DBS'i takiben diğer hareket bozukluklarına kıyasla distonide elektrot kırılması ve migrasyon riski artmıştır. Migrasyon değerinin daha gelişmiş kapak sistemleri ile azaltılabileceğini savunmuşlardır (132). Literatürde ayrıca stimloc ile birlikte ek miniplak vida kullanılarak sistemin daha da güçlendirildiğini ve sonuç olarak migrasyon değerlerinin daha aza indirildiğini savunan yayınlar mevcuttur (133). Ng ve arkadaşları elektrot fiksasyonu için plastik kapak ve sementin birlikte kullanmışlar ve daha iyi sonuçlar elde ettiklerini iddia etmişlerdir (134).

Tespit yöntemi olarak stimloc kullanılacak hastalarda burr - hole için 14 mm çaplı el perforatörü veya yüksek devirli elektrikli dura stoplayıcı drill kullanılmalıdır. Hastalar uyanık olarak opere edildikleri için yüksek devirli motor çok ses çıkarmakta ve hastayı irrite etmektedir, ayrıca kullanıcıya bağlı olarak hareket nedeniyle burr-hole çapı artabilir ve böylece stimloc optimal şekilde burr- hole'e yerleştirilemeyebilir. Bu nedenlerle; sessiz olması, olası burr-hole çapı değişikliği ihtimalinin olmaması gibi nedenlerle DBS ameliyatlarında 14 mm çaplı el perforatörü kullanmayı tercih ediyoruz.

Fiksasyon için kemik sementin burr- hole içine enjektör yardımıyla ilk tabakasının serildiği anda yaydığı ısı nedeniyle elektrotun fiziki yapısına zarar verme, beyin korteksinde hasar ve epileptik nöbet riski olası sorunlar olarak akla gelmektedir. T.A. Murpy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada polimetilmetakrilat (PMMA) ile yapılan sement uygulaması sırasında termal kamera ile yapılan ölçümlerde, bir dakikayı aşan süre boyunca, ortalama 47 santigrat dereceye ulaşan (maksimum 55 ° C ) sıcaklık değerleri saptanmıştır (135). Ortopedik kemik tümörü cerrahilerinde bu termal enerjinin, kalan tümör hücrelerini öldürme ve nüks oranını azaltmada yararlı

bir etkiye sahip olduğu, bununla birlikte, sıcaklıktaki artışın kemik nekrozuna, kondrosit hasarına ve hatta cilt hasarına yol açabileceği bildirilmiştir (136). Sinir dokusuna verilen termal hasarın ısı değeri ve süre ile bağlantılı olduğu deneysel hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Sıçan modellerinde 43-45 °C sıcaklıklarda ve domuz sinir dokusunda, 5 dakika boyunca 60-70 °C sıcaklıklarda ciddi sinirsel dejenerasyon olduğu gösterilmiştir (137). Bu bakımdan sement uygulamaları sırasında nöral dokuya ısı iletimini minimuma indirmeye özen gösterilmelidir. Biz ameliyatlarımız sırasında serum fizyolojik ile ıslatılmış spongostan kullanarak teması önlemeye çalıştık. Çalışmamızdaki hiçbir hastada epileptik nöbet ya da sement uygulama komşuluğunda erken ve geç postoperatif dönemde radyolojik ve klinik olarak nöral hasarı işaret eden bir lezyon ya da muayene bulgusuna rastlamadık. Elektrot açısından termal hasar değerlendirilmesi için sement uygulaması sonrası intraoperatif olarak ölçülen empedans değerlerinde hiçbir hastada anormal değer saptamadık. Maastricht grubu 600' ün üzerinde elektrot implantasyonunda bizimle aynı kemik sement tekniğini kullanmışlardır. Onlar da kemik sement uygulamasına bağlı elektrot empedans değerlerinde bozukluk, epileptik nöbet vb. sorunlar yaşamadıklarını belirtmişlerdir (12) . Bu veriler göz önüne alındığında sement uygulamasında gerekli önlemler uygulandığında ısınma ile ilgili bir sorun olmadığını düşünüyoruz. Serimizde ameliyat edilen 30 hastanın birinci yıl ölçülen empedans değerlerinde 4 hastada toplam 6 kontakta yükseklik tespit edildi. Medtronic N'vision ile ölçülen değerler 4000 ile 10.000 arasındaydı. 2 hasta sement grubunda, 2 hasta stimloc grubundaydı. Bu empedans yüksekliği hastalarda kontakt değişikliği yapılmasına ya da klinik kötüleşmeye neden olmadı.

Tüm sterotaktik cerrahilerde olduğu gibi, DBS cerrahilerinde de duratomi sonrası gelişen BOS kaçağı ve subdural mesafeye hava girişine bağlı oluşan beyin şifti stereotaktik doğruluğu etkileyen faktörlerdendir (138). Bu nedenle oluşan beyin kayması genellikle posterior yöne doğru meydana gelir (139) ve subkortikal yapılarda 4 mm'ye kadar kaymaya neden olabilir (140, 141). DBS ameliyatlarında pnömoşefalus miktarı ile ilgili çalışmalarda farklı değerler bildirilmiş olup Matias ve arkadaşlarının çalışmasında 0 ile 32 cc ( medyan=6 cc ) (142), Sharim ve arkadaşlarının çalışmasında 60.8 ± 15.5 cc (143), Nazarro ve arkadaşlarının çalışmasında 0 ile 7 cc arasında değişen ölçüm değerleri bildirilmiştir (144).

Çalışmamızda pnömoşefalus hacimlerini Kwak yöntemi ile ölçtük (145). Her iki grup için pnömoşefalus hacmi ortalama 6,62 cc idi. İki grup arasında pnömoşefalus miktarı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Bununla beraber her iki grup içinde postoperatif erken dönem pnömoşefalus hacmi arttıkça geç dönemdeki elektrot migrasyon değerleri artmaktaydı ve aralarında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmaktaydı. Literatürde de benzer sonuçlar gösteren yayınlar mevcuttur (141, 146, 147). Bizim serimizdeki pnömoşefalus hacimleri migrasyon değerleri ile korele olsa da klinik kötüleşmeye sebep olmamıştır. Pnömoşefalus hacmi cerrahi süreden, kullanılan tespit yönteminden kullanılan mikroelektrot sayısından bağımsızdır. Literatürdeki benzer çalışmalar benzer sonuçlar ortaya koymaktadır (148). Bu çalışmalardan biri olan Nazzaro ve arkadaşlarının serisinde pnömoşefalus miktarı; yaş, atrofi derecesi, sagittal cerrahi yaklaşım açısı, kullanılan mikroelektrot sayısı, parankim ile kemik arasındaki uzaklık ya da cerrahi taraf ile ilişkili bulunmadı (144).

Ameliyatlarımız sırasında pnömoşefalusunu azaltmak için baş yüksekliğini maksimum 30 derecede sabitledik ve duratomi sonrası, mikroelektrotlar yerleştirildikten sonra burr-hole üzerine pamuk pedler koyarak BOS kaçağını ve hava girişini önlemeye çalıştık. Pnömoşefalus miktarını azaltmak için kullandığımız önlemler dışında doku yapıştırıcısı kullanan merkezler de mevcuttur, Takumi ve arkadaşları Polietilen Glikol Hidrojel ile burr-hole üzerini kapatarak yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada pnömoşefalus hacminin anlamlı oranda azaldığını yayınlamışlardır (149). Kendi kliniğimizde sabit bir mikroelektrot kayıt yöntemi kullanmıyor hastanın beyin MR'ındaki vasküler yatağına göre kullandığımız mikroelektrot sayısını değiştiriyor ve çoklu ya da tek tek elektrofizyolojik kayıt tekniğini kullanıyoruz. Her ne kadar doku yapıştırıcısı kullanımı pnömoşefalusunu azaltmak için güçlü bir yöntem olsa da, özellikle tek tek elektrofizyolojik kayıt yaptığımız hastalarda ikinci bir trase aramamız gerektiğinde kullanılacak olan doku yapıştırıcısı mikroelektrotun beyine inişini engelleyeceği için kliniğimizde kullanmıyoruz.

Sharim ve arkadaşlarının pnömoşefalus miktarı ile açılan burr-hole çapının ilişkisini inceleyen çalışmasında aralarında istatistiksel ilişki saptanmamıştır. Büyük (14 mm) burr-hole, kortikal yüzeyin ve damarların doğrudan gösterebilmesi avantajına sahip olduğu için küçük çaplı burr-hole'e göre daha fazla güvenlik sağlamaktadır. Veriler,

daha fazla görsel erişim elde etmek için daha büyük burr-hole kullanmanın pnömosefaliyi artırmayacağını öne sürmektedir (143).

Burciel ve arkadaşları GAA'da ve uyanık kraniotomi ile yapılan ameliyatları karşılaştırmış ve GAA' da yapılan DBS ameliyatları sonrası pnömosefalus miktarının daha az olduğunu saptamışlardır (150). Beyin cerrahisi ameliyatlarında venöz dönüşü artırmak ve kanama riskini azaltmak için genellikle başa 30-45 derecelik yükseklik verilir, bu baş yüksekliğinin pnömosefalus miktarını artıracığına dair yayınlar mevcuttur (151), başın daha fazla yükseltilmesi ayrıca venöz hava embolisi riskini ve sıklığını artırır (152). Nazzaro ve arkadaşları başa nötr pozisyon vererek yaptıkları DBS ameliyatlarında pnömosefalus miktarının azaldığını ve kanama ile karşılaşmadıklarını yayınlamışlardır (144).

Elektrot kırılması DBS cerrahisinde nadir görülen bir komplikasyondur. Çalışmamızda her iki grupta da elektrot kırılması ile karşılaşmadık Parkinson hastalığındaki DBS uygulamalarından ziyade distoni vakalarında başın ve boyunun ani ve istemsiz kasılmasına bağlı görülme sıklığı yüksektir (132). Elektrod kırılması durumunda kranial kısımdan çok distal bölgede olması beklendiğini, bu nedenle tespit yöntemi ile ilişkili olmayacağı bildirilmiştir.

Enfeksiyonlar ve cilt erozyonları, DBS cerrahisi sonrası donanım ile ilişkili komplikasyonlar içinde en sık karşılaşılanlardır. Çalışmamızda her iki grupta birer adet olmak üzere toplam iki hastada enfeksiyon gelişti ( % 6 ) Enfeksiyon oranları açısından gruplar arasında fark yoktu, oluşan enfeksiyonlar yara bakımı ve antibiyoterapi ile tedavi edildiler. Kemik sement ile fiksasyon yapılan hastada gelişen enfeksiyon tek taraflı olarak kranial insizyon bölgesindeydi. Hastanın kültür sonucunda herhangi bir üreme olmadı. Herhangi bir cilt erozyonu yoktu, insizyonel girişim yapılmadan 14 gün intravenöz ampisilin-sulbaktam ile tedavi edildi. Stimloc ile fiksasyon yapılan 1 hastada postoperatif birinci ayda kranial insizyonda tek taraflı BOS akıntısı oldu. Lomber drenaj uygulaması sonrasında BOS gelişti düzelmekle birlikte staf. aureus menenjitisi gelişen hastaya 14 gün iv vancomycin verilerek tedavi edildi. Literatürde enfeksiyon oranı % 1.5 ile % 22 oranlarında bildirilmiştir JitkriSadakul ve arkadaşlarının yaptığı geniş kapsamlı literatür taramasında 8983 hastanın 460'ında ( % 5,12 ) enfeksiyon ve cilt erozyonu, % 0,48' de ise enfeksiyon

olmadan cilt erozyonu olduğu bildirilmiştir. En sık izole edilen patojenler staphylococcus aureus ve staphylococcus epidermidis ile normal cilt florasına ait bakterilerdir (153). Bjerknæs ve arkadaşlarının çalışmasında DBS cerrahisi yapılan hastaların % 8,7' si enfeksiyon nedeniyle tedavi edilmiştir. Bu çalışmada enfeksiyonların 17'si (% 52) ilk ay içinde, 26'sı (% 79) ilk üç ay içinde gelişmiş olup, kültür sonuçlarında % 36 Staphylococcus aureus, % 24 koagülaz negatif Staphylococci (CoNS; S. epidermidis ve S. capitis), % 12 normal deri florası artışı %24 negatif kültür tespit edilmiştir. Bjerknæs ve arkadaşlarının çalışmasında enfeksiyon gelişen hastaların % 21'i antibiyoterapi ile iyileşmiş, % 67'sinde donanım kısmen çıkartılmış ve %12'sinde donanım tamamen çıkartılmak zorunda kalmıştır (138). Kemik sement kullanan merkezler yüzeysel bir enfeksiyonun beyin dokusuna geçişinde kullanılan sementin bir bariyer oluşturacağını ve enfeksiyonun beyin dokusuna yayılımını engelleyeceğini düşünüyorlar (12). Kemik sementin antibiyotik içerikli uygulama imkanının olması bir diğer avantajı olup antibiyotik içerikli sementlerin enfeksiyon oranlarını azalttığını gösteren yayınlar mevcuttur (154).

Cilt erozyonu ve estetik açıdan sement uygulamasının, kalvaryum üzerinde daha büyük bir yüksekliğe neden olmasından dolayı, stimloc'a göre daha riskli olduğu öngörülebilir. Cilt erozyonları DBS donanımını tehdit eden ve sık bildirilen bir komplikasyondur. PH' da otonomik düzensizlikler ve beslenme bozuklukları nedeniyle hastalar bu komplikasyon için özellikle risk altındadırlar (155). Derin Beyin Stimülasyonu cerrahisi yapılan merkezlerde bu komplikasyonu azaltmak için farklı yöntemler denenmektedir. Cilt insizyonlarının C şeklinde ya da sinüs dalgası şeklinde yapılarak erozyonu azaltmaya dair çalışmalar mevcuttur (156, 157). Ayrıca Wharen ve arkadaşları cilt erozyonu gelişen hastaların revizyon cerrahilerinde insizyon altına yerleştirilen aselüler dermal matris ile başarılı sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir (155). Kendi kliniğimizde iki taraflı yaklaşık 3 cm' lik lineer insizyonu tercih etmekteyiz.



## 6. SONUÇLAR

1. DBS ameliyatlarında elektrot fiksasyonunda stimloc kullanımı kemik semente göre uygulama süresi açısından avantajlıdır. Cerrahinin uyanık olarak yapıldığı göz önüne alındığında hastanın cerrahi konforu ve toleransı için daha uygun gözükmektedir.
2. Her iki yöntem arasında postoperatif dönemde elektrot migrasyon değerleri açısından fark yoktur.
3. Kemik sement ve stimloc grupları arasında hastalarda klinik düzelme ve komplikasyon açısından postoperatif dönemde fark yoktur.
4. Her iki yöntem elektrot fiksasyonu açısından güvenilir ve uygulanabilir tekniklerdir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Wood-Kaczmar A, Gandhi S, Wood N. Understanding the molecular causes of Parkinson's disease. *Trends in molecular medicine*. 2006;12(11):521-8.
2. Koller W. How accurately can Parkinson's disease be diagnosed? *Neurology*. 1992;42(1 Suppl 1):6-16; discussion 57-60.
3. Hanağası H. Bazal Gangliyon Hastalıklarına Bağlı Hareket ve Postür Bozuklukları: Principles of Neurology. Güneş Kitapevi. 2006:s55-70.
4. Ozansoy M, Başak A. Parkinson hastalığının genetiği ve nörodejenerasyonun moleküler biyolojisi. *Parkinson Hastalığı Hareket Bozuklukları Dergisi*. 2004;7:109-20.
5. Lester J, Otero-Siliceo E. Parkinson's disease and genetics. *The neurologist*. 2006;12(5):240-4.
6. Pollak P, Fraix V, Krack P, Moro E, Mendes A, Chabardes S, et al. Treatment results: Parkinson's disease. *Movement disorders*. 2002;17(S3):S75-S83.
7. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 1996;55(3):259-72.
8. Çağlar B. Current Surgical Options For The Parkinson's Disease, With Special On Deep Brain Stimulation A Review Of Treatment Of Emphasis. *Turkish Neurosurgery*. 2001;11:1-8.
9. Rodriguez-Oroz M, Obeso J, Lang A, Houeto J-L, Pollak P, Rehncrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*. 2005;128(10):2240-9.
10. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Applied neurophysiology*. 1987;50(1-6):344-6.
11. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 2006;355(9):896-908.

12. Kocabicak E, Temel Y. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: surgical technique, tips, tricks and complications. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2013;115(11):2318-23.
13. Duvasion R. History of Parkinsonizm. *Pharmacology and Therapeutics*. 1937;32:1-17.
14. Parkinson J. An essay on the shaking palsy [Facsimile: *J Neuropsychiatry Clin Neurosc* 14: 2 2002]. London: Sherwood, Neely & Jones. 1817.
15. Compston D. Book review—James Parkinson: his life and times by AD Morris. *Journal of Neurology*. 1991;238(3):129-30.
16. Çeliker Ö. İdiopatik parkinson hastalığında stn ve gpi derin beyin stimülasyonunun motor semptomlar, non-motor semptomlar ve denge üzerine etkisinin değerlendirilmesi: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2015.
17. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1992;55(3):181-4.
18. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RA, Steur ENJ, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*. 2003;24(2):197-211.
19. Braak H, Müller C, Rüb U, Ackermann H, Bratzke H, De Vos R, et al. Pathology associated with sporadic Parkinson's disease—where does it end? *Parkinson's Disease and Related Disorders*: Springer; 2006. p. 89-97.
20. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and tissue research*. 2004;318(1):121-34.
21. Del Tredici K, Rüb U, De Vos RA, Bohl JR, Braak H. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2002;61(5):413-26.

22. Carvey PM, Pieri S, Ling ZD. Attenuation of levodopa-induced toxicity in mesencephalic cultures by pramipexole. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria : 1996). 1997;104(2-3):209-28.
23. Thompson RF. *The brain: An introduction to neuroscience*: WH Freeman/Times Books/Henry Holt & Co; 1985.
24. Kuzuhara S, Mori H, Izumiyama N, Yoshimura M, Ihara Y. Lewy bodies are ubiquitinated. *Acta neuropathologica*. 1988;75(4):345-53.
25. Gibb W, Lees A. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1988;51(6):745-52.
26. Pollanen MS, Dickson DW, Bergeron C. Pathology and biology of the Lewy body. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1993;52(3):183-91.
27. Jellinger K. The pathology of parkinsonism. *Movement disorders Vol2*. 1987:124-65.
28. Louis ED, Goldman JE, Powers JM, Fahn S. Parkinsonian features of eight pathologically diagnosed cases of diffuse Lewy body disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 1995;10(2):188-94.
29. Gelb D, Oliver E, Gilman S. Parkinson Hastalığında tanı ölçütleri. *Nöroloji arşivi*. 1999;56:33-9.
30. Zileli T, Aİ B. Nöroanatomî-Nörofizyoloji esasları. Hacettepe Üniv Yayınları B32 Ankara. 1989;15.
31. Payami H, Zarepari S, James D, Nutt J. Familial aggregation of Parkinson disease: a comparative study of early-onset and late-onset disease. *Archives of neurology*. 2002;59(5):848-50.
32. Samuel M, Tanner C. Etiology of Parkinson's disease. *Parkinson's disease and movement disorders* Lipincott Williams & Wilkins Baltimore. 1998;7:133-59.

33. Raming L, Gould W. Speech characteristic in Parkinson's disease. *Neurol Consult.* 1986;4:1-8.
34. Schoenberg B. Descriptive epidemiology of Parkinson's disease: disease distribution and hypothesis formulation. *Advances in neurology.* 1987;45:277-83.
35. Przedborski S, Jackson-Lewis V. Mechanisms of MPTP toxicity. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society.* 1998;13:35-8.
36. Koller WC, Wong GF, Lang A. Posttraumatic movement disorders: a review. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society.* 1989;4(1):20-36.
37. Stern M, Dulaney E, Gruber S, Golbe L, Bergen M, Stolley P, Et Al., Editors. Risk-Factors For Parkinsons-Disease-A Case Control Study Of Young And Old Onset Patients. *Annals Of Neurology;* 1990: Little Brown Co 34 Beacon Street, Boston, Ma 02108-1493.
38. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease: a test of the multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology.* 1993;43(6):1173-.
39. De Michele G, Filla A, Volpe G, De Marco V, Gogliettino A, Ambrosio G, et al. Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in southern Italy. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society.* 1996;11(1):17-23.
40. Burn D, Mark M, Playford E, Maraganore D, Zimmerman T, Duvoisin R, et al. Parkinson's disease in twins studied with 18F-dopa and positron emission tomography. *Neurology.* 1992;42(10):1894-.
41. Domingo A, Klein C. Genetics of Parkinson disease. *Handbook of clinical neurology.* 2018;147:211-27.
42. Akbostanci MC. Parkinson Hastalığının Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçekler ve Yeni UPDRS. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics.* 2008;1(4):115-7.

43. Dewey RB, O'Suilleabhain PE. Treatment of drug-induced psychosis with quetiapine and clozapine in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;55(11):1753-4.
44. Paulson H, Stern M. Clinical manifestations of parkinson's disease. Ed: Watts RL, Koller WC *Movement Disorders Neurologic Principles and Practice*, 14: 233-245. The McGraw-Hill Companies, Inc; 2004.
45. Chou K, Hurtig H. Classical motor features of Parkinson's disease. *Parkinson's disease* (Ebadi M, Pfeiffer RF, eds). 2005:171-81.
46. Lou J-S, Jankovic J. Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology*. 1991;41(2 Part 1):234-.
47. Koller WC, Glatt S, Vetere-Overfield B, Hassanein R. Falls and Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*. 1989;12(2):98-105.
48. Macht M, Kaussner Y, Möller JC, Stiasny-Kolster K, Eggert KM, Krüger HP, et al. Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients. *Movement Disorders*. 2007;22(7):953-6.
49. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*. 2008;79(4):368-76.
50. Poewe W, Lees A, Stern G. Dystonia in Parkinson's disease: clinical and pharmacological features. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1988;23(1):73-8.
51. Apaydin H, EMRE M. Parkinson Hastalığında Demans ve Tedavisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Neurology*. 2003;1(3):206-12.
52. Taş A, Akyüz A. Parkinson Hastalarında Kognitif Fonksiyonlar. *Demans Dergisi*. 2003;1:30-4.
53. Ketcham CJ, Hodgson TL, Kennard C, Stelmach GE. Memory-motor transformations are impaired in Parkinson's disease. *Experimental brain research*. 2003;149(1):30-9.

54. Berardelli A, Rothwell J, Thompson P, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*. 2001;124(11):2131-46.
55. Özkayran T, Çetin S, Acar H, Meral H, Öztürk O, Aydemir T. İdiyopatik Parkinson Hastalığında huzursuz bacak sendromunun görülme sıklığı ve klinik özellikleri. *Parkinson Hast Hareket Boz Der*. 2006;9(1):33-7.
56. Truong DD, Bhidayasiri R, Wolters E. Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease. *Journal of the neurological sciences*. 2008;266(1-2):216-28.
57. Cheon S-M, Park MJ, Kim W-J, Kim JW. Non-motor off symptoms in Parkinson's disease. *Journal of Korean medical science*. 2009;24(2):311-4.
58. Silva EGd, Viana MA, Quagliato EMAB. Pain in Parkinson's disease: analysis of 50 cases in a clinic of movement disorders. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2008;66(1):26-9.
59. Günel D. Non-Motor Klinik Semptom Ve Bulgular. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*. 2008;1(4):31-4.
60. Boczarska-Jedynak M, Opala G. [Sleep disturbances in Parkinson's disease]. *Neurologia i neurochirurgia polska*. 2005;39(5):380-8.
61. Gilroy J. *Basic neurology*: McGraw-Hill Professional Publishing; 2000.
62. Altuğ F. Parkinson hastalarında subtalamik çekirdeklerin derin beyin stimülasyonunun fiziksel, emosyonel, kognitif fonksiyon ve günlük yaşam aktiviteleri üzerine etkisi: erken dönem sonuçları. 2010.
63. Bucy PC. Cortical extirpation in the treatment of involuntary movements. *The American Journal of Surgery*. 1948;75(1):257-63.
64. Horsley V. The Linacre Lecture on the function of the so-called motor area of the brain: Delivered to the Master and Fellows of St. John's College, Cambridge, May 6th, 1909. *British medical journal*. 1909;2(2533):121.
65. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease.

Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2011;26 Suppl 3:S42-80.

66. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. Cochrane Library. Issue 2. Oxford: Update Software; 2003.
67. Pahwa R, Factor S, Lyons K, Ondo W, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review):[RETIRED]: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2006;66(7):983-95.
68. Katzenschlager R, Lees AJ. Treatment of Parkinson's disease: levodopa as the first choice. Journal of neurology. 2002;249(2):ii19-ii24.
69. Pahwa R, Wilkinson SB, Overman J, Lyons KE. Bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease: long-term follow up. Journal of neurosurgery. 2003;99(1):71-7.
70. Kalinderi K, Fidani L, Katsarou Z, Bostantjopoulou S. Pharmacological treatment and the prospect of pharmacogenetics in Parkinson's disease. International journal of clinical practice. 2011;65(12):1289-94.
71. SRINIVAS A. Current treatment options in Parkinson disease. Progress in Clinical Neurosciences. 2008;23:63.
72. Lyons KE, Pahwa R. Diagnosis and initiation of treatment in Parkinson's disease. International Journal of Neuroscience. 2011;121(sup2):27-36.
73. Smith Y, Wichmann T, Factor SA, DeLong MR. Parkinson's disease therapeutics: new developments and challenges since the introduction of levodopa. Neuropsychopharmacology. 2012;37(1):213.
74. Bhattacharya K, Nouri S, Olanow C, Yahr M, Kaufmann H. Selegiline in the treatment of Parkinson's disease: its impact on orthostatic hypotension. Parkinsonism & related disorders. 2003;9(4):221-4.



75. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology*. 2009;72(21 Supplement 4):S1-S136.
76. Fernandez HH. Updates in the medical management of Parkinson disease. *Cleve Clin J Med*. 2012;79(1):28-35.
77. Cooper IS. Neurosurgical alleviation of Parkinsonism. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*. 1956;32(10):713.
78. Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *New England Journal of Medicine*. 1967;276(7):374-9.
79. Baba Y, Wrahen R, Uitti R. *Surgeal Treatment–Steretactic Procedures*. Yazar: Manuchair S Ebadi, Ronald Pfeiffer, *Parkinson“ s Disease*, CRC Pres New York. 2005:1158-93.
80. Larsson B, Leksell L, Rexed B, Sourander P, Mair W, Andersson B. The high-energy proton beam as a neurosurgical tool. *Nature*. 1958;182(4644):1222.
81. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales JM, Vega S, Molina JA. Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2003;18(4):389-94.
82. Speelman JD, Schuurman R, de Bie RM, Esselink RA, Bosch DA. Stereotactic neurosurgery for tremor. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2002;17(S3):S84-S8.
83. Ohye C, Higuchi Y, Shibazaki T, Hashimoto T, Koyama T, Hirai T, et al. Gamma knife thalamotomy for Parkinson disease and essential tremor: a prospective multicenter study. *Neurosurgery*. 2011;70(3):526-36.
84. Bond AE, Shah BB, Huss DS, Dallapiazza RF, Warren A, Harrison MB, et al. Safety and efficacy of focused ultrasound thalamotomy for patients with medication-refractory, tremor-dominant Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA neurology*. 2017;74(12):1412-8.

85. Limousin P, Martinez-Torres I. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*. 2008;5(2):309-19.
86. Miller WC, DeLong MR. Altered tonic activity of neurons in the globus pallidus and subthalamic nucleus in the primate MPTP model of parkinsonism. *The basal ganglia II*: Springer; 1987. p. 415-27.
87. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*. 1990;249(4975):1436-8.
88. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(16):1105-11.
89. Kumar R, Lozano A, Kim Y, Hutchison W, Sime E, Halket E, et al. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology*. 1998;51(3):850-5.
90. Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Bowers D, Bova F, et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2009;65(5):586-95.
91. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(20):1925-34.
92. Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Archives of neurology*. 2005;62(4):554-60.
93. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(9):896-908.

94. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(22):2077-91.
95. Follett KA, Torres-Russotto D. Deep brain stimulation of globus pallidus interna, subthalamic nucleus, and pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease: which target? *Parkinsonism & related disorders*. 2012;18:S165-S7.
96. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *The Lancet Neurology*. 2010;9(6):581-91.
97. Hameleers R, Temel Y, Visser-Vandewalle V. History of the corpus luyssii: 1865-1995. *Archives of neurology*. 2006;63(9):1340-2.
98. Lambert C, Zrinzo L, Nagy Z, Lutti A, Hariz M, Foltynie T, et al. Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. *Neuroimage*. 2012;60(1):83-94.
99. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter M-L, Fontaine D, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(20):2121-34.
100. Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, Mädler B, Coenen VA. Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. *Biological psychiatry*. 2013;73(12):1204-12.
101. Weiss D, Walach M, Meisner C, Fritz M, Scholten M, Breit S, et al. Nigral stimulation for resistant axial motor impairment in Parkinson's disease? A randomized controlled trial. *Brain*. 2013;136(7):2098-108.
102. Duchin Y, Shamir RR, Patriat R, Kim J, Vitek JL, Sapiro G, et al. Patient-specific anatomical model for deep brain stimulation based on 7 Tesla MRI. *PloS one*. 2018;13(8):e0201469.
103. Fukaya C, Yamamoto T. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: recent trends and future direction. *Neurologia medico-chirurgica*. 2015;55(5):422-31.

104. Schüpbach W, Maltete D, Houeto J, du Montcel ST, Mallet L, Welter M, et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2007;68(4):267-71.
105. Brozova H, Barnaure I, Alterman RL, Tagliati M. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. *Neurology*. 2009;72(8):770-1.
106. Singh M, Shabari Girishan KV, Bajaj J, Garg K. Deep brain stimulation for movement disorders: Surgical nuances. *Neurology India*. 2018;66(Supplement):S122-s30.
107. Panni AS, Corona K, Giulianelli M, Mazzitelli G, Del Regno C, Vasso M. Antibiotic-loaded bone cement reduces risk of infections in primary total knee arthroplasty? A systematic review. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2016;24(10):3168-74.
108. Eveillard M, Mertl P, Tramier B, Eb F. Effectiveness of gentamicin-impregnated cement in the prevention of deep wound infection after primary total knee arthroplasty. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2003;24(10):778-80.
109. Binder DK, Rau GM, Starr PA. Risk factors for hemorrhage during microelectrode-guided deep brain stimulator implantation for movement disorders. *Neurosurgery*. 2005;56(4):722-32.
110. Gorgulho A, De Salles AA, Frighetto L, Behnke E. Incidence of hemorrhage associated with electrophysiological studies performed using macroelectrodes and microelectrodes in functional neurosurgery. *Journal of neurosurgery*. 2005;102(5):888-96.
111. Sansur CA, Frysinger RC, Pouratian N, Fu K-M, Bittl M, Oskouian RJ, et al. Incidence of symptomatic hemorrhage after stereotactic electrode placement. *Journal of neurosurgery*. 2007;107(5):998-1003.
112. Temel Y, Wilbrink P, Duits A, Boon P, Tromp S, Ackermans L, et al. Single electrode and multiple electrode guided electrical stimulation of the

- subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *Operative Neurosurgery*. 2007;61(suppl\_5):ONS346-ONS57.
113. Xiaowu H, Xiufeng J, Xiaoping Z, Bin H, Laixing W, Yiqun C, et al. Risks of intracranial hemorrhage in patients with Parkinson's disease receiving deep brain stimulation and ablation. *Parkinsonism & related disorders*. 2010;16(2):96-100.
  114. Tonge M, Ackermans L, Kocabicak E, van Kranen-Mastenbroek V, Kuijf M, Oosterloo M, et al. A detailed analysis of intracerebral hemorrhages in DBS surgeries. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2015;139:183-7.
  115. Fenoy AJ, Simpson RK. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. *Journal of neurosurgery*. 2014;120(1):132-9.
  116. Boviatsis EJ, Stavrinou LC, Themistocleous M, Kouyialis AT, Sakas DE. Surgical and hardware complications of deep brain stimulation. A seven-year experience and review of the literature. *Acta neurochirurgica*. 2010;152(12):2053-62.
  117. DEOGAONKAR M, AG CSM. Deep brain stimulation for movement disorders: patient selection and technical options. *Cleve Clin J Med*. 2012;79(Suppl 2):S19-S24.
  118. Temel Y, Ackermans L, Celik H, Spincemaille G, Van Der Linden C, Walenkamp G, et al. Management of hardware infections following deep brain stimulation. *Acta neurochirurgica*. 2004;146(4):355-61.
  119. Doshi PK. Long-term surgical and hardware-related complications of deep brain stimulation. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2011;89(2):89-95.
  120. Spiegel J, Fuss G, Backens M, Reith W, Magnus T, Becker G, et al. Transient dystonia following magnetic resonance imaging in a patient with deep brain stimulation electrodes for the treatment of Parkinson disease: case report. *Journal of neurosurgery*. 2003;99(4):772-4.
  121. Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced

- Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism & related disorders*. 2006;12(5):265-72.
122. Deuschl G, Paschen S, Witt K. Clinical outcome of deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Handbook of clinical neurology*. 2013;116:107-28.
  123. Artusi CA, Dwivedi AK, Romagnolo A, Pal G, Kauffman M, Mata I, et al. Association of Subthalamic Deep Brain Stimulation With Motor, Functional, and Pharmacologic Outcomes in Patients With Monogenic Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*. 2019;2(2):e187800.
  124. Tang W, Wei P, Huang J, Zhang N, Zhou H, Zhou J, et al. Nasotracheal intubation-extubation-intubation and asleep-awake-asleep anesthesia technique for deep brain stimulation. *BMC anesthesiology*. 2019;19(1):14.
  125. Hertel F, Zuchner M, Weimar I, Gemmar P, Noll B, Bettag M, et al. Implantation of electrodes for deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease with the aid of intraoperative microrecording under general anesthesia. *Neurosurgery*. 2006;59(5):E1138; discussion E.
  126. Kocabicak E, Alptekin O, Ackermans L, Kubben P, Kuijf M, Kurt E, et al. Is there still need for microelectrode recording now the subthalamic nucleus can be well visualized with high field and ultrahigh MR imaging? *Frontiers in integrative neuroscience*. 2015;9:46.
  127. Janssen ML, Duits AA, Turaihi AH, Ackermans L, Leentjens AF, Leentjes AF, et al. Subthalamic nucleus high-frequency stimulation for advanced Parkinson's disease: motor and neuropsychological outcome after 10 years. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2014;92(6):381-7.
  128. Temel Y, Wilbrink P, Duits A, Boon P, Tromp S, Ackermans L, et al. Single electrode and multiple electrode guided electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *Neurosurgery*. 2007;61(5 Suppl 2):346-55; discussion 55-7.

129. Florin E, Dafsari HS, Reck C, Barbe MT, Pauls KA, Maarouf M, et al. Modulation of local field potential power of the subthalamic nucleus during isometric force generation in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2013;240:106-16.
130. Morishita T, Hilliard JD, Okun MS, Neal D, Nestor KA, Peace D, et al. Postoperative lead migration in deep brain stimulation surgery: Incidence, risk factors, and clinical impact. *PLoS One*. 2017;12(9):e0183711.
131. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Jama*. 2009;301(1):63-73.
132. Yianni J, Nandi D, Shad A, Bain P, Gregory R, Aziz T. Increased risk of lead fracture and migration in dystonia compared with other movement disorders following deep brain stimulation. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2004;11(3):243-5.
133. Patel NV, Barrese J, Ditota RJ, Hargreaves EL, Danish SF. Deep brain stimulation lead fixation after Stimloc failure. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2012;19(12):1715-8.
134. Ng WH, Thomas J. A simple and cost-effective method of fixation of deep brain stimulation (DBS) electrode. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008;150(4):387-9.
135. Murphy TA, Mathews JA, Whitehouse MR, Baker RP. Investigation of thermally induced damage to surrounding nerve tissue when using curettage and cementation of long bone tumours, modelled in cadaveric porcine femurs. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2019.
136. Nelson D, Barker M, Hamlin B. Thermal effects of acrylic cementation at bone tumour sites. *International journal of hyperthermia*. 1997;13(3):287-306.
137. Konno S, Olmarker K, Byröd G, Nordborg C, Strömqvist B, Rydevik B. Acute thermal nerve root injury. *European Spine Journal*. 1994;3(6):299-302.

138. Bjercknes S, Skogseid IM, Sæhle T, Dietrichs E, Toft M. Surgical site infections after deep brain stimulation surgery: frequency, characteristics and management in a 10-year period. *PloS one*. 2014;9(8):e105288.
139. Obuchi T, Katayama Y, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T. Direction and predictive factors for the shift of brain structure during deep brain stimulation electrode implantation for advanced Parkinson's disease. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2008;11(4):302-10.
140. Halpern CH, Danish SF, Baltuch GH, Jaggi JL. Brain shift during deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2008;86(1):37-43.
141. Khan MF, Mewes K, Gross RE, Škrinjar O. Assessment of brain shift related to deep brain stimulation surgery. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2008;86(1):44-53.
142. Matias CM, Frizon LA, Asfahan F, Uribe JD, Machado AG. Brain shift and Pneumocephalus assessment during frame-based deep brain stimulation implantation with intraoperative magnetic resonance imaging. *Operative Neurosurgery*. 2017;14(6):668-74.
143. Sharim J, Pezeshkian P, DeSalles A, Pouratian N. Effect of Cranial Window Diameter During Deep Brain Stimulation Surgery on Volume of Pneumocephalus. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society*. 2015;18(7):574-8; discussion 8-9.
144. Nazzaro JM, Lyons KE, Honea RA, Mayo MS, Cook-Wiens G, Harsha A, et al. Head positioning and risk of pneumocephalus, air embolism, and hemorrhage during subthalamic deep brain stimulation surgery. *Acta Neurochirurgica*. 2010;152(12):2047-52.
145. Broderick JP, Brott TG, Grotta JC. Intracerebral hemorrhage volume measurement. *Stroke*. 1994;25(5):1081.
146. Fenoy AJ, Simpson RK, Jr. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. *J Neurosurg*. 2014;120(1):132-9.



147. Kim YH, Kim HJ, Kim C, Kim DG, Jeon BS, Paek SH. Comparison of electrode location between immediate postoperative day and 6 months after bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Acta Neurochirurgica*. 2010;152(12):2037-45.
148. Matias CM, Frizon LA, Asfahan F, Uribe JD, Machado AG. Brain Shift and Pneumocephalus Assessment During Frame-Based Deep Brain Stimulation Implantation With Intraoperative Magnetic Resonance Imaging. *Operative neurosurgery (Hagerstown, Md)*. 2018;14(6):668-74.
149. Takumi I, Mishina M, Hironaka K, Oyama K, Yamada A, Adachi K, et al. Simple Solution for Preventing Cerebrospinal Fluid Loss and Brain Shift During Multitrack Deep Brain Stimulation Surgery in the Semisupine Position: Polyethylene Glycol Hydrogel Dural Sealant Capping &dash;Rapid Communication&dash;. *Neurologia medico-chirurgica*. 2013;53(1):1-6.
150. Ko AL, Magown P, Ozpinar A, Hamzaoglu V, Burchiel KJ. Asleep Deep Brain Stimulation Reduces Incidence of Intracranial Air during Electrode Implantation. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2018:83-90.
151. Khan MF, Mewes K, Gross RE, Skrinjar O. Assessment of brain shift related to deep brain stimulation surgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2008;86(1):44-53.
152. Miyagi Y, Shima F, Sasaki T. Brain shift: an error factor during implantation of deep brain stimulation electrodes. *Journal of neurosurgery*. 2007;107(5):989-97.
153. Fenoy AJ, Simpson RK. Management of device-related wound complications in deep brain stimulation surgery. *Journal of neurosurgery*. 2012;116(6):1324-32.
154. Eveillard M, Mertl P, Tramier B, Eb F. Effectiveness of gentamicin-impregnated cement in the prevention of deep wound infection after primary total knee arthroplasty. *Infection control and hospital epidemiology*. 2003;24(10):778-80.

155. Barrett TF, Rasouli JJ, Taub P, Kopell BH. Technical Note: Preemptive Surgical Revision of Impending Deep Brain Stimulation Hardware Erosion. *World neurosurgery*. 2018;111:41-6.
156. Solmaz B, Tatarli N, Ceylan D, Bayri Y, Ziyal MI, Seker A. A sine-wave-shaped skin incision for inserting deep-brain stimulators. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014;156(8):1523-5.
157. Constantoyannis C, Berk C, Honey CR, Mendez I, Brownstone RM. Reducing hardware-related complications of deep brain stimulation. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2005;32(2):194-200.

