ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

PARKİNSON HASTALARINDA YÜRÜME SIRASINDAKİ DONMA SIKLIĞI İLE REM UYKU DAVRANIŞ BOZUKLUĞUNUN ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yankı BOYACI

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

PARKİNSON HASTALARINDA YÜRÜME SIRASINDAKİ DONMA SIKLIĞI İLE REM UYKU DAVRANIŞ BOZUKLUĞUNUN ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yankı BOYACI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Dursun AYGÜN

TEŞEKKÜR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda tezimin gerçekleştirilebilmesi için destek ve katkılardan dolayı tez hocam sayın Prof. Dr. Dursun AYGÜN'e ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Nöroloji Anabilim Dalı'ndaki tüm öğretim üyelerine, birlikte çalıştığım doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İstatistik analizindeki katkısından dolayı sayın Yrd.Doç.Dr.Mustafa Kürşat ŞAHİN'e teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan ve beni her konuda sabır ve anlayışla destekleyen anneme, babama ve kardeşime teşekkür ederim.

Sevgi, sabır ve desteğini hiç esirgemeyen eşime, ve mutluluk kaynağım ,yaşam enerjim hayatımın anlamı kızım Ela'ma sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR III

İÇİNDEKİLER IV

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ VI

KISALTMALAR VIII

ÖZET X

ABSTRACT XII

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 4

2.1. Parkinson hastalığının tanımı, tarihçesi, epidemiyolojisi 4

2.2 Etiyopatogenez ve risk faktörleri 5

2.3 Nöropatolojisi 8

2.4 İdiopatik parkinson hastalığında nöroanatomik mekanizmalar 10

2.5 Parkinson hastalığında elektrofizyolojik mekanizmalar 12

2.6 Tanı, ayırıcı tanı 13

2.7 İdiopatik Parkinson Hastalığı'nın Klinik Bulguları 18

2.7.1 Motor Bulgular 19

2.7.1.1 Parkinson Hastalığı ve Donma 22

2.7.2 Parkinson hastalığında non-motor bulgular 25

2.7.2.1 İdiopatik parkinson hastalığında uyku bozuklukları 26

2.7.2.1.1 İdiopatik parkinson hastalığında rem uyku davranış bozukluğu 27

3.HASTALAR VE YÖNTEM 32

3.1 Hastaların tanımlanması: 32

3.2Akıcılık testleri: **34**

3.3 İstatistik **35**

4.BULGULAR **36**

5.TARTIŞMA **46**

6.SONUÇ **51**

7.KAYNAKLAR **52**

8. EKLER **71**

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 2.1. Parkinson hastalığını artıran faktörler ve koruyucu faktörler

Tablo 2.2. Parkinsonizm sınıflaması

Tablo 2.3. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleri

Tablo 2.4. İdiopatik Parkinson Hastalığı'nda Hoehn ve Yahr Evrelemesi (HYE)

Tablo 2.5. Parkinsonizm ve donma fenomeninin görüldüğü klinik durumlar

Tablo 2.6. Donmanın derecelendirilmesi

Tablo 2.7. REM uyku davranış bozukluğu tanı kriterleri

Tablo 2.8. REM uyku davranış bozukluğu değerlendirme anketi (RDBSQ)

Tablo 4.1. Hastaların klinik özellikleri

Tablo 4.2. Yürütücü işlevler

Şekil 2.1. İdiopatik parkinson hastalığının gelişmesindeki nörodejeneratif mekanizmalar

Şekil 2.2. Bazal ganglionların anatomik yerleşimi

ŞEKİL 2.3. REM uykusu davranış bozukluğu patofizyolojisi

Şekil 4.1 YSD on dönemi skorları ile RDBSQ skorlarının korelasyonu (r: 0.012; p:0.947)

Şekil 4.2 YSD off dönemi skorları ile RDBSQ skorlarının korelasyonu (r:0.190 ;p:0.290)

Şekil 4.3 YSD on dönemi skorları ile HYRon skorlarının korelasyonu (r: 0.073; p:0.687)

Şekil 4.4 YSD off dönemi skorları ile HYRon skorlarının korelasyonu (r:0.470; p:0.006)

Şekil 4.5 YSD on dönemi skorları ile kategori akıcılık skorlarının korelasyonu (r:0.077; p:0.669)

Şekil 4.6 YSD on dönemi skorları ile leksikal akıcılık skorlarının korelasyonu (r:0.124; p:0.492)

Şekil 4.7 YSD off dönemi skorları ile leksikal akıcılık skorlarının korelasyonu (r:0.177; p:0.323)

Şekil 4.8 YSD off dönemi skorları ile kategori akıcılığı skorlarının korelasyonu (r:0.119; p:0.510)

EK 1. UPDRS III

EK 2. Beck Depresyon Envanteri

EK 3. Minimental Durum Muayene Skalası

KISALTMALAR

DBS	Derin beyin stimulasyonu
EMG	Elektromiyografi
EEG	Elektroensefalografi
ET	Esansiyel tremor
FTDP	Frontotemporal demans-parkinsonizm
GPe	Globus pallidus eksternal segmenti
GPi	Globus pallidus internal segmenti
GABA	Gaba amino bütirik asit
HYE	Hoehn Yahr Evrelemesi
İPH	İdiyopatik Parkinson Hastalığı
YSD	Yürüme sırasındaki donma
KBD	Kortikobazal Dejenerasyon
KBS	Kortikobazal sendrom
LCD	Lewy Cisimcikli Demans
LRRK2	Lösin zengin tekrarlayan kinaz 2
LDN	Laterodorsal nükleus
MSA	Multi Sistem Atrofi
MPTP	1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropiridin
NTD	Nontremor dominant
PSG	Polisomnografi
PPN	Pedinkülopontin nükleus
PSP	Progresif supranükleer paralizi
PS	Periseruleus
PRF	Pontin retiküler formasyon

RSWA	REM sleep without atonia
RUDB	Rem uyku davranış bozukluğu
RDBSQ	REM uykusu davranış bozukluğu değerlendirme anketi
SN	Substantia Nigra
SNc	Substantia Nigra pars compacta
SNr	Substantia Nigra pars retikulata
STN	Subtalamik nükleus
SLD	Sublaterodorsal çekirdek
SİN	Spinal internöron
TD	Tremor dominant
UCHL-1	Ubiquitin -C- Hidrolaz-L1
UPS	Ubiquitin proteozom sistemi
UPDRS	Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği

ÖZET

PARKİNSON HASTALARINDA YÜRÜME SIRASINDAKİ DONMA SIKLIĞI İLE REM UYKU DAVRANIŞ BOZUKLUĞUNUN ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Giriş ve Amaç: İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda (iPH) yürüyüş sırasında donma(YSD) ve Rem uyku davranış bozukluğu(RUDB) seyrek değildir. Yapılan çalışmalarda İPH'da, hem YSD hem de RUDB'nin patofizyolojisinde Pedinkülopontin nükleus'un (PPN) tutulduğunun gösterilmesi bu iki durum arasında bir ilişkinin olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle biz çalışmamızda Parkinson hastalarında RUDB'nin klinik şiddeti ve YSD arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya YSD ve klinik muhtemel RUDB'si olan toplam 33 İPH hastası alındı. Hastaların evrelemesi on döneminde Hoehn and Yahr evreleme skalasına (HYE) göre, motor belirtilerin şiddeti on döneminde UPDRS III'e göre yapıldı. Hastaların ON ve OFF dönemlerinde YSD sıklığı/şiddetini ölçmek için UPDRS II bölüm 14 testi kullanıldı. Klinik muhtemel RUDB'nin şiddeti RUDB değerlendirme anketine (RDBSQ) göre belirlendi. Ayrıca hastaların kategori-leksikal akıcılıkla birlikte diğer yürütücü fonksiyon testleri yapıldı. Çalışmada esas olarak hastaların on ve off dönemlerindeki YSD skorlarının RDBSQ skorları ile korelasyonu test edildi. İlave olarak YSD skorları; HYE skorları ve akıcılık test skorları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: YSD on dönemi skoru ortalama 0,8±1,03,YSD off dönemi skoru ortalama 2,3±0,73 idi. Tüm hastaların RDBSQ anketi ortalama puanı 7,1±2,06 idi. Hastaların on ve off dönemlerindeki YSD skorları ile akıcılık testleri ve RDBSQ skorları arasında korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda klinik RUDB ile YSD sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. (Hem YSD ON hem de YSD OFF, RUDB skorları ile ilişkili değildi). Bu bulgular her iki durumun patofizyolojik mekanizmalarında rol alan yapılardan ortak olanlar(Örn.

PPN) yanında ortak olmayanların da çok önemli olduğunu göstermektedir. İlave olarak bu iki durumdan birinin klinik şiddetinin derecesi diğerini anlamlı olarak etkilemeyeceği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik Parkinson Hastalığı, yürüyüş sırasında donma(YSD), Rem uyku davranış bozukluğu(RUDB), Pedinkülopontin nükleus (PPN).

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN FREEZİNG OF GAIT AND THE VITALITY OF REM SLEEP BEHAVIOR DİSORDERS IN PATIENTS WITH PARKİNSON'S DİSEASE

Introduction and objective: During Idiopathic Parkinson's disease (IPD), freezing of gait (FOG) and REM sleep behavior disorder (RBD) are not uncommon. Studies show that; in IPD the pathophysiology of both FOG and RBD in the Pedinkülopontin nucleus (PPN), suggests that there may be a relationship between these two conditions. For this reason, in our study we aimed to determine whether there is a relationship between clinical severity of RBD and FOG in Parkinson's disease.

Materials and Methods: A total of 33 IPD patients were included in the study, they have FOG and clinically probable RBD. Staging of patients performed according to on state Hoehn and Yahr staging scale (HY), severity of the motor symptoms according to on state UPDRS III. UPDRS II part 14 test was used to staging the frequency / severity of FOG in ON state and OFF state periods of patients. Clinical probable RBD severity was determined according to the RBD screening questionnaire (RBDSQ). In addition, we performed lexical category test and other executive function performance test. In this study, the correlation of the FOG scores with the RBDSQ scores in the on state and off state periods of the patients was tested. In addition, FOG scores are compared with HY scores and lexical category scores.

Results: The mean scores of the FOG on state was 0.8 ± 1.03 and the mean scores of the FOG off state was 2.3 ± 0.73. The mean score of all patients in the RBDSQ was 7.1 ± 2.06. There was no correlation between FOG scores in the on state and off state periods of patients and lexical category tests and RBDSQ scores.

Conclusion: In our study, we could not find any significant relationship between clinical RBD and FOG frequency. (Both FOG ON state and FOG OF state were not associated with RBD scores). These findings show that; pathophysiological mechanisms of both

situations have parter pathways (e.g. PPN) but it is important that they have non-partner pathways.
In addition, we can say that the clinical severity of one of these two conditions will not significantly affect the other one.

Keywords: Idiopathic Parkinson's disease, Freezing of gait (FOG), REM Sleep Behavior Disorder (RBD), Pedinkülopontin nucleus (PPN)

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İdiyopatik Parkinson Hastalığı (iPH), klinik olarak istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi ve postural reflekslerde bozulma ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır(1). Bu dört majör motor bulguya ilaveten hastalığın ilerleyen dönemlerinde otonom, davranışsal ve kognisyon ile ilgili şikayetler de görülebilir. Hastalığa giderek donma gibi motor komplikasyonlar ilave olabilir. Rem uyku davranış bozukluğu(RUDB) ise motor belirtilerden yıllar önce görülebilir(2).İdiopatik parkinson hastalığı 1817 yılında İngiliz hekim James Parkinson tarafından "shaking palsy" (titrek felç) olarak tanımlanmıştır ve parkinsonizmin en yaygın nedenidir(3). Alzheımer hastalığından sonra ikinci en yaygın nörodejeneratif hastalıktır(4). Dünyada 5 milyon, Türkiye'de ise 110.000 civarında Parkinson hastası olabileceği tahmin edilmektedir.

İdiopatik Parkinson hastalığının patolojisinin esası, substantia nigradaki dopaminerjik nöronlar başta olmak üzere beyin sapındaki pigmentli nöronların dejenerasyonu ve sağ kalan hücrelerde saptanan Lewy cisimciklerinin varlığıdır(5). Günümüzde bu hastalığın etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, çevresel ve genetik faktörlerin birlikte etkileşiminin sonucu olduğu düşünülmektedir(6).

İPH'da yürüme sırasındaki donma (YSD), klinik olarak, yürümek istenmesine rağmen ayakların ileri doğru ilerlemesinin belirgin azalması veya kısa süreli epizodik yokluğu olarak tanımlanmaktadır(7). Sıklıkla yürüyüş başlangıcında, dönüş sırasında, dar yerlerden geçerken veya bir hedefe ulaşırken görülür. YSD İPH'nın hem on(açık) hem de off(kapalı) dönemlerinde görülebilir. ON tedavi dönemindeki YSD,hastaların %38,2'sinde görülebilmektedir(8). Donma; düşmelere neden olduğundan ve mobiliteyi azalttığından yaşam kalitesini ciddi oranda düşürür(9). YSD, IPH'lı hastaların yaklaşık yarısında ve ileri evre parkinson hastalarının da %80'den fazlasında görülebilmektedir(10). YSD'nin oluş mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalığın ilerlemesi, YSD gelişimi için ana risk faktörü olarak öne sürülmektedir. Ayrıca YSD genellikle levodopa tedavisine kötü yanıt vermektedir. Böylece YSD'nin patofizyolojisinin tamamıyla progresif dopamin tükenmesine bağlı olmasından başka; ayrı bir çok patofizyolojik sürecin de, bu fenomenin mekanizmasında rol alabileceğini

düşündürmektedir(11). Fonksiyonel görüntülemeler, fizyolojik ve klinikopatolojik çalışmalar YSD'nin muhtemel orjininin , frontal kortikal alanlar ,bazal ganglionlar ve pedinkülopontin nükleusu da içeren mezensefalik lokomotor alanlardaki bozukluklarla ilişkili olduğuna işaret etmektedir(7). Pedinkülopontin nükleus (PPN) mezensefalik lökomotor bölgenin temel çekirdeklerinden biri olup adımlamanın yanında adımın başlatılmasından önce gelen ileriye yönelik postural ayarlamalar ile de ilişkili nöronlara sahiptir(9). Bir difuzyon tensör çalışmasında YSD'sı olan İPH hastalarında serebellum ,talamus ve frontal korteksin birçok bölgeleri ile PPN'nin azalmış bağlantısı saptanmıştır(9). Fonksiyonel MRG kullanılarak yapılan başka bir çalışmada YSD 'li İPH hastalarında kaudat nükleus , talamus ve mezensefalik lökomotor merkezi de içeren bir nöral ağda fonksiyon bozukluğu saptandığı bildirilmektedir(12). Diğer yandan PPN için yapılan derin beyin stimulasyonunun (DBS) YSD'de yararlı olduğu da bildirilmektedir (13). Daha da önemlisi YSD' nın şiddeti ile mezensefalik motor bölgedeki aktivite artışı arasında bir ilişkinin varlığı fonksiyonel nöro-görüntülemelerde gösterilmiştir (14).

REM uykusu davranış bozukluğu, uykunun REM döneminde atoni kaybına bağlı olarak görülen ve rüyanın içeriği ile ilişkili olarak, yumruk atma ve tekme atma gibi anormal ekstremite hareketleri ve konuşma, bağırma, ağlama ve gülme gibi ses çıkarmalar ile karekterize bir parasomni tablosudur(2). Polisomnografi RUDB tanısını koymada altın standart yöntem iken muhtemel RUDB tanısı klinik değerlendirme anketlerine dayanılarak koyulabilir(15). RUDB İPH'nın karakteristik motor belirtilerinden önce ortaya çıkabilir. Bu nedenle RUDB geliştiren hastaların İPH gelişimi açısından takip edilmeleri gerektiği ileri sürülmektedir(16). YSD'de olduğu gibi RUDB'ununda oluş mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte RUDB'nin patofizyolojisinde beyin sapındaki PPN, retiküler magnosellüler nukleus ve perilokus serelousun tutulduğu öne sürülmektedir(2). Böylece, İPH'da, hem YSD hem de RUDB'da PPN gibi mezensefalik lökomotor merkezin bileşenlerini de içeren beyin sapı yapılarının tutulma inancı, bu iki durum arasında bir ilişkinin olabileceği düşüncesinin ortaya atılmasına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda YSD'nin RUDB'li Parkinson hastalarında daha sık görüldüğü bildirilmektedir (17,18). Bir çalışmada YSD ve RUDB arasındaki korelasyon polisomnografi yapılarak bakılmıştır. Buna göre REM sırasındaki

çene kas tonik EMG aktivitesi oranının kontrol grubu ve YSD'ı olmayan PH'lı grupla karşılaştırıldığında, YSD grubunda belirgin artma olduğu bildirilmektedir(19).

Bizim hipotezlerimizden ilki; Idiopatik parkinson hastalarında RUDB'nin şiddeti ile YSD sıklığı arasında bir korelasyon vardır. İkincisi ; RUDB'nin erken dönemde (hatta premotor dönemde) görülmesi ve YSD'nin de sıklıkla hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülmesi nedeniyle ,erken dönemde RUDB'si olan hastalarda ileri dönemlerde YSD'nin ortaya çıkma olasılığı daha fazla ve daha şiddetlidir. Böylece, literatürde İPH'da RUBD ile YSD arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bilgimize göre literatürde İPH'lı hastalarda RUDB ve YSD arasında klinik olarak doğrudan bir korelasyon olup olmadığını araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda Parkinson hastalarında RUDB'nin klinik şiddeti ve YSD arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinson hastalığının tanımı, tarihçesi, epidemiyolojisi

İdiopatik Parkinson Hastalığı (İPH), klinik olarak istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi ve postural reflekslerde bozulma ile karakterize ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Bu dört majör motor bulguya kognitif, davranışsal ,uyku ve otonomik bozukluklar gibi nonmotor belirtiler eşlik edebilmektedir. İlk olarak 1817 yılında İngiliz hekim James Parkinson tarafından "shaking palsy" (titrek felç) olarak tanımlanmıştır (3).

Hastalığın başlangıç yaşı ortalama 50-60 yaş aralığında olup ilerleyen yaşla artmakla birlikte IPH, genç yaşlarda da başlayabilir; tüm hastaların %5'inde hastalığın kırk yaşından önce başladığı bilinmektedir ve ''erken başlangıçlı Parkinson hastalığı '' olarak adlandırılırlar(20). Yirmi yaşın altında başlayan hastalar ise juvenil Parkinson hastalığı olarak adlandırılırlar(21). Genel popülasyonda prevalansı %0.3 iken, 65 yaş üstü popülasyonda yaklaşık %1 olduğu düşünülmektedir(4,22). Tüm dünyada yaklaşık beş milyon parkinson hastası bulunduğu ve hastalık insidansının 100.000'de 8-18.6 arasında olduğu tahmin edilmektedir (4,23). Eskişehir'de yapılan bir çalışmada Türkiye için prevalans değeri 111/100.000 olarak bildirilmiştir(24). Başkale'de yapılan bir çalışmada ise prevelans 202/100.000 saptanmıştır.(25) Türkiyede yaklaşık 110.000 civarında hasta olabileceği tahmin edilmektedir. Hastalığın en sık beyaz ırkta, daha sonra sarı ırkta, en az da siyah ırkta görüldüğü kabul edilmektedir. Arnavutluk 800/100.000 prevalans değeri ile dünyanın en fazla IPH olan ülkesi, Etiopya ise 7/100.000 prevalans değeri ile dünyanın en az IPH olan ülkesi olarak belirlenmiştir(26). Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda hastalığın erkeklerde daha sık görüldüğü saptanmıştır. (4) Bir çalışmada erkek/kadın oranı:3:2 olarak bulunmuştur(27).

2.2 Etiyopatogenez ve risk faktörleri

IPH' da dejeneratif sürecin nedeni henüz tam olarak açıklanamamıştır. Yapılan çalışmalar IPH'nın muhtemelen genetik ve çevresel belirleyicilerle birlikte multifaktöriyel bir hastalık olduğunu göstermektedir. Genetik yatkınlık zemininde bazı genetik defektlerin nigral nöronları duyarlı hale getirip, bazı çevresel faktörlerin de bu genetik defektleri etkinleştirdiği düşünülmekledir.Yatkınlık genleri olarak isimlendirilen bu genetik bozuklukların, hastalık gelişme riskini artırdığı öne sürülmektedir(28).

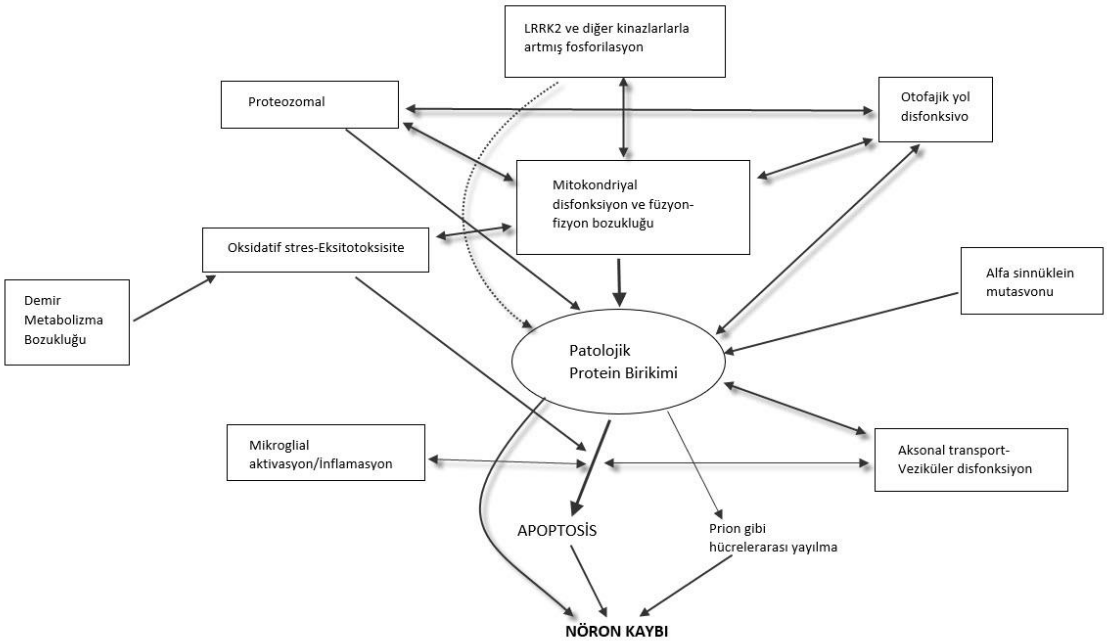
Hastalık olguların %90'dan fazlasında sporadiktir. Ancak son yıllarda yapılan genetik çalışmalarda değişik gen mutasyonları ortaya konmuş ve otozomal dominant ve otozomal resesif geçişli ailevi PH formları tanımlanmıştır. Alfa sinüklein, Ubiquitin -C-Hidrolaz-L1(UCHL-1) ve Lösin zengin tekrarlayan kinaz 2 (LRRK2) genlerindeki mutasyonlar otozomal dominant ; Parkin, PİNK1, DJ-1, ATP13A2 genlerindeki mutasyonlar ise otozomal resesif kalıtım paterni gösterir. Bu mutasyonlar olguların %5-10 kadarını oluşturmaktadır(29). Pozitif aile öyküsü olan bireylerde hastalık öyküsü daha sık bildirilmektedir. İkizlerle yapılan PET çalışmalarında, İPH olanların ikizlerin de subklinik İPH insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir(30).

Hastalığın nörodejeneratif patogenezinden inflamasyon, oksidatif stres ve eksitotoksisite , mitokondriyal disfonksiyon, protein degradasyonunda bozulma ve kalsiyum hemostazı kontrolündeki bozulma, patolojik protein birikimi gibi pek çok olası mekanizmalar sorumlu tutulmuştur(31). Bunlardan en çok patolojik alfa-sinüklein birikimi ve mitokondriyal disfonksiyon üzerinde yoğunlaşılmıştır. Çevresel faktörler mitokondri fonksiyonel bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar(31). Böylece hastalığın patogenezinde mitokondriyal disfonksiyon kritik öneme sahiptir. Protein degradasyon sistemi (Ubiquitin proteozom sistemi:UPS) ile uzaklaştırılamayan toksik alfa-sinüklein oligomerleri/profibrilleri tüm bu süreçlerin tetikleyicisi, pekiştiricisi ve hatta hücreler arasında prion benzeri yayıcısı olarak merkezi bir rol oynamaktadır(31).

Sağlam Parkin ve UHCL1 enzimleri UPS'de yer alır ve hücrenin yanlış katlanmış proteinlerden temizlenmesi(degradasyonu) için gereklidir. Otozomal resesif geçişli en sık PH formuna (PARK2) yol açan parkin mutasyonlarının keşfedilmesi UPS sistemine

dikkatleri çekmiştir. Parkinin UPS sisteminde ubiquitin E3 ligaz işlevi mevcuttur. Mutasyon sonucu UPS'ince yeterince veya uygun zamanda parçalanamayan yanlış katlanmış defektif proteinler hücre içinde birikir ve nörodejeneratif mekanizmaları başlatmanın yanı sıra , enerji yetmezliği, UPS'nin fonksiyon kaybına yol açmasıyla hücreye hasar verdiği düşünülür. Ayrıca bu zamana kadar tek ailede gösterilen ubiquitin geri dönüşümünden sorumlu UHCL1 mutasyonlarının (PARK5) saptanması UPS'ye olan dikkatleri artırmıştır(31). Şekil 2.1 de İPH'daki nörodejeneratif mekanizmalar şematize edilmiştir.

Glukoserebrozidaz geni mutasyonlarının da İPH için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Glukoserebrozidaz geni mutasyonları, β-glukoserebrosidaz eksikliğinin neden olduğu resesif bir glikolipid depolama bozukluğu olan Gaucher hastalığına neden olur. Yapılan genotiplendirme çalışmalarında özellikle erken başlangıçlı olan İPH'larının bazılarında glukoserebrozidaz gen mutasyonlarının sıklığının arttığını gösterilmiştir. Glukoserebrozidaz gen mutasyonlarının IPH'ya nasıl yol açtıkları henüz tam anlaşılamamıştır(32).



Şekil 2.1; İdiopatik parkinson hastalığının gelişmesindeki nörodejeneratif mekanizmalar (31)
LRRK2; Lösinden zengin tekrar kinaz 2.

Madde bağımlısı gençlerde 1970-1980'li yıllarda MPTP (1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropiridin) ile kontamine uyuşturucu kullanımı sonrası gelişen parkinsonizm tablosunun keşfi hastalığın gelişiminde çevresel faktörlerin de önemini ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalar parakuat ve rotenon gibi bazı pestisidlerin de MPTP gibi hayvanlarda PH patolojisi oluşturabildiğini doğrulamıştır(33). Diğer eksojen nörotoksinler, eser elementler, siyanid, vernik incelticileri, organik solventler, karbonmonoksid, karbondisülfid, hidrojen sülfid ve nitrik oksiddir(34). Betakarbolinler ve tetrahidroizokuinolinler gibi toksinler dopamin hücre ölümüne yol açarak hastalığa neden olabilirler(35). Bilinen çevresel faktörler arasında tarım endüstrisinde çalışmak, kırsal alanda yaşamak, kuyu suyu içmek, kaynakçılık yapmak, pestisidlere maruz kalmış olmak sayılabilir. Epidemiyolojik çalışmalar çevresel metallere veya organik toksinlere maruziyetin İPH riskinde bir artış, kahve ve sigara kullanımının da PH riskinde düşüş ile ilişkili olduğunu göstermektedir(34).Son çalışmalarda İPH'da adenosinerjik sistemin nöroprotektif bir rol oynadığını gösterilmiştir. Adenozin A2A reseptör antagonisti olan kafeinin alımının , parkinson hastalarında motor semptomları düzelttiği gösterilmiştir. Ayrıca kafeinin dopaminerjik tedavilerin etkisiz kaldığı nonmotor semptomları da düzeltebileceği gösterilmiştir(36-37).

Bazı epidemiyolojik çalışmalar kafa travması ile İPH gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermekle beraber diğer araştırmacılar belirgin bir artış olmadığını belirtmişlerdir (38,39). İPH ile ilişkili faktörler tablo 2.1' de gösterilmektedir. Esansiyel tremor (ET) hastalarının zamanla Parkinsonizm geliştirebildiği bilinmektedir(40). İlk kez 2008 yılında epidemiyolojik olarak ET'nin PH riskini 4 kat artırdığını gösteren bir çalışma yapılmıştır(41).

Tablo2.1 Parkinson hastalığını attıran faktörler ve koruyucu faktörler(3,42)

IPH'daki risk faktörleri	**Koruyucu faktörler**
Artmış yaş Parkinson hastalığı için aile öyküsü Kuyu suyu içimi Tarım ilaçları Çiftçilik Erkek cinsiyet Kafa travması Beyaz ırk Diyet:hayvansal yağlar ,süt,demir,kırmızı et Obesite Fiziksel ve emosyonel stres Metallere maruziyet Histerektomi ve/veya östrojen verilmesi Alkol Esansiyel tremor Kabızlık	Sigara Kafein,çay Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar Düzenli fiziksel aktivite Ürik asit/gut hastalığı Statinler Akdeniz diyeti Vitamin D

IPH:İdiopatik parkinson hastalığı

2.3 Nöropatolojisi

İdiopatik parkinson hastalığındaki patolojik değişiklikler Substantia Nigra pars compacta'daki melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı, kalan hücrelerin içinde de Lewy cisimciği olarak adlandırılan küresel inklüzyon cisimciklerinin saptanması şeklindedir(43). Lewy cisimcikleri hiperfosforile nörofilament proteinleri, lipidler, demir, ubiquitin ve α-sinüklein içermektedir. Lewy cisimciği ilk kez 1912 yılında F.H.Lewy tarafından Parkinson hastalarının beyin sapında Substantia Nigra(SN)'nın nöromelanin içeren nöronlarının stoplazmasında yer alan küre biçiminde inkluzyonlar olarak tanımlanmıştır(44). Çoğu zaman locus seruleus , Meynert'in bazal çekirdeği, vagusun dorsal motor çekirdeği, hipotalamus , neokorteks ve sempatik ganglionda da Lewy cisimcikleri saptanabilmektedir(45). Ayrıca mezenterik intestinal ve kardiyak pleksuslarda da Lewy cisimciklerinin saptanması PH'nın sadece santral sinir sistemini

etkileyen bir hastalık olmadığını göstermektedir. Hastalığın premotor ve motor klinik süreçleri ile patolojik bulgular arasında paralellik var gibi görünmektedir(46).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar İdiopatik parkinson hastalığına ait ilk patolojik bulguların olfaktor bulbus ve beyinsapı yapılarından başladığını, daha sonra substantia nigra pars compacta'ya yayıldığını ve hastalığın ileri evrelerinde ise kortikal yapılara ulaştığını göstermiştir(47) Parkinson hastalığında tüm dopaminerjik yolaklar eşit derecede etkilenmemiştir. SN'deki nöronal kayıp en çok ventrolateral bölgesinde olur. Hastalığın motor bulguları substantia nigra pars compacta'daki nöronların yaklaşık %60-70'inin dejenere olmasından sonra ortaya çıkmaktadır(48).

Parkinson hastalığının patolojik olarak ilerlemesinin evrelemesi Braak ve ark.(2003) tarafından yapılmıştır ve hastalık süreci 6 evreye ayrılmıştır:

Evre 1'de; alfa sinüklein birikimi en erken vagusun dorsal motor nükleusu ve anterior olfaktor nükleusundadır. Preganglionik vagus aksonunda daha az oranda birikim vardır.

Evre 2'de; patolojik süreç rostral doğrultuda ilerler. Dorsal motor nükleusta alfa sinüklein birikimi artarken pons tegmentumuna doğru ilerleme de söz konusudur.Ayrıca dorsal raphe çekirdekleri ve lokus seruleusta da alfa sinüklein az miktarda görülmeye başlar.Pedinkülopontin nükleus(PPN) hasarı bu evre ile uyumludur.

Evre 3'de; alfa sinüklein patolojisi raphe çekirdekleri, magnoselüler retiküler oluşum ve lokus seruleusta şiddetlenmektedir ve bu bölgelerde nöron kaybı başlamaktadır. SN bu evrede etkilenmeye başlamaktadır.

Evre 4'de; amigdala ve Meynert'in bazal nükleusu etkilenmektedir. Lewy nöritleri ilk kez kortekste, allokorteks-neokorteks geçiş bölgesinde anteromedial temporal mezokortekste görülmeye başlarlar. Neokorteks bu evrede etkilenmez. Substantia Nigra pars compacta(SNc)'de Lewy patolojisi yanı sıra ağır nöron kaybı vardır. SN' deki tutulumun özellikle dorsolateral (motor) striatuma projeksiyon gösteren SN bölgesinde olduğu vurgulanmaktadır.

Evre 5'de; temporal mezokortekste Lewy patoloji yoğunluğu artmakta, insula ve singulat kortekse ve asosiasyon korteksine yayılmaktadır. Bu evrede SNc'de daha ağır nöron kaybı vardır.

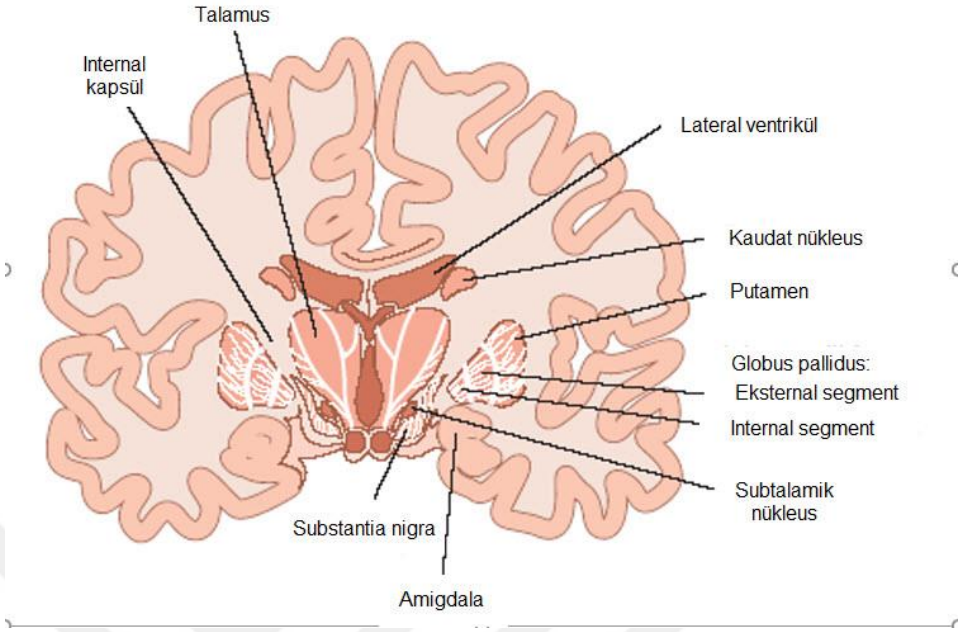
Evre 6; belirgin kortikal etkilenme olur. Heteromodal kortekste daha belirgin olmak

üzere primer duysal korteksi de tutan Lewy patolojisi görülür. SNc' da melanin içeren dopaminerjik nöronlar bu evrede kaybolmuştur(49).

2.4 İdiopatik parkinson hastalığında nöroanatomik mekanizmalar

İdiopatik parkinson hastalığında temel patofizyolojik olay bazal ganglionların yapısal ve işlevsel bozukluğudur. Bazal ganglionların anatomisinde nükleus kaudatus, putamen, globus pallidus, nükleus akumbens ve iki orta beyin yapısı olan subtalamik nükleus (STN), substansiya nigra pars kompakta ve pars retikulata yer alır(50). Kaudat nukleus, putamen ve nukleus akkumbens striatumu oluşturur. Şekil 2.2'de bazal ganglionların anatomik yerleşimi gösterilmiştir.

Bazal ganglionların aferent girdileri korteks, talamus ve substantia nigradan kaynaklanır ve striatuma ulaşır. Striatum ana giriş kapısıdır. Striatumdan çıkan aksonların ana hedefi globus pallidusun eksternal segmenti(GPe), globus pallidusun internal segmenti (GPi) ve substantia nigra pars retikülata (SNr) dır. Çıkış kapısını GPi ve SNr oluşturur. Alınan sinyaller talamus aracılığıyla tekrar kortekse iletilir. Sinyallerin küçük kısmı ise beyin sapındaki PPN 'a gönderilir. Bazal ganglionların hareketteki ve kognisyondaki fonksiyonları, öğrenilmiş hareketlerin korteks tarafından başlatılmasını ve yürütülmesini modüle etmek olarak özetlenebilir(51).



Şekil 2.2 Bazal ganglionların anatomik yerleşimi

Korteks ile bazal ganglionlar arasındaki bağlantıyı sağlayan direkt, indirekt ve hiperdirekt yollar denge halinde fonksiyon görürler. Bazal ganglion döngüsünde direkt yol korteksin aktivitesini arttırırken, indirekt yol inhibe eder. Direkt yolda korteksten striatuma giren sinyaller bazal ganglion içindeki diğer yollara uğramadan doğrudan çıkış kapısı olan Gpi ve Substantia Nigra pars retikulata'ya (SNr) yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. İndirekt yolda ise korteksten striatuma giren sinyaller GPe, STN'ye daha sonra buradan Gpi ve SNr'ye yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. Direkt yolda D1 reseptörleri aracılığıyla gaba amino bütirik asit (GABA) nörotransmitter olarak kullanılır. İndirek yolda ise D2 reseptörleri aracılığıyla GABA ve enkefalin nörotransmitter olarak kullanılır. Direkt ve indirekt yollar nigrostriatal yol tarafından zıt yönlerde düzenlenirler. Nigrostriatal yolla gelen dopamin D1 tipindeki reseptörlere bağlandığında uyarıcı, D2 tipindeki reseptörlere bağlandığında ise inhibe edici etki yapar. Sonuç olarak dopamin, direkt yolu uyarıp indirekt yolu baskılayarak talamokortikal çıkış sinyallerini her iki yolda arttırır ve korteks aktive olur. İPH'da dopamin azalması sonucunda direkt yol uyarılamayıp indirekt yol üzerindeki

inhibisyon kalkacağı için talamus üzerine indirekt yolun artmış etkisi ortaya çıkar. Bazal gangliyonlardan talamusa inhibitör çıkışın artması sonucunda kortikal aktivasyonda azalma olur. Bu durum parkinson belirtilerin çoğunun oluşmasından sorumludur (52,53).

2.5 Parkinson hastalığında elektrofizyolojik mekanizmalar

Lokal alan potansiyelleri ile ilgili yapılan çalışmalarda striatumda delta, teta ve beta band osilasyonları gözlenmiştir(54). Bu potansiyellerin oluşumundan striatumdaki orta boy dikenli nöronlar ve internöronlar sorumludur. Lokal alan potansiyelleri 8 Hz altı,8-30 Hz ve 60 Hz üzeri olmak üzere 3'e ayrılır.8-30 Hz aktivitesi ise 8-13 Hz ve 14-30 Hz aktivitesi olarak alt gruba ayrılır.14-30 Hz aktivitesine beta bandı denir. Beta bandı motor sistemde en yaygın olan osilasyon frekansıdır. Beta bandındaki osilasyonların etkisinin motor hareket oluşurken azalması gerekir. Hareket bozukluğu olan hastalarda bazal ganglionlarda osilatuvar ve senkron aktivite gözlenmektedir. Bu aktivite STN, GPe, GPi ve SNr'de 0,1-300 Hz frekans aralığında kaydedilmektedir. Tedavi almayan PH'larda STN ve GPi'de 8-14Hz senkron beta bandı aktivitesi baskındır. Fakat levodopa tedavisi altında bu aktivite baskılanarak 60Hz ve üzeri senkron osilasyonlar ortaya çıkar ve klinik iyileşme olur.(31) Sonuç olarak parkinson hastalığının patogenezinde anatomik ve fizyolojik modellerin birlikte rol aldıkları düşünülmektedir. Nöroanatomik mekanizmalarda direkt ve indirekt yolaklar arasındaki indirekt yol lehine (indirekt yolun hiperaktivitesi) dengesizlik, elektrofizyolojik mekanizmalarda ise aşırı senkron osilasyonların sistemdeki etkisi hareket bozukluğuna neden olmaktadır. (31)

2.6 Tanı, ayırıcı tanı

Parkinsonizm; bradikinezi ve birlikte tremor, rijidite, postural instabilitenin değişik kombinasyonlarda bulunduğu klinik sendroma verilen isimdir.(31)

Parkinsonizm tablosu izole veya içinde olduğu çeşitli hastalıklarla birlikte bulunur. Bu gruptaki hastalıklarda değişik oranlarda piramidal, serebellar ve diğer hareket bozuklukları görülür. Ayrıca otonomik yetmezlik , bilişsel işlev ve psikiyatrik bozukluk gibi motor olmayan belirtiler de saptanır. Hastalıklar bu bulguların ortaya çıkma zamanı ve farklı oranlarda eşlik etmesiyle ayrılabilir. Parkinsoniyan hastalıklar primer (izole parkinsonizm), sekonder (semptomatik), heredodejeneratif ve Parkinson Plus Sendromları şeklinde 4 gruba ayrılabilir. Tablo 2.2' de parkinsonizme neden olan hastalıkların genel sınıflaması verilmiştir.

İdiopatik parkinson hastalığı parkinsonizm sendromunun en sık görülen nedenidir. Motor ve nonmotor özelliklerle karakterize ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Hareket bozukluğu grubunda yer alan hastalıklar içerisinde esansiyel tremordan sonra en sık görülen hastalıktır.(31) Parkinsonizm tablosu içindeki birçok hastalık İPH' yı taklit edebilir ve tanıda zorluklara yol açabilir."Parkinson –plus Sendromlar '' ya da '' Atipik Parkinsonian Hastalıklar ''İPH ile en sık karışan ve tanıda sorun yaratan hastalık grubudur. (31) Bu hastalıklardan ayırt edilmesi bu hastalıklarda dopaminerjik tedaviye yanıtın kötü olması ve progresyonun daha hızlı olması nedeniyle önemlidir. İPH ve Parkinson-plus Sendromları'nda klinik erken dönmelerde birbirlerine benzediği için tanı ve ayırıcı tanı zor olabilir. Parkinson-plus Sendromları'nda levodopa yanıtının iyi olmaması erken kaybolan poststriatal D2 reseptör dejenerasyonundan kaynaklanır. İdiyopatik parkinson hastalığında semptomların asimetrik olması, istirahat tremorunun daha sıklıkla görülmesi ve levodopa tedavisine iyi yanıt alınması İPH'yı parkinsonizmin diğer nedenlerinden ayırmada yardımcı olur(55,56).

İPH'nın tanısını kesin koyacak bir test olmadığı için tanı klinik kriterlere göre koyulur. Tanı için değişik tanı kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterler içinde tablo 2.3'te

gösterilen Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası tarafından oluşturulan klinik tanı kriterleri en çok tercih edilendir(57).

Tablo 2.2 Parkinsonizm Sınıflaması(Bradley 2012)

1-İdiopatik Parkinson Hastalığı - Sporadik - Ailevi
2-Multisistem Dejenerasyonları (Parkinson plus/Atipik parkinsonizm) - Progresif supranükleer paralizi (PSP) . PSP-RS, PSP-P, PSP-C, PSP-SAD, PSP-CBS, PSP-Afazi, PSP-bvFTD - Multisistem Atrofisi · MSA-P, MSA-C -Kortikobazal dejenerasyon -Lewy cisimcikli demans -Frontotemporal demans-parkinsonizm (FTDP-17)
3-Heredodejeneratif Parkinsonizm -Dopa yanıtlı distoni -Huntington hastalığı -Wilson hastalığı -Herediter seruloplasmin eksikliği -Hallervorden-Spatz hastalığı -Olivopontoserebellar ve spinoserebellar atrofiler -Gerstmann-Straussler-Scheınker hastalığı -Ailesel progresif subkortikal gliozis -Lubag (X'e bağlı distoni ve parkinsonizm tablosu) -Ailesel bazal ganglion kalsifikasyonu (Fahr hastalığı) -Striatal nekroz ile beraber mitokondriyal sitopati -Seroid-lipofuksinozis -Periferik nöropatili ailesel parkinsonizm -Nöroakantositozis -Herediter hemokromatozis -Nöroferritinopati -Aseruloplazminemi

Tablo 2.2 Parkinsonizm Sınıflaması(Bradley 2012) 'devam'

4.Sekonder (kazanılmış,semptomatik) Parkinsonizm
-İnfeksiyöz: Postensefalitik, yavaş virüs enfeksiyonu, AIDS
-İlaçlar Dopamin reseptör blokerleri (Antipsikotikler,antiemetikler), rezerpin,tetrabenazin, alfa metil dopa, lityum, flunarizin
- Toksinler: MPTP, CO, Mn, Hg, CS2, metanol, etanol
- Vasküler: Multienfarkt demans, Binswanger Hastalığı
- Travma
- Hipoksi
-Metabolik: Paratiroid hastalıkları, Hipotiroidi, Hepatoserebral dejenerasyon
- Hemiparkinsonizm-hemiatrofi
-Diğer: Beyin tümörleri, Normal basınçlı hidrosefali,siringomezensefali

İPH:İdiopatik parkinson hastalığı, MSA-P:Multi sistem atrofi-parkinsonizm, MSA-C:Multi sistem atrofi-serebellar, PSP:Progresif supranükleer palsi, PSP-RS:PSP-Richardson sendromu, PSP-P:PSP-Parkinsonizm, PSP-C:PSP-Serebellar, PSP-bvFTD: PSP-Frontotemporal demansın davranışsal varyantı, PSP-CBS:PSP-Kortikobazal sendrom, PSP-SAD:PSP-saf akinezi ve donmalar
PSP-Afazi:PSP-ilerleyici tutuk afazi, FTDP:Frontotemporal demans-parkinsonizm, MPTP:1metil-4fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin, CO:Karbonmonoksit, Mn:Mangan, Hg:Civa, CS2:Karbondisülfid

Tablo 2.3 Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri

1.Dahil olma kriterleri
- Bradikinezi - Aşağıdakilerden en az birinin bulunması 4-6 Hz istirahat tremoru Postural bozukluk Kas rijiditesi
2-Destekleyici kriterler (en az üçünün bulunması gerekir)
-Unilateral başlangıç -Progresif seyirli olması -Levodopaya mükemmel (%70-100) yanıt olması -Levodopaya bağlı şiddetli kore(diskinezi) -En az beş sene levodopaya yanıtın devam etmesi -Hastalığın başladığı tarafta bulguların asimetrik olarak daha belirgin devam etmesi - Klinik seyirin 10 yıl ya da daha fazla devam etmesi
3.Dışlayıcı kriterler
-Tekrarlayan inme öyküsü ve Parkinsonien özelliklerin basamaklı ilerlemesi -Tekrarlayan kafa travması öyküsü -Ok ülujirik kriz -Ensefalit öyküsü - Süregen remisyon -Birden fazla akrabanın etkilenmesi - Supranükleer bakış paralizileri -Semptomların başında nöroleptik kullanımının olması -Üç yıl sonrasında belirtilerin tek taraflı devam etmesi -Babinski belirtisi - Serebellar bulgular -Bilgisayarlı tomografide serebral tümör ve kominikan hidrosefali varlığı - Erken şiddetli otonomik yetmezlik -MPTP'ye maruz kalma - Yüksek doz levodopaya kötü yanıt

Parkinson -plus Sendromları'nda Progresif Supranükleer Palsi (PSP),Kortikobazal Dejenerasyon (KBD),Multi Sistem Atrofi (MSA),Lewy Cisimcikli Demans (LCD),Fronto Temporal Demans (FTD)+Parkinsonizm gibi hastalıklar yer almaktadır.

Progresif Supranükleer Palsi(PSP); postural instabilite, oftalmoparezi, bilişsel bozukluk ve parkinsonizm ile karakterize sporadik nörodejeneratif bir taupatidir. Genellikle 5-6 dekatlarda başlar, erkeklerde daha fazla görülür(58). Hastaların ortalama yaşam süresi 5-6 yıl civarındadır(59). Erken postural instabilite ile birlikte düşmeler, supranükleer bakış parezisi, şaşkın yüz görünümü, levodopaya zayıf yanıt olması PSP'yi düşündürür(60). Supranükleer bakış parezisinde aşağıya bakışta sakatların yavaşlaması erken olarak saptanır ve oldukça spesifik bir bulgudur. Dizartri, disfaji ve emosyonel labilite gibi psödobulber semptomlar görülebilir. İdiopatik parkinson hastalarındaki fleksiyon postürü tersine bunlarda aksiyel rijidite nedeniyle ekstansiyon postürü saptanır(61). PSP önde gelen bulgularına göre alt tiplere ayrılır. PSP alt tipleri: PSP-Richardson's sendromu(RS), PSP-Parkinsonizm(PSP-P), PSP-saf akinezi ve donmalar(PSP-SAD), PSP-ilerleyici tutuk afazi(PSP-afazi),PSP-serebellar(PSP-C), PSP-kortikobazal sendromdur(PSP-CBS). En sık PSP-RS görülür. PSP hastalarının beyin manyetik rezonans görüntülemelerinde(MRG) mezensefalonda atrofi görülür. (60) Mezensefalondaki atrofi sagittal kesitlerde 'penguen veya sinek kuşu belirtisi'' olarak isimlendirilir.(31)

Multiple sistem atrofisi, otonom sistem tutulum bulgularına farklı şekillerde eşlik eden parkinsonizm, serebellar, pyramidal tutulumun olabildiği hızlı progresif seyir gösteren sporadik nörodejeneratif bir hastalıktır. Kadın ve erkeklerde aynı sıklıkta rastlanır ve genellikle altıncı dekatta başlar. Ortalama yaşam süresi 6.2 yıldır. Erken dönemde postural denge bozukluğu ve düşmeler, dizartri, boyunda öne belirgin anterokollis, zayıf levodopa yanıtı görülür. Klinik olarak 2 temel gruba ayrılır; MSA-P alt grubunda parkinsonizm semptom ve bulguları, MSA-C alt grubunda ise serebellar bulgular ön plandadır. Hastaların %80'inde MSA-P formu görülür. MSA-P formu klinik olarak hastalığın erken dönmelerinde İPH ile karışabilir. Her iki tipte de erken dönemde mesane disfonksiyonu, erektil disfonksiyon, postural hipotansiyon gibi otonom bulgular saptanır. Yine bulber, pyramidal belirtilerin varlığının olması, semptomların bilateral ve simetrik başlaması ve levodopa yanıtının olmaması iki tipin genel özellikleridir.(31) MSA hastalarının beyin MR'larında serebellum ve pons atrofisi görülür. Orta serebellar pedinkülün atrofisi sonucu aksiyel kesitlerde 'çörek belirtisi' görülür. Ayrıca putaminal atrofi ve hastaların yarısından fazlasında gliozis sonucu putamenin posterolateral kenarında yarık benzeri hiperintens sinyaller görülür(31,62).

Kortikobazal dejenerasyon kortikal ve subkortikal bazal gangliaları ön planda tutan kronik progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. Kortikobazal dejenerasyonu farklı klinik fenotipleri vardır. Bunlardan en sık görüleni kortikobazal sendrom(KBS) 'dur(31). Asimetrik parkinsonizm (özellikle rijidite) ve buna eşlik eden distoni, miyokloni gibi diğer hareket bozuklukları ve afazi, apraksi, yabancı el fenomeni, kortikal duyu kaybı gibi belirtilerle karakterizedir. Hastalık genellikle altıncı dekatta başlar. Kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür. Hastalığın karakteristik bulgularının erken dönemde saptanması ve dopaminerjik tedaviye yetersiz yanıt olması İPH'dan ayırt etmeye yardımcı olur (31).

2.7 İdiopatik Parkinson Hastalığı'nın Klinik Bulguları

İPH'nin kardinal klinik motor belirtileri bradikinezi, rijidite, tremor ve postüral instabilitedir. Hastalık genellikle asimetrik olarak, vücudun bir yarısında başlar. Yavaş yavaş ilerleyerek zamanla vücudun diğer yarısına geçer. En sık başlangıç belirtisi (olguların %70'den fazlasında) istirahat tremorudur. Tüm belirtilerin aynı anda olması şart değildir(63). Asimetrik başlayan istirahat tremoru ,tüm hareketlerin yavaşlaması,vücudun öne doğru eğilmesi,rijidite şeklindeki bulguları hastalığın erken döneminden beri olabilirken postural instabilite geç dönemlerde ortaya çıkar(47).

Parkinson hastalığı genel olarak motor sistem hastalığı olarak ele alınmakla birlikte, günümüzde motor bulgularla birlikte nöropsikiyatrik ve non-motor bulguların da bulunduğu bilinmektedir(64). Hastalığın premotor evresinde (motor belirtiler başlamadan önce) koku kaybı, RUDB, ağrı, kabızlık, depresyon ve anksiyete gibi non-motor belirtilerin var olduğu anlaşılmıştır. Detaylı öykü alınarak bu bulguların varlığı saptanabilir(65). RUDB ile ilgili yapılan bir çalışmada idiyopatik RUDB tanısı alan olguların %38 inde yakınmalarının başlangıcından ortalama 12.7 yıl sonra PH geliştiği bildirilmiştir(66).

2.7.1 Motor Bulgular

İdiopatik parkinson hastalığının erken evresinde asimetrik başlangıçlı istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite şeklinde motor bulgular saptanırken ileri evresinde doz sonu kötüleşmesi (wearing-off) ,ani ve öngörülemeyen off'lar (on-off fenomeni) ,cevapsız doz (no on), gecikmiş on ,öğleden sonra kötü yanıt ,yemekle ilişkili yanıt şeklinde motor dalgalanmalar, tepe dozu diskinezisi ,difazik diskinezi, off distonisi ve ağrılı off krampları ,miyoklonus şeklinde diskineziler ve ayrıca donma, disfaji, konuşma sorunları, postural instabilite ve düşmeler şeklinde motor sorunlar saptanır(31).

İdiopatik parkinson hastalığında motor bulguların evrelemesi için tablo 2.4'te gösterilen Hoehn-Yahr ölçeğinden yararlanılır. Bu ölçek 1967 yılında Hoehn ve Yahr tarafından oluşturulmuştur(67).

Tablo 2.4 İdiopatik Parkinson Hastalığı'nda Hoehn ve Yahr Evrelemesi (HYE)

Evre 1:	Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postural dengesizlik. Semptomlar hafiftir.
Evre 1,5:	Tek taraflı ve aksiyel tutulum
Evre 2:	İki taraflı tremor, rijidite, akinezi veya bradimimi, yutma güçlükleri, aksiyel rijidite (özellikle boyun), öne eğilmiş postür, yavaş veya ayağını sürüyerek yürüme ve genel katılık gibi aksiyal bulgularla birlikte veya tek başına postural anormallikler.Minimal özürlülük bulunabilir.
Evre 2,5:	Çekme testinde toparlanma ile ılımlı bilateral hastalık
Evre 3:	Evre 2'deki bulgulara ilaveten hastada denge bozuklukları vardır, ancak hastanın tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir. Orta düzeyde fonksiyon bozukluğu mevcuttur.
Evre 4:	Hasta günlük aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardıma ihtiyaç duyar. Ciddi semptomlar ve belirgin özürlülük.
Evre 5:	Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı durumdadır.

Akinezi/Bradikinezi/Hipokinezi:

Sırasıyla hareketin yokluğu, yavaşlaması ve amplitüdünün düşmesi anlamlarına gelmektedir. Genelde üç kelime bradikinezi olarak ifade edilmektedir. Bradikinezi parkinsonizm tablolarının en önemli özelliğidir ve bazal ganglion disfonksiyonunun en karakteristik semptomudur. 'UK Brain Bank' tanı kriterlerine göre İPH tanısı için bradikinezi varlığı şart koyulur(68).

Bradikinezisi olan hastalarda göz kırpma sayısında azalma, mimiklerin azalıp kaybolması (bradimimi), kol hareketlerinde azalma,yutma işlevinin azalmasına bağlı siyalore, çiğneme ve yutma zorluğu, el yazısında küçülme (mikrografi), monoton ve hipofonik dizartri, sandalyeden kalkmakta ve yatakta dönmede zorluk, ayağı sürüyerek yürüme ve yürürken eşlik eden hareketlerin azalması veya kaybı ,düğme ilikleme,traş olma, diş fırçalama gibi kişisel aktivitelerde yavaşlama saptanır. Hastalığın başında distal kaslar, daha sonra tüm kas grupları etkilenir(69).

Rijidite:

Agonist ve antagonist kaslarda eş zamanlı tonus artmasıdır. Proksimal ve distal yerleşimli olabilir. Tek taraflı başlayıp zaman içinde karşı vücut yarısına yayılır. El bileğini hareket ettiren kaslarda tremor ile birlikte olduğunda dişli çark belirtisi alınabilir(20,70). Hafif olgularda rijidite karşı ekstremitenin istemli hareketi ile ortaya çıkabilir, bu bulguya ''Froment Belirtisi'' denir. Bazen rijidite belirgin olduğunda hastalar ekstremitede ağrı, sertlik, güçsüzlük hissedebilirler. Rijidite sıklıkla el bileğinde pasif rotasyon hareketleri ve dirsekte fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri ile değerlendirilir. Parkinsonizm sendromlarında görülen aksiyel rijiditeye bağlı boyun ve gövdede öne eğilme şeklinde fleksiyon deformiteleri oluşabilir(71). Rijidite ''kurşun boru fenomeni olarak da ifade edilir. Spastisiteden farklı olarak pasif harekete hızdan bağımsız bir direnç vardır. Hız ne kadar artsa da karşılaşılan direnç aynı kalır. Spastisite ise istemsiz ,hıza bağımlı artmış kas tonusu demektir. Yani pasif eklem hareketinin hızı arttırıldığında karşılaşılan direnç de görece artar(72).

İstirahat tremoru:

İPH'nın en iyi tanımlanan ve en spesifik kardinal bulgusudur. Etkilenen vücut parçası tamamen istirahat halinde iken ortaya çıkar. Olguların %50-75'inde ilk motor semptom tremordur(73). Ancak %15 oranında hastada hastalığın hiç bir döneminde tremor gözlenmez. En sık ellerde daha sonra ayaklar dil, çene ve dudakta görülebilir, ancak baş tremoru görülmez. Ellerde''para sayar'' görünümü verir. Genellikle 4-6 hz frekansında ortaya çıkar. Zamanla tremorun şiddeti, genliği ve yayılımı değişebilir fakat frekansı aynı kalır. Mental aktivite veya diğer ekstremitenin tekrarlayan hareketleriyle, yürümekle belirginleşir. İlerleyen dönemlerde nadiren postural tremorla da başlayabilir. Uyku sırasında veya ekstremitenin hareketi sırasında kaybolur(5). Ekstemite posturu değiştirildiğinde kaybolmasına rağmen ekstremite sabit bir posturde tutulduğunda birkaç saniye sonra tekrar ortaya çıkar, bu duruma ''re-emerging tremor'' denir(71).

Postural instabilite:

Otururken veya ayakta iken normalde vucut pozisyonunun sabit kalmasını sağlayan postural reflekslerin kaybı sonucu ortaya çıkar. İPH'nin en az spesifik olan bulgusudur. Hastalığın ilerleyen evrelerinde ortaya çıkar ve özürlülüğe neden olur(74).
Postural instabilite dopaminerjik tedaviye en dirençli klinik bulgudur. Parkinson hastalarındaki düşmelerin en sık nedenlerinden biridir(75). Düşmenin yönüne göre anteropulsiyon, retropulsiyon, lateropulsiyon olarak tanımlanır. Postural instabilite çekme (pull) testi ile değerlendirilir. Gövdede fleksiyon postürü varlığı ile birlikte olduğunda hastanın ağırlık merkezi öne doğru yer değiştireceğinden hasta ağırlık merkezini yakalamaya çalışır şekilde yürür ve durmakta zorlanır, bu duruma ''festinasyon'' denir(5).

2.7.1.1 Parkinson Hastalığı ve Donma

Parkinson hastalığı'nda YSD, klinik olarak, yürümek istenmesine rağmen ayakların ileri doğru ilerlemesinin belirgin azalması veya kısa süreli epizodik yokluğu olarak tanımlanmaktadır(7). Yürüyüş başlangıcında, dönüş sırasında, dar yerlerden geçerken veya bir hedefe ulaşırken meydana gelebilir. Düşmelere neden olur, bu nedenle mobilite ve yaşam kalitesini azaltır(9).

Tipik olarak, donma bir kaç saniye sürer, ancak 30 saniyeyi de aşabilir(76). Bu sırada hastanın yürüyüşü duraksar ve ayaklarının yere yapıştığı şeklinde hissettiğini belirtir. En sık karşılaşılan dönmeler sırasında duraksama ve yürüyüşe başlamada tereddüt etme şeklindedir. YSD' yi engellemek için hastaların mental, motor ve duysal hilelerden fayda görebildikleri saptanmıştır(77). Bu hileler bilinçli şekilde uzun adım atma, komutla yürüme, vücut ağırlığını sağa veya sola kaydırma, eşlik eden kimsenin ayağının üzerinden atlama, zemindeki desenlerin üzerinden veya baston ucundan atlama şeklindedir(78,79).

Hastalığın ilerlemesi ve şiddeti ile donma gelişme riski artarken tüm hastalarda donma gelişmez. İleri dönem Parkinson hastalarında donma prevalansı %50 olarak saptanmıştır(80). Yapılan bir çalışmada 672 tane İPH'nin %38,2'sinde donma saptanmış ve bu hastalarda donmanın yaşam kalitesini olumsuz etkilediği görülmüştür(8). Donma eğer hastalık seyri boyunca erken dönemlerde ortaya çıkıyorsa PH dışı bir tanı düşünülmelidir. Ayırıcı tanıda aşagıdaki tablo 2.5'te görülen donmanın ön planda olduğu veya erken ortaya çıktığı PSP, MSA, Normal basınçlı hidrosefali, vasküler parkinsonizm gibi hastalıklar akla gelmelidir. Özellikle erken evrede donma görülen hastalarda PSP'nin pür akinezi formu olan PSP-SAD(Saf akinezi ve donmalar) düşünülmelidir(31).

Tablo 2.5 Parkinsonizm ve donma Fenomeninin Görüldüğü Klinik Durumlar

1-PSP .PSP-SAD
2-MSA
3-İleri evre parkinson hastalığı
4-Vasküler parkinsonizm
5-Normal basınçlı hidrosefali

PSP:Progresif supranükleer palsi, MSA:Multi sistem atrofi, PSP-SAD:Saf akinezi ve donmalar

Donmanın derecesi aşağıdaki tablo 2.6'da gösterilen Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS)' nin ikinci bölümünün 14.kısmı kullanılarak yapılabilir.

Tablo 2.6 Donmanın derecelendirilmesi(UPDRS II/14)

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

UPDRS: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

Donmanın gelişmesi için rijidite, bradikinezi, postural instabilite ve uzun hastalık süresinin risk faktörü olduğu görülmüştür(81). İPH'nın hem on(açık) hem de off(kapalı) dönemlerinde görülebilir. Levodopa tedavisine zayıf yanıt verir .Bu nedenle patofizyolojisinin progresif dopaminerjik yıkımdan farklı bir mekanizmayla olduğu düşünülmektedir(11). YSD'nin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır.

Hareketi sağlayan alanlar; frontal motor alanlar, prefrontal korteks, bazal ganlionlar, medulla spinalis, pontomedüller retikuler formasyon, serebellum mezensefalik lokomotor bölge ve spinal lökomotor bölgedir(82). YSD'nin muhtemelen

frontal kortikal alanlar , bazal ganglionlar ve mezensefalik lokomotor alanlar arasındaki bozukluklarla ilişkili olduğunu düşünülmüştür(7). PPN mezensefalik lokomotor alanın temel çekirdeklerinden biridir. Bu nükleuslar adım atmayı ve adım atmanın öncesinde gerekli ileriye yönelik postural ayarlamaları yapan nöronlara sahiptir. Böylece duruş ve yürüyüş arasında denge sağlanarak donmanın önlenmesinde ve postur kontrolünde önemli olabilir(83).

YSD'si olan İPH'lı hastaların olmayanlarla karşılaştırıldığı bir çalışmada, PPN'de daha büyük bir gri madde atrofisi olduğu gösterilmiştir(14). Difuzyon tensör görüntüleme kullanılarak yapılan bir çalışmada PPN ve serebellum arasındaki yapısal bağlantı değerlendirilmiş ve YSD'sı olan hastalarda bağlantının azalmış olduğu gösterilmiştir(84).PPN'ye yönelik yapılan DBS ameliyatlarında da PPN'nin düşük frekans ile uyarılmasının YSD'sı olan PH'larında etkili bir tedavi olduğu görülmüştür(85)

Kemirgenlerde yapılan bir çalışmada PPN'lerin internal globus pallidus, talamus ve distal frontal bölgelere yükselen bir çok supratentoriyal aksonal projeksiyonları olduğu gibi serebellum ve spinal korda inen projeksiyonları olduğu gösterilmiştir. Ayrıca PPN'ler birçok kortikal ve subkortikal bölgelerden(GPi) girdi alırlar(86-89).PPN'nin bazal gangliadaki major hedeflerinin substantia nigra, STN ve küçük miktarda da globus pallidumdur. Liflerin çoğu ipsilateral iletilmekle birlikte küçük miktar kontralateral iletimde mevcuttur. PPN'den glutamaterjik ve kolinerjik nöronlar substantia nigra'nın özellikle pars compactası'na gönderilir(90-93). Kolinerjik lifler substantia nigra'daki dopaminerjik nöronları etkiler. Substantia nigra pars retikularis'ten de GABAerjik nöronlar PPN'ye gönderilir(94). Bazal ganglionlarla bahsi geçen bağlantılardan ayrı olarak PPN'den talamusa da asendan ayrı bir yol vardır. Asendan retikuler aktive edici sistem talamusa kolinerjik lifler göndererek korteksi etkilerler. Bu kolinerjik liflerin önemli ve büyük çoğunluğu PPN'deki kolinerjik nöronlardan kaynaklanır(95,96). Talamusa giden bu lifler uyku uyanıklık döngüsünde önemli rol oynayarak REM uykusu ile ilişkili hızlı kortikal aktivitenin oluşumuna neden olur(97). Böylece PPN'nin REM uykusu boyunca olan atoniye de katkısı olduğu ve lokomasyonu engellediği düşünülmektedir(98).

Çalışmalardan elde edilen kanıtlar göstermektedir ki PPN'lerin basit bir çekirdek rolü olmayıp farklı fonksiyonal nöronal sistemleri bütünleştiren yüksek seviyede bağlantıları vardır(9).Ayrıca yapılan tüm bu çalışmalar donmanın PPN ,serebellum, bazal ganglia ve frontal/yürütücü kortikal bölgeleri içeren supraspinal lokomotor bölgelerdeki değişiklikler sonucunda ortaya çıkabileceğini düşündürür(9).

Retiküler aktive edici sistemin bir parçası olan PPN pontomezensefalik tegmentumun kaudaline lokalizedir. Kolinerjik ve nonkolinerjik nöronlardan oluşur. Çoğu kolinerjik ise de glutaminerjik, GABAerjik ve dopaminerjik olanlar da vardır. Yukarısında kırmızı nukleus ,arkasında substantia nigra ve aşağısında lokus serulous bulunur. PPN medialde brakium konjunktivum lifleri, lateral ve ventralde medial lemniskus ,dorsalde nukleus cuneiformis ve subkuneiformis'le sınırlıdır. Klasik olarak insanda PPN iki bölümde incelenir; pars compacta(PPNc) ve pars dissipatus(PPNd)(99).

2.7.2 Parkinson hastalığında non-motor bulgular

Hastalığın tanımlanan motor semptomlarına ek olarak nonmotor semptomlar da görülebilir. Bu semptomlar hastalarda ciddi özürlülüğe yol açıp özellikle hastalığın ileri evrelerinde yaşam kalitesinin azalmasına belirgin neden olurlar(100). Görülebilen nonmotor semptomlar; duyusal, otonomik, kognitif ve davranışsal belirtiler, olfaktör disfonksiyon ve seboroid dermatittir(34,100).

Duyusal semptomlar; ağrı, kramp ve paresteziler şeklindedir. Otonomik semptomlar konstipasyon, üriner inkontinans, cinsel işlev bozuklukları, ortostatik hipotansiyonu kapsar(34,100). Kognitif ve davranışsal değişikliklerde dikkat ve konsantrasyon azalır, yönetici işlev disfonksiyonu görülür. Anksiyete, depresyon ve panik atak görülebilir. Uyku bozuklukları İPH'ların neredeyse hepsinde görülür. RUDB, huzursuz bacak sendromu, periyodik bacak hareketleri sık görülen uyku bozukluklarıdır(34,100).

2.7.2.1 İdiopatik parkinson hastalığında uyku bozuklukları

Uyku bozuklukları parkinson hastalarının birçoğunda özellikle ileri evrelerde görülür ve nedeni multifaktöryeldir. Uykuyu düzenleyen nöronal sistemin dejenerasyonu, bradikinezi nedeniyle vücut hareketlerinin azalması, yatakta dönememe, huzursuz bacak sendromu ve RUDB gibi uyku bozuklukları, üst solunum yollarındaki düzensiz motor aktivite, dopamin agonistleri ve antikolinerjiklerin kullanımı uykusuzluğun nedenleridir(100-104). İdiopatik parkinson hastalarında uyku bozuklukları hastalığın ileri evrelerinde sık olmasına rağmen erken evrelerde ve hatta motor belirtilerden öncede görülebilir. Erken ve ileri evrede hastaların en çok yaşam kalitesini bozan non-motor semptomlardan biridir(105).

İdiopatik parkinson hastalarında yapılan polisomnografi (PSG) çalışmalarında hastalarda uykunun belirgin bir şekilde kesintiye uğradığı, uyku süresi ve etkinliğinin azaldığı, REM uykusu ve derin nonREM uyku sürelerinin azaldığı, gece boyunca uyanıklık sürelerinin arttığı saptanmıştır(106). Parkinson hastalığının ileri yaşlarda başlaması, hareket kısıtlılığının olması, nöropsikiyatrik semptomların eşlik etmesi hastaların uyku kalitesini bozmakta ve uyku bozukluklarının oluşmasına katkı sağlamaktadır. Ayrıca hasta ile birlikte hasta yakınının da günlük yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir(101,105,107). İdiopatik parkinson hastalarında uyku bozuklukları gece ve gündüz ortaya çıkabilir. Gece insomni ve parasomni, gündüz ise gün içi uyku atakları şeklindedir. Parasomni en sık REM parasomnisi olan RUDB şeklindedir. Non-REM parasomnileri çok seyrektir. İnsomni uykuyu başlatma güçlüğü, uykuyu devam ettirememe (uyku fragmantasyonu) ve sabah erken uyanma şeklinde 3 alt gruba ayrılabilir. Huzursuz bacaklar sendromu uykuya başlamayı zorlaştırabilir ve periyodik bacak hareketleri uykuyu sürdürmeyi etkiler.

2.7.2.1.1 İdiopatik parkinson hastalığında rem uyku davranış bozukluğu

REM uykusu, epizodik hızlı göz küresi hareketleri, kas atonisi ve kortikal aktivasyonun göstergesi olan desenkron EEG aktivitesi ile karakterize bir uyku dönemidir. Gece uykusunun %20-25'ini oluşturur(34).

RUDB, kişinin uyku sırasında oluşması gereken bu atoninin kaybı sonucu meydana gelir. Kişinin kendisinin veya yatak arkadaşının yaralanmasına ve uykunun bozulmasına neden olan anormal davranışlarla karakterize bir durumdur. Hasta uyurken konuşma, gülme, bağırma, küfretme, amaçsız el kol hareketleri, uzanma, kol sallama, tokat atma, yumruklama, tekme atma, oturma, yataktan zıplama, yataktan düşme, emekleme ve koşma şeklinde rüyayla ilişkili davranışlar sergiler(108).

RUDB insanlarda ilk defa 1986 yılında tanımlanmıştır(109). Genel populasyonda RUDB'nin prevalansı <%1 dır. Fakat PH, LCD, MSA gibi sinnukleopatilerde daha fazla sıklıkta görülür(110). Idiopatik veya semptomatik olabilir. Idıopatik RUDB genellikle 50 yaş üstü erkeklerde ortaya çıkar. Hastalıklarla ilişkili olanlarda RUDB'nin şiddeti ve sıklığı zamanla artış gösterir. Nörodejeneratif hastalıklarda görülen semptomatik RUDB de erkeklerde sık görülür. Parkinson hastalarının yaklaşık %30-70'inde görülmektedir(2,111). İPH'nın motor semptomlarının ortaya çıkmasından yıllar önce saptanabilir ve hastalığın ilk belirtisi olabilir. Bir çalışmada RUDB'nin PH kliniğinden 50 yıl önce ortaya çıktığı bildirilmiştir(112). Başka bir çalışmada RUDB olan orta yaşlıların %65'inde sonradan klinik olarak Parkinson sendromu geliştiği bildirilmiştir(113). Bu nedenle RUDB geliştiren hastaların daha sonradan PH gelişimi açısından takip edilmeleri gerekmektedir(16).

REM uykusu davranış bozukluğunun bildirildiği diğer nörolojik hastalıklar multipl skleroz, beyinsapı tümörleri (pontoserebellar köşe nörinomu, beyin sapı astrositomu gibi), otizm, fatal ailevi insomni, Morvan koresi, voltaj bağımlı-potasyum kanal antikoruyla ilişkili limbik ensefalit, beyin sapı ensefaliti, Tourette sendromu, Mobius sendromu, inme (pons iskemisi, subaraknoid kanama), Guillain-Barre sendromu,

spinoserebeller ataksi tip 3, mitokondriyal ensefalomiyopati, normal basınçlı hidrosefalidir(114). Tüm bu nedenler dışında RUDB alkol veya sedatif hipnotiklerin ani kesilmesi, bazı ilaçların kullanımı veya ilaç zehirlenmelerinde de görülebilir .İlaçlardan venlafaksin, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, mirtazapinin RUDB'ye neden olduğu gösterilmiştir(114).

RUDB'nin klinik tanısı 2005 Uyku bozuklukları sınıflaması'na göre koyulabilir. Tanı kriterleri tablo 2.7'de gösterilmiştir(115). Kesin tanı için polisomnografi gereklidir. Polisomnografide REM uykusu sırasında submental veya ekstremite kas EMG'sinde artmış EMG aktivitesi veya aralıklı REM atonisi kaybı veya fazik kas seyirmesinin artışı saptanır(31). RUDB'nin klinik bulgularının gece-gündüz değişkenliğinin olduğu bilinmektedir. Atoni indeksi RUDB'nin REM EMG özelliklerinin gece-gündüz değişkenliğini ölçen otomatik nicel bir yöntemdir. Bu indeks
sıfır(0) dan bir(1) e kadar değişebilir. Sıfır; EMG'de atoninin tamamen olmaması, bir(1) ise atoninin tamamen varlığını ifade eder(116).

Tablo 2.7. REM Uyku Davranış Bozukluğu Tanı Kriterleri (115)

A. Atoninin eşlik etmediği REM uykusu: Submental EMG tonusunda devamlı veya aralıklı artış veya fazik submental veya (üst veya alt) ekstremite EMG seyirmeleri
B. En az aşağıdakilerden biri olmalı; **1.** anamnezde uykuyla ilişkili zararlı, potansiyel olarak zararlı veya yıkıcı davranışlar **2.**polisomnografi monitörizasyonu sırasında dokümente edilen anormal REM uykusu davranışları
C. RUDB'nin REM uykusuyla ilişkili nöbetle birlikteliğinin tam olarak ayırt edilebildiği durumlar dışında, REM uykusunda EEG'de epileptiform aktivitenin olmaması
D. Başka bir uyku bozukluğu, tıbbi veya nörolojik bozuklukla, mental bozuklukla, ilaç kullanımı veya madde kullanımıyla açıklanmamalı.

REM:Rapid eye movement; EMG:Elektromiyografi; RUDB:Rem uyku davranış bozukluğu); EEG:Elektroensefalografi.

2007 yılında klinik muhtemel RUDB tanısı için Karin Stiasny-Kolster tarafından tablo 2.8'de gösterilen REM uykusu davranış bozukluğu değerlendirme anketi (RDBSQ)

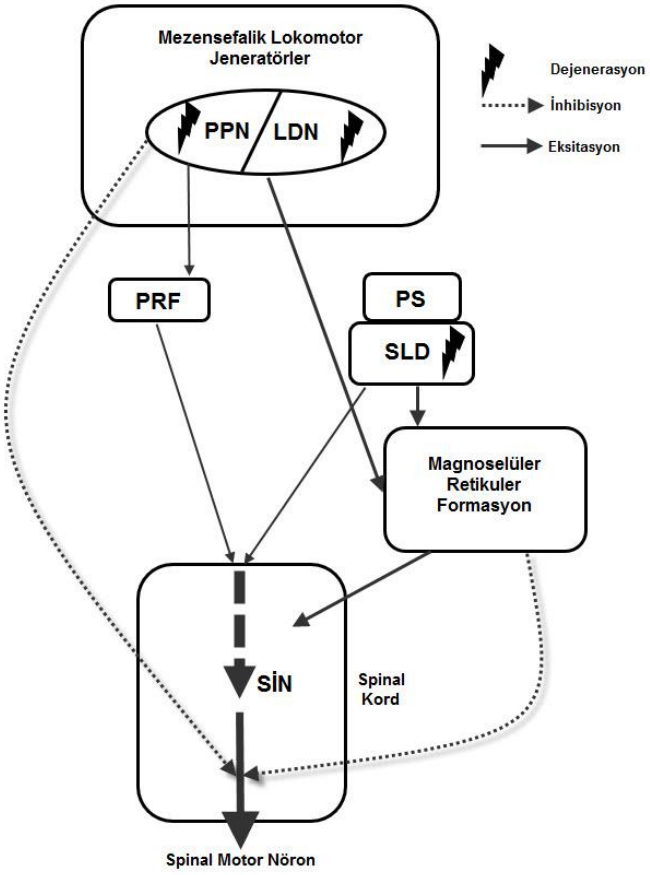
geliştirilmiştir(117). Bu test toplam 13 sorudan oluşur. Cutt off değeri 5 puan olarak değerlendirildiğinde uyku bozukluğu olanlarda testin sensitivitesi %96,spesifitesi %56 saptanmıştır(117). Başka bir çalışmada cutt off değeri 6 puan olarak değerlendirildiğinde daha yüksek sensitivite (%84) ve spesifite (%96) saptanmıştır(110). Polisomnografi tanı için altın standart olmasına rağmen pahalı ve zaman alıcı bir yöntemdir(118). RDBSQ tanı koymak için daha pratiktir. Hem hasta hem de yakınının sorgulanması testin duyarlılığını arttırır(118).

Tablo 2.8: REM uykusu davranış bozukluğu değerlendirme anketi (RDBSQ)

1. Bazen çok canlı rüyalar görüyorum. **Evet/hayır**
2.Rüyalarım sıklıkla aksiyon yada agresif içerikli oluyor**. Evet/hayır**
3. Rüyalarımın içeriği sıklıkla gece olan davranışlarımla eşleşiyor**. Evet/hayır**
4.Uyurken kol ve bacaklarımın hareket ettiğini biliyorum. **Evet/hayır**
5.Yatakta kendime veya eşime zarar verdiğim olmuştur. **Evet/hayır**
6. Rüyalarım boyunca aşağıdakileri yapıyorum: **a)** yüksek sesle konuşmak, küfür etmek, çığlık atmak, gülmek **evet/hayır** **b)** dövüş eder gibi ani el-kol hareketleri yapmak **Evet/hayır** **c)** jestler, kompleks hareketler, uyku esnasında anlamsız hareketler. Örneğin; el sallamak, yataktan düşmek, sinek kovalamak. **Evet/hayır**
7. Hareketlerim beni uyandırıyor. **Evet/hayır**
8. Uyandıktan sonra rüyalarımın içeriğini sıklıkla çok iyi hatırlıyorum**. Evet/hayır**
9. Uykularım sıklıkla bölünüyor. **Evet/hayır**
10. Bir sinir sistemi hastalığına sahibim/sahiptim. (örneğin;inme, kafa travması, parkinsonizm, huzursuz bacak sendromu, narkolepsi, depresyon, epilepsi, beyinin inflamatuvar hastalığı

RUDB'nin patofizyolojisi halen net aydınlatılamamıştır. Ancak problemin beyin sapındaki atoni sistemi ve lokomotor sistemde olduğu söylenebilir. Ponstaki retikuler magnoseluler çekirdek, locus serulous, perilocus serulous, sublaterodorsal

çekirdek(SLD) ve PPN dejenerasyonu sonucu RUDB'nin oluştuğu düşünülmektedir (47,119-121). Monoaminerjik locus seruleus ve perilocus seruleusun alfa nöronları, retiküler magnoselüler çekirdekte bulunan glutamaterjik NMDA-dışı reseptörlerini uyarırlar ve bunlarda spinal kordtaki alfa motor nöronları inhibe eder ve inhibitör ara nöronları uyarırlar(98)(şekil 2.3). Böylece REM uykusundaki atoni gerçekleşmiş olur. İlave olarak PPN, pontin retiküler formasyon ve medüller retiküler formasyon (magnoselüler)'u aktive ederek atoniye katkıda bulunur. Ayrıca PPN'den asendan retikuler aktive edici sistem yoluyla talamusa giden lifler korteksi uyararak REM uykusu ile ilişkili hızlı kortikal aktivitenin oluşumuna neden olur(98). Böylece REM uykusuna ait EEG desenkronizasyonunu(düşük voltajlı ve hızlı) oluştururlar. Dolayısıyla PPN'nin hareketi düzenlemenin yanında REM uykusu ile ilişkili kortikal aktivasyonu düzenlediği de düşünülür. Bu atoniyi sağlayan yapıların etkilenmesi (örneğin dejenerasyonu),atonisiz REM uykusuna neden olurken, lokomotor inhibisyondan sorumlu yapıların da etkilenmesi birlikte RUDB'ye neden olur(122). REM uykusu davranış bozukluğunun patofizyolojisi şekil(2.3)'te gösterilmiştir.



Şekil 2.3: REM uyku davranış bozukluğunun patofizyolojisi

SİN; Spinal internöron, PPN; Pedinkülopontin nükleus, LDN; Laterodorsal segmental nükleus, PRF; Pontin retiküler formasyon, PS; Preserileus, SLD: Sublaterodorsal nükleus.

REM uykusunda kas atonisi medüller magnoselüler ve pontin retiküler formasyonun aktivasyonu sonucu ortaya çıkar. Bu bölgeler PPN, LDN ve SLD tarafından aktive edilir. Bu retiküler formasyon bölgeleri de spinal internöronları aktive eder. SLD ayrıca spinal internöronları direkt olarak aktive edebilir. Spinal internöronlar da spinal motor (alfa) nöronları inhibe eder. Dolayısıyla PPN/LDN ve SLD'deki lezyonlar bu inhibisyonu ortadan kaldırır ve atoni gerçekleşmez. Diğer yandan RUDB'de görülen lökomosyon artışı (ekstremite hareketi) yine PPN/LDN'den spinal motor nöronlara inen inhibisyonun kalkması sonucu olur (Yani PPN'de dejenerasyon olduğu zaman). Bu durumda hastalarda uykuda rüyanın içeriğine uygun olarak ekstremite hareketleri ve hatta yataktan düşme görülür.

3.HASTALAR VE YÖNTEM

3.1 Hastaların tanımlanması:

Bu prospektif çalışma için Üniversitemizin etik kurul biriminden 27.11.2014 tarihinde etik kurul onayı alındı. Çalışma için İPH tanısı olup, hem YSD'si hem de klinik muhtemel RDB'si olan hastaların alınması planlandı. Hasta sayısı power analizinden sonra belirlendi. Bu analize göre YSD+muhtemel RUDB olan hastalar primer sonlanım noktası olan ,donma sıklığı ile RUDB şiddeti arasındaki korelasyonun %95 güvenilirlik (veya %5 önem düzeyi) ve %80 test gücü ile en az %50 olması için (%50 korelasyon için) minimum 30 hasta alınması planlandı.

Ocak 2015 ve Kasım 2016 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğine başvuran İPH tanısı almış , kooperasyonu olan, inmobil olmayan, YSD'si ve klinik muhtemel RDB olan 33 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta ve yakınları çalışma hakkında ayrıntılı bilgilendirilip imzalı onamları alındı. Hastaların ayrıntılı anamnez, özgeçmiş özellikleri sorgulandı. Nörolojik muayeneleri yapıldı. PH tanısı Birleşik Krallık PH Derneği Beyin Bankası tanı kriterlerine göre koyuldu. (TABLO2.3) Hastaların evrelemesi on döneminde Hoehn and Yahr evreleme skalasına göre yapıldı. (Tablo 2.4) Motor belirtilerin şiddeti on döneminde UPDRS III'e göre yapıldı.(EK 1) Hastaların YSD sıklığı/şiddeti ölçmek için UPDRS II bölüm 14 testi kullanıldı.(Tablo 2.6) Bu testte hastalara ON ve OFF dönemleri ayrı ayrı olmak üzere soruldu ve kaydedildi. Hastalara ON dönemi olarak ilaçlarını aldıktan sonra tam olarak açıldıkları ve hafif istemsiz hareketlerinin ortaya çıktığı zaman olarak tarif edildi. OFF dönemi ise ilaçların etkisinin kaybolduğu,hareketin belirgin yavaşladığı veya titremenin arttığı dönem olarak tarif edildi. ON döneminde UPDRSIII ve HYE'yi değerlendirmek için hastalara ilave levodopa verdik ve optimal ON sağladık. Yine donmayı da optimal ON zamanında değerlendirdik. Ayrıca hastaların donmasını OFF ta muayene etmek için yatan hasta ise dopaminerjik ilaçların sabah dozunu vermeden önce veya bir sonraki levodopa dozunu geciktirip motor belirtilerin belirginleşmesini takip ettik. Klinik muhtemel RUDB'nin şiddeti RUDB değerlendirme anketine (RDBSQ) göre belirlendi.(Tablo 2.8) Bu ankette 10 madde olup toplam 13 puan üzerinden değerlendirme yapılabilmektedir. Anketin cutt off değeri 5 puan olarak değerlendirildiğinde uyku

bozukluğu olanlarda testin sensitivitesi %96,spesifitesi %56 saptanmıştır(117). Başka bir çalışmada cutt off değeri 6 puan olarak değerlendirildiğinde daha yüksek sensitivite (%84) ve spesifite (%96) saptanmıştır(110).

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. İdiopatik parkinson hastalığı için RUDB tanı kriterlerinin olması
2. Yürürken donma ve REM uyku davranış bozukluğunun olması
3. 18 yaşından büyük olma
4. Öykü ve muayeneye olma
5. Immobil olmama

Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1.Major depresyon ve demans varlığı

2.REM uyku davranış bozukluğunun klinik özellikleri ile ilgili öyküde yetersizlik olması

3.Onay vermeyen hastalar

4.Immobil hastalar

5.REM uyku davranış bozukluğuna yol açabilecek diğer hastalıkların varlığı.

Hastalarda depresyonu dışlamak için Beck Depresyon Envanteri(EK2), demans varlığını dışlamak için öykü ve destekleyici olarak minimental durum muayene skalası (EK3) yapıldı. Öyküden kognitif bozukluğun günlük yaşam aktivitelerini bozup bozmadığı öğrenilmeye çalışıldı. Ayrıca hastaların yürütücü fonksiyonlarını test etmek için saat çizme, kategori ve leksikal akıcılık, go-no-go testi, Luria nın ardışık el hareketleri dizisi, Luria nın ardışık desen çizme testi, benzerlikler, atasözü yorumlama, problem çözme testleri yapıldı.

3.2Akıcılık testleri:

Yürütücü işlev fonksiyonlarından mental esneklik ve dikkati sürdürebilme yeteneğini ölçen testlerdir. Akıcılık testleri kategori akıcılığı ve leksikal akıcılığı testleri olarak iki gruba ayrılır. Bu testlerin amacı öngörülen zaman içinde(1 dk) verilen harfle başlayan ya da istenilen kategoride yer alan kelimelerin zihinsel geri çağrılmasını değerlendirmektir(123). Testte 1 dakikanın homojen (4 çeyreğinin) kullanılamaması, aynı kelimeyi tekrar söylemesi hastanın dikkati sürdürmede güçlüğü olduğunu gösterebilir(124).

Kategori akıcılığı testi için hastalardan 60 saniye içinde mümkün olduğunca çok "hayvan", "meyve" ya da "nesne" ismi sayması istenir(125). Bu çalışmada biz hastalardan 60 saniye içinde markette/bakkalda/pazarda satın alınabilen nesneleri saymalarını istedik. Tekrarlanan kelimeleri puanlamaya almadık. Leksikal akıcılık testinde, hastaların bir dakika içerisinde sayabildikleri kadar spesifik bir harften kelime sayması istenir.Normalde leksikal akıcılığı testi için FAS harfleri kullanılmaktadır. Fakat bu testin yapılabilmesi toplumların kendi dil özellikleri ile yakından ilişkili olduğu için, Türkçe alfabesinde kullanılan harflerin frekanslarını belirmek amacıyla Tumaç (1997) tarafından K, A, S harflerinin harf akıcılık testinde kullanılabileceği bulunmuştur(124).

Çalışmada biz bu kelimelerden insan, şehir adı, ülke adı gibi özel isimler, sayılar, tekrarlanan kelimeleri ve aynı kökten türeyen kelimeleri puanlamaya almadık.

3.3 İstatistik

Veriler değerlendirilmek üzere SPSS (IBM, SPSS Statistics version 22) programına yüklendi. Hastaların demografik özellikleri, hastalıklarının özellikleri, yürütücü işlev fonksiyonları ve minimental test skorları; sayı-yüzde olarak ve ortalama± standart sapma olarak sunuldu. Değişiklikler arasındaki ilişki sperman rho korelasyon testi ile değerlendirildi. Çalışmada esas olarak hastaların on ve off dönemlerindeki YSD(UPDRS II/14) skorlarının RDBSQ skorları ile korelasyonu test edildi. İlave olarak YSD skorları Hoehn Yahr skorları ve akıcılık test skorları ile karşılaştırıldı.

4.BULGULAR

Çalışmaya İPH tanısı almış ve YSD ve RUDB saptanmış olan toplam 33 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması;62,09±8,36 yıl idi. Tüm hastaların %45,5'i kadın %54,5'i erkekti. Hastaların %97'si sağ el tercihli,% 3'ü sol el tercihliydi. Hastaların % 93,6'sı tremor nondominant ,%6,1'i tremor dominant PH idi. UPDRSIII on dönemi ortalama puanı 10,5±6,2 ,HYE on dönemi ortalama puanı 1,84±0,76 idi. YSD başlangıcı ortalama 3,40±4,4 yıl idi. YSD on dönemi skoru ortalama 0,8±1,03,YSD off dönemi skoru ortalama 2,3±0,73 idi. Hastaların %90,9' unda RUDB halen mevcut iken %9,1'inde anket sırasında RUDB öyküsü yoktu. Ortalama RUDB süresi 3,7±3,75 yıl idi. Tüm hastaların RDBSQ anketi ortalama puanı 7,1±2,06 idi. 14 hastanın(%42,4) kuyu suyu içme öyküsü vardı. 19 hasta (%57,6) hayatları boyunca hiç kuyu suyu içmemişti. Tablo 4.1'de hastaların klinik özellikleri verilmiştir.

Tablo 4.1 Hastaların klinik özellikleri

Özellik	
Yaş /yıl (ort±sd)	62.09±8.36
Kadın/erkek n (%)	15/18 (45.5/54.5)
Sağ el tercihi n (%)	32/1 (97/3)
UPDRS on/puan (ort±sd)	10,5±6,2
HYR on/puan (ort±sd)	1,84±0,76
YSDbaşlangıcı/yıl(ort±sd)	3,40±4,4
YSD on/puan (ort±sd)	0,8±1,03
YSD off/puan (ort±sd)	2,3±0,73
RUDB süresi/yıl (ort±sd)	3,7±3,75
Minimental test (ort±sd)	28,1±2,2

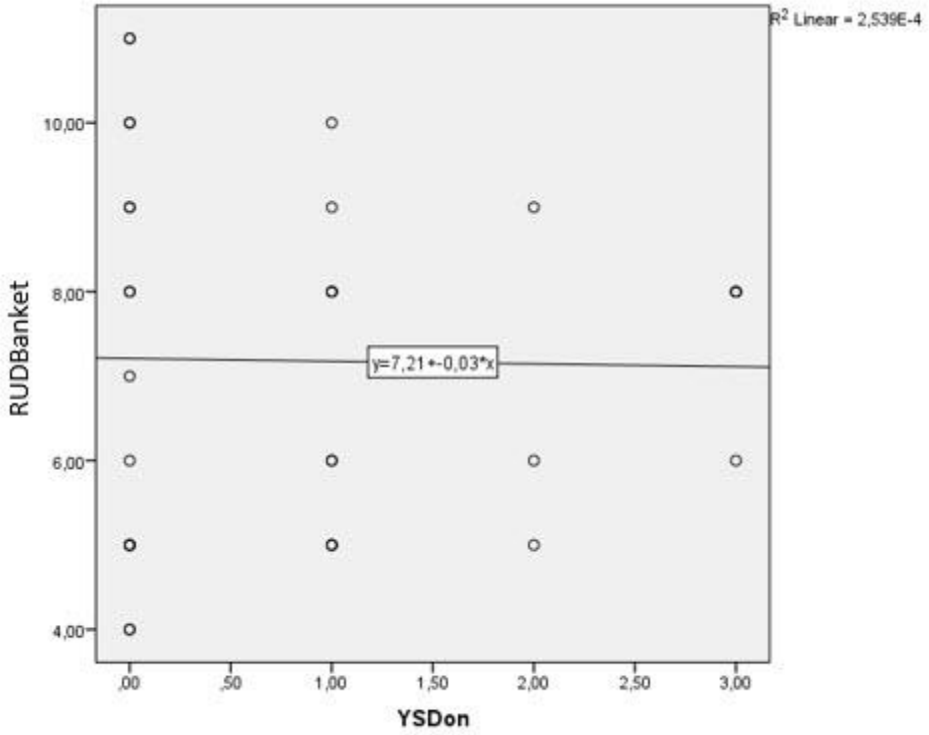
UPDRS:Birleşik parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği; HYR:Hoehn Yahr evrelemesi; YSD:Yürüyüş sırasında donma; RUDB:Rem uyku davranış bozukluğu

Çalışmamızda hastaların yürütücü işlevlerden go-no-go testi ortalama %81,8'i normal, lurianın el hareketleri testi %90,9 normal, lurianın şekil çizimi %60,6 normal, atasözü yorumlama %90,9 normal, benzerlik testi %90,9 normal, problem çözme becerisi %100 normal saptandı. Hastaların saat çizme testi ortalama 3,2±1,1 puan ,kategori akıcılığı 17,2±6,7 puan, leksikal akıcılığı 8,8±5,3 puan saptandı. Minimental test ortalama 28,1±2,2 saptandı. Hastaların yürütücü işlevler ve minimental test ile ilgili ayrıntılı sonuçları tablo 4.2'te gösterilmiştir.

Tablo 4.2 Yürütücü işlevler

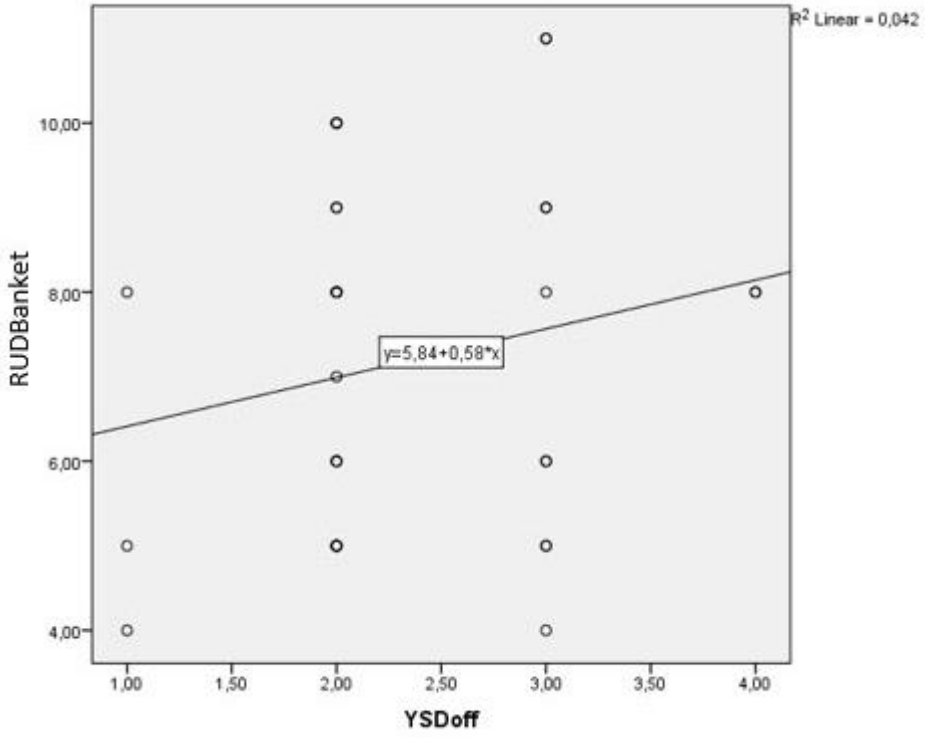
Test	
Go-no-go Normal/bozuk N (%)	27/6 (81.8/18.2)
Luria el hareketleri Normal/bozuk N (%)	30/3 (90.9/9.1)
Luria şekil çizimi Normal/bozuk N (%)	20/13 (60.6/39.4)
Atasözü yorumlama Normal/bozuk N (%)	30/3 (90.9/9.1)
Benzerlik Normal/bozuk N (%)	30/3 (90.9/9.1)
Problem çözme Normal/bozuk N (%)	33/0 (100/0)
Saat çizme (ort±sd)	3.2±1.1
Kategori akıcılığı (ort±sd)	17.2±6.7
Leksikal akıcılık (ort±sd)	8.8±5.3

Hastaların YSD on dönemi skorları ile RDBSQ skorları karşılaştırıldığında değerler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. **(Şekil 4.1)**



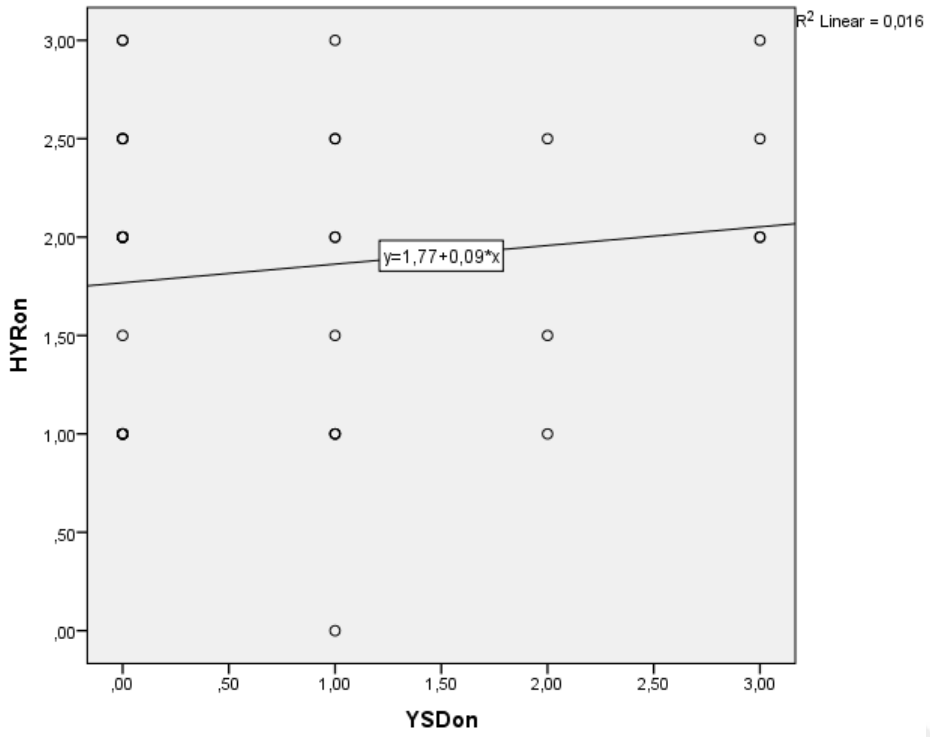
Şekil 4.1 YSD on dönemi skorları ile RDBSQ skorlarının korelasyonu (r: 0.012; p:0.947)

Hastaların YSD off dönemi skorları ile RDBSQ skorları karşılaştırıldığında değerler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. **(Şekil 4.2)**



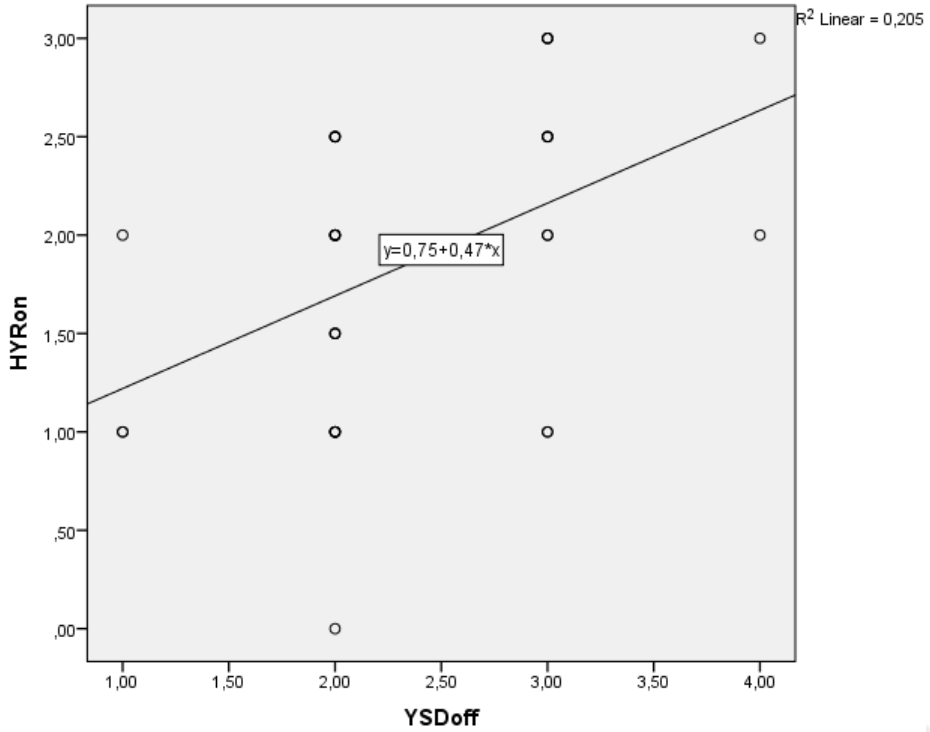
Şekil 4.2 YSD off dönemi skorları ile RDBSQ skorlarının korelasyonu (r:0.190 ;p:0.290)

Hastaların YSD on dönemi skorları ile HYRon skorları karşılaştırıldığında değerler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. **(Şekil 4.3)**



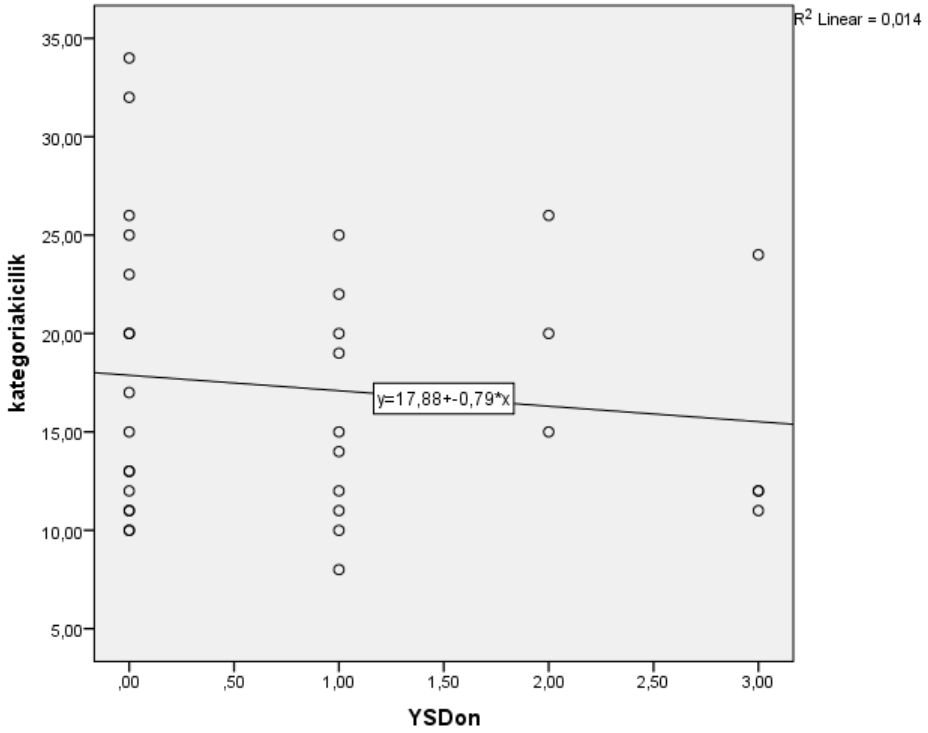
Şekil 4.3 YSD on dönemi skorları ile HYRon skorlarının korelasyonu (r: 0.073; p:0.687)

Hastaların YSD off dönemi skorları ile HYRon skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. **(Şekil 4.4)**



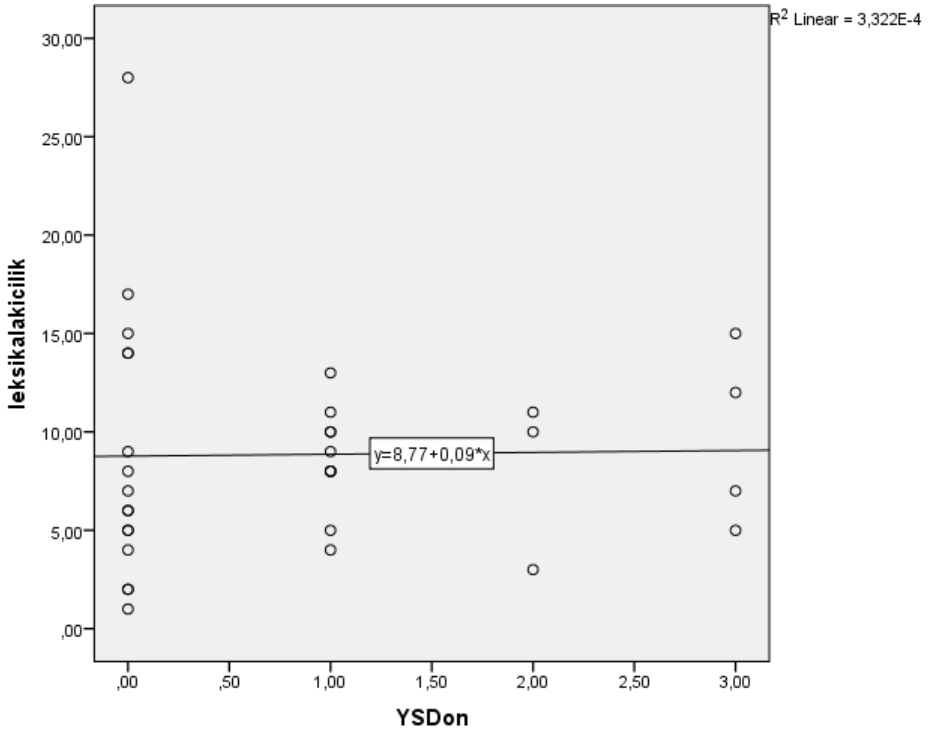
Şekil 4.4 YSD off dönemi skorları ile HYRon skorlarının korelasyonu (r:0.470; p:0.006)

Hastaların YSD on dönemi skorları ile kategori akıcılık skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.**(Şekil 4.5)**



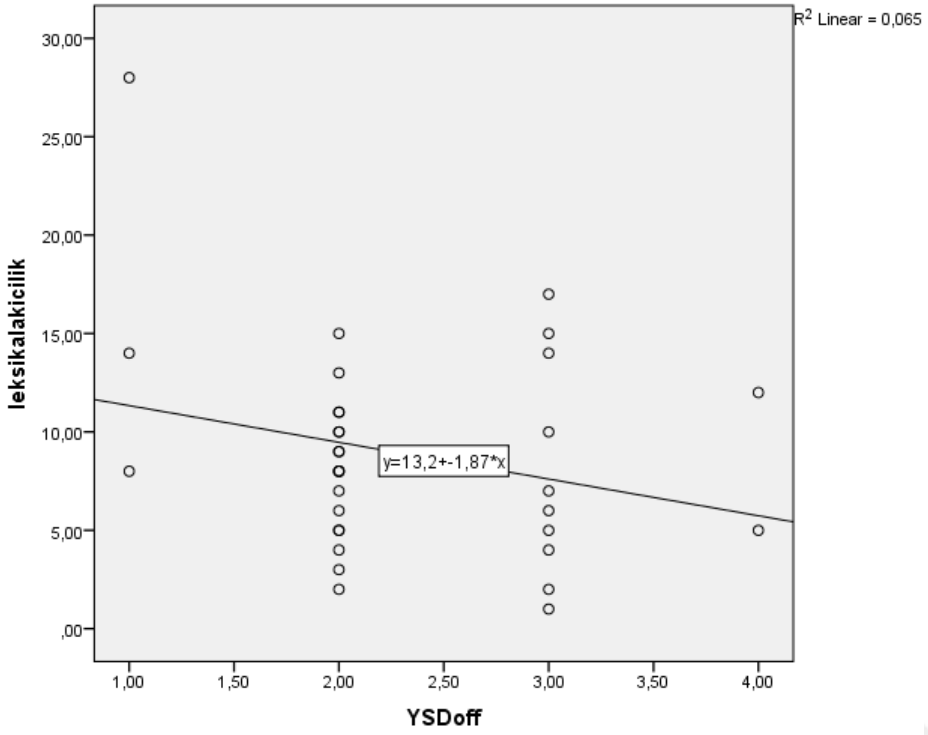
Şekil 4.5 YSD on dönemi skorları ile kategori akıcılık skorlarının korelasyonu (r:0.077; p:0.669)

Hastaların YSD on dönemi skorları ile leksikal akıcılık skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.**(Şekil 4.6)**



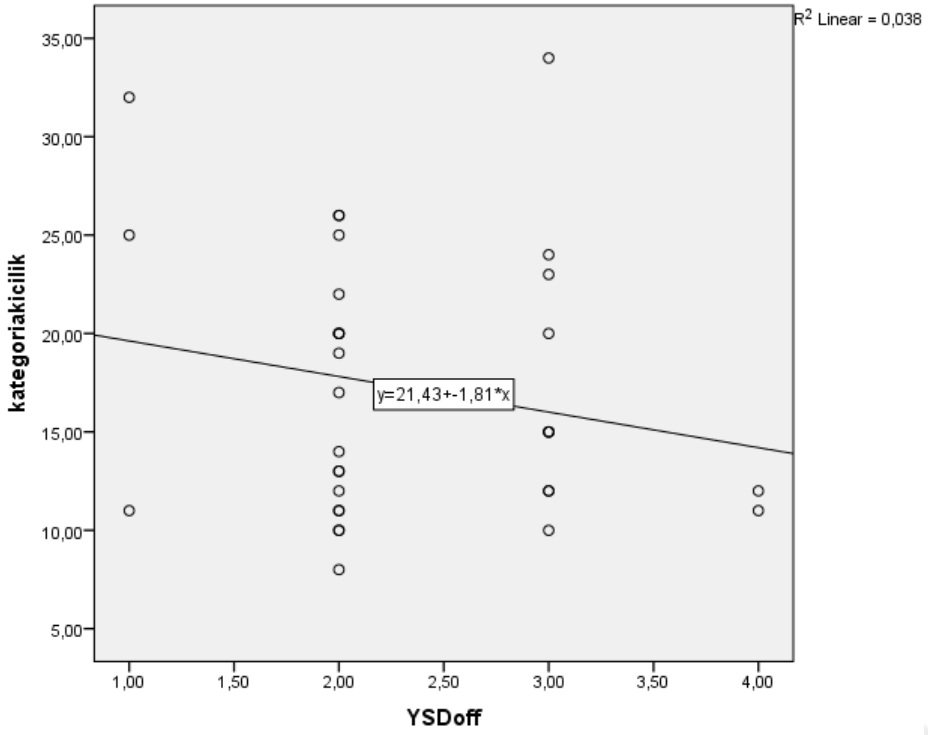
Şekil 4.6 YSD on dönemi skorları ile leksikal akıcılık skorlarının korelasyonu (r:0.124; p:0.492)

Hastaların YSD off dönemi skorları ile leksikal akıcılık skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.**(Şekil 4.7)**



Şekil 4.7 YSD off dönemi skorları ile leksikal akıcılık skorlarının korelasyonu (r:0.177; p:0.323)

Hastaların YSD off dönemi skorları ile kategori akıcılığı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.**(Şekil 4.8)**



Şekil 4.8 YSD off dönemi skorları ile kategori akıcılığı skorlarının korelasyonu (r:0.119; p:0.510)

5.TARTIŞMA

Biz çalışmamızda klinik RUDB ile YSD sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Hem YSD ON hem de YSD OFF, RUDB skorları ile ilişkili değildi. Bu sonuç her iki durumun patofizyolojik mekanizmalarında rol alan yapılardan ortak olanlar yanında ortak olmayanların da çok önemli olduğunu göstermektedir.

Idiopatik parkinson hastalığında YSD'nin ve RUDB'nin oluş mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Her iki durumun patofizyolojisinde de son yıllarda mezensefalik lokomotor alandaki PPN üzerine yoğunlaşılmıştır(9,12,13,14,84,85,119-121). Yürüme sırasında donmalı hastalarla yapılan fonksiyonel görüntüleme ,fizyolojik ve klinikopatolojik çalışmalarda, YSD'nin gelişmesinde PPN'nin de içinde bulunduğu mezensefalik lokomotor alanlar yanında, bazal ganglionlar ve frontal alanların da etkilenebileceği öne sürülmektedir (7). Diğer yandan yürüme sırasındaki donmanın ortaya çıkmasında rol alan risk faktörleri arasında parkinsonizmin şiddetli olması ve hastalık süresinin uzun olması da yer almaktadır(8). Nitekim YSD'nin dopaminerjik tedavisinin optimizasyonu ile düzelmesi (off'taki donmanın tedavi ile düzelmesi) bunu desteklemektedir(8).Yürüme sırasındaki donmanın on döneminde ortaya çıktığı durumlarda kognitif işlev bozukluğunun varlığı düşünülmektedir(126). Diğer yandan RUDB'nun patofizyolojisinde ise beyin sapındaki PPN'ye ilaveten, retiküler magnosellüler nukleus ve perilokus serelousun tutulduğu öne sürülmektedir (2). Ancak PPN pek çok santral sinir sistemi yapısıyla bağlantısı bulunmaktadır(127). Örneğin PPN, hem pontin retiküler formasyon hem de retiküler magnoselüler nükleus(medüller retiküler formasyon) üzerinde uyarıcı etkisi bulunmaktadır(128,129). İlave olarak PPN'nin talamus, bazal ganglionlar, serebellum ve frontal yapılarla bağlantıları bulunmaktadır(86,88,127,130).Dolayısıyla bu yapıların PPN'nin atoni sağlama fonksiyonu üzerinde etkilerinin olabileceği söylenebilir. Böylece, İPH'da, hem YSD hem de RUDB'de PPN gibi mezensefalik lökomotor merkezin bileşenlerini de içeren beyin sapı yapılarının tutulma inancı, bu iki durum arasında bir ilişkinin olabileceği düşüncesinin ortaya atılmasına neden olmaktadır.Ayrıca ON'daki YSD'nin ve RUDB'nin de dopaminerjik tedavilere yeterli cevap vermemesi, bu iki durumun patofizyolojisini sadece nigrositriatal yetmezlikle açıklanamayacağını destekler(19). Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda PPN'ye, talamus,internal globus pallidus ve distal

frontal yapılardan assendan iletimin,serebellum ve spinal korda ise desendan iletiminin olduğu saptanmıştır(86,88). İnsanlarda ise difuzyon traktografi kullanılarak yapılan bir çalışmada insan PPN'sinin serebral korteks, bazal ganglia, serbellum ve spinal kordla bağlantısı olduğu gösterilmiştir(127).Dolayısıyla PPN birçok kortikal ve subkortikal(örn.bazal ganglia) yapılarla bağlantısı bulunmaktadır(9). Hayvanlarla yapılan çalışmalarda PPN'nin hareketin kontrolüyle olan ilişkisi de ortaya koyulmuştur(131-136). İdiopatik Parkinson hastalığında donma esas olarak hastalığın ilk belirtisi olmazken RUDB hastalık gelişiminden yıllar once ortaya çıkmaktadır. Ayrıca RUDB hastalık seyrinde değişiklik göstermektedir(2).Dolayısıyla bu iki durumun şiddetleri arasında anlamlı korelasyon olmayabilir. Bununla birlikte IPH'da bu iki durum arasında ilişki olmadığı söylenemez.Yapılan bir derin beyin stimulasyonu(DBS) çalışmasında PPN'nin düşük frekanslı uyarılmasının YSD'de yeni ve etkili bir tedavi yöntemi olduğu belirtilmiştir(85). Bu etkinin PPN nöronlarının düşük frekanslı uyarımı sonucu bozulmuş olan bazal ganglia beyin sapı yolundaki iletim düzeltilerek, lokomotor ve postural kontrol merkezlerini direkt olarak uyarılmasını sağladığı düşünülmektedir(11). Bu etki de PPN üzerinden adı geçen mekanizmaların uyarılmasının sonucu olabilir. PPN dışında da diğer çekirdek DBS'lerinde yüksek frekans ile ortaya çıkan donma, düşük frekans ayarı ile düzelebilmektedir. Diğer yandan PPN'den asendan retikuler aktive edici sistem yoluyla talamusa giden lifler korteksi uyararak REM uykusu ile ilişkili hızlı kortikal aktivitenin oluşumuna neden olur(90). Böylece REM uykusuna ait EEG desenkronizasyonunu(düşük voltajlı ve hızlı) oluştururlar. Diğer yandan, RUDB'deki atoni kaybının PPN'nin tutulumu ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir.(129) Dolayısıyla PPN'nin hareketi düzenlemenin yanında REM uykusu ile ilişkili kortikal aktivasyonu düzenlediği de düşünülür. Literatürde İPH'da RUBD ile YSD arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır. Birkaç çalışma İPH, YSD ve RUDB nun ilişkisini ortaya koymuştur ve bu iki durumun aynı patofizyolojiye sahip olabileceğini savunmuşlardır(17,18,19).Postume ve arkadaşlarının 36 hastayla yaptığı çalışmada RUDB olan PH'larında RUDB olmayanlara göre YSD ataklarının 3 kat daha fazla olduğu saptanmış ve bu bulgular daha geniş bir çalışmayla desteklenmiştir(17,18). Videnovic ve arkadaşları çalışmalarında RSWA (REM sleep without atonia) ve YSD arasındaki ilişkiye değinmişlerdir(19). Bu çalışmada hastalar RUDB, PH+YSD, PH-YSD, kontrol grubu şeklinde 4 gruba ayrılmıştır. Her hastaya polisomnografi tetkiki yapılmıştır. Çene

EMG'si kullanılarak REM uykusu boyunca tonik ve fazik kas aktivitesine bakılmış ve gruplar arasında sonuçlar karşılaştırılmış. Tonik kas aktivitesi PH+YSD ve RUDB grubunda PH-YSD ve kontrollere göre istatiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak REM uykusu boyunca artan kas aktivitesinin PH+YSD hastalarında komorbid bir özellik olabileceği düşünülmüş(19). Bu da RUDB ile YSD'nin arasında bir ilişki olabileceği ve dolayısıyla patofizyolojisinin benzer olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmaların sonuçları RUDB'nin aynı zamanda YSD için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Her ne kadar bizim çalışmamız bu sonucu desteklemedi ise de bu sonuç çalışmamızın hipotezleri arasında idi. Bizim çalışmamızın metadolojisi bu çalışmalarınkinden farklıdır.

Biz ayrıca YSD on ve off sıklık skorlarını HYE on skorları ile karşılaştırdık ve YSD sıklık off skorları ile HYE on skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptadık. Bu da YSD'nin şiddetinin hastalığın evresi arttıkça artabileceğini göstermektedir. Literatürde YSD'si olanlarda HYE skorlarının olmayanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur(137,138). Böylece bu bulgumuz bu çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir. YSD on sıklık skorlarının HYE on ile korelasyonunu saptamadık. Bu sonuçlarımız, mental ilişkili YSD'den ziyade artmış motor kötüleşmelere eşlik eden YSD'nin hastalık evresi ile daha yakın ilişkili olduğunu gösterebilir. Zaten hastalık evresi arttıkça motor kötüleşmelerin arttığı bilinmektedir.

Biz RUDB şiddetine dopaminerjik tedavinin etkisini çalışmadık. Bununla birlikte literatüre bakıldığında polisomnografi ile yapılan bir çalışmada uykudan önce yüksek doz dopaminerjik ilaç alımının REM uyku süresini kısalttığını göstermektedir(139). Yapılan başka bir polisomnografi çalışmasında ise dopaminerjik tedavinin uykunun mimarisini değiştirmediğini, ancak kişinin motor skorlarını düzelterek uyku kalitesini arttırdığını göstermektedir. Ayrıca bu çalışmada dopaminerjik tedavi ile REM uyku süresinin değişmediği bulunmuştur(140).

YSD PH'da dopaminerjik tedavinin etkin olduğu ''on'' döneminde ve tedavinin etkisinin geçtiği veya dopaminerjik tedaviye zayıf yanıtın olduğu ''off'' döneminde görülebilir, fakat ''off'' evresinde daha yaygın ve ciddi olduğu bildirilmektedir(8). Her ne kadar çalışmamızda YSD'nin dopaminerjik tedaviyle ilişkisini araştırmadık ise de YSD off sıklık skorlarının YSD on skorlarından üç kat daha büyük olduğunu bulduk. Bu

da YSD'nin sıklığının dopaminerjik tedavi ile azalabileceğini gösterebilir. Literatürde YSD'nin dopaminerjik tedaviden kısmen fayda gördüğü bildirilmektedir(141). Böylece skorlarımız literatürü desteklemektedir. Diğer yandan Hem RUDB hem de YSD nin dopaminerjik tedaviden tam olarak yarar görmemesi bu iki durumun dopaminerjik sistem üzerinden giden bir ilişkisi olduğu ,ancak her ikisinin ortaya çıkmasında başka mekanizmaların da yer alabileceğini göstermektedir.

Nitekim literature göre amaçlı hareket için otomatik motor aktivite yanında ,dikkat ve yürütücü fonksiyonlara da ihtiyaç vardır(142,143). YSD ve postural yetmezliğin frontal disfonksiyonla ilişkili olduğu ve YSD ile yürütücü fonksiyonlar arasında güçlü bir ilişkinin olduğu öne sürülmektedir(144,145,146).Son bir fonksiyonel görüntüleme çalışmasında YSD'nin motor ve kognitif yetmezliğin kombine eksikliğinden dolayı oluşabileceği gösterilmiştir(2).Bu çalışmada özellikle frontostriatal-pariyetal network'ün YSD'li hastalarda hasarlandığının gösterilmesi, yürütücü fonksiyonların YSD'deki önemini ortaya koymuştur(2). Polisomnografi ile kanıtlanmış RUDB'si olan PH'larda ılımlı kognitif yetmezlik ve demans gelişme riskinin arttığı bildirilmektedir(147). Bir çalışmada YSD'si olan hastalarda olmayanlara göre sağ hemisferde yürütücü dikkat işlevleriyle ilgili alanlarda(orta frontal ve anguler gyrus) fonksiyonel azalma saptanmıştır(148). Biz de mental esneklik, dikkati sürdürme ve uygunsuz uyaranın inhibisyonunu yansıtan akıcılık testlerini YSD skorları ile karşılaştırdık. YSD ve akıcılık skorları arasında anlamlı korelasyon bulamadık. Bununla beraber biz de YSD ve frontal disfonksiyon arasında bir ilişki olabileceğini düşünmekteyiz. YSD skorlarının daha detaylı frontal yürütücü işlev testleri ile karşılaştırmalarının yapılması gerekmektedir. Bizim çalışmamızda kullandığımız akıcılık testleri aynı zamanda semantik bilgi(bellek)'yi değerlendirdiği için hastalar arasında semantik bilgi açısından heterojenite olabilir. Bu nedenle de akıcılık skorları ve YSD skorları arasında bir korelasyon bulunamamasının nedenlerinden biri de bu olabilir. Diğer yandan hastaların yarısından fazlasında yürütücü işlevler normal olarak değerlendirildi. Bu beklenmeyen bir sonuçtur. Çünkü RUDB, kognitif azalma için bir risk faktörüdür ve YSD hastalığın ilerleyen evrelerinde sık olup ileri evrede de kognitif azalma oranında artma beklenir. Bununla birlikte bu durum bizim metadolojideki farklılıktan kaynaklanabilir. Belki hem RUDB hem de frontal yürütücü işlevleri YSD on ve off alt evreleri ile ayrı ayrı karşılaştırarak , özellikle YSD off'un RUDB ve YSD on'un

frontal yürütücü işlevlerle daha fazla ilişkisi olabileceği ile ilgili destekleyici veriler de elde edilebilirdi. Konuyla ilgili daha büyük katılımlı çalışmalar önermekteyiz.

Çalışmamızdaki hastaların % 93,6'sı nontremor dominant(NTD), %6,1'i tremor dominant(TD) İPH'ya sahipti. Bununla ilgili daha önce yapılan çalışmalarda RUDB olan PH'ların daha çok NTD tip oldukları saptanmıştır(18,17,149). Başka bir çalışmada RUDB'nin sıklığı NTD PH'larda TD'lere göre daha fazla saptanmıştır(%14 e %53)(18). Çalışmamızdaki hastaların çoğunluğu NTD tip idi ve hepsinde RUDB öyküsü olduğu için bu bulgularla uyumlu görünmektedir. Aynı şekilde YSD'nin de, NTD olan İPH'larda daha fazla görüldüğü bildirilmektedir(150).

Çalışmamızın ana kısıtlılığı donma ve RUDB ile ilgili verilerin yalnızca hastaların ifadelerine bağlı olmasıdır. Bu yöntemle yalnızca hastaların ifadelerine göre puanlama yapılmakla birlikte yanlış hatırlama sonuçları etkileyebilir. Daha önceden de önerildiği gibi dopaminerjik tedavilerin etkin dozundan sonra klinisyen tarafından on ve off dönemlerinde hastanın gözlemlenerek puanlama yapılması daha değerli olabilir(16). Ancak bu şekilde bile olsa doğru yanıtlar alınamayabilir, çünkü donması olan hastalar test sırasında donmayı baskılayabilirler(44). Aynı şekilde RUDB tanısını koymada da PSG tetkikini kullanmak daha değerli olabilirdi. Fakat yapılan birçok son çalışmada RUDB klinik tanısını koymada RDBSQ kullanılmıştır(110,151,152,117). Bir çalışmada bu yöntemin yüksek sensitivite (%84) ve spesifiteye (%96) sahip olduğu saptanmıştır(110).Ayrıca diğer bir kısıtlılık hasta sayısının az olması olabilir. Korelasyon çalışmasında hasta sayısı fazla olduğunda daha hassas sonuçlar elde edilebileceği açıktır.

Biz çalışmamızda primer olarak İPH'lı hastalarda RUDB ve YSD arasında klinik olarak doğrudan bir korelasyon olup olmadığını araştırdık. Literaturde daha önceden yapılmış çalışmalar incelendiğinde bu parametreleri karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız bu açıdan ileri çalışmalara yol gösterici olabilir.

6.SONUÇ

Sonuç olarak biz İPH'da RUDB ve YSD şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon bulamadık. Böylece bu iki durumdan birinin klinik şiddet derecesi diğerini anlamlı olarak etkilemeyeceği söylenebilir. Örneğin şiddetli RUDB sergileyen hastalarda YSD sık olmayabilir veya sık YSD'si olan hastalarda RUDB şiddetli olmayabilir. Bununla birlikte daha geniş hacimli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1) Oller WC. How accurately can Parkinson's disease be diagnosed? Neurology 1992; 42(Suppl):6-16.

2) Aygun D, Turkel Y, Onar MK, Sunter T. Clinical REM sleep behavior disorder and motor subtypes in Parkinson's disease: a questionnaire-based study Clin Neurol Neurosurg. 2014;119:54-58.

3) Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, Joseph Jankovic, John C. Mazziotta. Bradley's Neurology in Clinical Practice SIXTH EDITION. 2012;1762-1775.

4) LML De Lau, MMB Breteler Epidemiology of Parkinson's disease.The Lancet Neurology, 2006 Jun;5(6):525-35.

5) Çakmur R. Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi ve Klinik Özellikleri Turkiye Klinikleri J Neur 2003;1(3):160-3

6) ÖZER F.Parkinson Hastalığının Etyolojisi Turkiye Klinikleri J Neur 2003;1(3):183-7.

7) Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. Lancet Neurol 2011;10:734–744.

8) Perez-Lloret S, Negre-Pages L, Damier P, Delval A, Derkinderen P, Destee A, Meissner WG, Schelosky L, Tison F, Rascol O. Prevalence, Determinants, and Effect on Quality of Life of Freezing of Gait in Parkinson Disease. JAMA Neurol. 2014(Baskıda).

9) Brett W. Fling, Rajal G. Cohen, Martina Mancini, John G. Nutt, Damian A. Fair and Fay B. Horak.Asymmetric pedunculopontine network connectivity in parkinsonian patients with freezing of gait. Brain 2013: 136; 2405–2418.

10) Tan DM, McGinley JL, Danoudis ME, Iansek R, Morris ME. Freezing of gait and activity limitations in people with Parkinson's disease. Arch Phys Med Rehabil 2011;92:1159-1165

11) Patrick M. Schwederb, Peter C. Hansenc, Alex L. Greenb,Gerardine Quaghebeura, John Steinc and Tipu Z. Aziz Connectivity of the pedunculopontine nucleus in parkinsonian freezing of gait. NeuroReport 2010, 21:914–916

12) Shine JM, Matar E, Ward PB, et al. Exploring the cortical and sub-cortical functional magnetic resonance imaging changes associated with freezing in Parkinson's disease. Brain 2013;136:1204-1215

13) Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione P, Galati S, Tropepi D, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. Brain 2007;130:1596-607.

14) Snijders AH, Leunissen I, Bakker M, Overeem S, Helmich RC, Bloem BR, et al. Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. Brain 2011;134:59e72.

15) Michal Rolinski, Konrad Szewczyk-Krolikowski, Paul R Tomlinson, Kannan Nithi, Kevin Talbot, Yoav Ben-Shlomo, Michele TM Hu. REM sleep behaviour disorder is associated with worse quality of life and other non-motor features in early Parkinson disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014;85:560–566.

16) Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. Brain 2000 Feb;123 (Pt 2):331-9.

17) Romenets SR, Gagnon JF, Latreille V, Panniset M, Chouinard S, Montplaisir J, Postuma RB Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes of Parkinson's disease. Mov Disord. 2012 Jul;27(8):996-1003.

18) Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Charland K, Montplaisir J REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specificmotor features. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008 Oct;79(10):1117-21.

19) A. Videnovic, MD, C. Marlin, BS L. Alibiglou, PhD P.J. Planetta, PhD D.E. Vaillancourt, Ph Increased REM sleep without atonia in Parkinson disease with freezing of gait.Neurology. 2013;81(12):1030-1035.

20) Ross RAC, Jongen JCF, van der Velde EA. Clinical course of patient with idiopathic Parkinson's disease. Mov Disord 1996; 11(3): 236-46.

21) Fahn S. Parkinsonism. In: Rowland LP, eds Merrit's Textbook of Neurology. 9th ed., Md. Lippincott Williams Wilkins. Baltimore 1995; 713-30.

22) Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. N Engl J Med 2003; 348(14): 1356.

23) Scherzer CR, Eklund AC, Morse LJ. Molecular markers of early Parkinson's disease based on gene expression in blood. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 995.

24) Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D. Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. Eur J Neurol. 1995; 2(1): 44-5.

25) Durmus H, Gokalp MA, Hanagasi H. Prevalence of Parkinson's disease in Baskale, Turkey: a population based study. Neurol Sci. 2015;36(3):411-3.

26) Kruja J, Beghi E, Zerbi D, Dobi D, Kuqo A, Zekja I, Mijo S, Kapisyzi M, Messina P. High prevalence of major neurological disorders in two Albanian communities: results of a door-to-door survey. Neuroepidemiology. 2012;38(3):138-47.

27) Wooten GF, Currien LJ, Bovbjerg VE, Lee JK, Patrie J. Are man at greater risk for Parkinson's disease than woman?. J Neurol Neurosurg Psychiatry,2004; 75:637-639.

28) Kumar A, Calne SM, Schulzer M, Mak E, Wszolek Z, Van Netten C, Tsui JK, Stoessl AJ, Calne DB. 2004.Clustering of Parkinson disease: Shared cause or coincidence? Arch Neurol, 61:1057-1060.

29) Emre M. 2009a Parkinson hastalığının etiyolojisi ve patogenezi. Bölüm 9. Parkinson Hastalığı.Ankara, Güneş Kitabevi, s81-92.

30) Burn DJ, Mark MH, Playford ED. Parkinson's disease in twins studied with 18 F-dopa and positron emission tomography. Neurology 1992; 42: 1894-900.

31) Elibol B. Hareket Bozuklukları. Ankara, Rotatıp 2011;19-209.

32) Suzanne Lesage, Mathieu Anheim, Christel Condroyer, Pierre Pollak, Franck Durif, Céline Dupuits,François Viallet, Ebba Lohmann, Jean-Christophe Corvol, Aurélie Honoré at all. Large-scale screening of the Gaucher's disease-related glucocerebrosidase gene in Europeans with Parkinson's disease. Human MolecularGenetics,2011;20:202-210.

33) Jordi Bove´, Delphine Prou, Ce´line Perier, and Serge Przedborski Toxin-Induced Models of Parkinson's Disease. Departments of Neurology and Pathology, and the Center for Neurobiology and Behavior, Columbia University, New York, 2006;2:484–494.

34) EmreM. Nöroloji Temel Kitabı Birinci baskı, İstanbul, Güneş Tıp Kitabevi 2013;245,815-821.

35) Adler C, Ahlskog JE. Current Clinical Practice. Parkinson's disease and Movement Disorders. Ed.New Jersey 2000.

36) Nicola Simola, Annalisa Pinna,Lucia Frau,Micaela Morelli. Protective Agents in Parkinson's Disease: Caffeine and Adenosine A2A Receptor Antagonists. Handbook of Neurotoxicity. 2014; 2281-2298.

37) Morelli M, Carta AR, Kachroo A, Schwarzschild MA. Pathophysiological roles for purines: adenosine, caffeine and urate. Prog Brain Res. 2010;183:183-208.

38) Stern M, Dulaney E, Gruber S ve ark. Risk factors for Parkinsons disease: acase control study of young and old onset patients. Ann Neurol 1990;28:294-295.

39) Michele GD, Filla A, Volpe G, ve ark. Environmental and genetic risk factors in Parkinson‟s disease: A case control study in Southern Italy. Mov Disord 1996;11(1):17-23.

40) Shahed J ve Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson‟s disease. Parkinsonism Relat Disord 2007;13:67-76.

41) Benito-Leon j, Louis ED, Permejo-Pareja F. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population-based study. J Neurology Neurosurgery Psychiatry 2009;80:423-425.

42) Environmental Factors and Parkinson's: What Have We Learned? By Caroline M. Tanner, M.D. Originally published in the Spring 2011 issue of PDF's Newsletter,News&Review.

43) Braak H, Bohl JR, Müller CM, Rüb U, de Vos RA, Del Tredici K. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure fort he inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. Movement Disord. 2006;21:2042-51.

44) Pollanen MS, Dickson DW, Bergeron C. Pathology and biology of the Lewy Body.J Neuropathol Exp Neurol 1993:52:183-191.

45) Jellinger KA. The pathology of parkinsonism. In: Marsden CD, Fahn S, eds. Movement disorders 2: Neurology. London, Butterworths 1987; 124–65.

46) Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2010;16:79-84.

47) Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:368–76.

48) Poewe WH, Wenning GK. Natural history of Parkinson's disease. Ann Neurol 1998;44(Suppl1):1-9.

49) Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2003;24(2):197-211.

50) Albın, R.L,Young A.B. and Penney, J.B. 1989a.The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends Neurosci.12,366-75.

51) Wilson, C.J.2004.Bazal Ganglia. In: SHEPHERD. G. M. (ed.) The synaptic organization of the brain.5th ed. New York:Oxford University Press.

52) Marsden CD. Function of the basal ganglia as revealed by cognitive and motor disorder in Parkinson's disease. Can J Neurol Sci 1984,11:129-135.

53) Taner D. Fonksiyonel nöroanatomi ODTÜ geliştirme vakfı yayıncılık ve iletişim AŞ, METU press, Ankara 1998:170-179.

54) Gatev P., Darbin O., Wichmann T. (2006) Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders. Movement Disorders. 21, 1566-1577.

55) Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. N Eng J Med.1998; 339(15):1044-53.

56) Fahn S, Przedborski S. Parkinsonizm. In. Rowland LP, ed. Merrit's Textbook of Neurology. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2000; 679-93.

57) Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, Quinn N, Sethi KD, Shults C, Wenning GK. 2003. Movement Disorders Society Scientific Issues Committeeet. SIC Task Force Apraisal of Clinical Diagnostic Criteria for Parkinsonian Disorders. Mov Disord, 18:467-486.

58) Kütükçü, Y., Parkinson Hastalığının Ayırıcı Tanısı. Türkiye Klinikleri Nöroloji, 2003. 1:164-172.

59) U. Nath, Y. Ben-Shlomo, R. G. Thomson, H. R. Morris, N. W. Wood, A. J. Lees, D. J. Burn. The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele–Richardson–Olszewski syndrome) in the UK. *Brain*, 2001;124:1438-1449.

60) David R. Williams, MD, MBBS, PhD, FRACP; Irene Litvan, MD, FAAN Parkinsonian Syndromes. Continuum (Minneap Minn) 2013;19(5):1189–1212

61) Samii, A., J.G. Nutt, and B.R. Ransom, Parkinson's disease. Lancet, 2004. 363(9423): p. 1783-93.

62) Nikolaus R. McFarland, MD, PhD. Diagnostic Approach to Atypical Parkinsonian Syndromes. Continuum (Minneap Minn). 2016 Aug; 22(4 Movement Disorders): 1117–1142

63) Dewey RB. Clinical features of Parkinson's disease. In: Adler CH, Ahlskog JE, eds. Parkinson's Disease and Movement Disorders: Diagnosis and treatment Guidelines for the precticing Physician. Totowa, NJ: Human a Press 2000; 71-84.

64) Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. Ann Neurol 2006; 59: 591.

65) Tolosa E, Katzenschlager R. 2007. Pharmacological management of Parkinson's disease.İn:Jankovic J, Tolosa E, editors. Parkinson's Disease and Movement Disorders.Philedelphia:Lippincott Williams and Wilkıns.p.110-45.

66) Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. 1996. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder.Neurol, 46:388-393.

67) Hoehn, M.M., Yahr, M.D. (1967) Parkinsonism: onset,progression and mortality.Neurology. 17, 427-442.

68) Taner CM, Hubble JP, Chan P. Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. Mov Disord 1997:137-152.

69) Ross GW, Petrovitch H, Abbott, RD. Parkinsonian signs and substantia nigra neuron density in decendents elders without PD. Ann Neurol 2004; 56: 532-9.

70) Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, Perl DP.2000. The evolution of diagnosis in early Parkinson disease.Arch Neurol, 57:369-372.

71) Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999 Nov;67(5):646-50

72) Ronald B. Postuma, MD, MSc, Daniela Berg, MD, Matthew Stern, MD, Werner Poewe, MD, Warren Olanow, MD, FRCPC, Wolfgang Oertel, MD, Jose Obeso, MD, PhD, Kenneth Marek, MD, Irene Litvan, MD,Anthony E. Lang, OC, MD, FRCPC, Glenda Halliday, PhD, Christopher G. Goetz, MD, Thomas Gasser, MD, Bruno Dubois, MD, PhD, Piu Chan, MD, PhD, Bastiaan R. Bloem, MD. MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. Movement Disorders, 2015;30:1591-1601.

73) Rajput AH. Clinical features of tremor in extrapyramidal syndromes. In: Findley LJ, Koller WC, eds. Handbook of tremor Disorders, Marcel Dekker Inc, New York 1995;275-91.

74) Jankovich J. Pathophysiology and Clinical Assesment of parkinsonian Symptoms and Signs. In: Pahta R, Lyons KE, Koller WC, eds. Handbook of Parkinson's Disease, 3rd edition, Marcel Dekker Inc, New York 2003; 71-107.

75) Koller WC, Glatt S, Vetere-Overfield B, Hassanein R. Falls and Parkinson's disease.Clin Neuropharmacol 1989;12:98.

76) Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, Bartels AL, Hausdorff JM, Giladi N. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. Eur J Neurol 2003; 10:391–8.

77) Rahman, S., Griffin, H.J., Quinn, N.P., Jahanshahi, M. (2008) The factors that induce or overcome freezing of gait in Parkinson's disease. Behavioural Neurology. 19, 127-136.

78) Rubinstein TC, Giladi N, Hasudorff JM. The power of cuing to circumvent dopamine deficits: a review of physical therapy treatment of gait disturbances in Parkinson's diseases. Mov Disord 2002; 17:1148-60.

79) Nieuwboer A, Vercruysse S, Feys P ve ark. Upper limb movement interruptions are correlated with freezing of gait in Parkinson's diseases. Eur J Neurosci. 2009;29:1422-30

80) Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM. (2008). Bilateral coordination of walking and freezing of gait in Parkinson's disease. European Journal of Neuroscience. April;27(8):1999 2006.

81) Giladi N,McDermott MP, Fahn S,et al. Freezing of gait in PD:prospective assessment in the DATATOP cohort.Neurology 2001;56:1712-21.

82) Jahn K, Deutschla¨ nder A, Stephan T, Kalla R, Wiesmann M, Strupp M, et al. Imaging human supraspinal locomotor centers in brainstem and cerebellum. Neuroimage 2008; 39: 786–92.

83) Sinnamon HM, Jassen AK, Vita LA. Brainstem regions with neuronal activity patterns correlated with priming of locomotor stepping in the anesthetized rat. Neuroscience 2000; 99: 77 91.

84) Schweder PM, Hansen PC, Green AL, Quaghebeur G, Stein J, Aziz TZ. Connectivity of the pedunculopontine nucleus in parkinsonian freezing of gait. Neuroreport 2010;21:914–6.

85) Ferraye MU, Debu B, Pollak P. Deep brain situmulation effect on freezing of gait. Mov.Disord 2008;23 (Suppl 2):S489-S494.

86) Spann BM, Grofova I. Origin of ascending and spinal pathways from the nucleus tegmenti peduculopontinus in the rat. J Comp Neurol 1989; 283: 13–27.

87) Woolf NJ, Butcher LL. Cholinergic systems in the rat brain: III. Projections from the pontomesencephalic tegmentum to the thalamus, tectum, basal ganglia, and basal forebrain. Brain Res Bull 1986; 16: 603–37.

88) Rye DB, Lee HJ, Saper CB, Wainer BH. Medullary and spinal efferents of the pedunculopontine tegmental nucleus and adjacent mesopontine tegmentum in the rat. J Comp Neurol 1988; 269: 315–41.

89) Hallanger AE, Wainer BH. Ascending projections from the pedunculopontine tegmental nucleus and the adjacent mesopontine tegmentum in the rat. J Comp Neurol 1988; 274: 483 515.

90) Mesulam MM, Geula C, Bothwell MA, Hersh LB. Human reticular formation: cholinergic neurons of the pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei and some cytochemical comparisons to forebrain cholinergic neurons. J Comp Neurol 1989;283: 611 633.

91) Mesulam MM, Mufson EJ, Levey AI, Wainer BH. Atlas of cholinergic neurons in the forebrain and upper brainstem of the macaque based on monoclonal choline acetyltransferase immunohistochemistry and acetylcholinesterase histochemistry. Neuroscience 1984;12:669 686.

92) Spann BM, Grofova I. Cholinergic and non-cholinergic neurons in the rat pedunculopontine tegmental nucleus. Anat Embryol 1992;186:215–227.

93) Lavoie B, Parent A. Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: cholinergic and glutamatergic projections to the substantia nigra. J Comp Neurol 1994;344:232–241.

94) Childs JA, Gale K. Neurochemical evidence for a nigrotegmental GABAergic projection. Brain Res 1983:258;109–114.

95) Pare´ D, Smith Y, Parent A, Steriade M. Projections of brainstem core cholinergic and non-cholinergic neurons of cat to intralaminar and reticular thalamic nuclei. Neuroscience 1988; 25:69–86.

96) Steriade M, Pare´ D, Parent A, Smith Y. Projections of cholinergic and non-cholinergic neurons of the brainstem core to relay and associational thalamic nuclei in the cat and macaque monkey. Neuroscience 1988;25:47–67.

97) Steriade M. Acetylcholine systems and rhythmic activities during the waking–sleep cycle. Prog Brain Res 2004;145:179–196.

98) Benarroch EE. Pedunculopontine nucleus: functional organization and clinic implications. Neurology 2013;80;1148-1155.

99) Ned Jenkinson, PhD, Dipanker Nandi, DPhil, Kalai Muthusamy, MSurg, Nicola J. Ray, DPhil, Ralph Gregory, FRCP, John F. Stein, FRCP and Tipu Z. Aziz, DMedSci. Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of the Pedunculopontine Nucleus. Movement Disorders Vol. 24, No. 3, 2009, pp. 319–328.

100) Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, Joseph Jankovic, John C. Mazziotta. Bradley's Neurology in Clinical Practice . 2008.

101) Askenas JJM. Sleep disturbances in parkinsonism. J Neural Transm 2003;110:125-150.

102) Stacy M: Sleep disorders in Parkinson's disease: epidemiology and drgs Drugs Aging, 2002;19(10):733-739.

103) Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. Neurology 2002;58:1019-24.

104) Kales A, Ansel RD, Markham CH, Scharf MB, Tan TL. Sleep in patients with Parkinson's disease and normal subjects prior to and following levodopa administration. Clin Pharmacol Ther 1971;12:397-406.

105) Politis M, Wu K, Molloy S. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. Mov Disord 2010; 25: 1646.

106) Gagnon JF, Bedard MA, Fantini ML, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. Neurology. 2002;59:585–9.

107) Chaudhuri KR, Martin PM. Clinical assessment nocturnal disability in Parkinson's Disease. The Parkinson's Disease SleepScale. Neurology 2004;63(Suppl 3):17-20.

108) Gülçin BENBİR Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi 2011;14(2):59-72.

109) Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, et al. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. Sleep 1986;9(2):293–308.

110) Rositsa Poryazova, M.D.1; Michael Oberholzer, M.D.1,2; Christian R. Baumann, M.D.1; Claudio L. Bassetti, M.D.1,2 REM Sleep behavior Disorder in parkinson's Disease:a Questionnaire-based Survey. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2013;9:55-59.

111) Ferreri F, Agbokou C, Gauthier S. (2006). Recognition and management of neuropsychiatric complications in Parkinson's disease. Canadian Medical Association Journal December 5;175(12):1545-52.

112) Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, Silber MH, Tippmann-Peikert M, Boeve BF. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century.Neurology.2010;75(6):494-9.

113) Arnulf I, Merino-Andreu M, Bloch F, Konofal E, Vidailhet M, Cochen V, Derenne JP, Agid Y. REM sleep behaviour disorder and REM sleep without atonia in patients with progressive supranuclear palsy. Sleep,2005;28(3),349-354.

114) Mahowald MW, Schenck CH. REM Sleep Parasomnias; principles and practice of sleep medicine. In: Kryger MH, editor. Philadelphia: Elsevier. 2005;. 897-916.

115) American Academy of Sleep Medicine; International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and coding manual, 2nd edn. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2005;148-152.

116) Raffaele Ferri, M.D.1 ; Sara Marelli, Psy.D., Ph.D.2 ; Filomena I.I. Cosentino, M.D.1 ; Francesco Rundo, M. Eng1 ; Luigi Ferini-Strambi, M.D.2 ; Marco Zucconi, M.D.2. Night-to Night Variability of Automatic Quantitative Parameters of the Chin EMg Amplitude (Atonia Index) in REM Sleep Behavior Disorder. Journal of Clinical Sleep Medicine,2013;9:258-253.

117) Karin Stiasny-Kolster, MD, Geert Mayer, MD, Sylvia Schafer, MD, Jens Carsten Möller, MD, Monika Heinzel-Gutenbrunner, PhD, and Wolfgang H. Oertel, MD. The REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire-A New Diagnostic Instrument. Movement Disorders 2007;22:2386-2393.

118) Lama M. Chahine,MD, Joseph Daley,MD, PhD, Stacy Horn, DO, Amy Colcher, MD, Howard Hurtig, MD, Charles Cantor, MD and Nabila Dahodwala, MD, MSCE. Questionaire based diagnosis of REM sleep behaviour disorder in Parkinson disease. Movement Disorders,Vol.28,No.8,2013.

119) Hilker R. Non-linear progression of PD as determined by serial by serial PET imaging of striatal fluorodopa F 18 activity. Arch Neurol 2005;62: 378–82.

120) Lee MS, Rinne JO, Marsden CD. The pedunculopontine nucleus: its role in the genesis of movement disorders. Yonsei Med J 2000;41:167–84.

121) Hawkes CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? Mov Disord 2008;23:1799–807.

122) Mahowald MW, Schenck CH. Rem sleep without atonia from cats to humans.Arch Ital Biol 2004;142:469-78.

123) GUNGOR, G. (1996). Parkinson hastalığında sozel akıcılık testleri. Uzmanlık Tezi, Ankara Universitesi Tıp Fakultesi Noroloji Anabilim Dalı, Ankara.

124) TUMAC, A. (1997). Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yas ve eğitimin etkisi. İstanbul Universitesi Sosyal Bilimler Enstitusu Psikoloji Bolumu, Yayınlanmamıs Yuksek Lisans Tezi, İstanbul.

125) LEZAK, M.D. (1995). Neuropsychological assessment. New York., Oxford University Press.

126) Marianna Amboni, MD,1,2 Autilia Cozzolino, MD,1 Katia Longo, MD,1 Marina Picillo, MD,1 and Paolo Barone, MD, PhD1. Freezing of Gait and Executive Functions in Patients with Parkinson's Disease Movement Disorders Vol.23,No.3,2008,pp.395–400.

127) Gut NK[1], Winn P[2] The pedunculopontine tegmental nucleus-A functional hypothesis from the comparative literature. Mov Disord. 2016 May;31(5):615-24.

128) Carlos L. Rodriguez, MD; Nattapong Jaimchariyatam, MD, FCCP; and Kumar Budur, MD Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder A Review of the Literature and Update on Current Concepts CHEST 2017; 152(3):650-662

129) Takakusaki K, Chiba R, Nozu T, Okumura T. Brainstem control of locomotion and muscle tone with special reference to the role of the mesopontine tegmentum and medullary reticulospinal systems. J Neural Transm (Vienna) 2016;123:695–729.

130) Aravamuthan BR, Stein JF, Aziz TZ. The anatomy and localization of the pedunculopontine nucleus determined using probabilistic diffusion tractography.Br J Neurosurg 2008;22(Suppl1):S25-S32.

131) Garcia-Rill E, Houser CR, Skinner RD, Smith W, Woodward DJ. Locomotion-inducing sites in the vicinity of the pedunculopontine nucleus. Brain Res Bull 1987; 18: 731–8.

132) Jenkinson N, Nandi D, Muthusamy K, Ray NJ, Gregory R, Stein JF, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of the pedunculopontine nucleus. Mov Disord 2009; 24:319–28.

133) Munro-Davies LE, Winter J, Aziz TZ, Stein JF. The role of the pedunculopontine region in basal-ganglia mechanisms of akinesia. Exp Brain Res 1999; 129: 511–17.

134) Nandi D, Aziz TZ, Giladi N, Winter J, Stein JF. Reversal of akinesia in experimental parkinsonism by GABA antagonist microinjections in the pedunculopontine nucleus. Brain 2002; 125: 2418–30.

135) Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. Brain 2000; 123 (Pt 9): 1767–83.

136) Takakusaki K, Habaguchi T, Ohtinata-Sugimoto J, Saitoh K, Sakamoto T. Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: a new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. Neuroscience 2003;119:293–308.

137) N. Giladi, MD, D. McMahon, MS, S. Przedborski, MD, E. Flaster, MS, S. Guillory, BA, V. Kostic, MD, PhD and S. Fahn, MD. Motor blocks in Parkinson's disease. Neurology February 1992;42: 333-339.

138) M. Amboni a, k, F. Stocchi b, G. Abbruzzese c, L. Morgante d, M. Onofrj e, S. Ruggieri f,M. Tinazzi g, M. Zappia h, M. Attar i, D. Colombo i, L. Simoni j, 1, A. Ori j, P. Barone k, A. Antonini l, on behalf of DEEP Study Group. Prevalence and associated features of self reported freezing of gait in Parkinson disease: The DEEP FOG study Parkinsonism and Related Disorders. 2015; 21:644-649.

139) Chahine LM[1], Daley J, Horn S, Duda JE, Colcher A, Hurtig H, Cantor C, Dahodwala N. Association between dopaminergic medications and nocturnal sleep in early-stage Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2013 Oct;19(10):859-63.

140) Ferreira T[1], Prabhakar S[1], Kharbanda PS[1]. Sleep disturbances in drug naıve Parkinson's disease (PD) patients and effect of levodopa on sleep. Ann Indian Acad Neurol. 2014 Oct;17(4):416-9.

141) Giladi, N. Medical treatment of freezing of gait. Mov. Disord., 2008, 23(11), 1639 1640.

142) Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. Mov Disord 2008; 23: 329–42; quiz 472.

143) Amboni M, Barone P, Iuppariello L, Lista I, Tranfaglia R, Fasano A, et al. Gait patterns in Parkinsonian patients with or without mild cognitive impairment. Mov Disord 2012; 27: 1536–43.

144) Giladi N, Hausdorff JM. The role of mental function in the pathogenesis of freezing of gait in Parkinson's disease. J Neurol Sci 2006; 248: 173–6.

145) Amboni M, Cozzolino A, Longo K, Picillo M, Barone P. Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. Mov Disord 2008; 23: 395–400.

146) Naismith SL, Shine JM, Lewis SJ. The specific contributions of set-shifting to freezing of gait in Parkinson's disease. Mov Disord 2010; 25:1000–4.

147) Linda A. Hershey, MD, David G. Lichter. Freezing of gait in PD has a REM correlate. Twice cursed with a shared pathophysiology? Neurology 2013;81:1026-1027.

148) Tessitore A, Amboni M, Esposito F, Russo A, Picillo M, Marcuccio L, et al. Resting state brain connectivity in patients with Parkinson's disease and freezing of gait. Parkinsonism Relat Disord 2012b; 18: 781–7.

149) Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Charland K, Montplaisir J. Manifestations of Parkinson disease differ in association with REM sleep behavior disorder. Mov Disord 2008;23:1665–1672.

150) Zhang H[1], Yin X, Ouyang Z, Chen J, Zhou S, Zhang C, Pan X, Wang S, Yang J, Feng Y, Yu P, Zhang Q. A prospective study of freezing of gait with early Parkinson disease in Chinese patients. Medicine (Baltimore). 2016 Jun;95(26):e4056.

151) Bjørnarå KA, Dietrichs E, Toft M. Longitudinal assessment of probable rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2015 Aug;22(8):1242-4.

152) Bolitho SJ, Naismith SL, Terpening Z, Grunstein RR, Melehan K, Yee BJ, Coeytaux A, Gilat M, Lewis SJ. Investigating rapid eye movement sleep without atonia in Parkinson's disease using the rapid eye movement sleep behavior disorder screening questionnaire. Mov Disord. 2014 May;29(6):736-42.

8. EKLER

EK 1. BİRLEŞİK PARKİNSON HASTALIĞI DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (UPDRS)

III. MOTOR MUAYENE

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

18. Konuşma
    - 0- Normal
    - 1- Ilımlı ekspresyon, diksiyon ve/veya volüm kaybı.
    - 2- Orta derecede bozulma: Monoton, dizartrik, fakat anlaşılabilir.
    - 3- Belirgin derecede bozulmuştur, anlaşılması güçtür.
    - 4- Anlaşılamaz.
19. Yüz İfadesi
    - 0- Normal
    - 1- Minimal hipomimi, normal olabilir (Pokerci Yüzü)
    - 2- Ilımlı, fakat yüz ifadesinde kesin olarak azalma vardır.
    - 3- Orta derecede hipomimi; dudaklar zaman zaman hafif aralık kalır.
    - 4- Yüz ifadesinin ağır derecede veya tam kaybı ile birlikte maske yüz; dudaklar 0.6cm veya daha fazla aralık kalır.
20. İstirahat Tremoru
    - 0- Yoktur
    - 1- Hafif ve seyrek olarak saptanır.
    - 2- Düşük amplitüdlü ve sürekli ya da orta amplitüdlü, ancak arasıra mevcuttur.
    - 3- Orta.amplitüdlü ve çoğu zaman vardır.
    - 4- Yüksek amplitüdlü ve çoğu zaman vardır.

21. Ellerde Aksiyon veya Postüral Tremor

0- Yoktur

1- Hafiftir, hareketle ortaya çıkar.

2- 2- Orta amplitüdlüdür, hareketle ortaya çıkar.

3- Orta amplitüdlüdür, hareketle olduğu kadar postürün sürdürülmesiyle de ortayaçıkar

4- Yüksek amplitüdlüdür, yemek yemesini engeller '

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

0- Yoktur

1- Hafiftir veya sadece karşı uzvun hareketi sırasında saptanabilir.

2- Hafif - orta derecededir.

3- Belirgindir, hareketin tüm hareket açıklığı kolaylıkla gerçekleştirilir.

4- Ağırdır, hareketin tüm hareket açıklığı güçlükle gerçekleştirilir.

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

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

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

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

4- Hareket çok güç yapılabilir

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

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

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

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

4- Hareket çok güç yapılabilir.

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

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

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

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

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

0- Normal
1- Yavaştır; birden fazla girişim gerekebilir.
2- Sandalyenin kolundan destek alarak yapabilir.
3- Sandalyeye tekrar düşme eğilimi vardır ve birden fazla girişimgerekebilir, ancak yardımsız kalkabilir.
4- Yardımsız kalkamaz.

28. Postür

0- Normal erekt postür.
1- Tam olarak erekt postür yoktur, hafifçe öne eğik postürdedir, yaşlı kişileriçin normal kabul edilebilir.

2- Orta derecede öne eğik postürdedir, kesinlikle anormaldir; bir tarafa doğruhafifçe eğilebilir.
3- Kifozla birlikte ileri derecede öne eğik postürdedir; bir tarafa doğru ortaderecede eğilebilir.
4- Postürde aşırı derecede bozuklukla birlikte belirgin fleksiyon vardir.

29. Yürüme

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

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

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

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

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

EK 2. BECK DEPRESYON ENVANTERİ:

Sayın cevaplayıcı aşağıda gruplar halinde cümleler verilmektedir. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, BUGÜN DÂHİL GEÇEN HAFTA içinde kendinizi nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Eğer bir grupta durumunuzu, duygularınızı tarif eden birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz. Soruları vereceğiniz samimi ve dürüst cevaplar araştırmanın bilimsel niteliği açısından son derece önemlidir. Bilimsel katkı ve yardımlarınız için sonsuz teşekkürler.

1-

0) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
3) O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.

2-

0) Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.
1) Gelecek hakkında karamsarım.
2) Gelecekten beklediğim hiçbir şey yok.
3) Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

3-

0) Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
1) Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
3) Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.

4-

0) Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
1) Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
3) Her şeyden sıkılıyorum.

5-

0) Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

6-

0) Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.
1) Cezalandırılabileceğimi hissediyorum.
2) Cezalandırılmayı bekliyorum.
3) Cezalandırıldığımı hissediyorum.

7-

0) Kendimden memnunum.
1) Kendi kendimden pek memnun değilim.
2) Kendime çok kızıyorum.
3) Kendimden nefret ediyorum.

8-

0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
1) Zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
2) Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
3) Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.

9-

0) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
1) Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
2) Kendimi öldürmek isterdim.
3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.

10-

0) Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.
1) Zaman zaman içinden ağlamak geliyor.
2) Çoğu zaman ağlıyorum.
3) Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

11-

0) Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.
1) Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
2) Şimdi hep sinirliyim.
3) Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.

12-

0) Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.
1) Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
2) Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.
3) Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.

13-

0) Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.
1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
2) Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
3) Artık hiç karar veremiyorum.

14-

0) Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.
1) Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
2) Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
3) Kendimi çok çirkin buluyorum.

15-

0) Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
1) Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
2) Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
3) Hiçbir şey yapamıyorum.

16-

0) Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.
1) Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
2) Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
3) Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.

17-

0) Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
1) Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
2) Yaptığım her şey beni yoruyor.
3) Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.

18-

0) İştahım her zamanki gibi.
1) İştahım her zamanki kadar iyi değil.
2) İştahım çok azaldı.
3) Artık hiç iştahım yok.

19-

0) Son zamanlarda kilo vermedim.
1) İki kilodan fazla kilo verdim.
2) Dört kilodan fazla kilo verdim.
3) Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.

20-

0) Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
1) Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.
2) Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
3) Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.

21-

0) Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.
1) Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
2) Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.
3) Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim.

EK 3. Minimental durum muayene skalası

STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:	Aktif kullanılan el:
Yaş:	Protokol No:	Toplam skor:

ORYANTASYON (Her bölüm için 10 saniye kadar süre tanıyın, sadece tam doğru cevaba puan verin)

A) ZAMAN **Puan**

1) Hangi yıldayız? ..... ( )
2) Hangi mevsimdeyiz?..... ( )
3)Hangi aydayız?..... ( )
4) Bugün ayın kaçı?..... ( )
5) Hangi gündeyiz?..... ( )

B) MEKAN

6) Hangi ülkede yaşıyoruz?..... ( )
7) Hangi şehirdeyiz?..... ( )
8) Evinizin bulunduğu semtin adı nedir?..... ( )
9) Şu an bulunduğunuz bina neresidir?..... ( )
10) Şu an bu binada kaçıncı kattayız?..... ( )

KAYIT HAFIZASI

Size birazdan söyleyeceğim üç kelimeyi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın. (Ayrıca, bunları unutmamasını, çünkü biraz sonra yeniden soracağınızı belirtin, kelimeleri birer saniyelik aralarla yavaş biçimde söyleyin. İlk denemede her doğru için ilgili kutuyu işaretleyin. Cevap için 20 saniye bekleyin. Eğer hasta üçüne de cevap veremediyse öğrenene kadar ya da en fazla 3 kez olmak üzere tekrar edin.)

Mavi..... Şahin..... Lale..... ( )

DİKKAT ve HESAP YAPMA

100'den geriye doğru 7 çıkartarak sayın. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65)..... ( )

HATIRLAMA

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. (Her doğru cevap için puan verin, cevap için 10 saniye süre tanıyın)

Mavi..... Şahin..... Lale..... ( )

LİSAN

A) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nelerdir? (20 saniye süre tanıyın, her doğru isim için 1 puan verin.)

Kol saati ..... Kalem..... ( )

B) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyip benden sonra tekrar edin. " **Eğer ve fakat istemiyorum**". (Cevap için 10 saniye bekleyin. Doğru ve tam cümle için 1 puan verin.)

..... ( )

C) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. **"Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen"** (30 sn süre tanınır, her doğru işlem için 1 puan verilir)

Kağıdı doğru tutuyor..... İkiye katlıyor.....Yere bırakıyor..... ( )

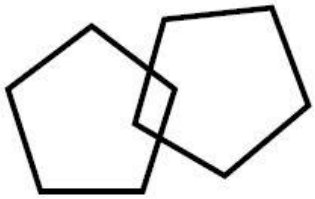
D) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın.

(Doğru işlem için 1 puan verin)..... ( )

E) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümle yazın.

(30 saniye süre tanıyın, anlamlı bir cümle için 1 puan verin.)..... ( )

F) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin.

(1 dakika süre tanıyın, kenar sayısı tam şekil için 1 puan verin). ( )

GÖZLERİNİZİ KAPATIN