



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**SERUM GALECTİN-3 VE GALECTİN-4 DÜZEYLERİNİN
İDİOPATİK PARKİNSON HASTALIĞI İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuğba CENGİZ

ANKARA - 2017



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**SERUM GALECTİN-3 VE GALECTİN-4 DÜZEYLERİNİN
İDİOPATİK PARKINSON HASTALIĞI İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuğba CENGİZ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ömer ANLAR**

ANKARA - 2017

Nöroloji ANABİLİM / BİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

ADAYIN
ADI : Tuğba
SOYADI : Cengiz
ANABİLİM / BİLİM DALI : Nöroloji

Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı/Bilim Dalı uzmanlık öğrencilerinden
Dr. Tuğba CENGİZ'in tez değerlendirme jürisi toplandı, tez jüri üyeleri tarafından değerlendirildi
ve sözlü savunması yapıldı.

Dr. Tuğba CENGİZ'in "Sevim Galectin-3 ve Galectin-4
Düzeylerinin İdiopatik Parkinson Hastalığı ile İlişkisi"
uzmanlık tezi jürimiz tarafından başarılı bulunmuştur.

Saygılarımızla.

TARİH
12/09/2017

JÜRİ ÜYESİ

Adı-Soyadı :
Anabilim Dalı :
Tarih :
İmzası :

YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ AD
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Prof. Dr. Çiğdem DENİZ
Dip. No: 2682 Teskil No: 30213
Özmen Dış. Tez. No: 33108

JÜRİ ÜYESİ

Prof. Dr. Ömer ANILAR
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
ANKARA
Dış. No: 2394 Teskil No: 30213

JÜRİ ÜYESİ

ANKARA TÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
Doc. Dr. H. Erhan KOMÜRCÜ
Nöroloji Uzmanı
Dip. No: 30213 Teskil No: 50396

EKLER: Uzmanlık Tezi Değerlendirme formları

ÖNSÖZ

Mesleki bilgi ve ilkelerini örnek aldığım, yetişmemde emeği geçen ve desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Ömer ANLAR'a,

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği geçen ve mesleki bakış açımın gelişmesinde desteğini gördüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. Orhan DENİZ'e, Doç. Dr. Ferhan KÖMÜRCÜ'ye, Yrd. Doç. Dr. Gönül VURAL'a, Yrd. Doç. Dr. Hesna BEKTAŞ'a ve Uzm. Dr. Onur Serdar GENÇLER'e,

Eğitimime destek veren uzmanlarıma ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve birçok anıyı paylaştığım asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca destek, anlayış, sevgi ve emeklerini benden esirgemeyen ve sahip olduğum tüm değerleri kazandıran anne ve babama,

Uzmanlık eğitim sürem boyunca beni yalnız bırakmayan, her konuda desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, hoşgörü ve anlayışla her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Mustafa CENGİZ'e teşekkür ederim.

Tuğba CENGİZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLOLAR DİZİNİ	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İDİOPATİK PARKİNSON HASTALIĞI.....	3
2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi	3
2.1.2. İnsidansı ve Epidemiyolojisi	5
2.1.3. Etiyopatogenezi ve Nöropatolojisi	6
2.1.3.1. α -sinüklein ve İPH Arasındaki İlişki.....	11
2.1.3.2. Mitokondriyal Disfonksiyon ve Oksidatif Stres.....	13
2.1.3.3. Proteinlerin Yanlış Katlanması ve Birikimi	14
2.1.3.4. İnflamasyon.....	15
2.1.4. Klinik Özellikleri	15
2.1.4.1. Tremor	17
2.1.4.2. Rijidite.....	18
2.1.4.3. Bradikinezi	19
2.1.4.4. Postural İnstabilite.....	19
2.1.4.5. Donma Fenomeni (Motor Bloklar)	20
2.1.4.6. Diğer Motor Bozukluklar	21
2.1.4.7. Non-Motor Semptomlar	22
2.1.5. Tanı Kriterleri	22

2.1.5.1. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)	23
2.1.5.2. İPH Klinik Özelliklerine Bağlı Tanı Koyma Kriterleri.....	25
2.1.6. Tedavi Yöntemleri	27
2.1.6.1. İlaç Tedavisi	27
2.1.6.2. Fizyoterapi ve Rehabilitasyon.....	30
2.1.6.3. Cerrahi Tedavi.....	31
2.1.6.4. Diğer Tedaviler	32
2.2. GALECTİNLER	32
2.2.1. Galectin-3	33
2.2.1.1. Genel Özellikleri	33
2.2.1.2. Hücresel cevap düzenlenmesinde Galectin-3.....	34
2.2.1.3. İmmün ve inflamatuvar yanıtlarda Galectin-3	36
2.2.1.4. Galectin-3'ün diğer patolojik süreçlerdeki rolü	38
2.2.2 Galectin-4	39
2.2.2.1. Genel Özellikleri	39
2.2.2.2. Galectin-4' ün nöronlarda akson büyümesi ve myelinizasyondaki rolü	40
2.2.2.3. Klinik içerikler ve uygulamalar.....	40
2.2.2.4. İnflamatuvar hastalıklar.....	40
2.2.2.5. Nöronal rejenerasyon	40
2.2.2.6. Progresyonda çalışmalar ve karşılanmamış sorular	41
3. MATERYAL VE METOD	43
3.1. HASTA SEÇİMİ	43
3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	43
3.1.2. Çalışma Dışlama Kriterleri:.....	43
3.1.3. Araştırmanın Yürütülmesi	43
3.2. SERUM GALECTIN-3 VE GALECTIN-4 DÜZEYLERİ.....	44
3.2.1. Serum Galectin-3 Düzeyi Tayini	45

3.2.1.1. Örneklerin hazırlanması ve depolanması	45
3.2.1.2. Reaktif maddenin hazırlanması ve depolanması	46
3.2.2. Serum Galectin-4 Düzeyi Tayini	47
3.2.2.1. Örnek hazırlanması ve depolanması:	47
3.2.2.2. Reaktif maddenin hazırlanması ve depolanması	47
3.3. ETİK KURUL	48
3.4. İSTATİSTİKSEL METODLAR	48
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ	65
7. KAYNAKLAR	66
8. EKLER	84
ÖZGEÇMİŞ	94

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

BBT	:	Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
BG	:	Bazal Ganglion
DA	:	Dopamin Agonisti
GABA	:	Gama Amino Bütirik Asit
Gal-3	:	Galectin-3
Gal-4	:	Galectin-4
GDNF	:	Glial Derive Nörotrofik Faktör
GP	:	Globus Pallidus
GPe	:	Globus Pallidus eksternal segmenti
GPi	:	Globus Pallidus internal segmenti
H&Y	:	Hoehn and Yahr
İPH	:	İdipatik Parkinson Hastalığı
KBB	:	Kan Beyin Bariyeri
KOMT	:	Katekol-O-Metil Transferaz
LC	:	Lewy Cisimciği
LCD	:	Lewy Cisimcikli Demans
LD	:	Levodopa
MPTP	:	1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSA	:	Multi Sistem Atrofi

mH&Y	:	modified Hoehn and Yahr
NMDA	:	N-Metil D-Aspartik Asit
OD	:	Otozomal Dominant
OR	:	Otozomal Resesif
PET	:	Positron Emission Tomography
PİYB	:	Postüral İnstabilite Yürüyüş Bozukluğu
SNCA	:	Alfa Sinüklein
SN	:	Substansiya Nigra
SNc	:	Substansiya Nigra pars kompakta
SNr	:	Substansiya Nigra pars retikulata
SOR	:	Serbest Oksijen Radikalleri
STN	:	Subtalamik Nukleus
UPS	:	Ubikitin Proteazom Sistemi
UPDRS	:	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
5-HT	:	5-Hidroksi Triptamin



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Parkinson Hastalığı olan ve Parkinson Hastalığı olmayan beyin substansiya nigrası.....	7
Şekil 2. Parkinson Hastalığında biriken Lewy Cisimcikleri.....	8
Şekil 3. Parkinson Hastalığında biriken Lewy cisimcikleri.....	8
Şekil 4. α -sinüklein formu	12
Şekil 5. Substantia nigra bölgelerinin fotomikrograflarında çeşitli Lewy cisimcikleri	13
Şekil 6. Galectin ailesinin üyeleri ve galectin-glycan kafes oluşumu	35
Şekil 7. Galectin-3 ve galectin-4'ün fonksiyonları.....	41
Şekil 8. Kontrol grubu ve Parkinson hasta grubunun serum Galectin-3 düzeyleri	51
Şekil 9. Kontrol ve Parkinson hasta gruplarının Serum Galectin-4 düzeyleri.....	52
Şekil 10. Serum Galectin-3 ve Hoehn-Yahr sınıflaması arasındaki ilişki	53
Şekil 11. Parkinson hasta grubunun Hoehn-Yahr sınıflaması ile serum Galectin-4 düzeyleri arasında ilişki	54
Şekil 12. Hasta ve kontrol gruplarının Galectin-3 için ROC analiz sonuçları.....	55
Şekil 13. Hasta ve kontrol gruplarının Galectin-4 için ROC analiz sonuçları.....	56
Şekil 14. Serum Galectin-3 düzeyi erken-ileri evre Parkinson ROC analizi.....	57
Şekil 15. Serum Galectin-4 düzeyinin ileri evre Parkinson hastalığını tahmin etmedeki rolü	58

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Parkinsonizm Sınıflaması	4
Tablo 2. Parkinson Hastalığı Klinik Evrelemesi/Hoehn ve Yahr Skalası	16
Tablo 3. Kontrol grubu ve Parkinson hasta grubunun demografik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	50

ÖZET

Giriş: İdiopatik Parkinson Hastalığı (İPH), bazal ganlionlarda substansiya nigra hasarı sonucu dopamin salgılayan hücrelerin kaybı ile olan nörodejeneratif bir hastalıktır. Galektinler multipotent, evrimsel olarak korunmuş, hücre yüzeyel glikokonjugat ile çapraz bağlanan karbohidrat bağlayan proteinlerdir. Bu proteinlerin hastalığın tanısındaki rolü araştırılmıştır.

Materyal metod: İdiopatik parkinson hastalığı tanısı alan hastalar Hoehn Yahr sınıflamasına göre erken (evre 1-2) ve ileri evre (evre 3-5) olarak sınıflandırıldı. Ayrıca parkinson hastalığı olmayan gönüllü vakalar kontrol grubunu oluşturdu. Parkinson ve kontrol grupları ile erken evre ve ileri evre parkinson hasta grupları arasında serum Galectin-3 ve serum Galectin-4 düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Yaş ve cinsiyet eşitlenmiş 30 kontrol ve 60 parkinson hastası mevcuttu. Kontrol grubunda Serum Galectin-3 düzeyi $914,05 \pm 643,61$, hasta grubunda $2691, \pm 1754,43$ ve $P < 0,01$, galectin-4 düzeyleri sırasıyla $197,97 \pm 46,42$ ve $334,26 \pm 37$ ve $P < 0,01$. Erken evre parkinson grubunda 20 hasta ileri evre grupta 40 hasta mevcuttu. Bu gruplar arasında serum galectin-3 düzeyinin ileri evreyi tahmin edebilirliği 1909,81 değerinde sensitivite: %90, AUC: 0,923, $P < 0,01$. Galectin-4 için 293, 5değerinde ileri evre tahmin edebilme özelliği sensitivite: %67,5, spesifite: %99,9, $P < 0,01$ olarak bulundu.

Sonuç: Serum Galectin-3 ve galectin-4 düzeyleri parkinson hastalığının tanısının konmasında ve ileri evre hastalığı tahmin etmede iyi birer belirteç olabilirler.

Anahtar Kelimeler: Nörodejeneratif hastalık, Parkinson hastalığı, Galektinler, Galectin-3, Galectin-4.

ABSTRACT

Aims: Idiopathic Parkinson's Disease (IPH) is a neurodegenerative disease caused by the loss of cells that secrete dopamine in the basal ganglia. Galectins are multipotent, evolutionarily conserved, cell surface glycoconjugated and crosslinked carbohydrate-binding proteins. The roles of these proteins in the diagnosis of the disease have been investigated.

Material and methods: Patients who were diagnosed with idiopathic Parkinson's disease were classified as early (stage 1-2) and advanced stage (stage 3-5) according to the hohenyar classification. In addition, voluntary cases without parkinson disease constituted the control group. Serum Galectin-3 and serum Galectin-4 levels were compared between Parkinson's and control groups and early and advanced stage Parkinson's groups.

Results: There were 30 age and gender-matched control and 60 parkinsonian patients. Serum galectin-3 levels were $914,05 \pm 643,61$ in the control group and $2691 \pm 1754,43$, $P < 0,01$ in the patient group. Serum galectin-4 levels in the patient group were $197,97 \pm 46,42$ and $334,263 \pm 37$ and $P < 0,01$. There were 20 patients in the early stage parkinson group and 40 patients in the advanced stage group. Among these groups, the predictability of the advanced stage of serum galectin-3 level was 1909,81 for sensitivity: 90%, AUC: 0,923, $P < 0,01$. Sensitivity for predicting advanced stage for Galectin-4 was 67.5%, specificity: 99.9%, $P < 0.01$ at the cut-off 293,5 value.

Conclusion: Serum Galectin-3 and galectin-4 levels may good predictors of Parkinson's disease and prediction of advanced disease.

Keywords: Neurodegenerative disease, Parkinson disease, Galectins, Galectin-3, Galectin-4.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İdiopatik Parkinson Hastalığı (İPH), bazal ganlionlarda substansiya nigra hasarı sonucu dopamin salgılayan hücrelerin dejenerasyonu ve kaybı ile ortaya çıkan motor ve non motor semptomlarla karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır (1). Günümüzde hastalığın tanısı değişik bazı klinik özelliklerin olup olmamasına ve klinisyenin gözlemlerine, tecrübelerine ve bireysel becerilerine dayanmaktadır. Kesin olarak tanı koyduracak herhangi bir görüntüleme metodu yoktur. Hastalığın tanısındaki zorlukların bir nedeni tanıya yardımcı olabilecek herhangi bir klinik test veya laboratuvar belirteci bulunmamasıdır (2). Ayrıca semptomlar ortaya çıkmadan çok önce hastalık başlamakta ve bunu önceden tespit etmek henüz mümkün değildir. Hastalığın klasik motor bulgularının yanında motor olmayan semptomlar da hastanın günlük yaşam aktivitelerini etkilemekte ve ciddi bir özürlülük sebebi olmaktadır. Parkinson hastalığında tüm bulguların etyopatogenezini tek bir mekanizma ile açıklamak mümkün değildir. Temel neden substantia nigra (SN) dopaminerjik hücre kaybı olmakla birlikte genetik, hücresel ve metabolik sorunlar tanımlanmıştır (3).

Galektinler multipotent, evrimsel olarak korunmuş, hücre yüzeyel glikokonjugat ile çapraz bağlanan karbohidrat bağlayan proteinlerdir. Bu proteinler hücre aktivasyonu, sitokin salınımı, migrasyon ve apoptoz gibi transmembran sinyal kaskadını tetiklerler (4, 5). Galectin-3'ün birçok hücrede eksprese edildiği bildirilmiştir. Sadece sitozol ve nukleusta değil ayrıca ekstraselüler alanda da eksprese olmaktadır. Santral sinir sistemi, periferik sinir sistemindeki astrositler, makrofajlar/mikroglialar, endotelial hücreler ve Schwann hücrelerinde de tespit edilmişlerdir. Ayrıca Galectin-3 immün sistemin hemen hemen tüm hücrelerinin fizyolojisinde yer almaktadır (6).

Galectin-4 hipokampal ve kortikal nöronlarda eksprese edilip mikrotübüller ve sulfatid yollarıyla aksonal membranın segmentlerine girer (7). Ayrıca nöronal galectin-4 oligodendrosit diferensiasyonu ve myelinizasyonu için soluble düzenleyici adaydır (8). Ancak nörodejeneratif hastalıklarda galectin-4'ün rolü ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı serum galectin-3 ve serum galectin-4 düzeylerinin parkinson hastalığının tanısının konmasında ve hastalığın evresiyle ilişkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Hareket bozuklukları temel olarak kuvvet kaybı veya kaslarda tonus artışı olmadan istemli ve otomatik hareketlerde ortaya çıkan hareket azlığı veya fazlalığı ile giden nörolojik tabloların tamamını tanımlar. Hareket bozukluklarını tabloya hakim olan anormal veya istemsiz hareketin niteliğine göre hipokinetik (hareketin azaldığı) ve hiperkinetik (hareketin arttığı) sendromlar olarak iki büyük gruba ayrılmıştır. Hipokinezinin prototipi parkinsonizmdir (9). Parkinsonizm klinik bir antite olup altı temel özelliğin çeşitli kombinasyonları sonucu oluşur. Bu özellikler istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi-hipokinezi, fleksiyon postürü, postural reflekslerde bozulma ve donma fenomenidir (motor bloklar) (10). Bu belirtilerin varlığına göre klinik olarak kesin, yüksek olasılıklı ve düşük olasılıklı olarak sınıflandırılabilir. Parkinsonizmin en sık formu İdiopatik Parkinson Hastalığı'dır. **Tablo 1**'de Parkinsonizm sınıflaması özetlenmiştir.

2.1. İDİOPATİK PARKİNSON HASTALIĞI

2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi

Parkinson hastalığı ilk kez İngiliz Dr. James Parkinson tarafından 1817 yılında "shaking palsy" (titrek felç) olarak tanımlanmıştır. Adını, hastalığı tarifleyen J. Parkinson'dan almıştır (11). J. Parkinson hastalığı tanımlamak için yaptığı tıbbi çalışmalarla tıp dünyasının dikkatini bu konuya çekmiştir. Ancak hastalarının hemen hepsi genç insanlardan oluşmaktaydı bundan dolayı hastalarda hastalığın tipik belirtileri henüz ortaya çıkmamış veya gözlenmemiştir. 1841 yılında Marshall Hall "paralizi ajitans" terimini kullanmıştır (12). 1937'de bir Fransız hekim olan Jean Marie Charcot rijidite, mikrografi ve duysal değişiklikleri de ekleyerek orijinal hastalığın tanımını yapmış ve hastalığa onu ilk tarif eden kişinin adını vermiştir. Charcot ayrıca hareketlerdeki yavaşlamanın, güçsüzlük veya kas gücü azalmasından ayrılması gerektiğine dikkat çekmiş, kas gücünün korunduğunu ifade ederek titrek felç adının yanıltıcı olduğunu belirtmiştir (13, 14). Bugünkü anlamda felç özelliği taşımayan hastalık iyi tanınması gereken en önemli parkinsonizm tipidir.

Tablo 1. Parkinsonizm Sınıflaması

DEJENERATİF

1) İdiopatik Parkinson Hastalığı (İPH)

2) Parkinson-artı sendromları

i. Parkinsonizm erken ve ön planda

- Mulisistem atrofisi
- Progressif supranükleer felç
- Kortikobazal dejenerasyon
- Lewy cisimcikli demans

ii. Parkinsonizmin eşlik edebildiği diğer dejeneratif hastalıklar

- Spinocerebellar ataksi tip 2,3,17
- Huntington hastalığı
- Fahr hastalığı (Bilateralstriopallidodentakalsinozis)
- Hemiparkinson- hemiatrofi sendromu
- Frontotemporal demans-parkinsonizm
- Dentatorubropallidolusianatrofi
- Pallidaldejenerasyonlar
- Striatal nekrozla giden mitokondrial hast.
- Pentotenat kinaza eşlik eden hast.
- Nöroakantositoz

SEMPTOMATİK

1) Serebrovasküler hastalıklara bağlı (Vaskülerparkinsonizm)

- Küçük damar hastalığına bağlı subkortikalensefalopati (Binswanger Hastalığı)
- Laküner sendrom (multipl lakünler)
- Bazal gangliyonlar ve Beyin sapının infarktları, hemorajileri

2) Basınç artışı ile giden yapısal lezyonlar

- Normal basınçlı hidrosefali
- Yer kaplayıcı lezyonlar (supratentoryal ve beyin sapı tümörleri, arteriovenöz malformasyonlar, subduralhematom)

3) İntoksikasyonlar

- Karbon monoksit, potasyum permanganat/efedrin kötü kullanımı, manganez (maden ve akynak işçileri), civa ve diğer ağır metaller, organik çözücüler, tiner, karbon disülfid, MPTP, siyanid

4) Enfeksiyonlar

- Ensefalitler, prion hastalığı, nörosifiliz, toksoplazmoz

5) İlaça bağlı parkinsonizm

- Nöroleptikler, dopaminboşaltıcı ilaçlar, kalsiyum kanal blokerleri, antiemetikler, valproik asit

6) Metabolik nedenler

- Hipoksi, hipoparatiroidizm, ekstra pontin miyelinozis, kronik karaciğer hastalığı, Wilson hastalığı

7) Kafa travması, dementiapujilistika (boksörlerde)

8) Demiyelinizan hastalıklar

9) Psikojenik Parkinsonizm

İdiopatik Parkinson Hastalığı (İPH) en sık görülen hipokinetik hareket bozukluğudur. Parkinsonizm nedenlerinin %80'nini oluşturur. Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır.

İPH beyinde bulunan "dopamin" adlı nörotransmitterin %60-80'inin kaybedilmesi ile ortaya çıkan, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Yaşla birlikte beyinde dopamin salgılayan hücrelerin azalmasıyla ortaya çıkan hastalık hareket bozukluklarına neden olur. Hastalık, genel olarak ellerde ve ayaklarda titreme, hareketlerin yavaşlaması, vücut kaslarında sertlik oluşması ve yürüme güçlüğü ile karakterize olur. Parkinsonda en erken dopaminerjik kayıp enterik sinir sistemi, alt beyin sapı ve koku yollarında ortaya çıkmaktadır. Daha sonraki zamanlarda dejenerasyon beynin daha üst bölümleri olan substantia nigra ve beyin kabuğuna doğru yayılır (15). Buna göre, koku duyusunun kaybı, uyku bozuklukları ve kabızlık gibi belirtiler; titreme, hareketlerde yavaşlama, kasların sertliği, duruş ve denge bozuklukları gibi motor bozukluklarından yıllar önce ortaya çıkmaktadır (16).

Orta ve ileri yaşın hastalığı olup, ortalama 60 yaş (40-70 yaş) civarında başlar ve yaklaşık 20 yıllık bir süreçte progresif olarak ilerler.

Parkinson genel olarak sporadik bir hastalıktır. Hastaların büyük çoğunluğunda ailevi Parkinson hikayesi bulunmamaktadır ancak genetik bir yatkınlık zemininde de hastalık ortaya çıkabilir. Değişik bazı gen polimorfizmlerin parkinsona yatkınlık oluşturabileceği bildirilmiştir (17). Hastaların yaklaşık %10'unda doğrudan doğruya anne ve/veya babasından hastalıklı bir gen alınır. Genç yaştaki hastaların %50'si resesif gen ile hastalığa sahiptirler.

2.1.2. İnsidansı ve Epidemiyolojisi

İPH genelde 40 ile 75 yaşları arasında başlar ve yaşlandıkça meydana gelme riskinde artış olur. 65 yaşından sonra sıklığı yaklaşık olarak %1-2 olmaktadır. Yapılan bir çalışmada 60 yaşın üzerinde hastalık %2 sıklıkta görülürken 80 yaşın üzerinde bu oran %4'e yükselmektedir. Genelde ileri yaşlarda ortaya çıkmasına rağmen bazen genç yetişkinlerde de ortaya çıkabilir. Tüm hastaların yaklaşık

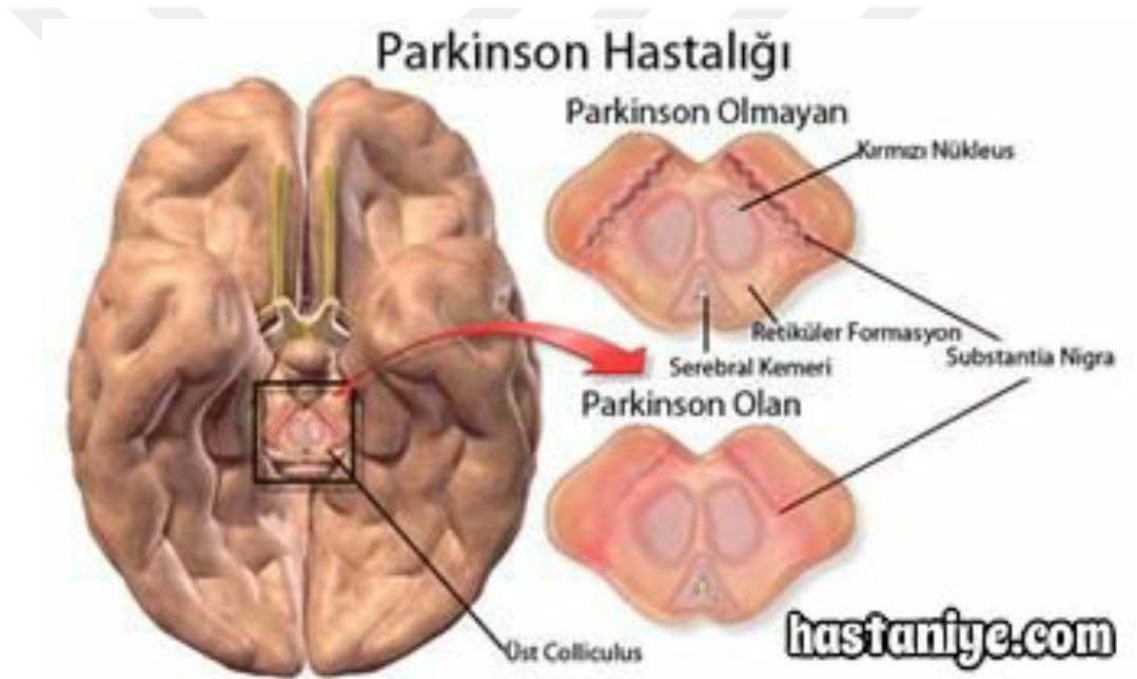
olarak %10'u 40 yaşının altında görülmektedir. Ayrıca hastalık %5-10 oranında 20 ila 40 yaşları arasında bir başlangıca sahiptir. Genelde genç yaşlarda başlayanlarda genetik nedenler öncelikli olarak düşünülmektedir. Erkeklerde kadınlara oranla nispeten biraz daha fazla görülür (18). İPH'ya yaşam boyu yakalanma riski kadınlarda %1,3 iken bu oran erkeklerde %2 olarak bildirilmiştir (19). Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar görülse de, genel olarak yıllık insidansı 4.5-21/100.000 arasında değişmektedir (20, 21). En güvenilir insidans değerlerinin elde edildiği Rochester, Minnesota'da 1935-1990 yıllarında yapılan çalışmalarda, insidansın büyük bir değişiklik göstermeden 18,2-20,5/100.000 arasında olduğu görülmüştür (22).

Eskişehir'de yapılan bir çalışmada Türkiye prevalans değeri 111/100000 olarak bildirilmiştir (23). Avrupa'da 5 ayrı ülkede yapılan çalışmada (EUROPARKINSON Collaborative Study) 65 yaş üzerinde total parkinsonizm prevalansı 2.3/100 ve İPH prevalansı 1.6/100 olarak bulunmuştur (24). Tüm dünyada İPH prevalansı 100.000'de 18 ile 418 arasında değişmektedir. Yıllık insidans oranları 100.000'de 4.9-26 arasında değişir. İPH'da hastalık seyrinin ortalama bir hızı olmasına rağmen kişisel farklılıklar nedeniyle her hastanın ilerleme hızını tahmin etmek mümkün değildir. Genel olarak ilk bulgunun çıkmasından yaklaşık olarak 2 ile 5 yıl sonra diğer bulgular ortaya çıkmaya başlar ve yıllar boyu devam eder. Genelde hastalar hastalığın başlangıç tarihini net olarak bilemezler. Hastaların yaklaşık olarak %80'inde ilk önce titreme şikayeti ortaya çıkar ancak hastaların yaklaşık olarak %15'inde tüm hastalık boyunca hiçbir zaman titreme meydana gelmez. Parkinsona bağlı ölüm riski günümüzde genel nüfusun ölüm riskine yaklaşmış ve beklenen yaşam süresi artmıştır (21).

2.1.3. Etiyopatogenezi ve Nöropatolojisi

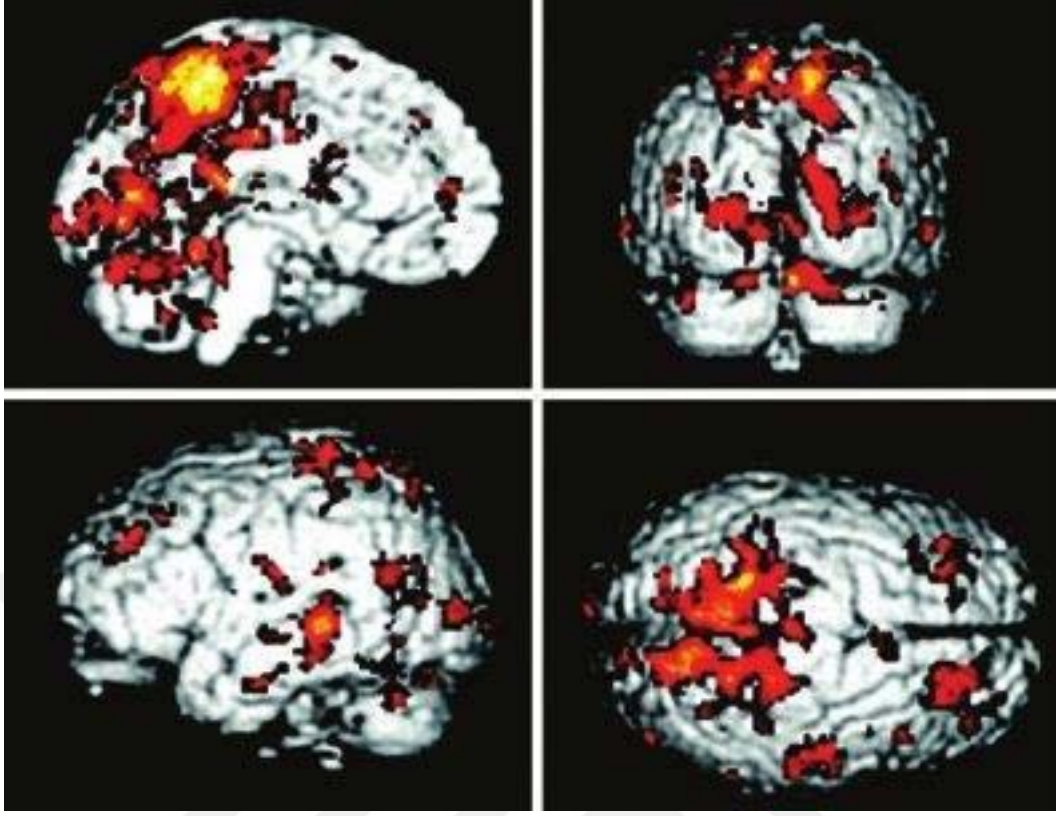
İdiopatik Parkinson Hastalığı, bazal ganglionlarda substansiya nigra hasarı sonucu dopamin salgılayan hücrelerin dejenerasyonu ve kaybı ile ortaya çıkar. Ancak bu hasarın nasıl ortaya çıktığı ve bu hücrelerin neden tükendiği henüz bilinmemektedir. Ayrıca hastalığın neden bazı insanlarda ortaya çıkıp bazılarında ise

ortaya çıkmadığı da netleşmemiştir. Substansiya nigra bünyesinde yaklaşık olarak 800.000 hücre bulunmaktadır ve belirtilerin ortaya çıkması için hücrelerin en az %60-80'inin kaybolması gerekmektedir. Bu da aslında hastalığın, belirtiler ortaya çıkmadan çok önce başladığı anlamına gelir. Hücre kaybının yavaş ilerlemesi, sistem rezervinin fazla olması nedeniyle ancak tüm hücrelerin %60-80'i kaybedildikten sonra belirtiler ortaya çıkar. Yaşamları boyunca hiçbir parkinson belirtisi göstermeden, başka bir sebepten ölen insanların beyinleri histopatolojik ve morfolojik olarak incelendiğinde substansiya nigrada %50 oranında hücre kaybı görülmüştür. Şekil 1'de parkinson hastalığı olan ve hastalığı olmayan beynin substansiya nigrası gösterilmiştir (25).

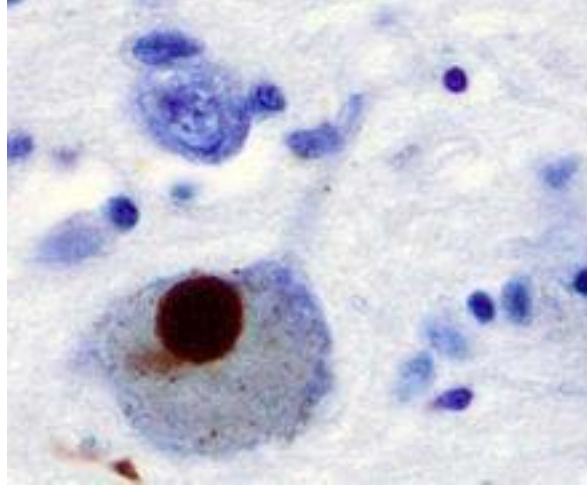


Şekil 1. Parkinson Hastalığı olan ve Parkinson Hastalığı olmayan beynin substansiya nigrası

Parkinsonda hücre kaybının yanısıra substansiya nigrada hücrelerin içinde "Lewy cisimciği" denilen bir çeşit protein yumağı birikir. 1876 yılında Alman patolog Friedrich H. Lewy tarafından bulunmuştur. Lewy cisimcikleri intrastoplazmik yuvarlak ya da uzamış eozonoflik inklüzyonlardır. Parkinson için karakteristiktir ve olmazsa olmaz bir bulgudur (26). Parkinson hastalığında biriken Lewy cisimcikleri Şekil 2 ve 3'te gösterilmiştir (27, 28).



Şekil 2. Parkinson Hastalığında biriken Lewy Cisimcikleri



Şekil 3. Parkinson Hastalığında biriken Lewy cisimcikleri

Parkinsondaki etyolojik teoriler, hem çevresel (örn. MPTP) hem de kalıtsal (mitokondriyal enzim disfonksiyonu) faktörlerle subkortikal Lewy cisimciği oluştuğu yönündedir. Parkinsonda Lewy dağılımı subkortikaldır. Daha yaygın Lewy dağılımı, diffüz Lewy cismi hastalığı veya Alzheimer hastalığının Lewy cismi varyantında

tanımlanmıştır. Lewy dağılımı senil plaklarla birlikte subkortikal, limbik ya da neokortikal olabilir. Neokortikal nörofibriler değişiklikler ya yoktur ya da olguların çok azında görülebilir. Subkortikal nukleuslara yayılım en sık görülen bulgular arasındadır. Lewy, neokortekste baskın olarak temporal lobda ve derin tabakalarda (IV, V+VI) bulunur (29).

Parkinsonun altta yatan nöropatolojisi dopaminerjik nigrositriyal sistemin dışında ayrıca lokus selearis, vagusun dorsal çekirdeği, beyin sapı rafe çekirdekleri, hipotalamus, bulbus olfaktorius, limbik korteks ve neokorteksin büyük kısmı gibi motor kontrolden bağımsız beyin kısımları da tutulmaktadır (30).

İPH'nın nöropatolojisindeki etkenlerin bir kısmı şunlardır; vasküler hastalıklar, geçirilmiş beyin enfeksiyonları, bazı ilaçlar, arteroskleroz, ailevi nedenler, travma, zehirlenmeler, toksinler (örn: MPTP), tümörler ve kandaki kırmızı hücrelerin aşırı yükselmesine bağlı sinaps kaybı, nöron kaybı ve diğer nörotransmitterlerin kaybıdır (31-33).

İPH patogeneğinde, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Bu yüzden araştırmalar; yaşlanma, genetik, çevresel faktörler ve virüsler üzerine odaklanmaktadır. Hastalığın yaşlanma süreci içinde, yapısal bir yatkınlık zemininde, bazı çevresel faktörlerin de katkısıyla ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. Parkinson bazı genetik mutasyonlara sahip kişilerde (LRRK2, α -sinüklein, Parkin genleri), diğer kişilere nazaran daha sık görülmektedir. Sporadik olarak gelişen parkinson hariç, özellikle ailesel (kalıtsal) tiplerde tespit edilen Lewy cisimciği proteinlerinin (LRRK2) patogeneğinde etkili olduğu tespit edilmiştir. Parkinson olan bir hastanın, ailenin diğer fertlerinde ya da kuşaklarında parkinson görülme ihtimali yaklaşık olarak %15 civarındadır. Bu bilgiye rağmen geç başlangıçlı tek yumurta ikizi Parkinson hastalarında her iki kardeşte parkinson olma sıklığı çift yumurta ikizlerine göre daha fazla değildir (34, 35).

Parkinsonu yol açan tek gen bozuklularının önemli bir kısmının genetik sebepleri bilinmektedir. SNCA mutasyonları ile oluşan fenotipler veya resesif parkinson genleri (parkin, PINK1, DJ1) parkinsonun karakteristik alt tiplerini temsil eder. LRRK2 mutasyonları neden olabilir ancak basitçe tek bir parkinson alt tipi ile

ilişkilendirilemez dolayısıyla çok değişken klinik ve patolojik özellikler oluşturabilirler. Monojenik parkinsonizm veya neden olarak sunulan diğer birçok gen mutasyonları parkinson benzeri bir klinik hastalık fenotipi ile ilişkilendirilemez. Yapılan bir çalışmada GBA mutasyonları parkinson için risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Mekanizma net olmamakla birlikte yanlış bağlanmış protein birikimine ve α -synuclein agregatlarının oluşumuna sebep olmaktadır (36). MAPT hücre iskeleti ile ilgilidir ve tau protein oluşumunu etkiler ve geniş vaka-kontrol çalışmasında parkinson için artmış risk oluşturduğu gösterilmiştir (37). Parkinson hastalarında bilinen patojenik mutasyonlar oldukça nadir görülür ve vakalarının sadece küçük bir kısmının etyolojisini aydınlatılabilir. Genel olarak parkinson hastalarında patojenik mutasyon tespit etme ihtimali oldukça düşüktür (38-40). Mutasyonlar hastaların başlangıç yaşlarına, aile öykülerine, orijinine ve klinik fenotip gibi faktörlere bağlı olarak çok çeşitlilik gösterir ve daha çok genç bireylerde görülür.

İPH için risk faktörleri; erkek cinsiyet, kafa travması, duygusal stres, ileri yaş, beyaz ırk, ailede parkinson hikayesinin olması, kişisel özellikler (utangaçlık, risk almamak); çevresel olarak ise pestisitler, karbon monoksit, kuyu suyu içilmesi, kırsal kesimde yaşamak, endüstriyel ajanlara maruziyet, metaller (mangan, civa, demir) olarak sıralanabilmektedir (41).

Diyetin hastalık etiyopatogenezindeki yerini belirlemek amacıyla pek çok çalışma yapılmıştır. Bunların çoğu yetersiz antioksidan alımı üzerine kuruludur. Bu çalışmaların sonuçları birbirinden farklıdır. Yapılan bir çalışmada Parkinson hastalarında, kontrollerle karşılaştırıldığında E vitamini alımının daha düşük olduğu saptanmıştır (24). Genel olarak yapılan çalışmalarda kafein ve sigara tüketimiyle İPH gelişmesi ters orantılı olarak bulunmuştur. Kafein adenosin reseptör antagonisti olarak, sigara ise Monoaminooksidaz-B (MAO-B) enziminin düzeyini azaltarak etki ettiği düşünülmektedir (42).

Parkinsondaki nörodejeneratif değişiklikler herhangi bir klinik semptom ortaya çıkmadan uzun süre önce başlar (30). Hastalığın motor belirtilerinin ortaya çıkması için SNpc'de yaklaşık olarak %50, striatumda yaklaşık olarak %80 dopaminerjik hücre kaybı olması gerekmektedir (43). Yapılan birçok çalışma sonucuna göre SNpc'de görülen değişikliklerin ortaya çıkmasından çok önce

beynin başka yerlerinde, beyinsapının alt kısımlarında ve olfaktör sistemde hatta tüm vücutta yavaş ve ilerleyici bir Lewy cisimciği birikimi olduğu tespit edilmiştir (30, 44).

Dopaminerjik nöron harabiyeti patogenezinde α -synuclein fonksiyonunda değişiklik, oksidatif stres ve mitokondrial disfonksiyon, demir depolanması, ubiquitin-proteaz sisteminde bozukluk, inflamasyon ve glial hücre hiperaktivitesini içeren mekanizmalar üzerinde durulmuştur. Etyopatogenez net olarak bilinmemekle birlikte multifaktöryel olduğu düşünülmektedir (45). Parkinson için bilinen tek kesin ve ispatlanmış risk faktörü yaşlılık olduğu ve bahsedilen mekanizmalarla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (46).

2.1.3.1. α -sinüklein ve İPH Arasındaki İlişki

Sinüklein proteini, nöral dokuda beyin hücrelerinin sitozolünde bulunan ve tüm proteinlerin yaklaşık olarak %1'ini oluşturan moleküldür. Ağırlıklı olarak neokortex, hipokampus, substantia nigra, talamus, beyincik ve nöroglial hücrelerde görülmektedir. Bu protein mitokondri iç membranında lokalize olup mitokondriyal solunum zinciri kompleksi I aktivitesinde durdurucu etkiye sahiptir (47).

α -sinüklein, insan beyinde bol miktarda bulunan bir protein olmasına rağmen kalp, kas ve diğer dokularda daha az miktarlarda bulunur. Beyinde, esas olarak nöron aksonlarında bulunarak presinaptik terminal yapıların oluşumunda görev alır. Bu yapılarda fosfolipid ve proteinlerle etkileşime girerler. Presinaptik terminaller sinaptik veziküllerden nörotransmitterlerin salınmasını sağlar. Nörotransmitterlerin salınımı nöronlar arasındaki sinyalizasyon ve normal beyin fonksiyonu için gereklidir. α -sinüklein kognitif fonksiyonların normal gelişimi için gereklidir (48).

α -sinüklein membran ve membran kompozisyonu ile etkileşim içindedir. Maya genom taraması ve lipid metabolizmasında da önemli bir role sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca, α -sinüklein ekspresyon seviyeleri viskozite ve lipid çift tabakada yağ asitlerinin miktarlarını etkileyebilir. α -sinüklein doğrudan negatif yüklü

fosfolipid yüzeylere bağlanan küçük tek lamelli veziküller ile uzun sarmal bir yapıdadır (49). Mutasyona uğramamış α -sinüklein, sabit bir şekilde katlanarak tetramer oluşturur. α -sinüklein mutasyonu ile karakterize patolojik durumlarda ise çözünmeyen fibriller bir araya gelerek Lewy cisimciğini oluşturur. α -sinüklein, Lewy fibrillerinin primer yapısal bileşenlerinden biridir. Lewy cisimciklerinde ayrıca tau protein de bulunur. α -sinüklein agregasyon mekanizması belli değildir.

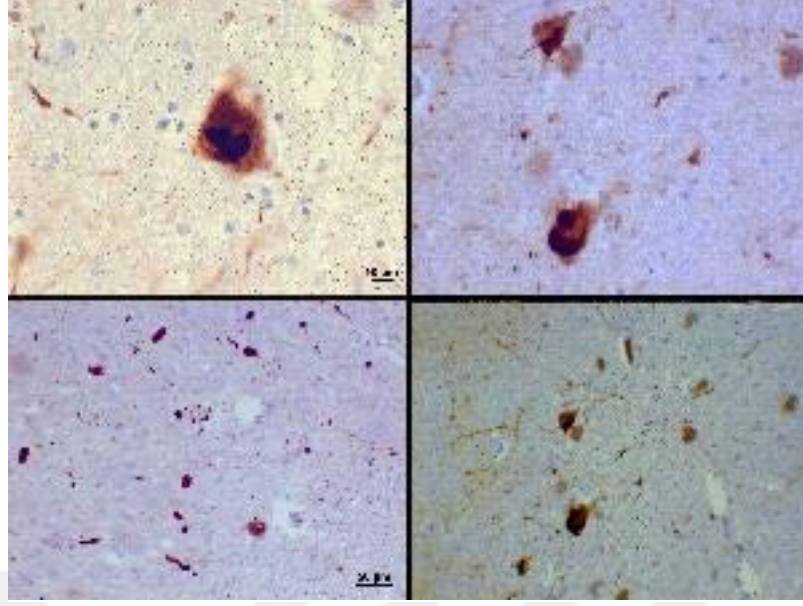
Sinükleinopatilerin tedavi edilmesi için geliştirilen stratejiler arasında patojenik agregasyon olan α -sinüklein agregasyonunun inhibe edilmesi bulunmaktadır. Kuminaldehit molekülü, α -sinüklein fibrilasyonunu inhibe eder (50-52).

α -sinüklein kodlayan gende görülen mutasyonlar ailevi parkinsona sebep olmaktadır. Şimdiye kadar üç adet nokta mutasyonu tespit edilmiştir: A53T, A30P ve E46K Mutasyonlar yaygın görülmesine rağmen, genomik replikasyon ve gen translasyonu da Parkinsonun diğer sebeplerindedir (53).

Şekil 4-5'te α -sinüklein formu ve bir hastada substantia nigra bölgelerinin fotomikrograflarında çeşitli Lewy cisimcikleri (54).



Şekil 4. α -sinüklein formu



Şekil 5. Substantia nigra bölgelerinin fotomikrograflarında çeşitli Lewy cisimcikleri

Alfa sinükleinin karakteristik inklüzyonlar oluşturduğu diğer sinükleopatiler, Lewy cisimcikli demans (LCD), Multisistem atrofi (MSA) ve beyin demir birikimine bağlı nörodejenerasyondur (55).

2.1.3.2. Mitokondriyal Disfonksiyon ve Oksidatif Stres

Post-mortem çalışmalarda sporadik İPH'si olan kişilerin beyin biyopsilerinde SNc'de lipid, protein ve DNA'da oksidatif hasar gözlenmiştir. Artan oksidatif stresin kaynağı açık olmamakla beraber mitokondriyal disfonksiyon, artmış dopamin metabolizmasına bağlı meydana gelen hidrojen peroksit ve diğer serbest oksijen radikalleri, reaktif demirdeki yükselme ve hasarlanan antioksidan korunma yollarıdır. Pek çok çalışma mitokondriyal disfonksiyonun İPH patogenezinde majör role sahip olduğunu göstermiştir. Özellikle solunum zincirinde yer alan mitokondriyal kompleks-I defektleri üzerinde durulmaktadır. Kompleks-I defektinin ATP sentezinde azalma ve artış ile İPH'deki nöronal dejenerasyona yol açtığı öne sürülmektedir (56). SNc hücrelerinin oksidatif hasara yatkın olduğu gözlenmiştir. İlginç olarak İPH'de kompleks-I aktivitesindeki defekt hastaların beyin hücreleri yanında trombositlerinde ve iskelet kaslarında da saptanmıştır (57). Çeşitli çalışmalar

MPTP, parakuat, rotenon gibi pestisitler ile çevresel toksinlerin kompleks-I'i inhibe ettiğini ve sporadik İPH'nın patogeneğinde yer aldığını göstermiştir (56).

Sporadik İPH'de gözlenen mitokondriyal disfonksiyon ile İPH'nin monogenik formlarına bağlı gen ürünleri arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Sporadik İPH'de hastaların beyinlerinde mitokondriyal disfonksiyona bağlı oksidatif ve nitrosatif stres gelişir. Bunun sonucu parkinin S-nitrozilasyonu ile ubiquitin ligaz aktivitesi ve buna bağlı nöroproteksiyon aktivitesi bozulur. DJ-1 normalde mitokondride lokalizedir ve mitokondri işlevinde rol alıyor olabilir. Oksidatif stres sonucu kompleks-I'in inhibisyonu ile DJ-1'in mitokondriyal lokalizasyonu artış gösteriyor olabilir. Mitokondriyal bir kinaz olarak kabul edilen PINK-1 proteozom inhibisyonu ile mitokondriyal disfonksiyona karşı kısmi koruyucu olabilir (56).

2.1.3.3. Proteinlerin Yanlış Katlanması ve Birikimi

Ubiquitin-proteazom sistem (UPS)'deki bozukluğunun İPH patogeneğinde önemli bir yeri vardır. UPS istenmeyen ve anormal proteinlerin yıkımından sorumludur. Yanlış katlanan veya hasarlı olan proteinler UPS'de degradasyon için poliubikutin zinciri ile işaretlenir. Oluşan bu kompleks 26S proteozoma gelir ve yıkılır. Protein parçaları ile poliubikutin ortaya çıkar. Sonra poliubikutin karboksit terminal hidrolaz 1 ile parçalanır ve ubiquitin elde edilir (58). Sporadik İPH olan vakaların S_{Nc}'lerinde 20/26S proteozomlarında yapısal ve fonksiyonel defektler vardır. Bu defektler sonucu proteoliz yapılamaz ve alfa sinükleini de içeren bu potansiyel sitotoksik proteinler hücre içinde agregat olup depolanmaya başlarlar ve sonuçta hücre ölümü gelişir (56). Hedef proteinlerin ubiquitinle işaretlenmesini engelleyen parkin mutasyonu, ubiquitinize proteinlerin ubiquitinden ayrılmasına engel olan UCH-L1 mutasyonu ve çok miktarda yanlış katlanmış ve agregat olmuş alfa-sinükleine yol açan alfa-sinüklein mutasyonu UPS fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (59).

2.1.3.4. İnflamasyon

İPH'da inflamasyon primer patojenik mekanizma değildir; nöronal hasar sonucu oluşur. Dopaminerjik nöron kaybı ile astrositler, özellikle de mikroglialar aktive olur. Bunun sonucu da hem fagositoz yapabilirler, hem de serbest oksijen radikallerini üretebilirler. Ayrıca bu iki hücre proinflamatuvar sitokinler olan TNF-alfa, interlökin-1 beta, interferon-gama gibi sitokinleri sentezleyebilir ve henüz aktive olmamış mikroglia ve astrositleri aktive edebilir. Böylece komşu nöronlarda glial hücrelere bağlı hasarı artırır ve sonuç olarak programlı hücre ölümü yani apoptoza yol açan hücrel sinyaller tetiklenmiş olur (60).

2.1.4. Klinik Özellikleri

İdiopatik Parkinson Hastalığı hipokinetik hareket bozukluklarının prototipi ve en sık görülen parkinsonizm tablosudur. İPH'nın kardinal özellikleri istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi-hipokinezi, fleksiyon postürü, postural reflekslerde bozulma ve donma fenomenidir (motor bloklar) ve hastalığın tanısı klinik olarak bu kardinal belirti ve bulguların oluşturduğu klinik tabloya göre konur (61).

Kol salınımlarında azalma, omuz ağrısı ile birlikte olan bir eldeki istirahat tremoru en sık görülen başvuru şikayetleridir. Bradikinezi, rijidite ve asosiyete hareket kaybı gibi semptomlar etkilenen tarafta görülmektedir. Yüz ifadesinde azalma gibi orta hat belirtileri de görülebilir. Hastalık genellikle seyri boyunca asimetrik olarak devam eder. Yürüme ve dengenin progresif etkilenmesi sonucu düşmeler görülebilir ayrıca bulber işlevlerin etkilenmesiyle iletişim ve beslenme bozulabilir. Sesin yumuşaması ve monotonlaşması görülebilen bulgulardandır. Motor semptomların yanında ayrıca depresif semptomlar, halsizlik, uyku bozuklukları gibi non-motor semptomların varlığı ile dizabilite artmakta ve hayat kalitesi olumsuz yönde etkilemektedir (62, 63).

İdiopatik parkinson hastalığı ilerleyici bir hastalık olması nedeniyle, hastalığın şiddetine göre klinik evreleme yapılmaktadır. Evreleme için 1960'larda

Margaret Hoehn ve Melvin Yahr tarafından geliştirilmiş olan Hoehn ve Yahr skalası kullanılmaktadır (Tablo 2) (64).

Tablo 2. Parkinson Hastalığı Klinik Evrelemesi/Hoehn ve Yahr Skalası

Evre	Bulgu
Evre 0	Parkinson bulgusu yok
Evre 1	Tek tarafta PH bulguları var. Prodrom (preseptomatik) dönem
Evre 2	İki taraflı PH belirtileri var ama yürüme güçlüğü yok. Erken (preklinik) dönem
Evre 3	İki taraflı PH belirtileri var ve çok az yürüme güçlüğü var. Hafif tremor dönemi
Evre 4	İki taraflı PH belirtileri var ve orta derecede yürüme güçlüğü var. Hasta tek başına yürüyemeyecek durumdadır. Orta derecede tremor dönemi
Evre 5	İki taraflı PH belirtileri var ve hasta yürüyemez. Hasta tekerlekli sandalye kullanmak zorundadır ve yatağa bağımlıdır. Şiddetli tremor dönemi

Hastalık genellikle şüpheli ve nonspesifik semptomlar ile giden bir prodrom (preseptomatik) dönemi ile başlar. Bu dönemde çabuk yorulma, halsizlik ya da kişilik değişiklikleri gözlenebilir ve motor bulgular da bu dönemde belirli belirsiz yakınmalar şeklinde (güçsüzlük hissi, ılımlı inkoordinasyon, yazma zorluğu gibi) olur (64). Erken ve Hafif Dönem İPH’de başlangıç semptomları sinsi biçimde başlar ve genel olarak hastalığın başlangıç tarihi net olarak bilinemez. Belirtiler hafif tremor ve bradikinezi ile başlar ve hastalar hekime başvurmadan önce belirsiz parkinsonien sendromları yıllarca ilerler. Orta Dönem İPH, hastalığın başlangıcından 4-7 yıl sonraki dönemdir. Hasta ev dışındaki bağımsızlığını tamamen yitirerek giderek artan bir şekilde başkalarına bağımlı hale gelir. Ağır (Geç) Dönem İPH ise, hastanın neredeyse en temel işlevlerde bile tamamen bakıcısına bağımlı hale geldiği dönemdir. Ölüm çoğunlukla pulmoner emboli, pnömoni, ürosepsis, aspirasyon veya beslenememe gibi uzun süre yatağa bağımlı olmaktan dolayı oluşan komplikasyonlar nedeniyle olur (65-67).

İPH homojen olmayan bir hastalıktır ve iki predominant formu vardır: akinezi/ rijidite ve istirahat tremoru alttıpleri. Tremor baskın alttip, diğer alttipe göre daha erken yaşta başlangıç gösterir, mental durum daha iyidir ve progresyonu daha yavaş olup prognozu daha iyidir. Akinezi/rijidite alttipinde ise bradikinezi ve demans daha ön plandadır. Daha hızlı bir progresyon gösterir ve prognozu daha kötüdür. Hastalığın seyrinde bradikinezi, rijidite, yürüyüş ve denge bozuklukları progresif seyrederken tremorun şiddeti daha stabildir (68-74).

2.1.4.1. Tremor

İPH'nin en özgün bulgusudur. Parkinson tanısı alan hastaların yaklaşık olarak %50-75'inde ilk ortaya çıkan bulgu tremordur (75). Tremor 4-6 Hz frekansa sahip olup çoğunlukla ekstremitelerde distalde belirgindir. Genellikle unilaterale üst ekstremiteden başlar, zamanla aynı taraf alt ekstremiteye ve sonra da kontraterale vücut yarısına yayılabilir. Eldeki tremor supinasyon-pronasyon şeklinde olup "hap yapma tremoru" veya "para sayma tremoru" olarak isimlendirilmektedir, şiddetlenir. En sık ellerde görülmesine rağmen, ayaklar, dil, çene veya dudaklarda da görülebilir. İPH'de seste ve başta tremor görülmesi nadirdir. İPH'da genelde istirahat tremoru görülür. Tremor gün içinde değişen şiddette ve aralıklarda ortaya çıkar; stresle, mental aktiviteyle (örneğin bir aritmetik işlevi yaparken), yürürken, diğer ekstremitelerin motor hareketi sırasında artar. Tremor olan ekstremitenin harekete başlamasıyla ve uyku sırasında kaybolur. Tremor, farmakolojik tedaviye nisbeten daha az cevap verir bundan dolayı psikososyal maluliyete daha fazla neden olabilir. İPH'nin istirahat tremorundan genel olarak santral mekanizmalar sorumluyken periferik mekanizmalar bunu baskılayamazlar (76). İPH'daki tremorunun patofizyolojisi akinezi/rijiditenin patofizyolojisinden oldukça farklıdır. Akinezi/rijidite dopamin eksikliğinde görülürken dopamin tedavisiyle tipik olarak düzelirler. Bazal ganglionlardaki striatal dopamin eksikliği ve disfonksiyonu akinezi/rijiditede ön plandayken tremorda bu daha az ön plandadır (77, 78).

2.1.4.2. Rijidite

İPH'da rijidite görülme sıklığı %89-99 arasında değişmektedir. Rijidite, agonist ve antagonist kasların eş zamanlı kasılması ile meydana gelen bir bulgudur. Ekstremitenin pasif hareketi esnasında devamlı bir direnme şeklinde kendini gösteren kas tonusundaki artıştır. Bu bulgu hareketin hız ve şiddetinden büyük ölçüde etkilenmez, hıza bağlı tonusun arttığı, hareket genliği boyunca direncin değişiklik gösterdiği spastisiteden ayırt edilir. El bileği kaslarında meydana geldiğinde dişli çark belirtisi olarak adlandırılır. Karşı ekstremitenin kuvvetle aktive edilmesi sırasında rijidite artar veya hafif rijidite varsa ortaya çıkmaya başlar. Rijidite çoğunlukla unilateral başlar ve ilerleyen dönemde karşı tarafa yayılabilir. Rijidite bazal ganglionları da içeren patolojik bir durumun göstergesi olabilir ve istirahat esnasında değişiklikler gösterebilir. Bundan dolayı bu bulgu İPH'da patognomonik olarak kabul edilmez (79). İPH'daki rijiditenin patogenezi net olarak aydınlatılamamakla birlikte dopamin eksikliği ile rijidite arasında net bir ilişki bulunamamıştır. İPH'da bazal ganglion aktivitesinin klasik tanımına göre subtalamik nükleus (STN) ve internal globus pallidus (GPi)'daki artmış nöronal aktivite ve neden olduğu talamokortikal projeksiyonlarda inhibisyon kas aktivitesinde azalmaya, gerilmeye ve azalmış yanıtı yol açar. İPH hastalarında gözlenen rijiditenin çok geniş kortikal/subkortikal ağlarla ilişkisi, patofizyolojisindeki değişken fonksiyonel bağlantıların önemini daha çok vurgulamaktadır (80-82). Çok sayıda Parkinson hastasında rijiditenin ve postural refleks kaybının etkisiyle, sırtta öne doğru eğik postür gelişir. Böylece sanki ağırlık merkezini takip ediyormuş imajı oluşur. Önceleri hafif düzeyde olan antefleksiyon postürü, hastalık ilerledikçe kifoza dönüşür. Fleksiyon postürü genelde hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkar. Gövde ile birlikte baş, boyun, diz ve dirsek fleksiyonu da gözlenir (83). Aksiyel kaslardaki rijidite "kamptokormi" adı verilen belden ileri derecede öne eğikliğe neden olabilir. Bu durum yürüyüşle artar ve oturmakla, sırt üstü pozisyonda yatmakla, istemli bir şekilde duvara dayanmakla rahatlar. Kamptokormisi olan hastalarda omurga deformitesi söz konusu değildir. Diğer bir trunkal deformite ise gövdenin özellikle oturunca veya ayakta dururken eğilmesi olan Pisa sendromu'dur. Postürdeki diğer bir özellik, bir veya her iki kolunu dirsekten ve bacaklarını dizlerden bükme eğilimidir.

Bunların yanı sıra, hastalarda ulnar deviasyon, distal falangeal eklemlerde fleksiyon şeklinde el ve ayak deformiteleri sıktır.

2.1.4.3. Bradikinezi

İPH'da bazal ganglion disfonksiyonunun en karakteristik semptomu bradikinezidir. İPH tanısının konması için bradikinezi varlığı şarttır. Bradikinezi hareketlerin başlatılmasında güçlük, uygulamada yavaşlık ve zorluk olması ayrıca genel olarak hareketlerin yavaşlaması olarak tanımlanabilir (84). Hastalığın erken evrelerinde hareketlerin amplitüdünde azalma (hipokinezi) görülürken zaman içinde bradikinezi ve akinezi (hareketsizlik) ortaya çıkar. Hastalığın başlangıcında kısıtlılık sadece distal kaslarda görülürken özellikle parmak hareketlerinde kısıtlılık (mikrografi) zaman geçtikçe tüm kas gruplarında kısıtlılık oluşur (85).

Son zamanlardaki deneysel bulgulara ve teorik hesaplara göre bradikinezi motor yavaşlamanın (harekete başlama ve hareket hızı) basit bir göstergesi olmaktan çok striatumun güdüsel enerjiyi işlemedeki spesifik bir defisitini yansıtır olabilir. Yapılan bir çalışmada, İPH hastalarının kontrol grubuna göre hareketleri benzer hız ve doğrulukta yapabildikleri ancak bunu çok seyrek yaptıklarını ve hızlı hareket etmeye karşı üstü kapalı bir direnç ya da gönülsüzlük gösterdikleri sonucuna varılmıştır (86).

2.1.4.4. Postural İnstabilite

Postural instabilite, ayakta veya otururken normalde otomatik olarak devreye giren, alınan vücut pozisyonunun devamını sağlayan postural reflekslerin bozulması veya kaybıdır. İPH'nın en az spesifik, ancak hastalarda bulunduğu zamanda en fazla özürülük yaratan ve tedavisi en güç olan kardinal bulgusudur. Erken evrelerde postural refleksler normal iken sonraları bozular. Buna bağlı olarak ileri evrelerde düşmeler gözlenir. Öyle ki hastalar sandalyeden doğrulma sırasında, dönüş sırasında, yürüyüş sırasında sözel, bilişsel veya herhangi bir motor işle uğraştıklarında

dengelerini koruyamazlar. Hastalar en sonunda tekerlekli sandalyeye bağlı duruma gelirler. Postural instabilite 'çekme testi' denen basit bir testle değerlendirilebilir. Muayene eden kişi, hastanın arkasında durur ve hastayı kendine doğru çeker. Normalde hasta geriye doğru iki adım atıp dengesini koruması gerekirken postural refleksleri bozulmuş hastalar düşme eğilimi gösterirler.

2.1.4.5. Donma Fenomeni (Motor Bloklar)

İPH'nın en malul edici belirtilerindendir ve ani olarak geçici hareket edememe hali olarak tanımlanır. Karakteristik olarak yürüme hareketinin başlatılması sırasında zorluk oluşur. Hasta ayağını adeta yere yapışmış gibi hareket ettiremez. Bu bulgunun locus cereleusun dejenerasyonu sonucu olarak noradrenarjik eksiklikten kaynaklandığı düşünölmektedir. Donma İPH'ya has bir özellik değildir. İlerleyici supranökleer palsi, multisistem atrofi veya lewy cisimcikli demans (LCD)'ta da görölebileceği gibi beynin değişik bölgelerinin fokal lezyonlarında da görölebilir (87, 88).

Donma atakları *off* döneminde daha şiddetlidir ve levodopa ile hafifletilebilir. *On* dönemindeki donmalar ise dopaminerjik tedaviden pek fayda görmezler. Hastalar donmayı yenebilmek için komutla yürümek, cisimlerin üzerinden adımlamak, müzik eşliğinde yürümek gibi çeşitli hileler geliştirirler (14, 89).

Bir çalışmada donma sıklığı erken evre parkinsonda %7.1 olarak bulunmuştur. Yaklaşık olarak 18 aylık takipten sonra bunun sıklığının %23,6'ya çıktığı tespit edilmiştir. Yürüme bozukluğu ile başlayan hastalarda donma gelişme riski daha yüksek bulunmuştur. Bunun aksine tremorun ilk bulgu olduğu hastalarda donma gelişme riskinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. İzlem sonunda donmanın orta hat bulguları ile (konuşma ve denge bozukluğu) ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca akineziden kısmen bağımsız olduğu iddia edilmiştir. Bir retrospesifik çalışmada parkinson hastalarının yaklaşık olarak %48-70'inde meydana geldiği tespit edilmiştir (88, 90).

2.1.4.6. Diğer Motor Bozukluklar

Yürüme Bozukluğu: Yürüme güçlüğü İPH'nın ana bulgularından biridir ve dopaminerjik tedaviye en dirençli bulgudur (91, 92). Parkinsonun tipik yürüyüşü yavaş, dar bir alanı kapsayan ve ayakların süründüğü küçük adımlarla karakterizedir. Kollarda sallanma hareketi azalmış, kendi etrafında dönüş yavaşlamıştır. Birden fazla küçük adımla dönmeler olur ve bu sırada donma bulgusu görülebilir. Parkinsonda yürüme ve dönme hareketleri zorlaşmıştır ve hatta hastalık ilerleyince imkansız hale gelebilir (83).

Konuşma bozukluğu: Genellikle hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkar. Hastalarda hipofonik ve hipokinetik bir dizartri (dizartrofonisi), yani ses volümünün düşük olduğu monoton bir konuşma olur. Bazılarında kelimeler arasında alışılmış aralar yoktur ve kelimeler iç içe girermişçesine konuşma anlaşılabilir hale gelebilir. Daha ender görülen bir konuşma sorunu ise "palilali" olup, bu durumda belli bir hecenin kelimenin ortasında ya da sonunda birçok kez tekrar edilmesi söz konusudur.

Disfaji: Nadirdir ve genelde ileri evrelerde görülür. Yutma kaslarının bradikinezisine bağlı olduğu düşünülür. Hem yutma hızı hem çiğneme etkilendiği için yemekler boğazda birikebilir. Sonuçta aspirasyon pnömonisine yol açma riski artmıştır.

Distoni: Erken yaşlarda başlayanlarda, özellikle de genetik geçişli Parkinson sendromlarında distoni ilk semptom olabilir. En sık bir ayakta inversiyon, ayak veya el parmaklarında fleksiyon şeklindedir. Nadiren blefarospazm veya servikal distoni gözlenir. Ayrıca, levodopanın yan etkisi olarak gözlenebilir (93).

Okülomotor işlev bozukluğu: İPH'de göz küresi hareketleri Parkinson-artı sendromlara kıyasla genellikle korunmuştur. Ancak, zaman içinde hastaların çoğunda konjuge yukarı bakış sınırlı hale gelir. Vertikal aşağı bakış normal olup, sakkadik hareketlerde yavaşlama görülebilir. Hastalarda göz kırpması sayısı azalır. Ek olarak, hastanın alnına ardarda vurulduğu zaman, göz kırpması devam eder, yani glabella refleksi pozitiftir (Myerson belirtisi). Normalde 2-5 vuruştan sonra göz kırpması yorulur ve göz kırpması olmaz (93).

2.1.4.7. Non-Motor Semptomlar

Önceleri parkinson hastalığı, geleneksel şekilde motor sistem hastalığı olarak görülmekteyken şimdi artık motor ve non-motor paterni ile çok daha kompleks bir sendrom olarak kabul görmektedir. İPH'da görülen başlıca motor olmayan semptomlar; duysal, otonom ve psikiyatrik özelliklerdedir. Bu sorunlar motor semptomlardan daha şiddetli olduğu takdirde, hastaların önde gelen yakınmalarını oluştururlar. Hastalığın bu kadar değişik belirti göstermesi hastalığın erken döneminde tanının konamamasına ve dolayısıyla tedavinin gecikmesine yol açabilir (94).

2.1.5. Tanı Kriterleri

Parkinson hastalığının herhangi bir belirti olmadan başlaması ve birçok nörolojik hastalıkla karışabilmesi nedeniyle tanısının konması zordur. Hastalık genelde klinik bulguların ortaya çıkmasından yıllar önce başlar. Hastalar genelde halsizlik, baş ağrısı veya depresyon gibi klinik semptomlardan yakınır.

İPH tanısı klinik özelliklere dayanarak konulur. Parkinsona benzeyen diğer tıbbi hastalıkları dışlamak amacıyla beyin görüntüleme ve kan testleri ile değerlendirme yapmak gerekebilir. Tanıda ayrıntılı anamnez bilgisi ve muayene bulguları çok önemlidir. Klinik bulgularda anlamlı düzelmeye neden olan ilaçlara (dopamine gibi davranan veya üretimini uyaran) cevap olması da Parkinson tanısının klinik olarak konulmasında yardımcı olur. Hastalığa özgü özel radyoligandlarla yapılan Positron Emisyon Tomografi (PET) ve Single Photon Emisyon Tomografi (SPECT) incelemelerinin verileri dışında radyolojik veya biyokimyasal bir belirleyici yoktur.

Muayene bulguları Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) olarak adlandırılan bir tabloya kaydedilir. BPHDÖ, parkinson bulguları için kullanılan uluslararası bir ölçek olup muayene bulguları kapsamlı bir biçimde değerlendirilerek gelecekteki muayene izleminde karşılaştırma yapabilmek ve belirtilerin ilerleyişini kaydetmek amacıyla kullanılır. Kesin tanıyı sağlayan herhangi bir laboratuvar ve/veya radyoloji yöntemi bulunmamaktadır. Parkinsonizm

semptomlarının bulunduğu birçok hastalığın parkinsonla karışabilmesi nedeniyle, kesin tanıya ulaşmak için 1992 yılında klinik patolojik araştırmalara dayanarak oluşturulan “İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleri” günümüzde de halen kullanılmaktadır (81).

2.1.5.1. Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS)

(İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleri):

1. MUHTEMEL Parkinson klinik tanı kriterleri:

Dahil etme kriterleri:

- 1) Bradikinezi ve (istemli harekete başlamada yavaşlama, hareketin tekrarlanmasında hız ve amplitüdde progresif azalma)
- 2) Aşağıdakilerden en az birinin varlığı
 - a) Rijidite
 - b) 4-6 Hz istirahat tremoru
 - c) Postüral dengesizlik (vizüel, vestibüler, serebellar veya proprioseptif disfonksiyona bağlı olmamalı)

2. MUHTEMEL Parkinson Dışındaki Nedenlerin Dışlama Kriterleri:

- a) Parkinsoniyan bulguların basamaklı ilerlemesi ile tekrarlayıcı inme öyküsü
- b) Tekrarlayan kafa travması öyküsü
- c) Kesin ensefalit öyküsü
- d) Okülojürük krizler
- e) Semptomların başlangıcında nöroleptik tedavi öyküsü
- f) Hastalığın birden fazla akrabada bulunması
- g) Sürekli remisyon

- h) Üç yıldan sonra bulguların hala ünilateral olması
 - i) Supranükleer bakış felci
 - j) Serebellar bulgular
 - k) Erken evrede ağır otonomik tutulum
 - l) Bellek, konuşma ve praksi bozulmaya neden olan erken evrede ağır demans
 - m) Babinski bulgusu
 - n) BT'de beyin tümörü veya komünikan hidrosefali olması
 - o) Yüksek dozda L-dopa'ya yanıt alınamaması (eğer malabsorpsiyon dışlandıysa)
 - p) MPTP maruziyeti
3. MUHTEMEL Kesin Parkinson tanısı konulabilmesi için destekleyici kriterler (Kesin Parkinson tanısı için 3 veya daha fazlası gerekir)
- a) Unilateral başlangıç
 - b) İstirahat tremoru varlığı
 - c) Progressif hastalık
 - d) Başlayan tarafta belirgin olmak üzere kalıcı asimetri
 - e) L-dopa'ya çok iyi yanıt (%70-100)
 - f) L-dopa'ya bağlı gelişen şiddetli kore
 - g) L-dopa yanıtının 5 yıl veya daha uzun sürmesi
 - e) Klinik seyrin 10 yıl veya daha uzun sürmesi

2.1.5.2. İPH Klinik Özelliklerine Bağlı Tanı Koyma Kriterleri

A) TEMEL olarak bir nöroloğun tanı koyarken kullandığı kriterler:

- Titreme (istirahat tremoru),
- Detaylı bir tıbbi öykü ve fizik muayene,
- Mevcut ve geçmiş tedavilerin detaylı bir öyküsü (İPH'ye benzer belirtilere neden olabilecek ilaç alımı nedeniyle)
- Kol ve bacaklarımızın çevikliği, kas tonusu, yürüyüş ve dengesiz değerlendirme için yapılan detaylı nörolojik muayene
- Ailede benzer bozukluk öyküsü (özellikle patolojik olarak kanıtlanmışsa)

B) ANA BULGU

- Özellikle yaşı ileri olan kişilerde vücudun bir tarafında daha ön planda olmak
- Titreme (istirahat tremoru)
- Hareketlerde yavaşlama (bradikinezi)
- Kollar, bacaklar veya gövdede sertlik (rijidite)
- Denge bozukluğu ve düşmeler (postural instabilite)

C) İKİNCİL BELİRTİLER

- El yazısında küçülme (mikrografi)
- Etkilenen tarafta kol sallamada azalma
- Etkilenen vücut tarafındaki ayakta sürüme
- “Donma” – harekete başlamakta tereddüt hali, duraksama
- Yüz ifadesinde donuklaşma (hipomimi)
- Konuşma sesinde canlılık kaybı, boğuk konuşma (hipofoni)
- Geriye doğru düşme eğilimi
- Göz kırpması ve yutma reflekslerinde azalma

D) DİĞER BELİRTİLER

- Depresyon
- Anksiyete- normal stres yanıtından fazla
- Halüsinasyonlar, psikoz
- Uyku bozuklukları (canlı rüyalar, uykuda konuşma, bağırma ve hareketlilik)
- Koku duyusunda azalma veya kayıp
- Kabızlık
- Ağrı
- Kepeklenme (seboreik dermatit) ve yağlı cilt

İdiopatik Parkinson hastalığına deneysel olarak Bilgisayarlı Beyin Tomografisi, EEG, MR ve radyolojik testler gibi bazı görüntüleme yöntemleri ile hastalıktan sorumlu bölgeleri ve bu bölgelerdeki dopamin aktivitesini ölçerek tanı koymak mümkündür. Ancak, kesin tanı için bradikineziye ek olarak, rijidite, istirahat tremoru veya postüral dengesizlikten en az birinin bulunması, hastalığın asimetric başlaması ve L-dopa yanıtının olması gerekir. Bunun sayesinde hem benzer bulgulara sahip parkinsonu taklit eden diğer hastalıklar dışlanmış olur hem de daha doğru tanı konmuş olur. Erken tanının konması ile tedaviye daha erken başlanır böylelikle hastaların bulgulardan etkilenmeden daha kaliteli yaşam süresine sahip olmaları sağlanmış olur. Parkinson tanısında klinik yanılma payı nörologlar arasında yaklaşık olarak %10-20 arasında değişkenlik göstermektedir.

Hastalığın klinik özelliklerinin heterojen olması ve bazı dejeneratif parkinsonizm tablolarında, henüz bazı post-sinaptik dopamin reseptörlerinin sağlam olduğu erken dönemlerde L-dopa'dan yarar görülmesi nedeniyle, tanı koymada zorluklar olabilir. Bu durumlarda hastalara aşağıdaki testler uygulanır (85).

1) L-dopa testi: Hastaya aç karnına (yemekten yarım-bir saat önce) 250-500 mg l- dopa verilir. İlacı aldıktan bir saat kadar sonra semptomlarda belirgin düzelme gözlenirse tanı İPH lehinedir. L-dopa testi çok erken evredeki parkinson-artı

sendromlarda semptomları kısmen düzeltebilmekle birlikte, bu yararlı etki birkaç ay-bir yıl içinde kaybolur.

2) Apomorfın testi: Hastaya sc-apomorfın verildikten sonra 10 dakika içinde semptomların düzelmesi Parkinson tanısı lehinedir.

Hastaya Parkinson tanısı konduğunda, beynin substantia nigra bölümünde ciddi miktarda nöronal kayıp ve nöropatolojik değişimler oluşmuş demektir. Bu hasar tam olarak geri döndürülemez de mevcut olan ve henüz deneme aşamasındaki bazı ilaçlarla hastalığın seyri hafifletilebilir. Nöroprotektif ilaçlarla başlanacak tedaviye parkinson hafif semptomatik dönemde veya daha önce başlanması idealdir. Bu nedenle, geri dönüşümsüz nöronal hasar ortaya çıkmadan önce beyin fonksiyonlarındaki erken değişimleri tespit edebilecek hassas belirteçlerin geliştirilmesi gerekir (95).

2.1.6. Tedavi Yöntemleri

Parkinson hastalığında var olan patolojiyi ortadan kaldırmak veya bunu engellemek için herhangi bir tedavi bulunmamaktadır ve bundan dolayı tedavide amaç belirtileri kontrol altına almaktır. Tedavinin amacı, hastayı aktif ve bağımsız olarak iş yapabilen bireyler haline getirmektir. Tedavi metodları beyindeki sinir harabiyeti nedeniyle eksik olan dopaminin yerine konması için medikal tedavi, fizyoterapi ve cerrahi tedavidir (94, 96).

2.1.6.1. İlaç Tedavisi

1) Levodopa: İlaç tedavisinde, bazal gangliyonlardaki dopaminergik etkinliği artıran ve/veya kolinerjik etkinliği azaltan ilaçlar kullanılır (97). Beyinde sinir hücrelerini uyarılabilme özelliğini arttıran asetilkolinle bunun aksini yapan dopamin arasında var olan dengenin parkinsonda asetilkolin lehine bozulmasından dolayı dopamin açığının yerine konması gerekir. Sentetik dopamin kan ile beyin arasındaki bariyerini aşamadığından tedavide kan-beyin bariyerini aşıp dopamine dönüşen L-

dopa kullanılır (98). Tedavide L-dopa belirtilerin kaybolduğu doza kadar düşük dozlarda başlanıp küçük basamaklarla artırılarak verilir. İlacın başlangıç dozu, hastada ortaya çıkabilecek ciddi yan etkiler için çok önemlidir. Son doz, hareketlilik artışı ile dozu sınırlayan yan etkiler arasında seçim yapılmasını gerektirir. L-dopa ve benzeri ilaçlar, başlangıçta çok önemli düzeltme gösterebilir. Ancak 2-5 yıl kadar sonra ‘balayı’ dönemi sona erer. İlaç artık uzun süre etki etmeyebilir. Bu yüzden hastanın durumunda dalgalanma olabilir, buna “on-off sendromu” denir. Uzun süreli ilaç tedavisi istemsiz hareketlere yol açabilir (99).

L-dopa sıklıkla bir periferik dekarboksilaz inhibitörü ile birlikte verilir. Periferik dekarboksilaz inhibitörlerinden karbidopa ve benserazid dopayı potansiyalize ederler, aynı faydayı elde etmek için dopa dozunun 4 katı kadar azaltılmasına olanak sağlarlar. Ayrıca kusma merkezi olan area postrema'ya etkiyen periferik dopamin miktarını engelleyerek bulantı ve kusmayı da engellerler.

Levodopa katekol-O-metil transferaz (KOMT) ile 3-O-metildopa oluşturmak üzere metabolize edilir. KOMT inhibitörlerinden entakapon ve tolkapon levodopanın tepe plazma seviyelerini değiştirmeden, plazma yarı ömrünü uzatır. Levodopanın etki süresini böylelikle uzatmış olurlar (100).

Tedavideki en önemli ilaç olan L-dopa özellikle genç hastalarda hemen başlanmamalıdır. L-dopa ne kadar erken verilirse motor komplikasyonları da o kadar erken ortaya çıkar. Burada ilk seçenek dopamin agonistleri, MAO-B inhibitörleri gibi ilaç grupları olmalıdır.

2) Monoamin Oksidaz-B (MAO-B) İnhibitörleri: Selejilin ve rasajilin, geri dönüşümsüz MAO-B inhibisyonu yaparak İPH için hafif semptomatik yarar sağlarlar. Dopaminin oksidatif deaminasyonunu inhibe ederek serbest oksijen radikallerinin oluşumunu önleyebilirler. Ayrıca gliseraldehit-3-fosfat-dehidrogenaz (GAPDH) nükleer translokasyon inhibisyonu ve Bcl-2 ile diğer anti-apoptotik habercilerin upregülasyonu ile nöroprotektif etki gösterebilirler (101, 102).

3) Dopamin agonistleri: İPH tedavisinde l-dopadan sonra kullanılan en güçlü ilaçlar dopamin agonistleridir. Dopamin agonistleri arasında dopamin reseptör

alt tiplerine afinitelerine göre farklılıklar vardır. Sadece pergolid D1 reseptör üzerine zayıf agonist aktiviteye sahiptir. Antiparkinson cevapta D2 reseptör aktivasyonu önemlidir. Bromokriptin, pergolid, pramipeksol ve ropinirolün D2 reseptörü yanında D3 reseptör aktivasyonları da mevcuttur (100).

Pramipeksol ve ropinirol, antioksidatif ve anti-apoptotik mekanizmalar yoluyla hücre kültürleri ve hayvan modellerinde nöroprotektif etki göstermişlerdir. Aynı zamanda bu iki ajan klinik çalışmalarda SPECT ve PET görüntüleme teknikleri kullanılarak test edilmiştir (101).

Apomorfın suda çözünebilir, diskinetik ve kapalı dönemleri arasında dalgalanma gösteren hastalarda sabit bir cevap oluşturabilmek için subkutan şekilde uygulanabilen, en güçlü dopamin agonistidir (103).

Levodopayla karşılaştırıldıklarında tüm dopamin agonistlerinin diskinezi oluşturma potansiyelleri düşüktür. Ancak uyku hali, uyku atakları, konfüzyon, ortostatik hipotansiyon, bulantı ve sıklıkla eritemin eşlik ettiği bacak ödemi gibi yan etkileri mevcuttur (104).

4) Antikolinergikler: Kolinerjik sistemin DA üzerine GABA aracılığıyla yaptığı inhibitör etkiyi kaldırmak için verilirler. Daha çok istirahat tremoru ve rijiditeye etkilidirler. Öncelikle tremoru ön planda olan genç hastalarda tercih edilir. 55-60 yaşın üzerindekielerde unutkanlık ve mental fonksiyonlarda yavaşlamaya yol açabilecekleri için verilmemelidirler.

5) Amantadin: Antiparkinson ilaçlardan amantadin bir antiviraldir. Sinir uçlarından dopamin salınımını aktive eder, sinir uçlarına dopamin geri alımını bloke eder. Antimuskarinik etkileri vardır ve glutamat reseptörlerini bloke eder. Erken evredeki hastalarda her türlü semptomaya yönelik olarak verilir. Ayrıca ileri evredeki hastalarda L-dopa diskinezilerinde oldukça yarar sağlar. Dopaminerjik etkilerinden dolayı İPH'da kullanılan amantadinin livedo retikülaris, konfüzyon, vizüel halüsinasyon ve bacak ödemi gibi yan etkileri vardır (105).

İPH ilaç tedavisi yetersiz kaldığında ve yan etkiler nedeniyle kullanamayan hastalar için farklı tedavi yöntemleri önerilir (106).

1. Cilt altı kateter kullanarak dopaminergik ajanın sürekli hastaya verilmesi (Apomorfin tedavisi)
2. Endoskopik girişimle, jel formundaki dopa bağırsaktan pompa ile sürekli verilmesi (Duo-dopa tedavisi)
3. Cerrahi tedavi (Derin beyin stimülasyonu)

6) **Diğer tedaviler:** GPI-1485, minosiklin, koenzim Q10, Glial derive nörotrofik faktör (GDNF) ve neurturinden nörotrofik faktörler, kreatin ve riluzol gibi deneysel ilaçlar bulunmaktadır (101, 107).

İPH'nın motor olmayan belirtilerinden depresyon tedavisi için trisiklik antidepresan ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri kullanılmaktadır. İPH'da ilaçların indüklediği psikozda klozapin ve ketiapin verilebilir. Aynı zamanda santral etkili kolinesteraz inhibitörleri de kullanılabilir. REM uyku davranış bozukluğunda klonezapam tedavisi etkilidir. Artmış uykululuk hali için modafinil verilebilir. Parkinson hastalarının en sık yakınmalarından olan konstipasyonda yüksek lifli diyet, standart laksatifler ve polietilen glikol denenebilir. Mesane sfinkterlerinin dissinerjisi zaman zaman sorun oluşturabilir ve periferik antimuskariniklerle düzelmeye sağlanabilir. Siyalore tedavisinde parotis bezine yapılan botulinum toksin uygulamaları bazı hastalarda faydalı olabilir (108).

2.1.6.2. Fizyoterapi ve Rehabilitasyon

Yaşam kalitesinde bozulmaya neden olan İPH'nın tedavisinde, fizyoterapi ve rehabilitasyon yaklaşımları, normal fonksiyon ve bağımsızlığın devam ettirilmesi için diğer tıbbi tedavilerin yanında önemli bir yer tutar (109).

Rehabilitasyon, hastalık sonrası oluşan özürlü ortadan kaldırmak veya minimum düzeye indirmek, kişinin evinde, işinde ve sosyal yaşantısında kendine ve topluma faydalı olabilmesi için uygulanan tıbbi, fiziksel, psikososyal ve mesleki yaklaşımlar sürecidir. En önemli hedef hasta kişinin toplumsal hayata yeniden döndürülmesidir. Rehabilitasyonda ilk basamak, hasta ve ailenin en erken dönemde

hastalığın bulguları, ilaç tedavisi ve genel tedavi prensipleri konusunda bilgilendirilmesidir. Evde düşmelerin önlenmesi, beslenme, kilo kontrolü, transferler, egzersiz tedavisi gibi konularda aile eğitiminin sağlanması ve gerekli düzenlemeler konusunda önerilerde bulunulmalıdır (110).

Fizyoterapik yaklaşımlar ise, fizyoterapistin planlayıp uygulayacağı egzersiz tedavisi, sıcak uygulamalar ve gevşeme teknikleriyle, kaslarda meydana gelen sertlikler azaltılmaya, esneklik korunmaya çalışılır, böylece hareket kolaylığı sağlanır (111).

2.1.6.3. Cerrahi Tedavi

İPH'nin medikal tedavisine rağmen orta-ileri evre hastalarda ilaçtan dalgalanmalı yanıt alınması, şiddetli diskinezilerin olması ve levodopaya cevap vermeyen semptomlar sonucu yaşam kalitesinin bozulması nedeniyle İPH'de cerrahi yaklaşım ön plana çıkabilir. Cerrahi tedavinin hedefi hastalıkta artmış aktivitenin izlendiği subtalamik nükleus, globus pallidus ve talamustaki aktivitenin azaltılmasıdır (112).

Hücrelerin aşırı aktivitelerinin yok edilmesi ya yüksek ısı uygulanarak yakılma yolu (talamotomi, pallidotomi) ile ya da bu bölgeye beyin pili (talamik stimülasyon, pallidal stimülasyon ve subtalamik stimülasyon) takılarak özel bir elektrik akımı verilmesi ile sağlanır (113).

DBS, talamotomi ve pallidotomi gibi lezyon oluşturma tekniklerinin yerini almaya başlamıştır. STN veya GPI'nın DBS ile motor semptomların *off* süresi ile diskineziler azalır ve yaşam kalitesi artar. DBS'nin tremor, bradikinezi ve diskinezi gibi motor semptomlar üzerinde kalıcı bir etkisinin olduğu düşünülmektedir. Ancak yürüme bozukluğu ve düşme gibi semptomlar DBS'den sonra yeterince gelişim göstermediği gibi kötüleşebilirler.

2.1.6.4. Diğer Tedaviler

Literatürde İPH tedavisinde ilaç ve cerrahi uygulamalar dışında yapılan yeni çalışmalar günümüzde hala devam etmektedir. Tedaviye yeni bir bakış, yeni bir soluk getirecek olan bu yöntemler hala deney aşamasında olup hastalığa kesin bir tedavi olması amaçlanmaktadır. İPH'de yeni tedavi olanakları sağlayacak araştırmaları 4 grupta toplayabiliriz (114).

- Kök hücre araştırmaları (beynin “Hippocampus” denilen bölgesinde sinir hücresi oluşumu)
- Hücre nakilleri (in vitro ortamda değiştirilerek çoğaltılan sinir hücrelerinin nakli, kök hücre yöntemiyle geliştirilen organların nakli)
- Gen tedavileri ve büyüme faktörü tedavileri (gen terapisi)
- Aşı araştırmaları (embriyo kök hücresi aşılama, iyileştirici klonlama yöntemi) Yapılan bu araştırmalarla semptomların %75 azaldığı, yani hastalıkta %75 iyileşme sağlandığı görülmüştür.

2.2. GALECTİNLER

Galektinler multipotent, zaman içinde yapısı korunmuş, hücre yüzeyel glikokonjugate ile çapraz bağlanan karbohidrat bağlayan proteinlerdir. Bu proteinler hücre aktivasyonu, sitokin salınımı, migrasyon ve apoptoz gibi transmembran sinyal kaskadını tetiklerler (4, 5). İmmün sistemdeki güçlü rollerine rağmen monosit ve makrofajların bu lektinlerle etkileşime girip girmedikleri ve nasıl bir etkileşime girdikleri bilinmemektedir.

Galektinler 3 gruba ayrılmaktadır:

- 1) Bir karbonhidrat tanımlayıcı kısım (carbohydrate recognition domain; CRD) (örn Gal-1 ve Gal-2),
- 2) İki ayrı CRD içeren galektinler, yaklaşık olarak 70 adet aminoasit içeren bağlayıcılar içermektedir (örn Gal-4) ve

3) Gal-3 bir tane CRD ve prolin ve glisinden zengin kısa germelerden oluşan nadir tandem tekrarlarından oluşmaktadır (115, 116).

Her ne kadar galektin ailesinin tüm üyeleri B galaktozide rezidülerine bağlansa da her galektinin kendine has spesifik kompleks içeren oligosakkaridleri bulunmaktadır ve bunun sonucunda değişik galektin ailesinin üyesi galektinler değişik glikokonjugate reseptörlerine bağlanabilmektedir (117).

Galektinler sadece gastrointestinal immün sisteminde bulunmazlar ayrıca potansiyel olarak epitelyal ve T hücre fonksiyonlarını kontrol ederler (118, 119).

2.2.1. Galectin-3

2.2.1.1. Genel Özellikleri

Galectin-3 (Gal-3) b-galactosidaza afinitesi olan karbohidrat tanıyan alan - carbohydrate recognition domain (CRD) - içinde yer alan korunmuş sekans ile karakterize galektin ailesinin bir üyesidir (120, 121). Globüler yapıyı oluşturan yaklaşık olarak 130 aminoasitten oluşan C terminal yapısı karbohidrat bağlayan kısımda yer alır ve Gal-3'ün lektin aktivitesinden sorumludur. N-terminal yapısı 110-130 arasında aminoasit içerir ve yapısı korunmuştur (5, 122). Bazı çalışmalarda Gal-3'ün insan umbilikal ven endotelyal hücrelerine bağlanabileceği migrasyonlarının in vitro başladığı gösterilmiştir. Ayrıca invivo olarak Gal-3'ün tümör anjiogenesisinde yer alan yeni kan damarı oluşumunu indüklediği gösterilmiştir (123-125).

Laktoz veya n-asetil laktozamin içeren galectin-3 CRD'nin 3 boyutlu yapısı galectin-1 ve galectin-2 gibi biri beş biri de altı sıkışmış B tabakası içeren B-sandiwiç dizaynındadır (126). Ancak galectin-1 ve galectin-2'den ayrı olarak bu CRD kristal homodimer gibi gözükmeyebilir. Manyetik rezonans spektroskopide galectin-2 solüsyonda monomer olarak görülür, N-terminal fragmanı katlanmamış, genişletilmiş yapıdadır. Ancak tam boy galectin-3'te N-terminal kısmın 94 ile 113 rezidüsü CRD ile etkileşim içindedir (127).

Diğer galektinler gibi galectin-3 klasik sekretuar yolla sekresyon için gerekli olan sinyal sekansına sahip değildir ancak protein ekstraselüler alana salınır. Yapılan bir çalışmada galectin-3 sekresyonunun hız kısıtlayıcı basamağı plazma membranının sitozolik kısmına translokasyonu olduğu bildirilmiştir (128).

Galectin-3 multivalan karbohidrat ligand varlığında oligomerize olabilir ve hücre yüzeyinde glikan çapraz bağlanma kapasitesi ile transmembran sinyalizasyonu başlatma kapasitesine sahiptir ayrıca değişik hücre fonksiyonları etkileyebilir (116, 129, 130). Bu kendinden bağlantı özelliği proteinin N-terminal bölgesine bağlıdır. Bu bölgenin kollojenaz ve matriks metalloproteinaz (MMP) gibi proteazlara hassas olmasından dolayı galectin-3 ün in vivo biyolojik aktivitesi bu enzimler tarafından düzenlenmektedir (131).

Diğer galektinlerle karşılaştırıldığında galectin-3' ün hücre içi fonksiyonları daha geniş olarak dökümente edilmiştir (132). Galectin-1 gibi galectin-3' de pre-mRNA eklenmesini indükler (133). Galectin-3' ün birkaç adet daha hücre içi fonksiyonu bildirilmiştir. Bazı vakalarda galectin-3' ün etkileştiği ve aracılık ettiği bu fonksiyonlar açıklanmıştır. Galectin-3' ün hücre içi fonksiyonları ile ilişkili olarak galectin-3 serin6 (Ser6) ve serin 12 rezidülerinden fosforile olabilmektedir (134).

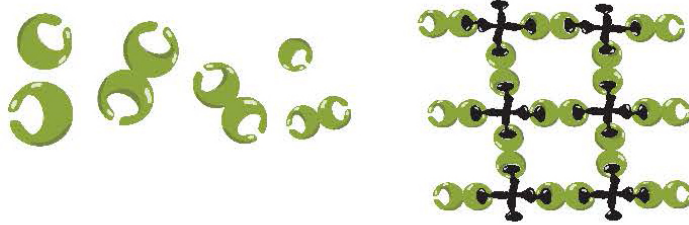
2.2.1.2. Hücresel cevap düzenlenmesinde Galectin-3

Gen transfeksiyon ve antisense yaklaşımları kullanılarak galectin-3' ün bir sürü hücrede değişik apoptotik stimulanlara karşı antiapoptotik aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Hücre içi Galectin-3' ün apoptozise rezistansa neden olduğu mekanizmalar net olarak aydınlatılamamıştır. Ancak elde edilen veriler mitokondride oluşan diğer apoptozis düzenleyicileri ile etkileşime girebileceklerini göstermektedir (135). Galectin-3' ün antiapoptotik aktivitesinin Ser6 fosforilasyonuna bağlı olduğu tahmin edilmektedir (136). Fosforilasyon ayrıca apoptotik stimullara maruz kalındığında proteinlerin hücre dışına eksportu için de gereklidir (137).

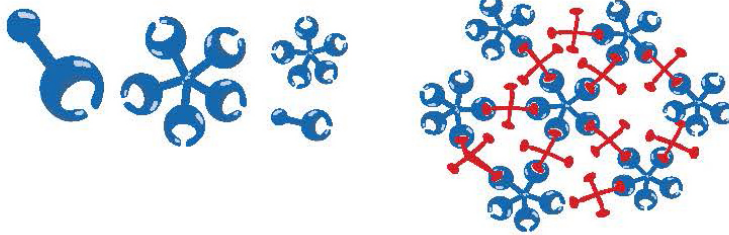
Galectin-3, integrin alb1 ve aMB1 (CD11b/18)I içeren ekstraselüler matriks proteinlere karbohidrat bağımlı bir yolla bağlanarak ekstraselüler matrikslere hücre

adezyonunu etkilemektedir (137). Galectin-3 multivalan glikanlara bağlanmak suretiyle pentamer oluşumuna neden olabilir. Galectin-3'ün multivalan pentamer yapısı sayesinde eşzamanlı olarak iki bağlantı kısmı sayesinde hücre ve ekstraselüler matriks ile hücreler arasında köprü görevi görmektedir. Bu T-cell reseptör (TCR), epidermal growth faktör Breseptör ve transforming growth faktör B reseptörü için gösterilmiştir. Galectin-3 hücre yüzeyinde oluşan kafes oluşumunun bazı reseptörlerini downregüle ettiği diğerlerinin endositozunu arttırdığı gösterilmiştir (138, 139). Galektin ailesinin üyeleri ve galectin-glycan kafes oluşumu **Şekil 6'da** gösterilmiştir.

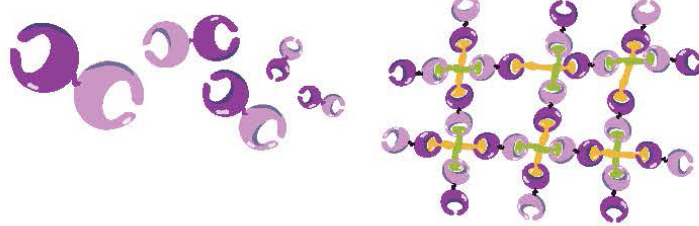
a Prototopik galectinler (galectin-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, -14, -15)



b Chimaera-tip galectin-3



c Ardışık tekrar tip Galectinler (galectin-4, -6, -8, -9, -12)



Galectin ailesi üyeleri ve galectin-glycan kafeslerinin oluşumu
Expert Reviews in Molecular Medicine © 2008 Cambridge University Press

Şekil 6. Galektin ailesinin üyeleri ve galectin-glycan kafes oluşumu

Galectin-3'ün cyclinD1, tiroid transkripsiyon faktör1 ve müsin 2 gibi kanser bağımlı bazı genlerin ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir (140). Ayrıca alttaki

mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte mast hücrelerinde c-jun-N-terminal kinase 1 (JNK1)'i düzenlediği gösterilmiştir (141).

2.2.1.3. İmmün ve inflamatuvar yanıtlarda Galectin-3

Rekombinant proteinlerin kullanıldığı in vitro çalışmalarda Galectin-3'ün hücre tipine ve deneysel duruma göre inflamatuvar hücreler üzerine hem destekleyici hem de baskılayıcı etkileri olduğu gözlemlenmiştir (126, 142).

Galectin-3 değişik immün hücrelerin differansiyasyon ve büyümesine etki eder. Şöyle ki:

- T hücre ve nötrofillerde apoptozisi indükleyerek immün cevabı baskılayıcı etki gösterir,
- Değişik mast hücre, nötrofil, monosit ve T hücreleri içeren lenfoid ve myeloid hücreleri aktive ederek mediatör salınımına neden olur,
- Superoksit anyon üretimine neden olur (143, 144).

Rekombinan galectin-3 insan monosit ve makrofajların migrasyonunu indükleyen kemokin gibi fonksiyon gösterir. Kemokinlere benzer olarak, bu aktivite spesifik kemokin reseptörü de içeren Pertusis toxin (PTX) sensitif (G protein) yolak ve Ca akışı yolları sayesinde meydana gelir. Bunun için gerekli olan reseptörler henüz ortaya çıkarılmamıştır. Lektin hücre yüzeyinde değişik glikoproteinlere bağlanarak değişik hücre grupları üzerinde bulunan reseptörler sayesinde cevabı indükler.

Galectin-3 insanda eozinofillerde IL5 inhibisyonu gibi myeloid hücreler üzerinde süpresif etkilere neden olabilir (145). Galectin-3 TCR ile kompleks oluşturarak TCR bağımlı sinyal transdüksiyonunda negatif regülatör olarak görev yapar. Lektinin bazı hücrelerde aktive edici fonksiyonları olması bazı hücrelerde süpresif etkide bulunması ilginç değildir. Bu fonksiyonunu pozitif veya negatif sinyaller sayesinde yapmaktadır. Rekombinan galectin-3 insan nötrofilinin laminin ve endotelial hücreye adezyonunu teşvik eder (146). Laminin adezyonunda hücre ile

ekstraselüler matriks arasında köprü gibi görev alır ve hücre yüzey glikanlara bağlanarak hücreyi aktive eder böylelikle adeziv özellikleri artırır. Buna karşın, eksojen olarak eklenen galectin-3 hücre devamının sağlanmasında görev alan hücre-hücre ve hücre-matriks arasındaki normal etkileşimi engelleyerek timositlerin timik yardımcı hücrelere olan etkileşimini azaltır (147).

Bazı kanıtlara göre endojen galectin-3 rekombinan galectin-3 fonksiyonlarına sahiptir. Mesela galectin inhibitörleri sayesinde Th hücrelerinin dendritik hücre ve makrofajlara bağlanması engellenebilir (148). Ayrıca, endojen galectin-3 CD13'e karşı gelişen antikorun indüklediği monositlerin homotipik agregasyonunda görev almaktadır. Bu agregasyon galectin-3 inhibitörleri sayesinde inhibe edilmektedir (149). Endojen galectin-3'lerin diğer aktiviteleri galectin-3 eksik fare hücreleri kullanılarak tespit edilmiştir (143). Lektin eksik farelerden elde edilen peritoneal makrofajlar wild tip farelerle karşılaştırıldığında lipopolisakkarid ve IFN-gamma tarafından indüklenen apoptozise daha hassastırlar. Bu ayrıca galectin-3'ün antiapoptotik fonksiyonları için de geçerlidir. Lektin eksik fareler ile wild tip fareler arasındaki karşılaştırmada galectin-3'ün IFN-gamma reseptörleri ile aktive olan makrofajların fagositozunda fonksiyon aldığı gösterilmiştir (150). Ayrıca hücre yüzey IgE reseptörlerinin uyarılması ile mast hücre yanıtı indüklenmektedir (141).

Galectin-3'ün fonksiyonları hangi mekanizma ile yaptığı net olarak anlaşılmamıştır. Birkaç vakada wild tip hücrelerdeki cevap laktoz sayesinde azaltılamamaktadır. Bu da göstermektedir ki endojen protein ekstraselüler lektin gibi fonksiyon göstermemektedir.

Lektin eksik farelerle yapılan çalışmalar galectin-3'ün inflamatuvar cevabı arttırdığını desteklemektedir (143). Lektin eksik farelerde in vivo olarak mast hücrelerinin IgE bağımlı cevaplarının azaldığı izlenmiştir. Buna ek olarak, bir peritoneal inflamasyon modelinde wild tip farelere nazaran lektin eksik farelerde azalmış lökosit infiltrasyonu görülmüştür. Havayolu antijen challenge sonrası oluşturulan atopik astım modelinde lektin eksik farelerde daha az akciğer eozinofilisi meydana gelmiştir (151). Bu çalışmalar ayrıca galectin-3'ün Th2 polarizasyon tanıtımında görev aldığını göstermiştir. Diğer bazı çalışmalarda intranasal olarak verilen galectin-3 içeren cDNA ile tedavi edilen havayolu antijen challenge

modellerinde azalmış eozinofil infiltrasyonu olduğu gösterilmiştir (152). Öyleki, transgenik galectin-3 tam olarak endojen galectin-3' ün fonksiyonlarını tam olarak oluşturamamaktadır. Muhtemelen aynı hücreler tarafından eksprese edilmemektedir ve ekstraselüler mod yerine intraselüler mod özelliğinden dolayı olduğu düşünülmektedir.

2.2.1.4. Galectin-3'ün diğer patolojik süreçlerdeki rolü

Aterosklerotik lezyonlarda galectin-3 köpük hücreleri ve makrofajlarda eksprese olur ve böylece ateroskleroza neden olur (153). Bu galectin-3'ün proinflamatuvar rolüne bağlı olarak gelişmiş olabilir öyleki çift knockout farelerde daha düşük perivasküler inflamatuvar infiltrasyon görülmüştür (154). Galectin3 eksiltildiği farelerde daha az ateroskeloroz meydana gelmesi nedeniyle ateroskleroz tedavisi için galectin-3 bir tedavi hedefi olabilir.

Artmış soluble veya selüler Gal-3 düzeylerinin sistemik lupus eritamatozis, romatoid artrit ve behçet hastalığı gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca Gal-3 varlığının hastalık aktivitesi ile ilgili olduğu tespit edilmiş (155).

Özellikle prion hastalığının nörodejeneratif sürecinde Gal-3 protein varlığının ve mRNA'nın scrapie etkilenmiş beyinlerde arttığı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve Western blotla gösterilmiştir. Artmış Gal-3 düzeylerinin amyotrofik lateral skleroz (ALS) hastalığı için potansiyel bir biyomarker olduğu bulunmuştur (156). Alzheimer hastalığında Galectin-3'ün gösterilme paterni hala bulunamamıştır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada artmış Galectin-3 düzeylerinin Alzheimer hastalığında potansiyel proapoptotik aktivasyonda, inflamasyon ve bozulmuş nörodejenerasyonda rol alabileceği gösterilmiş. Serum Galectin-3 düzeyi ile tüm hasta ve kontrollerin bilişsel durumları arasında ilişki olduğu tespit edilmiş. Salgısal doğası ve serumda gösterilebilmesi gibi özellikleri nedeniyle Alzheimerda potansiyel bir biyomarker olabileceği gösterilmiş (157).

Galectin ayrıca yara re-epitelizasyonunda da rol alıyor olabilir. Korneal epitelyal yara kapanmasının lektin eksik farelerde wild tip farelere oranla daha yavaş

olduğu görülmüştür. Ek olarak, wild tip farelerde eksojen galectin-3 ile artmış yara-re-epitelizasyonu görülürken lektin eksik fare kornealarında bu gösterilememiştir. Bu göstermektedir ki, yara iyileşmesinde eşzamanlı olarak galectin-3'ün intraselüler ve ekstraselüler fonksiyonu gereklidir. Ancak galectin-3'ün hangi mekanizma ile yara iyileşmesini düzenlediği çalışmalarla ortaya konmalıdır (158).

2.2.2. Galectin-4

2.2.2.1. Genel Özellikleri

İnsan galectin-4 (gal-4)'ü, ardışık tekrarlı 2 tane ayrı ancak homolog kısım içerir. Bunlar CRD1 (N-terminal) ve CRD2 (C-terminal) dir. Bunların moleküler ağırlıkları 16-17 kDa'dır. Herbiri yaklaşık olarak 130 aminoasitten oluşur ve bunların %40 benzer sekansları mevcuttur. Bir bağlayıcı alan ile birbirlerine bağlanmışlardır. Bu bağlayıcı alan proline ve taurinden zengin 30 aminoasitten oluşur ve doku proteazına hassastır. İki ayrı ligandı bağlayabilmelerinden ötürü galectin-4 doğal bağlayıcı olarak bilinmektedir. Karbohidrat bağlayan spesifik alanları birbirinden ciddi anlamda farklıdır ve bunlarla ayrı ligant alanlara bağlanırlar (159).

İki-CRD içeren galectin-4 genelde ratların barsak ve midelerinde ekspres olmaktadır. Güvercinlerin ağız epitel hücrelerinde adherens yolak proteini olarak tespit edilmiştir ve adherens yolaklarda rol aldığı düşünülmektedir. Barsak epitelinde galectin-4 fırçamsı hücrelerde ayırık çözünen yüksek molekül ağırlıklı kümeler oluşturmaktadır ve bunlar deterjanda çözünmeyen lipid yığınları olarak bilinmektedir (160). Hidroksile olmuş uzun zincirli yağ asitleri içeren sülfatidlerin galectin-4ler için yüksek affinite içeren ligantlar olduğu tespit edilmiştir.

Galectin-4 inflamatuvar barsak hastalığının kolit patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir. Galectin-4 farelerde kolitin progresyonundan sorumlu IL-6 üretimine neden olan CD4T hücrelerin stimülasyonuna neden olur. Orta derecede barsak inflamasyonu oluşturulan farelere Galectin-4 antikoru verilerek hastalığın baskılandığı gösterilmiştir (161).

2.2.2.2. Galectin-4'ün nöronlarda akson büyümesi ve myelinizasyondaki rolü

Nöronların dışı açılan kanalları olan aksonlar sinir iletiminde görev alırlar. Galectin-4 akson büyümesi için gereklidir. Aksonların büyümesini nöral hücre adezyon moleküllerinin boyutunu ve küme sayılarını arttırarak sağlamaktadır. Sinaptik glikoproteinler aksonal iletimde düzenleyici rol almaktadır. Nöral hücre adezyon molekülü (NCAM) L1, nöral büyümeyi, sinir iletiminde dallanmayı sağlar. L1 fonksiyonu ve uygun organizasyonu için Galectin-4 hayati öneme sahiptir (162).

2.2.2.3. Klinik içerikler ve uygulamalar

İlk galectinin klonlanmasından bu yana geçen yaklaşık olarak 2 dekat boyunca ciddi çalışmalar galectinlerin yapısı, karbohidrat bağlayıcı spesifiteleri ve ekspresyon paternleri hakkında önemli bilgiler vermektedir. İn vivo ve in vitro fonksiyonel çalışmalar galectinlerin kültür hücrelerinde ve tüm organizmadaki rolleri hakkında bilgiler vermektedir. Galectin çalışmaları immunoloji, kanser patolojisi, gelişimsel biyoloji ve nörobiyoloji gibi değişik alanlarda galectinlerle ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Bu alanlardaki gelişmeler potansiyel tedavi yaklaşımları ile ilgili veriler vermektedir.

2.2.2.4. İnflamatuvar hastalıklar

Galectin-4'ün kolitte değişik görevleri mevcuttur bir fare çalışmasında nötralize edici antikorlarla kolitin süprese olduğu gösterilmiştir böylece Galectin-4'ün hedef alınması ile inflamatuvar barsak hastalığının tedavisinde yer alabileceği gösterilmiştir (161).

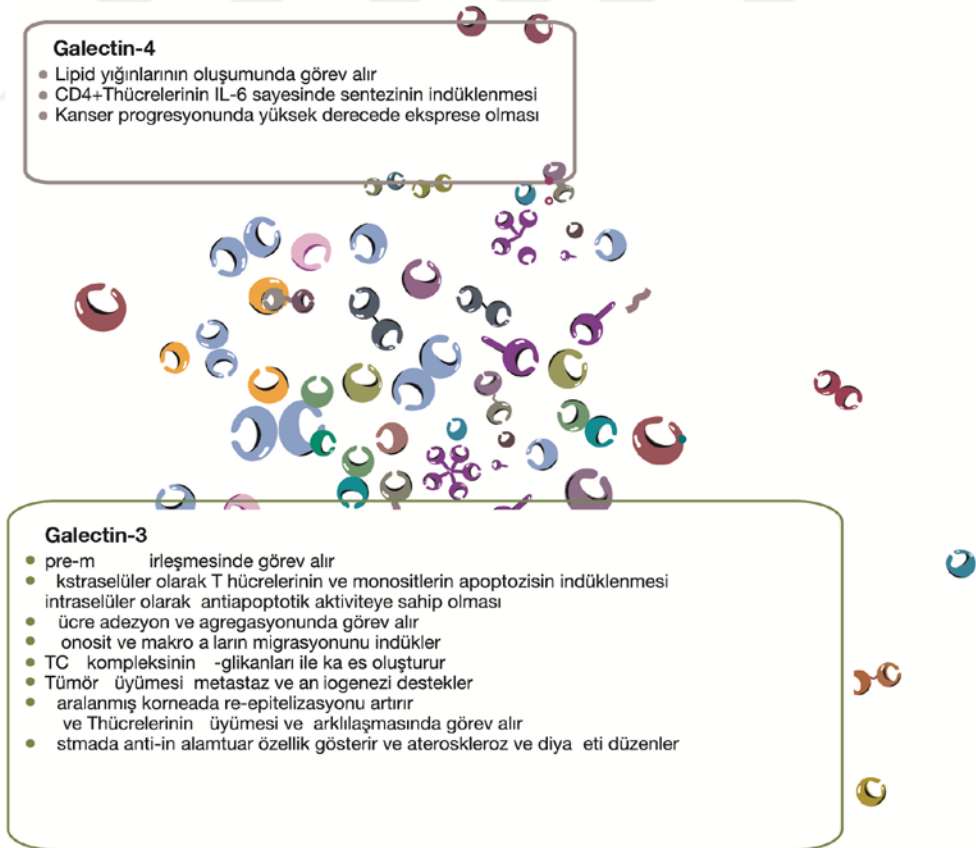
2.2.2.5. Nöronal rejenerasyon

Galectin-1'lerin nöronal degenerasyonu indüklediği ve galectin-1 eksik farelerde daha az nöronal dejenarasyon olduğu görülmüştür. Bu lektinin hedef

alınmasıyla nöronal dejenerasyonda faydalı olabileceği gösterilmiştir (163). Bu konuda ancak galectin-3 ve galectin-4 ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

2.2.2.6. Progresyonda çalışmalar ve karşılanmamış sorular

Karbohidrat bağlayıcı spesifikite ve aktivitelerindeki değişiklikler, farklı (temporal ve spasyal) ekspresyon paternleri gözönüne alındığında değişik galectinler değişik fonksiyonlara sahiptirler. Bu üyelerin hücre-hücre ve hücre-ekstraselüler matriks ve hücre yüzey ligandlarına bağlanma etkileşimleri gibi ekstraselüler fonksiyonlarına sahip oldukları hakkında az şüphe bulunmaktadır. Galectinlerin apoptozis düzenlenmesi gibi ve glikolize olmamış proteinlerin etkileşiminin olduğu hücre içi etkileşimlere sahip olduğu bilinmektedir. Ancak galectinlerin intraselüler ve ekstraselüler fonksiyonlarının netleşmesi için ileri deneysel ve klinik çalışmalara gerek vardır. Galectin-3 ve galectin-4'ün fonksiyonları **Şekil 7'de** özetlenmiştir.



Şekil 7.Galectin-3 ve galectin-4'ün fonksiyonları

Galektinlerin hareketlerinin açıklanması için galektinlerin fonksiyonlarına aracılık eden ligandların tanımlanması çok önemlidir. Galektinlerin bol miktarda ilgisiz glikoproteinler bağlamaları ve hücre lizisinde bunların kaybolması nedeniyle bu görevin tespiti kolay değildir. MGAT5, Galectin-3 için gerekli olan yüksek affinite N-glycan üretimi için gerekli bir enzim, eksik hücrelerle yapılan yeni bazı çalışmalarda ilginç sonuçlar tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda galectin-3 hücre yüzey glikanları ile etkileşimi, hücre proliferasyonu, farklılaşması, aktivasyonu ve reseptör endositozu gibi değişik bir sürü süreçte rol almıştır (132). Ancak bu fonksiyonların sonuçları henüz açıklanamamıştır. Ayrıca hücrelere eklenen rekombinan proteinlerin gösterdiği aktiviteler ile endojen galektinlerin fonksiyonları hücrelerde aynı olmayabilir.

Galektin eksik farelerin olması bu konuda araştırma yapan araştırmacılar için ciddi anlamda destek sağlamıştır. Bu konuda galectin-1 ve galectin-3 ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Bazı dokularda eş zamanlı olarak değişik galektinlerin eksprese olması knock-out farelerde diğer galektin üyelerinin fonksiyonel kompozisyonu meydana geliyor olabilir. Böylece bu ailedeki galektinler değişik fonksiyonlara sahip olabilir. Galektinlerin fonksiyonlarının açıklanması için yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Bundan dolayı, bazı konuların aydınlatılması gerekmektedir. Şöyleki; galektin ailesinin aktivite spesifitesi ve fonksiyonel fazlalıkları, değişik çevresel içeriklerde aynı galektinin meydana getirdiği değişik fonksiyonlar, her galektinin sahip olduğu majör fonksiyonlar aydınlatılmalıdır ve ayrıca bu fonksiyonların in vivo olarak geçerliliğinin olup olmadığı netleştirilmelidir. Özellikle in vivo düzenlemelerde galektinlerin oluşturduğu fonksiyonların ekstraselüler mi intraselüler mi olduğunun açıklanması kritik bir konudur.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. HASTA SEÇİMİ

3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Bu araştırmada, hastanemiz nöroloji polikliniğine başvuran ve yapılan nörolojik muayeneler ve UPDRS göre idiopatik Parkinson Hastalığı tanısı almış 30 yaş üstü 60 ardışık hasta ve bradikinezi öyküsü olmayan yaş ve cinsiyet yönünden eşitlenmiş parkinson tanısı olmayan 30 gönüllü kontrol vakası alındı. Hasta ve kontrol grubundaki vakaların demografik, epidemiyolojik ve laboratuvar bulguları çalışmadan haberi olmayan bir klinisyen tarafından bilgisayar sistemine kaydedildi. Vaka ve kontrol grubuna dahil edilen bireylerin istatistik analizi için gerekli olan bilgiler SPSS programına kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrollere ait kan örnekleri hastanemiz Tıbbi Etik Kurulu kararlarına uygun olarak gönüllü olur formlarının imzalanmasını takiben toplandı. Kan örnekleri pıhtılaşmayı engellemek için etilendiamintetraasetik asitli (EDTA) tüplere alınıp çalışmanın yapılacağı güne kadar -20 C derecede saklandı.

3.1.2. Çalışma Dışlama Kriterleri:

Gebelik ve laktasyon, sekonder parkinsonizm nedeninin varlığı, demans varlığı, ciddi psikiyatrik semptom (halusinasyon, delüzyon vs) varlığı, alkol veya bağımlılık yapıcı madde kullanımı, ciddi kardiyak, hepatik veya renal hastalık varlığı, kontrol altına alınamayan sistemik hastalık varlığı, parkinson hastalığı nedeniyle cerrahi tedavi yapılmış olması, periferik vasküler hastalık varlığı, hastanın çalışmaya uyumunun yeterli olmaması durumlarında vakalar çalışma dışı bırakıldı.

3.1.3. Araştırmanın Yürütülmesi

Çalışmaya katılan tüm olguların anamnezleri alınmış yaş, özgeçmiş, soygeçmiş tespit edilmiş ayrıntılı fizik ve nörolojik muayeneleri yapılmış, hasta ve

kontrol grubundaki tüm olguların tıbbi bilgileri ve muayene bulguları kaydedilmiştir. İPH hasta grubunda hastalığın evrelendirilmesi Hoehn-Yahr skalası ile yapıldı. Hastalığın klinik ciddiyet derecesi ise Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) ile değerlendirildi (Ek 1).UPDRS, motor (total 92 puan), günlük aktivite (total 52 puan), duyu-düşünce (total 16 puan), tedavi komplikasyonu (total 23 puan) olmak üzere hastaları 4 klinik özellik açısından değerlendirmektedir (total 183 puan).Hoehn-Yahr skalası, hastalığı 5 evrede incelemektedir (64).

Evre 1: Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postural dengesizlik.

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 aksiyel bulgularla birlikte veya tek başına postural anormallikler.

Evre 3: Evre 2'deki bulgulara ilaveten hastada denge bozukluğunun olması, ancak hasta tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir.

Evre 4: Hasta günlük yaşam aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardım gereksinimi duymaktadır. Evre 5: Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlıdır.

Evre 1-2 erken evre, evre 3-5 ileri evre olarak kabul edildi.

Tüm hastaların ve gönüllü kontrol grubunun serum Galectin-3 ve Galectin-4 değerleri, hemogram değerleri, biyokimyasal değerleri uygun şartlarda laboratuvar ortamında çalışıldı. Hasta grubunun Hoehn-Yahr evreleri, hemogram değerleri ve biyokimyasal değerleri açısından karşılaştırıldı ve Hoehn-Yahr evreleriyle serum galectin düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

3.2. SERUM GALECTIN-3 VE GALECTIN-4 DÜZEYLERİ

Hasta ve kontrol grubunun hemogram, biyokimya, b12, folat, ferritin serum düzeyleri sabah 08.30 ile 10.00 arasında alınan kanlarla çalışıldı. Ayrıca Hastalar ve

kontrol grubu vakalarından sabah 5 cc venöz kan alınarak 1500 devirde 15 dakika santrifüj edildikten sonra çalışma kanlarının çalışılacağı tarihe kadar -20 C derecede kanlar saklandı. Çalışma günü aşağıda anlatıldığı gibi üreticinin önerilerine uygun olarak serum Galectin düzeyleri “pg/ml” değerinde tespit edildi.

3.2.1. Serum Galectin-3 Düzeyi Tayini

Katalog no: EK0764, Lot no: 8191250503

Booster insan Galectin-3 ELISA kiti standart sandviç enzyime-linked immune sorbent tahlil teknolojisi ile üretilmiştir. Farelerden elde edilen Galectin-3 spesifik monoklonal antikor 96 kuyu plak üzerine ön kaplanmıştır. Standartlar (standart Ecoli için ekspresyon sistemi, immuojen sekans: A2-I50) ve test örnekleri kuyucuklara eklendi, sonrasında galectin-3 ve keçilerden elde edilmişspesifik biyotinlenmiş poliklonal antikorları eklendi. Sonra PBS ve TBS tamponları ile yıkandı. Avidin-Biotin-Peroksidaz Complex (ABC) eklendi ve bağlanmamış konjugatlar PBS ve TBS tamponları kullanılarak yıkandı. HRP enzimatik reaksiyonu göstermek için HRP substrat TMB kullanıldı. TMB, HRP ile katalizlenmiş ve sonrasında asidik stop (durdurucu) solusyonu eklendikten sonra rengi maviden sarıya dönmüştür. Sarının yoğunluğu plaktaki Galectin-3 miktarını göstermektedir.

3.2.1.1. Örneklerin hazırlanması ve depolanması

Hastaların serumları 1000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek partiküllerden arındırılmış sonrasında epandrof tüplerine alınarak -20C derecede dondurucuda depolanmıştır. Isıtma ve dondurma döngülerinden kaçınmak için işlemin yapılacağı güne kadar herhangi bir ısıtma işlemi yapılmamıştır.

3.2.1.2. Reaktif maddenin hazırlanması ve depolanması

Standart insan Galectin-3'ün sulandırılması: Galectin-3'ün standart solusyonu işlemden 2 saat önce hazırlanmıştır. Her kitin içine iki standart Galectin-3 tüpü konmuştur. Her işlem için bir tüp kullanıldı. Standart solusyonlar iki saat içinde kullanıldı.

Biyotinlenmiş Anti-insan Galectin-3 antikoruna da işlemden 2 saat önce hazırlanmıştır.

İşlem başı kullanılan miktar örneğin 0,1 ml'si olarak hesaplandı. Avidin-Biotin-Peroxidase-Complex (ABC)'i dilüsyon tamponu kullanılarak 1/100 oranında dilüe edildi. İşlemden önce ABC çalışma solusyonu ve TMB renk oluşturan etken 30 dakika 37C dereceye kadar ısıtıldı. Örnekler ve reaktif moleküller dilüe edilirken tamamen ve eşit olarak karıştırıldı. Her işlem için standart Galectin-3 tespit eğrisi oluşturuldu. Numunelerdeki dilüsyon katları örneklerdeki ham Galectin-3 miktarının tahminine göre yapılmaktadır. O.D absorbans değerleri stop solusyonu eklendikten sonra 30 dakika içinde 450nm mikropatelet okuyucuda okunmuştur. Örneklerin insan Galectin-3 konsantrasyonu değerleri standart eğriden faydalanarak hesaplandı.

Galectin-3 konsantrasyonu pg/ml olarak hesaplandı. Aralık:156pg/ml-10,000pg/ml. Sensitivitesi: <10pg/ml, spesifitesi: Doğal ve rekombinant insan Galectin-3.

Cros-Reaktivitesi: Diğer ilişkili herhangi bir proteinle cross-reaktivite tespit edilemedi.

Intra-Assay hassasiyeti: Mean 624-3138-6618, standart deviasyon: 27,46-163,2-271,3 CV %4,4-5,2-4,1 olarak tespit edildi.

3.2.2. Serum Galectin-4 Düzeyi Tayini

Katalog no: EK1275 Lot no: 41511961023316

Booster insan galectin-4 ELISA Kiti standart sandwich enzyme-linked immune-sorbent assay teknolojisi üzerine dayalı olarak tespit edildi. Kaplanmış fare galectin-4 spesifik monoklonal antikor doksan altı adet kuyu plakası üzerine ön kaplanmış olarak çalışıldı. Standartlar (standart Ecoli için ekspresyon sistemi, immuojen sekans: A2-I323) ve test örnekleri kuyucuklara eklendi, sonrasında keçi spesifik biyotinlenmiş poliklonal antikorları ve galectin-4 eklendi. Sonrasında PBS ve TBS tamponları ile yıkandı. Avidin-Biotin-Peroksidaz Complex eklendi ve bağlanmamış konjugatlar PBS ve TBS tamponları kullanılarak yıkandı. HRP enzimatik reaksiyonu göstermek için HRP substrat TMB kullanıldı. TMB HRP ile katalizlenerek asidik stop (durdurucu) solusyonu eklenerek rengi maviden sarıya dönmüştür. Plaklardaki sarı rengin dansitesi oransal olarak insan galectin-4 miktarı ile ilişkilidir.

3.2.2.1. Örnek hazırlanması ve depolanması:

Hastaların serum örnekleri oda ısısında pıhtılaştıktan sonra 1000 devirde 15 dakika santrifüj edildikten sonra her hastanın serumu epandrof tüplerine alınarak -20C derecede saklandı. Tekrarlayan ısıtma ve donma işlemlerinden kaçınıldı.

3.2.2.2. Reaktif maddenin hazırlanması ve depolanması

Galectin-4 standart solusyonu işlemden 2 saat önce hazırlandı. Her kit için iki tüp standart Galectin-4 (tüp başı 10ng) kullanıldı. Her işlem için bir tüp kullanıldı.

İşlemden 2 saat önce biyotinlenmiş anti-insan galectin-4 antikor solusyonu hazırlandı. Ayrıca yine işlemden 2 saat önce Avidin-Biotin-Peroksidaz Complex (ABC) hazırlandı. ABC çalışma solusyonu ve tmb renklendirici ajanı işlemden önce 37C derecede 30 dakika ısıtıldı. Örnekler ve reaktif madde dilue edilirken tamamıyla

ve eşit olarak karıştırıldı. Her deney için standart Galectin-4 tespit eğrisi hazırlandı. Örneklerin dilüsyon katlarına örneklerdeki Galectin-4 miktarının ham tahminine göre karar verildi.

Örneklerdeki insan Galectin-4 konsantrasyonu standart eğri kullanılarak hesaplandı.

Intra-assay precision: mean:0,48-3,64-6,25, standart deviasyon: 0,02-0,14-0,35 ve CV%:4,2-3,8-5,6 olarak tespit edildi. Konsantrasyonları pg/ml olarak hesaplandı. Aralık:156 pg/ml-10000pg/ml, sensitivite: <10pg/ml, spesifite: Doğal ve rekombinant insan Galectin-4 ayrıca ilişkili herhangi bir proteine karşı cross-reaktivite tespit edilemedi.

3.3. ETİK KURUL

Bu çalışma 07.05.2013 yayın tarihli ilaç dışı klinik araştırmaları etik kurulu onayı alınarak yapılmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL METODLAR

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22 kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro –Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve min-max kullanılarak, ordinal değişken için frekans tabloları kullanılarak yapıldı. Serum galectin-3 ve serum galectin-4 düzeyleri normal dağılım göstermediği için bu parametreler ve ordianl değişkenler gruplar arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. En az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi kullanılarak hesaplandı. Hoehn-Yahr evrelerinin ordinal olması ve serum Galectin düzeylerinin normal dağılmaması nedeniyle Spearman korelasyon analzi kullanıldı. Serum Galectin-3 ve serum Galectin-4 düzeylerinin parkinson hastalığındaki

öngörmede tanısal karar verdirici özellikleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamli sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. Eğri altında kalan alanın değerlendirilemsinde Tip-1 hata düzeyinin %5' in altında olan durumlar testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şekilde yorumlandı. P değerinin 0,05' in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi



4. BULGULAR

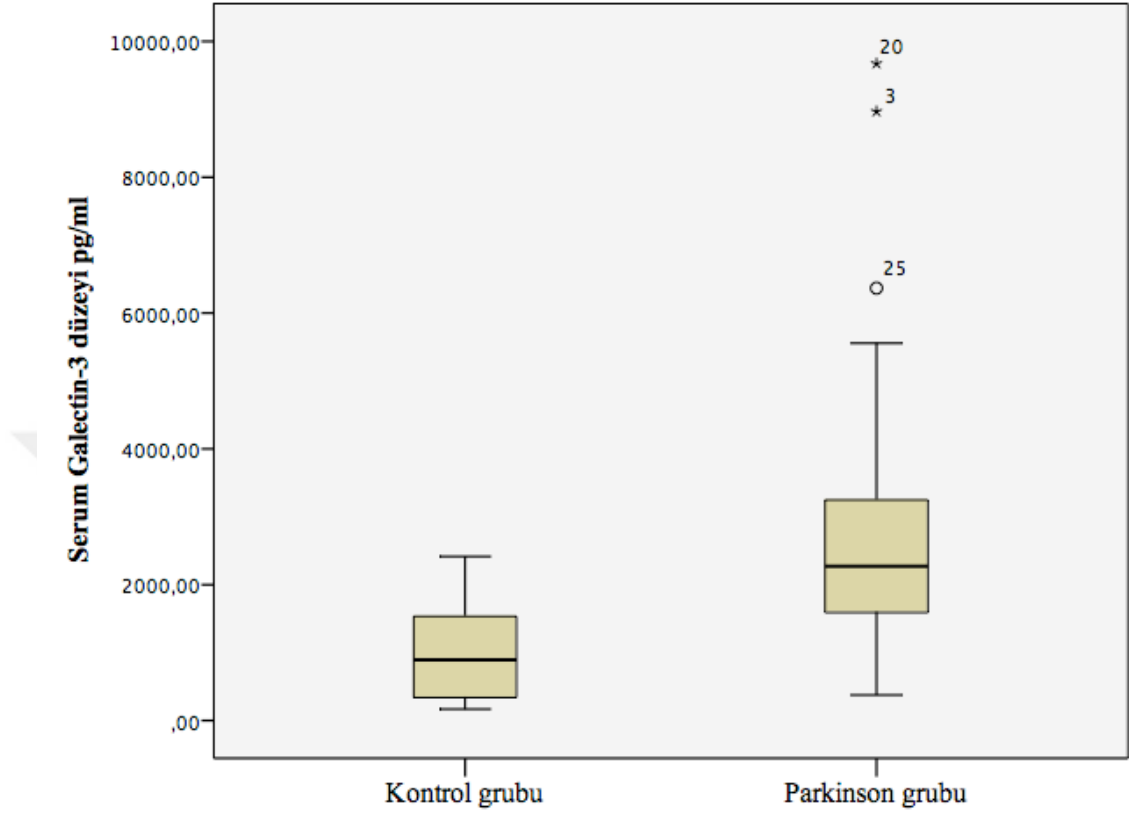
Parkinson ve kontrol grupları yaş ve cinsiyet yönünden benzerdi. Kontrol grubunun yaş ortancası 72 ve min-max (61-88) iken hasta grubunun ise 72,5 (49-88) idi ve fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($P>0.05$). Cinsiyet açısından karşılaştırıldığında kontrol grubunda ve hasta grubunda kadınların oranı %40 olarak bulundu ve anlamlı farklılık yoktu ($P>0.05$). Kontrol grubu ile parkinson hasta grupları serum Galectin-3 açısından karşılaştırıldığında kontrol grubunda ortalama $914,05 \text{ pg/ml} \pm 643,61$ olarak bulunurken hasta grubunda $2691,85 \text{ pg/ml} \pm 1754,43$ olarak tespit edildi ve farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0,001$). Gruplar arasında serum Galectin-4 düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda $197,97 \text{ pg/ml} \pm 46,42$ iken hasta grubunda bu değer $334, 23 \text{ pg/ml} \pm 263,39$ olarak bulundu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0,001$).

Parkinson tanısı olan hastaların tanı süreleri ortalama olarak 24 ay (12ay-72ay) olarak tespit edildi. Ayrıca hasta grubunda kadınların yaş ortalamaları 74 (51-88) iken erkeklerde bu değerler 72 (49-84) olarak bulundu. Hastaların %40'ı kadın hasta iken %60'ı erkek hastaydı. Kontrol grubu ve hasta grubunun demografik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması **Tablo 3'de** gösterilmiştir.

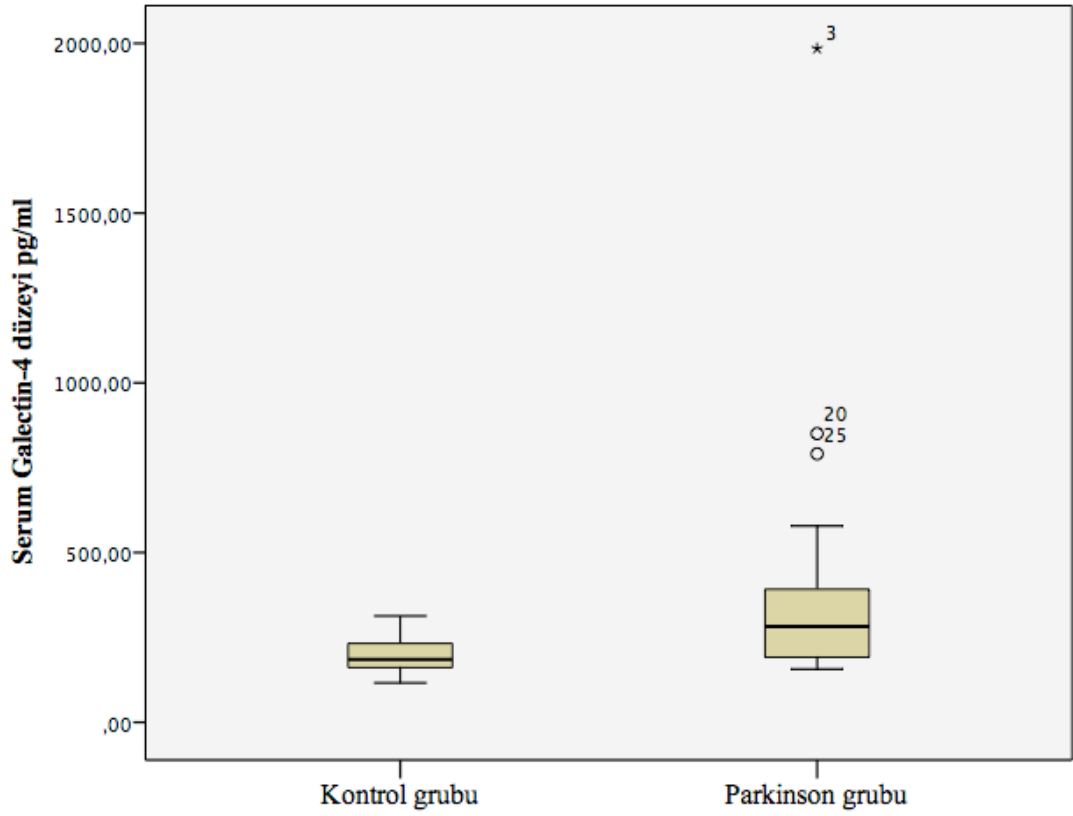
Tablo 3. Kontrol grubu ve Parkinson hasta grubunun demografik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Değişken	KONTROL n:30	HASTA n:60	P değeri
Galectin-3 pg/ml	$914,05 \pm 643,61$	$2691,85 \pm 1754,43$	<0,001
Galectin-4 pg/ml	$197,97 \pm 46,42$	$334, 23 \pm 263,39$	<0,001
Yaş, median	72 (61-87)	72,5 (49-88)	0.94
Cinsiyet, K (%)	12 (%40)	24 (%40)	1
Tanıda geçen süre (ay)	-	24 (12-72)	-
Hemoglobin	$12,63 \pm 0,89$	$13,7 \pm 1,78$	0,12
Platelet	$241 \pm 26,65$	$272,79 \pm 135,5$	0,57
Beyazküre	$5,76 \pm 0,7$	$8,13 \pm 4,2$	0,88
Nötrofil	$54,76 \pm 3,45$	$68,88 \pm 11,49$	0,32
Lenfosit	$34,63 \pm 3,20$	$21,96 \pm 8,9$	0,46

Kontrol grubu ve hastaların serum Galectin-3 ve Galectin-4 düzeylerinin karşılaştırılması sırasıyla **Şekil 8** ve **Şekil 9**'da gösterilmiştir.



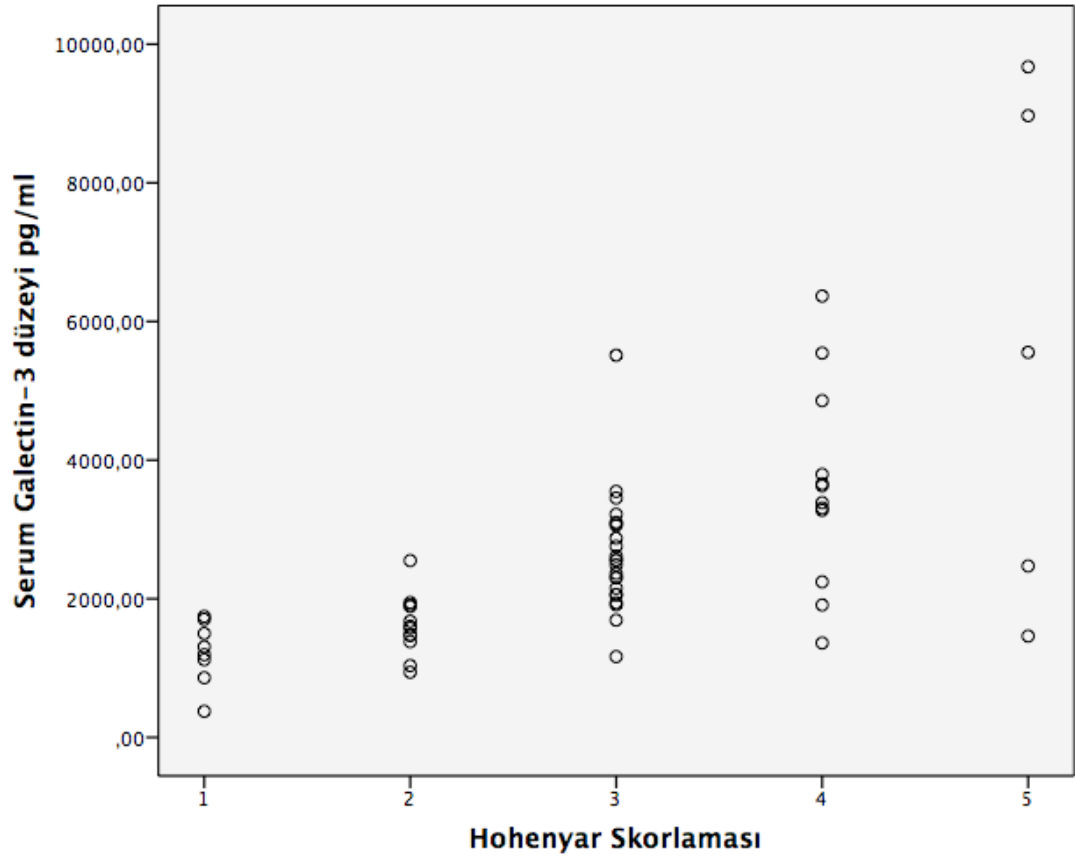
Şekil 8. Kontrol grubu ve Parkinson hasta grubunun serum Galectin-3 düzeyleri



Şekil 9. Kontrol ve Parkinson hasta gruplarının Serum Galectin-4 düzeyleri

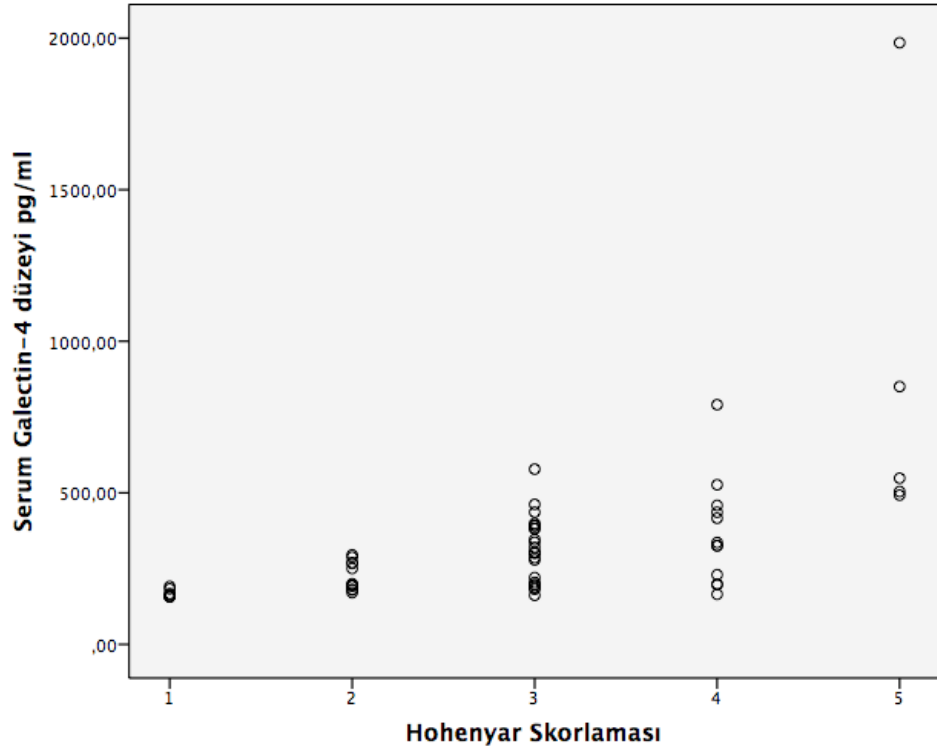
Hastalar Hoehn-Yahr sınıflamasına göre evrelendirildi. Hastaların 8 tanesi (%13) evre 1, 12 tanesi (%69) evre 2, 23 tanesi (%38,3) evre 3, 12 tanesi (%20) evre 4 ve 5 tanesi (%8,3) evre 5' te bulunuyordu.

Parkinson hasta grubunun serum Galectin-3 düzeyleri ile Hoehn-Yahr sınıflaması arasında ilişki araştırıldığında serum Galectin-3 düzeyleri ile Hoehn-Yahr sınıflaması arasında iyi ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu görüldü ($r: 0,705$, $P < 0,001$). Serum Galectin-3 ve Hoehn-Yahr sınıflaması arasındaki ilişki grafiksel olarak **Şekil 10'da** gösterilmiştir.



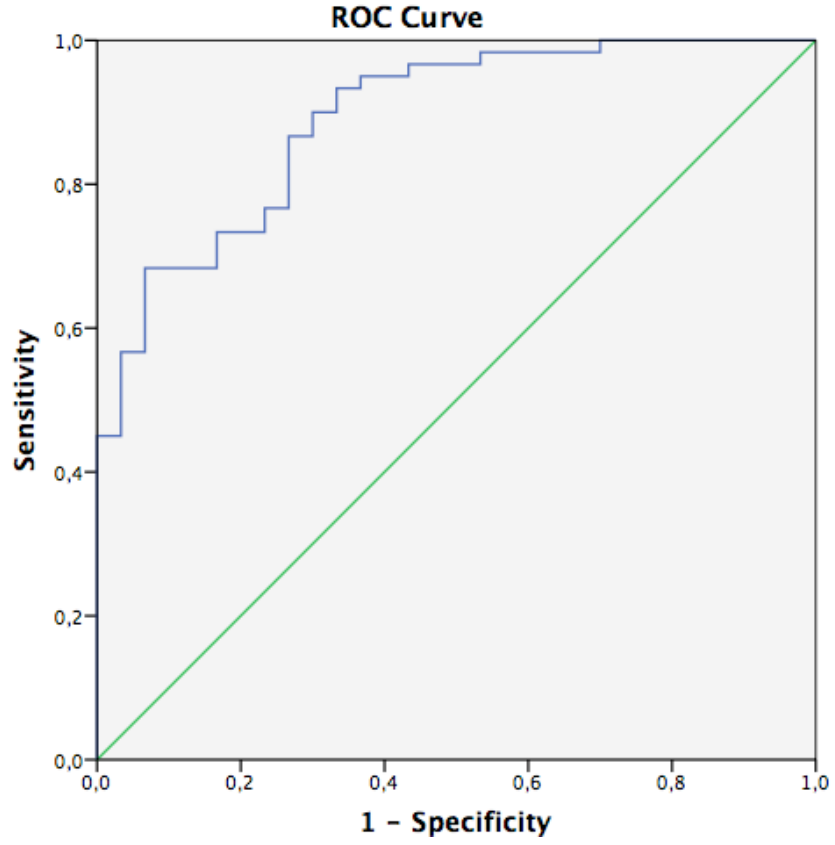
Şekil 10. Serum Galectin-3 ve Hoehn-Yahr sınıflaması arasındaki ilişki

Parkinson hasta grubunun Hoehn-Yahr sınıflaması ile serum Galectin-4 düzeyleri arasında ilişki araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki olduğu görüldü. Bakılan korelasyon analizinde ($r: 0,69$ ve $P < 0,001$) iyi derecede korelasyon olduğu tespit edildi ve ilişki **Şekil 11’de** gösterilmiştir.



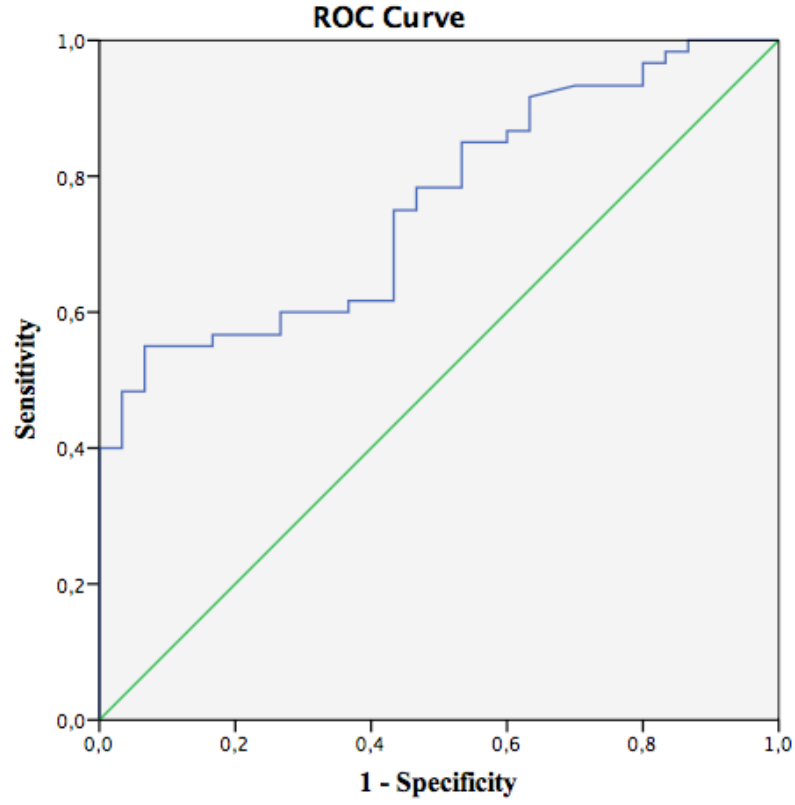
Şekil 11. Parkinson hasta grubunun Hoehn-Yahr sınıflaması ile serum Galectin-4 düzeyleri arasında ilişki

Parkinson hasta grubuyla kontrol grubunun serum Galectin-3 düzeyleri arasında hastalığı tahmin etme amaçlı olarak ROC analizi yapıldı. Yapılan analizde 1720,06 pg/ml değerinde en iyi sensitivite: %68,33 ve spesifite: %93,33 olduğu görüldü. Eğri altında kalan alan (AUC): 0,89, SE: 0,034, $P < 0,001$ ve güven aralığı %CI: 0,823-0,958 olarak tespit edildi. Bu sonuçlar ile serum galectin-3 düzeyi, parkinson hastalığı ile kontrol grubu arasında iyi bir tahmin edici faktör olarak tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının ROC analiz sonuçları **Şekil 12'de** şekillendirilmiştir.



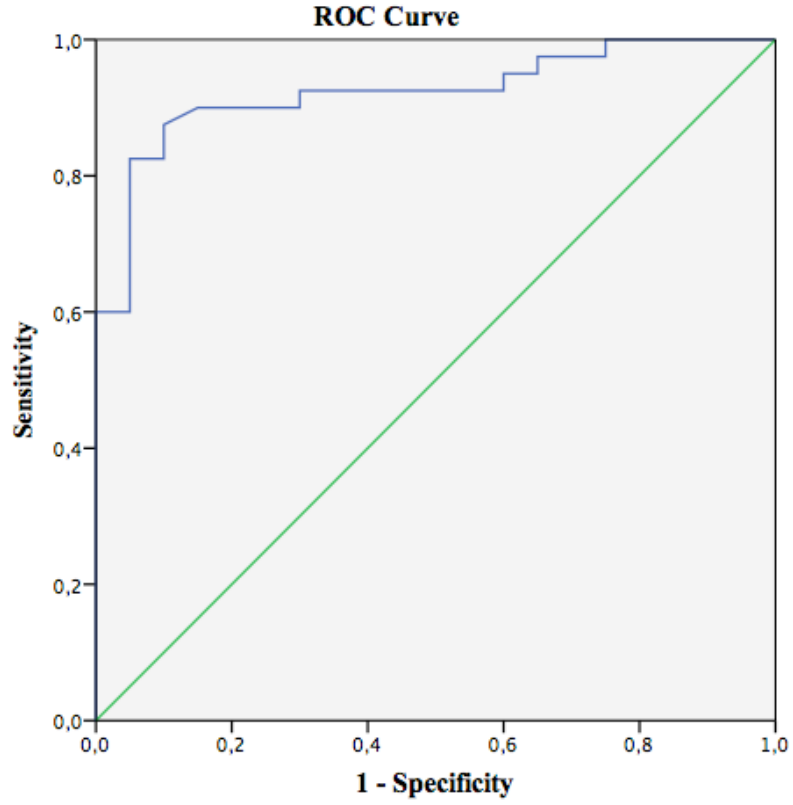
Şekil 12. Hasta ve kontrol gruplarının Galectin-3 için ROC analiz sonuçları

Parkinson hasta grubuyla kontrol grubunun serum Galectin-4 düzeyleri arasında hastalığı tahmin etme amaçlı olarak ROC analizi yapıldı. Yapılan analizde 260,61 pg/ml değerinde en iyi sensitivite: 55 ve spesifite: 93,34 tahmin edilebilirliği olduğu görüldü. Eğri altında kalan alan (AUC): 0,758, SE: 0,05, $P < 0,001$ ve güven aralığı %CI: 0,666-0,867 olarak tespit edildi. Bu sonuçlar ile serum galectin-4 düzeyi, parkinson hastalığı ile kontrol grubu arasında iyi bir tahmin edici faktör olarak tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının ROC analiz sonuçları **Şekil 13**'te gösterilmiştir.



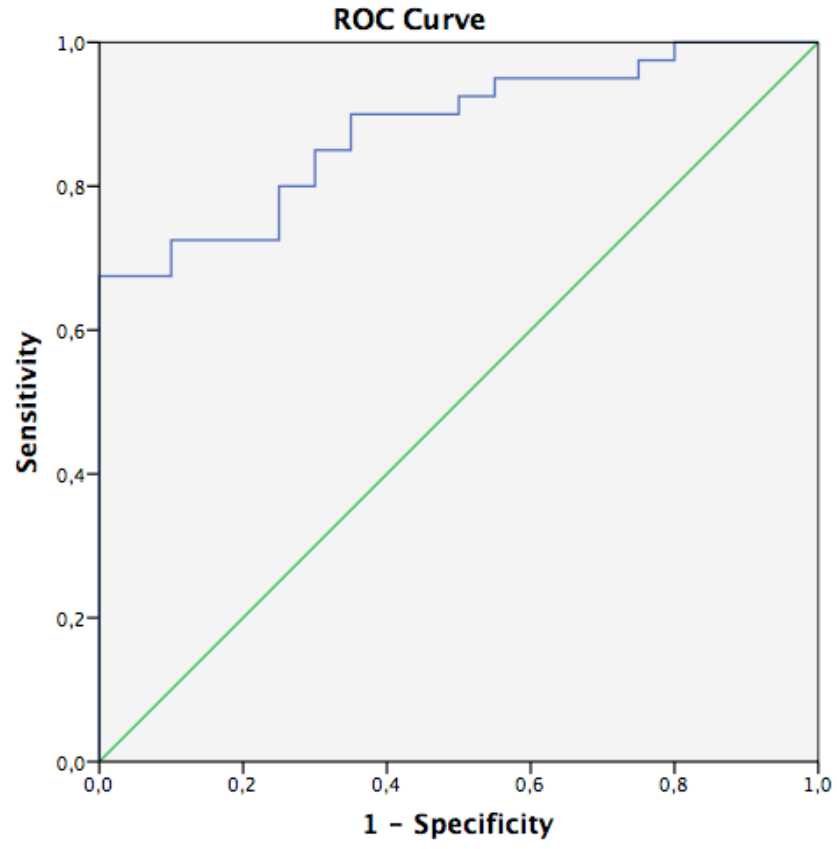
Şekil 13.Hasta ve kontrol gruplarının Galectin-4 için ROC analiz sonuçları

Parkinson tanısı olan hastalar Hoehn-Yahr sınıflamasına göre erken evre (evre1-2) ileri evre (evre3-5) olarak evrelendirildi. Erken ve ileri evre hastaların tahmin edilebilirliği serum Galectin-3 düzeyleri açısından değerlendirildiğinde 1909,81 pg/ml değerinde en iyi tahmin edilebilirliğe sahip olduğu sensitivite: %87,50 ve spesifite: %90 ve AUC: 0,923, SE: 0,035, P<0,001, CI%95: 0,855-0,991 olarak hesaplandı. Serum Galectin-3 düzeyinin ileri evre hastalığı tahmin etmede iyi bir tahmin edici belirteç olduğu görüldü. Bu bağlantı **Şekil 14**'te gösterilmiştir.



Şekil 14. Serum Galectin-3 düzeyi erken-ileri evre Parkinson ROC analizi

Parkinson tanısı olan hastalar Hoehn-Yahr sınıflamasına göre erken evre (evre1-2) ileri evre (evre3-5) olarak evrelendirildi. Erken ve ileri evre hastaların tahmin edilebilirliği serum galectin-4 düzeyleri açısından değerlendirildiğinde 295,3 pg/ml değerinde en iyi tahmin edilebilirliğe sahip olduğu sensitivite: %67,5 ve spesifite: %99,9 ve AUC: 0,879, SE:0,043, P<0,001, CI%:0,795-0,962 olarak hesaplandı. Serum Galectin-4 düzeyinin ileri evre hastalığı tahmin etmede iyi bir tahmin edici belirteç olduğu görüldü. Bu bağlantı **Şekil 15**'te gösterilmiştir.



Şekil 15. Serum Galectin-4 düzeyinin ileri evre Parkinson hastalığını tahmin etmedeki rolü

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada ardışık olarak başvuran ve İdiopatik Parkinson hastalığı tanısı alan hastalarla parkinsonu olmayan yaş ve cinsiyet açısından benzer kontrol grupları demografik, klinik ve laboratuvar değerleri olarak karşılaştırıldı. Parkinson hasta grubundaki hastalar sonrasında Hoehn-Yahr evrelemesine göre erken ve ileri evre olarak değerlendirildi. Karşılaştırmalar buna göre yapıldı. Bu çalışmada serum Galectin-3 ve Galectin-4 düzeylerinin parkinson hastalığının tanı konmasındaki yeri hasta ve kontrol grupları karşılaştırılarak yapıldı. Ayrıca serum Galectin-3 ve Galectin-4 düzeyleri ile idiopatik parkinson hastalığı erken evresinde tanı konmasında tahmin edilebilirliğinin olup olmadığı araştırıldı.

Parkinson hasta grubunda hastaların yaşları ortalama olarak 72,5 (49-88) olarak tespit edildi ve değer literatürde yapılan çalışmalarla uyumlu olarak bulundu. Parkinson hastalığı genelde 40 ile 75 yaşları arasında başlar ve yaşlandıkça meydana gelme riskinde artış olur öyle ki, 65 yaşından sonra sıklığı yaklaşık olarak %1-2 olmaktadır. Bir çalışmada 60 yaşın üzerinde hastalık %2 sıklıkta görülürken 80 yaşın üzerinde bu oran %4'e yükselmektedir. Genelde ileri yaşlarda ortaya çıkmasına rağmen bazen genç yetişkinlerde de ortaya çıkabilir. Tüm hastaların yaklaşık olarak %10'u 40 yaşının altında görülmektedir. Ayrıca hastalık %5-10 oranında 20 ila 40 yaşları arasında bir başlangıca sahiptir. Genelde genç yaşlarda başlayanlarda genetik nedenler öncelikli olarak düşünülmektedir. Erkeklerde kadınlara oranla nispeten biraz daha fazla görülür (18). PH'ya yaşam boyu yakalanma riski kadınlarda %1,3'iken bu oran erkeklerde %2 olarak bildirilmiştir (19). Ancak bizim çalışmamızda 40 yaşın altında hasta yoktu. Bunun nedeni muhtemelen bizim çalışmamızın süresinin kısa olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca yaşlanmanın fizyopatolojisinde yer alan geri dönüşümsüzleri glikasyon son ürünleri (advanced glycation end products, AGEs) için galectin-3 reseptör görevi olarak görev almaktadır (164).

Çalışmamızın hastalarının %40'ı kadın hastaydı bu değer literatürle uyumlu görünmektedir. Kadınlarda hastalığın nispeten az olmasının nedeni hormonların

olumlu etkilerinden kaynaklanıyor olabilir bu konu ile ilgili büyük kohort çalışmalarla böyle bir ilişkinin varlığı araştırılmalıdır. Van Den Eeden ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 60 yaşından sonra erkeklerde kadınlara göre %90 daha fazla parkinson olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca yapılan çalışmalarda cinsiyetin parkinsona neden olan dejeneratif süreci değiştiren nigrostriatal dopaminerjik yolak üzerine etkili olduğu tespit edilmiştir. 17B estradiol (E2) gebe olmayan kadınlarda en çok olan östrojendir ve nöroprotektif etkisi olduğu bildirilmiştir. Menapoz öncesi ooforektomi yapılan kadınlarda parkinsonun daha fazla meydana geldiği gösterilmiştir. Ayrıca östrojen bağımlı hormon replasman tedavisi alanlarda parkinson daha az görülmüş ve hormon kesilince parkinson semptomlarında kötüleşme olmuş (165).

Parkinson hastalığının başlangıcı sinsi olduğundan dolayı hastalığın semptomatik olmadan uzun süre önce nörodejeneratif değişimin başladığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastalığın ortalama tespiti yaklaşık olarak 24 ay (12-72) olarak tespit edilmiştir. İPH'nın başlangıcı sinsi ve progresyonu yavaştır. Motor ve non-motor fonksiyonlar etkilenmiştir. Hastalık genellikle non-spesifik semptomlarla karakterize 4-6 yıllık bir prodromal döneme sahiptir. Prodromal döneme yönelik sorgulandıklarında, hasta ve yakınları en çok erken ve non-spesifik klinik semptomlar olan ekstremitelerde, bel, boyun ve omuzlarda ağrı veya pareteziler, kas katılığı, konstipasyon, depresyon, uykusuzluk, Rapid eye movement (REM) uyku davranış bozukluğu ve ses tonunda düşmeden yakınırırlar. Bizim bu bulgumuz literatürle uyumludur (166).

Çalışmamızda serum Galectin-3 düzeyleri parkinson hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak bulundu. Hasta grubu serum galectin-3 düzeyleri ile hastaların Hoehn-Yahr sınıflamasındaki evrelemeleri arasında yapılan analizde güçlü pozitif bir korelasyon tespit edildi. Ayrıca ileri analizlerde hastalar Hoehn-Yahr sınıflamasına göre erken ve ileri evre hasta grupları olarak sınıflandırıldıktan sonra analizler yapıldı. Serum Galectin-3 düzeyleri ileri evre hasta grubunda erken evreye göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bunun sonucuna göre serum Galectin-3 düzeyleri hem hastaların hasta olmayanlardan ayrılmasında hem de ileri evre hastalığın tespit edilmesinde önemli bir

serum markeriolarak tespit edildi. Bu sonuç Galectin-3' ün artmış proapoptotik aktivasyon özelliği, inflamasyon ve nörodejenerasyonda rol alabileceğini göstermektedir. Galektinler multipotent, zaman içinde yapısı korunmuş, hücre yüzeyel glikokonjugate ile çapraz bağlanan karbohidrat bağlayan proteinlerdir. Bu proteinler hücre aktivasyonu, sitokin salınımı, migrasyon ve apoptoz gibi transmembran sinyal kaskadını tetiklerler (4). İmmün sistemdeki güçlü rollerine rağmen monosit ve makrofajların bu lektinlerle etkileşime girip girmedikleri ve nasıl bir etkileşime girdikleri bilinmemektedir.

Her ne kadar galektin ailesinin tüm üyeleri B galaktozide rezidülerine bağlansa da her galektinin kendine has spesifik kompleks içeren oligosakkaridleri bulunmaktadır ve bunun sonucunda değişik galektin ailesinin üyesi galektinler değişik glikokonjugate reseptörlerine bağlanabilmektedir (117).

Galektinler sadece gastrointestinal immün sisteminde bulunmazlar ayrıca potansiyel olarak epitelyal ve T hücre fonksiyonlarını kontrol ederler (118). Artmış soluble veya selüler Galectin-3 düzeylerinin sistemik lupus eritamatozis, romatoid artrit ve behçet hastalığı gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu bulunmuştur (155). Ayrıca Galectin-3 varlığının hastalık aktivitesi ile ilgili olduğu tespit edilmiş (155). Özellikle prion hastalığının nörodejenratif sürecinde Galectin-3 protein varlığının ve mRNA'sının scrapie etkilenmiş beyinlerde arttığı polimeraz zincir reaksiyonu ve Western blotla gösterilmiştir. Ayrıca artmış Galectin-3 düzeylerinin amyotrofik lateral skleroz (ALS) hastalığı için potansiyel bir biyomarker olduğu bulunmuştur (156). Alzheimer hastalığında Galectin-3' ün gösterilme paterni hala bulunamamıştır. Wang X ve arkadaşlarının son zamanlarda yaptığı bir çalışmada artmış Galectin-3 düzeylerinin Alzheimer hastalığının potansiyel proapoptotic aktivasyonunda, inflamasyon ve bozulmuş nörodejenerasyonda rol alabileceği gösterilmiş. Ayrıca serum Galectin-3 düzeyi ile tüm hasta ve kontrollerin bilişsel durumları arasında ilişki olduğu tespit edilmiş. Salgısal doğası ve serumda gösterilebilmesi gibi özellikleri nedeniyle Alzheimerda potansiyel bir biyomarker olabileceği gösterilmiş (157). Bu sonuç Galectin-3' ün artmış proapoptotik aktivasyon özelliği, inflamasyon ve nörodejenerasyonda rol alabileceğini göstermektedir.

Yapılan bir çalışmada Galectin-3' ün proinflamatuvar rolüne bağlı çift knock-out farelerde daha düşük perivasküler inflamatuvar infiltrasyon görülmüştür (154).Galectin-3 değişik immün hücrelerin differensiyasyon ve büyümesine etki eder.Şöyleki:

- T hücre ve nötrofillerde apoptozisi indükler,
- Değişik mast hücre, nötrofil, monosit ve Th hücreleri içeren lenfoid ve myeloid hücreleri aktive ederek mediatör salınımına neden olur,
- Superoksit anyon üretimine neden olur (143).

Galectin-3, fibrosis, angiogenesis, apoptozis ve immün aktivasyon gibi bir sürü biyolojik olayda görev alan multifonksiyonel bir proteindir (167).

Parkinson tanısı olan hastalarda serum Galectin-3 düzeyleri ölçüldü ve bunların parkinson hastalığının tanısının konmasında ve evrelemesiyle ilişkileri araştırıldı.

Bu çalışmanın ana bulgularından biri parkinson tanısı olan hastalarda serum Galectin-3 düzeyleri kontrollere göre yüksek olarak bulundu. Ayrıca Hoehn-Yahr skorlaması ile serum Galectin-3 düzeyleri arasında anlamlı pozitif korrelasyon olduğu tespit edildi. Bu sonuç ile serum galectin-3'ün İdiopatik Parkinson hastalığında iyi bir belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Edindiğimiz bilgilere göre bu bulgular parkinson hastalığında yükselmiş serum galectin-3 düzeylerini gösteren literatürdeki ilk çalışmadır. Galectin-3'ün santral sinir sistemindeki fonksiyonları çalışmada bildirilmiştir. Galectin-3'ün indüklenmesinin iskemik beyin hastalıkları, ALS ve prion hastalığı gibi bazı hastalıklarda yer aldığı bildirilmiştir (168).

Galectin-3' ün birçok hücrede eksprese edildiği bildirilmiştir. Sadece sitozol ve nükleusta değil ayrıca ekstraselüler alanda da eksprese olmaktadır. Santral sinir sistemi, periferal sinir sistemindeki astrositler, makrofajlar/mikroglialar, endotelial hücreler ve Schwann hücrelerinde de tespit edilmişlerdir. Ayrıca Galectin-3 immün sistemin hemen hemen tüm hücrelerinin fizyolojisinde yer almaktadır (6). Bizim çalışmamızda galectin-3 düzeylerinin yüksek çıkmasının parkinsondaki immün

aktivasyon, regülasyon ve inflamasyona bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Ancak Galectin-3'ün düzenleyici mekanizması hakkında kısıtlı bilgi bulunmaktadır (169).

Galectin-3'ün inflamatuvar yolakta rol aldığı bildirilmiştir. Galectin-3'ün artmış inflamatuvar yanıtı antiinflamatuvar özelliği olan interlökin (IL-10) üretiminin azaltılması ile ilişkilidir. Mikroglialardan salınan IL-10'un nöroprotektif etkisi bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda aksotomi sonrası periferel sinir rejenerasyonu inhibe edilerek santral sinir sistemi hasarının artırılmasında galectin-3'ün görevi bulunmaktadır. Ayrıca yaşlanmanın fizyopatolojisinde yer alan geri dönüşümsüz ileri glikasyon son ürünleri (advanced glycation end products, AGEs) için galectin-3 reseptör görevi olarak görev almaktadır (164).

Bu çalışmamızda Parkinson tanısı olan hastalar ve bu hastalığı olmayan kontrol grupları arasında serum Galectin-4 düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda daha yüksek olarak bulundu ayrıca hastalar Hoehn-Yahr sınıflamasına göre erken ve ileri evre parkinson hastalığı olarak sınıflandırıldığında ileri evre hasta grubunda serum galectin-4 düzeyleri daha yüksek olarak tespit edildi. Bu sonuçlara göre serum galectin-4 düzeyleri hem parkinson hastalığının tanısının konmasında hem de ileri evre parkinson hastalığını tahmin etmede iyi bir serum belirteci olarak ortaya konmuştur.

İnsan galectin-4'ü, ardışık tekrarlı 2 tane ayrı ancak homolog kısım içerir. Bunlar CRD1 (N-terminal) ve CRD2 (C-terminal) dir. Bunların moleküler ağırlıkları 16-17 kDa'dır. Herbiri yaklaşık olarak 130 aminoasitten oluşur ve bunların %40 benzer sekansları mevcuttur. Bir bağlayıcı alan ile birbirlerine bağlanmışlardır. Bu bağlayıcı alan proline ve taurinden zengin 30 aminoasitten oluşur ve doku proteazına hassastır. İki ayrı ligandı bağlayabilmelerinden ötürü galectin-4 doğal bağlayıcı olarak bilinmektedir. Karbohidrat bağlayan spesifik alanları birbirinden ciddi anlamda farklıdır ve bunlarla ayrı ligant alanlara bağlanırlar (159).

Galectin-4 hipokampal ve kortikal nöronlarda eksprese edilir mikrotübüler ve sülfatid yollarıyla aksonal membranın segmentlerine girer. Ayrıca nöronal Galectin-4 oligodendrosit differansiasyonu ve myelinizasyonu için soluble düzenleyici adaydır. Ancak nörodejeneratif hastalıklarda Galectin-4'ün rolü daha az

araştırılmıştır. İleri çalışmalara ihtiyaç vardır. Nöronların dışa açılan kanalları olan aksonlar hızlı sinir iletiminde görev alırlar. Galectin-4 akson büyümesi için gereklidir. Aksonların büyümesini nöral hücre adezyon moleküllerinin boyutunu ve küme sayılarını arttırmak sağlamaktadır. Sinaptik glikoproteinler aksonal iletimde düzenleyici rol almaktadır. Nöral hücre adezyon molekülü (NCAM) L1, nöral büyümeyi, sinir iletiminde dallanmayı sağlar. L1 fonksiyonu ve uygun organizasyon için Galectin-4 hayati öneme sahiptir (7, 162, 170, 171).



6. SONUÇ

Serum Galectin-3 ve serum Galectin-4 düzeyleri İdiopatik Parkinson hastalığı olan hastalarda bu hastalığın olmadığı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca parkinson hastalarının hem Hoehn-Yahr skorlamalarıyla güçlü korrelasyon gösterdiler hem de hastalığın erken ve ileri evrelerinin ayırt edilmesinde güçlü birer tahmin ettirici molekül olarak tespit edildiler.

Bu moleküllerin baskılanmasıyla hastalığın belki hem ortaya çıkması hem de ilerlemesini engellemek mümkün olabilir. Bir tedavi seçeneği olarak kullanımı için ilerleyen çalışmalara bir yol gösterici olabilir.



7. KAYNAKLAR

1. Argandoña-Palacios L P-MA, Hernández-Fernández F, Díaz-Maroto I, García-Muñozguren S. Non-motor disorders in Parkinson's disease: introduction and general features. *Rev Neurol.* 2010;50 (8):1-5.
2. Ahmed SS, Santosh W, Kumar S, Christlet HT. Metabolic profiling of Parkinson's disease: evidence of biomarker from gene expression analysis and rapid neural network detection. *J Biomed Sci.* 2009;16:63.
3. Gallagher DA, Schapira AH. Etiopathogenesis and treatment of Parkinson's disease. *Curr Top Med Chem.* 2009;9 (10):860-8.
4. Rabinovich GA, Toscano MA. Turning 'sweet' on immunity: galectin-glycan interactions in immune tolerance and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2009;9 (5):338-52.
5. Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med.* 2008;10:e17.
6. Filer A, Bik M, Parsonage GN, Fitton J, Trebilcock E, Howlett K, et al. Galectin 3 induces a distinctive pattern of cytokine and chemokine production in rheumatoid synovial fibroblasts via selective signaling pathways. *Arthritis Rheum.* 2009;60 (6):1604-14.
7. Velasco S, Diez-Revuelta N, Hernandez-Iglesias T, Kaltner H, Andre S, Gabius HJ, et al. Neuronal Galectin-4 is required for axon growth and for the organization of axonal membrane L1 delivery and clustering. *J Neurochem.* 2013;125 (1):49-62.
8. Stancic M, Slijepcevic D, Nomden A, Vos MJ, de Jonge JC, Sikkema AH, et al. Galectin-4, a novel neuronal regulator of myelination. *Glia.* 2012;60 (6):919-35.
9. Emre M HaH, Şahin HA, Yazıcı J. Hareket Bozuklukları. 2 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2011.

10. Rowland LP PT. Parkinson Disease. 12 ed. Philadelphia 2010.
11. Parkinson DJ. Parkinson's Disease Society
12. Ropper AH BR. Adams and Victor's Principles of Neurology. 8 ed 2006.
13. Duvoisin R. History of parkinsonism. Pharmacol Ther. 1987;32 (1):1-17.
14. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79 (4):368-76.
15. R Ç. Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi ve Klinik Özellikleri. 2003.
16. Adler C, Ahlskog, J.E. Current clinical practice, Parkinson's disease and Movement Disorders 2000:159-75.
17. A BT. Genetics of Parkinson's Disease. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics. 2012;5:13-8.
18. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2006;5 (6):525-35.
19. Marsden CD. Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994;57 (6):672-81.
20. DATATOP: a multicenter controlled clinical trial in early Parkinson's disease. Parkinson Study Group. Arch Neurol. 1989;46 (10):1052-60.
21. Rajput AH, Birdi S. Epidemiology of Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 1997;3 (4):175-86.
22. Rajput A.H. RA, Rajput M.. Epidemiology of Parkinsonism. 3 ed 2003.
23. Torun Ş UM, Gücüyener D, Özdemir G.. Parkinson's disease in Eskişehir. Eur J Neurol 1995.

24. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62 (1):10-5.
25. Caviness JN, Smith BE, Clarke Stevens J, Adler CH, Caselli RJ, Hentz JG, et al. Motor unit number estimates in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2002;8 (3):161-4.
26. Joshi N, Basak S, Kundu S, De G, Mukhopadhyay A, Chattopadhyay K. Attenuation of the early events of alpha-synuclein aggregation: a fluorescence correlation spectroscopy and laser scanning microscopy study in the presence of surface-coated Fe₃O₄ nanoparticles. *Langmuir*. 2015;31 (4):1469-78.
27. Zarranz JJ, Alegre J, Gomez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol*. 2004;55 (2):164-73.
28. Bruscoli M, Lovestone S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr*. 2004;16 (2):129-40.
29. Gibb WR, Fearnley JM, Lees AJ. The anatomy and pigmentation of the human substantia nigra in relation to selective neuronal vulnerability. *Adv Neurol*. 1990;53:31-4.
30. Braak H, Del Tredici K, Rub 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.
31. Javoy-Agid F, Ruberg M, Taquet H, Studler JM, Garbarg M, Llorens C, et al. Biochemical neuroanatomy of the human substantia nigra (pars compacta) in normal and Parkinsonian subjects. *Adv Neurol*. 1982;35:151-63.
32. Agid Y. Parkinson's disease: pathophysiology. *Lancet*. 1991;337 (8753):1321-4.

33. Zhou TT, Zu G, Wang X, Zhang XG, Li S, Liang ZH, et al. Immunomodulatory and neuroprotective effects of ginsenoside Rg1 in the MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) -induced mouse model of Parkinson's disease. *Int Immunopharmacol*. 2015;29 (2):334-43.
34. Dawson TM, Dawson VL. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Science*. 2003;302 (5646):819-22.
35. Nakamura K, Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Kakita A, et al. alpha-Synuclein pathology in the cranial and spinal nerves in Lewy body disease. *Neuropathology*. 2016;36 (3):262-9.
36. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009;361 (17):1651-61.
37. Velayati A, Yu WH, Sidransky E. The role of glucocerebrosidase mutations in Parkinson disease and Lewy body disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10 (3):190-8.
38. Ross OA, Soto-Ortolaza AI, Heckman MG, Aasly JO, Abahuni N, Annesi G, et al. Association of LRRK2 exonic variants with susceptibility to Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2011;10 (10):898-908.
39. Kilarski LL, Pearson JP, Newsway V, Majounie E, Knipe MD, Misbahuddin A, et al. Systematic review and UK-based study of PARK2 (parkin), PINK1, PARK7 (DJ-1) and LRRK2 in early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27 (12):1522-9.
40. Alcalay RN, Caccappolo E, Mejia-Santana H, Tang MX, Rosado L, Ross BM, et al. Frequency of known mutations in early-onset Parkinson disease: implication for genetic counseling: the consortium on risk for early onset Parkinson disease study. *Arch Neurol*. 2010;67 (9):1116-22.
41. Brighina L, Frigerio R, Schneider NK, Lesnick TG, de Andrade M, Cunningham JM, et al. Alpha-synuclein, pesticides, and Parkinson disease: a case-control study. *Neurology*. 2008;70 (16 Pt 2):1461-9.

42. Korell M TC. Epidemiology of Parkinson's Disease: An Overview 2005 2005.
43. Ozansoy M, Basak AN. The central theme of Parkinson's disease: alpha-synuclein. *Mol Neurobiol.* 2013;47 (2):460-5.
44. Del Tredici K, Braak H. Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27 (5):597-607.
45. Tolleson CM, Fang JY. Advances in the mechanisms of Parkinson's disease. *Discov Med.* 2013;15 (80):61-6.
46. Collier TJ, Kanaan NM, Kordower JH. Ageing as a primary risk factor for Parkinson's disease: evidence from studies of non-human primates. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12 (6):359-66.
47. Chandra S, Chen X, Rizo J, Jahn R, Sudhof TC. A broken alpha-helix in folded alpha-synuclein. *J Biol Chem.* 2003;278 (17):15313-8.
48. Xia Y, Saitoh T, Ueda K, Tanaka S, Chen X, Hashimoto M, et al. Characterization of the human alpha-synuclein gene: Genomic structure, transcription start site, promoter region and polymorphisms. *J Alzheimers Dis.* 2001;3 (5):485-94.
49. Moroz ZI. [Ocular changes in patients with acquired heart defect before and after surgery]. *Vestn Oftalmol.* 1967;80 (3):74-8.
50. Tanaka M, Kim YM, Lee G, Junn E, Iwatsubo T, Mouradian MM. Aggresomes formed by alpha-synuclein and synphilin-1 are cytoprotective. *J Biol Chem.* 2004;279 (6):4625-31.
51. Arima K, Hirai S, Sunohara N, Aoto K, Izumiyama Y, Ueda K, et al. Cellular co-localization of phosphorylated tau- and NACP/alpha-synuclein-epitopes in lewy bodies in sporadic Parkinson's disease and in dementia with Lewy bodies. *Brain Res.* 1999;843 (1-2):53-61.

52. Maeda E, Akahane M, Kiryu S, Kato N, Yoshikawa T, Hayashi N, et al. Spectrum of Epstein-Barr virus-related diseases: a pictorial review. *Jpn J Radiol.* 2009;27 (1):4-19.
53. Winner B, Jappelli R, Maji SK, Desplats PA, Boyer L, Aigner S, et al. In vivo demonstration that alpha-synuclein oligomers are toxic. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108 (10):4194-9.
54. Trauner R. [Technical manufacture of a regulating apparatus (I)]. *Quintessenz Zahntech.* 1977;3 (4):49-54.
55. Litvan I, Halliday G, Hallett M, Goetz CG, Rocca W, Duyckaerts C, et al. The etiopathogenesis of Parkinson disease and suggestions for future research. Part I. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2007;66 (4):251-7.
56. Moore DJ, West AB, Dawson VL, Dawson TM. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci.* 2005;28:57-87.
57. Schapira AH. Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2008;7 (1):97-109.
58. Bradley WG DR, Fenichel GM, Jankovic J.. *Neurology in Clinical Practice* 5ed2008.
59. Jankovic J TE. *Parkinson's Disease and Movement Disorders.* 5 ed2007
Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson's Disease and Movement Disorders.* Fifth Edition 2007).. p.
60. Jankovic J TE. *Parkinson's Disease and Movement Disorders.* 5 ed 2007.
61. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996;55 (3):259-72.
62. Soh SE, Morris ME, McGinley JL. Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17 (1):1-9.

63. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Bienfait K. Sleep disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25 Suppl 1:S117-22.
64. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17 (5):427-42.
65. Bonifati V, De Michele G, Lucking CB, Durr A, Fabrizio E, Ambrosio G, et al. The parkin gene and its phenotype. Italian PD Genetics Study Group, French PD Genetics Study Group and the European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease. *Neurol Sci.* 2001;22 (1):51-2.
66. Hauser RA, Lew MF, Hurtig HI, Ondo WG, Wojcieszek J, Fitzner-Attas CJ, et al. Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24 (4):564-73.
67. Parkinson Study G. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 1989;321 (20):1364-71.
68. Rascol O, Sabatini U, Fabre N, Brefel C, Loubinoux I, Celsis P, et al. The ipsilateral cerebellar hemisphere is overactive during hand movements in akinetic parkinsonian patients. *Brain.* 1997;120 (Pt 1):103-10.
69. Catalan MJ, Ishii K, Honda M, Samii A, Hallett M. A PET study of sequential finger movements of varying length in patients with Parkinson's disease. *Brain.* 1999;122 (Pt 3):483-95.
70. McCawley EL, Dick HL, Reeves M. Studies with quinidine and digoxin on the cardiac vulnerable period. *Proc West Pharmacol Soc.* 1966;9:9-12.
71. Wu T, Hallett M. Neural correlates of dual task performance in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79 (7):760-6.
72. Yu H, Sternad D, Corcos DM, Vaillancourt DE. Role of hyperactive cerebellum and motor cortex in Parkinson's disease. *Neuroimage.* 2007;35 (1):222-33.

73. Wu T, Wang L, Hallett M, Li K, Chan P. Neural correlates of bimanual anti-phase and in-phase movements in Parkinson's disease. *Brain*. 2010;133 (Pt 8):2394-409.
74. Hallett M, Cohen LG, Bierner SM. Studies of sensory and motor cortex physiology: with observations on akinesia in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1991;43:76-85.
75. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, Baker AB. Parkinson's disease. Clinical analysis of 100 patients. *Neurology*. 1973;23 (8):783-90.
76. Deuschl G, Raethjen J, Baron R, Lindemann M, Wilms H, Krack P. The pathophysiology of parkinsonian tremor: a review. *J Neurol*. 2000;247 Suppl 5:V33-48.
77. Paulus W, Jellinger K. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1991;50 (6):743-55.
78. Zaidel A, Arkadir D, Israel Z, Bergman H. Akineto-rigid vs. tremor syndromes in Parkinsonism. *Curr Opin Neurol*. 2009;22 (4):387-93.
79. Khare AK, Singh G. Vitiligo and neurodermatitis circumscripta. *Indian J Dermatol*. 1985;30 (3):31-2.
80. Baradaran N, Tan SN, Liu A, Ashoori A, Palmer SJ, Wang ZJ, et al. Parkinson's disease rigidity: relation to brain connectivity and motor performance. *Front Neurol*. 2013;4:67.
81. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol*. 2009;8 (12):1128-39.
82. Bezard E, Przedborski S. A tale on animal models of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26 (6):993-1002.

83. Spildooren J, Vercruyssen S, Desloovere K, Vandenberghe W, Kerckhofs E, Nieuwboer A. Freezing of gait in Parkinson's disease: the impact of dual-tasking and turning. *Mov Disord.* 2010;25 (15):2563-70.
84. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55 (3):181-4.
85. Davie CA. A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull.* 2008;86:109-27.
86. Mazzoni P, Hristova A, Krakauer JW. Why don't we move faster? Parkinson's disease, movement vigor, and implicit motivation. *J Neurosci.* 2007;27 (27):7105-16.
87. 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 (8):734-44.
88. Giladi N, Balash J. Paroxysmal locomotion gait disturbances in Parkinson's disease. *Neurol Neurochir Pol.* 2001;35 Suppl 3:57-63.
89. Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Dreetz Gjerstad M, Larsen JP. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2008;255 Suppl 5:18-32.
90. Lopez IC, Ruiz PJ, Del Pozo SV, Bernardos VS. Motor complications in Parkinson's disease: ten year follow-up study. *Mov Disord.* 2010;25 (16):2735-9.
91. Aita JF. Why patients with Parkinson's disease fall. *JAMA.* 1982;247 (4):515-6.
92. Morris M, Iansek R, Matyas T, Summers J. Abnormalities in the stride length-cadence relation in parkinsonian gait. *Mov Disord.* 1998;13 (1):61-9.
93. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology.* 1992;42 (6):1142-6.

94. Rinne UK. Lisuride, a dopamine agonist in the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology*. 1989;39 (3):336-9.
95. Pollanen MS, Dickson DW, Bergeron C. Pathology and biology of the Lewy body. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1993;52 (3):183-91.
96. Barone P, Bravi D, Bermejo-Pareja F, Marconi R, Kulisevsky J, Malagu S, et al. Pergolide monotherapy in the treatment of early PD: a randomized, controlled study. Pergolide Monotherapy Study Group. *Neurology*. 1999;53 (3):573-9.
97. Brooks DJ, Abbott RJ, Lees AJ, Martignoni E, Philcox DV, Rascol O, et al. A placebo-controlled evaluation of ropinirole, a novel D2 agonist, as sole dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1998;21 (2):101-7.
98. Mytilineou C, Walker RH, JnoBaptiste R, Olanow CW. Levodopa is toxic to dopamine neurons in an in vitro but not an in vivo model of oxidative stress. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;304 (2):792-800.
99. Krauss JK, Regel JP, Droste DW, Orszagh M, Borremans JJ, Vach W. Movement disorders in adult hydrocephalus. *Mov Disord*. 1997;12 (1):53-60.
100. Perachon S, Schwartz JC, Sokoloff P. Functional potencies of new antiparkinsonian drugs at recombinant human dopamine D1, D2 and D3 receptors. *Eur J Pharmacol*. 1999;366 (2-3):293-300.
101. Simuni T, Lyons KE, Pahwa R, Hauser RA, Comella C, Elmer L, et al. Treatment of early Parkinson's disease. Part 2. *Eur Neurol*. 2009;61 (4):206-15.
102. Chen JJ, Swope DM. Pharmacotherapy for Parkinson's disease. *Pharmacotherapy*. 2007;27 (12 Pt 2):161S-73S.
103. Schrag AE, Brooks DJ, Brunt E, Fuell D, Korczyn A, Poewe W, et al. The safety of ropinirole, a selective nonergoline dopamine agonist, in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1998;21 (3):169-75.

104. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med.* 2000;342 (20):1484-91.
105. Lees AJ. Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. *BMJ.* 1995;311 (7020):1602-7.
106. Reichmann H, Sommer U, Fuchs G, Hefter H, Mark G, Muller T, et al. Workshop IV: drug treatment guidelines for the long-term management of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2000;247 Suppl 4:IV/40-1.
107. Bender A, Koch W, Elstner M, Schombacher Y, Bender J, Moeschl M, et al. Creatine supplementation in Parkinson disease: a placebo-controlled randomized pilot trial. *Neurology.* 2006;67 (7):1262-4.
108. Racette BA, Good L, Sagitto S, Perlmutter JS. Botulinum toxin B reduces sialorrhea in parkinsonism. *Mov Disord.* 2003;18 (9):1059-61.
109. Wood BH, Bilclough JA, Bowron A, Walker RW. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72 (6):721-5.
110. Qutubuddin AA, Pegg PO, Cifu DX, Brown R, McNamee S, Carne W. Validating the Berg Balance Scale for patients with Parkinson's disease: a key to rehabilitation evaluation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86 (4):789-92.
111. Soberg HL, Sandvik L, Ostensjo S. Reliability and applicability of the ICF in coding problems, resources and goals of persons with multiple injuries. *Disabil Rehabil.* 2008;30 (2):98-106.
112. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord.* 2005;20 (5):523-39.

113. Garonzik IM, Hua SE, Ohara S, Lenz FA. Intraoperative microelectrode and semi-microelectrode recording during the physiological localization of the thalamic nucleus ventral intermediate. *Mov Disord.* 2002;17 Suppl 3:S135-44.
114. Pinna A, Wardas J, Simola N, Morelli M. New therapies for the treatment of Parkinson's disease: adenosine A2A receptor antagonists. *Life Sci.* 2005;77 (26):3259-67.
115. Cooper DN, Barondes SH. God must love galectins; he made so many of them. *Glycobiology.* 1999;9 (10):979-84.
116. Liu FT, Rabinovich GA. Galectins as modulators of tumour progression. *Nat Rev Cancer.* 2005;5 (1):29-41.
117. Brewer CF, Miceli MC, Baum LG. Clusters, bundles, arrays and lattices: novel mechanisms for lectin-saccharide-mediated cellular interactions. *Curr Opin Struct Biol.* 2002;12 (5):616-23.
118. Paclik D, Danese S, Berndt U, Wiedenmann B, Dignass A, Sturm A. Galectin-4 controls intestinal inflammation by selective regulation of peripheral and mucosal T cell apoptosis and cell cycle. *PLoS One.* 2008;3 (7):e2629.
119. Sturm A, Lensch M, Andre S, Kaltner H, Wiedenmann B, Rosewicz S, et al. Human galectin-2: novel inducer of T cell apoptosis with distinct profile of caspase activation. *J Immunol.* 2004;173 (6):3825-37.
120. Agrwal N, Sun Q, Wang SY, Wang JL. Carbohydrate-binding protein 35. I. Properties of the recombinant polypeptide and the individuality of the domains. *J Biol Chem.* 1993;268 (20):14932-9.
121. Domic J, Dabelic S, Flogel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1760 (4):616-35.
122. Elola MT, Wolfenstein-Todel C, Troncoso MF, Vasta GR, Rabinovich GA. Galectins: matricellular glycan-binding proteins linking cell adhesion, migration, and survival. *Cell Mol Life Sci.* 2007;64 (13):1679-700.

123. Nangia-Makker P, Honjo Y, Sarvis R, Akahani S, Hogan V, Pienta KJ, et al. Galectin-3 induces endothelial cell morphogenesis and angiogenesis. *Am J Pathol.* 2000;156 (3):899-909.
124. Markowska AI, Liu FT, Panjwani N. Galectin-3 is an important mediator of VEGF- and bFGF-mediated angiogenic response. *J Exp Med.* 2010;207 (9):1981-93.
125. Markowska AI, Jefferies KC, Panjwani N. Galectin-3 protein modulates cell surface expression and activation of vascular endothelial growth factor receptor 2 in human endothelial cells. *J Biol Chem.* 2011;286 (34):29913-21.
126. Seetharaman J, Kanigsberg A, Slaaby R, Leffler H, Barondes SH, Rini JM. X-ray crystal structure of the human galectin-3 carbohydrate recognition domain at 2.1-Å resolution. *J Biol Chem.* 1998;273 (21):13047-52.
127. Birdsall B, Feeney J, Burdett ID, Bawumia S, Barboni EA, Hughes RC. NMR solution studies of hamster galectin-3 and electron microscopic visualization of surface-adsorbed complexes: evidence for interactions between the N- and C-terminal domains. *Biochemistry.* 2001;40 (15):4859-66.
128. Mehul B, Hughes RC. Plasma membrane targeting, vesicular budding and release of galectin 3 from the cytoplasm of mammalian cells during secretion. *J Cell Sci.* 1997;110 (Pt 10):1169-78.
129. Ochieng J, Furtak V, Lukyanov P. Extracellular functions of galectin-3. *Glycoconj J.* 2002;19 (7-9):527-35.
130. Almkvist J, Karlsson A. Galectins as inflammatory mediators. *Glycoconj J.* 2002;19 (7-9):575-81.
131. Ochieng J, Green B, Evans S, James O, Warfield P. Modulation of the biological functions of galectin-3 by matrix metalloproteinases. *Biochim Biophys Acta.* 1998;1379 (1):97-106.
132. Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1572 (2-3):263-73.

133. Dagher SF, Wang JL, Patterson RJ. Identification of galectin-3 as a factor in pre-mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92 (4):1213-7.
134. Huflejt ME, Turck CW, Lindstedt R, Barondes SH, Leffler H. L-29, a soluble lactose-binding lectin, is phosphorylated on serine 6 and serine 12 in vivo and by casein kinase I. *J Biol Chem*. 1993;268 (35):26712-8.
135. Hsu DK, Liu FT. Regulation of cellular homeostasis by galectins. *Glycoconj J*. 2002;19 (7-9):507-15.
136. Yoshii T, Fukumori T, Honjo Y, Inohara H, Kim HR, Raz A. Galectin-3 phosphorylation is required for its anti-apoptotic function and cell cycle arrest. *J Biol Chem*. 2002;277 (9):6852-7.
137. Takenaka Y, Fukumori T, Yoshii T, Oka N, Inohara H, Kim HR, et al. Nuclear export of phosphorylated galectin-3 regulates its antiapoptotic activity in response to chemotherapeutic drugs. *Mol Cell Biol*. 2004;24 (10):4395-406.
138. Demetriou M, Granovsky M, Quaggin S, Dennis JW. Negative regulation of T-cell activation and autoimmunity by Mgat5 N-glycosylation. *Nature*. 2001;409 (6821):733-9.
139. Partridge EA, Le Roy C, Di Guglielmo GM, Pawling J, Cheung P, Granovsky M, et al. Regulation of cytokine receptors by Golgi N-glycan processing and endocytosis. *Science*. 2004;306 (5693):120-4.
140. Nakahara S, Raz A. Regulation of cancer-related gene expression by galectin-3 and the molecular mechanism of its nuclear import pathway. *Cancer Metastasis Rev*. 2007;26 (3-4):605-10.
141. Chen HY, Sharma BB, Yu L, Zuberi R, Weng IC, Kawakami Y, et al. Role of galectin-3 in mast cell functions: galectin-3-deficient mast cells exhibit impaired mediator release and defective JNK expression. *J Immunol*. 2006;177 (8):4991-7.

142. Fukumori T, Takenaka Y, Yoshii T, Kim HR, Hogan V, Inohara H, et al. CD29 and CD7 mediate galectin-3-induced type II T-cell apoptosis. *Cancer Res.* 2003;63 (23):8302-11.
143. Rabinovich GA, Liu FT, Hirashima M, Anderson A. An emerging role for galectins in tuning the immune response: lessons from experimental models of inflammatory disease, autoimmunity and cancer. *Scand J Immunol.* 2007;66 (2-3):143-58.
144. Liu FT. Regulatory roles of galectins in the immune response. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005;136 (4):385-400.
145. Cortegano I, del Pozo V, Cardaba B, de Andres B, Gallardo S, del Amo A, et al. Galectin-3 down-regulates IL-5 gene expression on different cell types. *J Immunol.* 1998;161 (1):385-9.
146. Kuwabara I, Liu FT. Galectin-3 promotes adhesion of human neutrophils to laminin. *J Immunol.* 1996;156 (10):3939-44.
147. Silva-Monteiro E, Reis Lorenzato L, Kenji Nihei O, Junqueira M, Rabinovich GA, Hsu DK, et al. Altered expression of galectin-3 induces cortical thymocyte depletion and premature exit of immature thymocytes during *Trypanosoma cruzi* infection. *Am J Pathol.* 2007;170 (2):546-56.
148. Swarte VV, Mebius RE, Joziassse DH, Van den Eijnden DH, Kraal G. Lymphocyte triggering via L-selectin leads to enhanced galectin-3-mediated binding to dendritic cells. *Eur J Immunol.* 1998;28 (9):2864-71.
149. Mina-Osorio P, Soto-Cruz I, Ortega E. A role for galectin-3 in CD13-mediated homotypic aggregation of monocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;353 (3):605-10.
150. Sano H, Hsu DK, Apgar JR, Yu L, Sharma BB, Kuwabara I, et al. Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages. *J Clin Invest.* 2003;112 (3):389-97.

151. Zuberi RI, Hsu DK, Kalayci O, Chen HY, Sheldon HK, Yu L, et al. Critical role for galectin-3 in airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Am J Pathol.* 2004;165 (6):2045-53.
152. Lopez E, del Pozo V, Miguel T, Sastre B, Seoane C, Civantos E, et al. Inhibition of chronic airway inflammation and remodeling by galectin-3 gene therapy in a murine model. *J Immunol.* 2006;176 (3):1943-50.
153. Nachtigal M, Al-Assaad Z, Mayer EP, Kim K, Monsigny M. Galectin-3 expression in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol.* 1998;152 (5):1199-208.
154. Mook DG, Wagner S, Hartline DF. All-or-none suppression of glucose sham feeding by an intragastric mixed meal in rats. *Behav Neurosci.* 1991;105 (5):712-20.
155. Taniguchi T, Asano Y, Akamata K, Noda S, Masui Y, Yamada D, et al. Serum levels of galectin-3: possible association with fibrosis, aberrant angiogenesis, and immune activation in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2012;39 (3):539-44.
156. Zhou JY, Afjehi-Sadat L, Asress S, Duong DM, Cudkowicz M, Glass JD, et al. Galectin-3 is a candidate biomarker for amyotrophic lateral sclerosis: discovery by a proteomics approach. *J Proteome Res.* 2010;9 (10):5133-41.
157. Wang X, Zhang S, Lin F, Chu W, Yue S. Elevated Galectin-3 Levels in the Serum of Patients With Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2015;30 (8):729-32.
158. Cao Z, Said N, Amin S, Wu HK, Bruce A, Garate M, et al. Galectins-3 and -7, but not galectin-1, play a role in re-epithelialization of wounds. *J Biol Chem.* 2002;277 (44):42299-305.
159. Rustiguel JK, Kumagai PS, Dias-Baruffi M, Costa-Filho AJ, Nonato MC. Recombinant expression, purification and preliminary biophysical and structural studies of C-terminal carbohydrate recognition domain from human galectin-4. *Protein Expr Purif.* 2016;118:39-48.

160. Danielsen EM, van Deurs B. Galectin-4 and small intestinal brush border enzymes form clusters. *Mol Biol Cell*. 1997;8 (11):2241-51.
161. Hokama A, Mizoguchi E, Sugimoto K, Shimomura Y, Tanaka Y, Yoshida M, et al. Induced reactivity of intestinal CD4 (+) T cells with an epithelial cell lectin, galectin-4, contributes to exacerbation of intestinal inflammation. *Immunity*. 2004;20 (6):681-93.
162. Storan MJ, Magnaldo T, Biol-N'Garagba MC, Zick Y, Key B. Expression and putative role of lactoseries carbohydrates present on NCAM in the rat primary olfactory pathway. *J Comp Neurol*. 2004;475 (3):289-302.
163. Plachta N, Annaheim C, Bissiere S, Lin S, Ruegg M, Hoving S, et al. Identification of a lectin causing the degeneration of neuronal processes using engineered embryonic stem cells. *Nat Neurosci*. 2007;10 (6):712-9.
164. Mercer N, Ahmed H, McCarthy AD, Etcheverry SB, Vasta GR, Cortizo AM. AGE-R3/galectin-3 expression in osteoblast-like cells: regulation by AGEs. *Mol Cell Biochem*. 2004;266 (1-2):17-24.
165. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*. 2003;157 (11):1015-22.
166. Politis M, Wu K, Molloy S, P GB, Chaudhuri KR, Piccini P. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Mov Disord*. 2010;25 (11):1646-51.
167. Radosavljevic G, Volarevic V, Jovanovic I, Milovanovic M, Pejnovic N, Arsenijevic N, et al. The roles of Galectin-3 in autoimmunity and tumor progression. *Immunol Res*. 2012;52 (1-2):100-10.
168. Walther M, Kuklinski S, Pesheva P, Guntinas-Lichius O, Angelov DN, Neiss WF, et al. Galectin-3 is upregulated in microglial cells in response to ischemic brain lesions, but not to facial nerve axotomy. *J Neurosci Res*. 2000;61 (4):430-5.

169. Kim K, Mayer EP, Nachtigal M. Galectin-3 expression in macrophages is signaled by Ras/MAP kinase pathway and up-regulated by modified lipoproteins. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1641 (1):13-23.
170. Comtet JJ, Fischer L, Vuillard P. [Short palmar muscle with a double insertion, including a fasciculus on the 5th metacarpal acting as an adductor]. *Lyon Med*. 1971;225 (11):1161-2.
171. Cheng L, Itoh K, Lemmon V. L1-mediated branching is regulated by two ezrin-radixin-moesin (ERM)-binding sites, the RSLE region and a novel juxtamembrane ERM-binding region. *J Neurosci*. 2005;25 (2):395-403.



8. EKLER

Ek 1. HOEHN YAHR EVRELEMESİ (HYE)

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

Evre 1,5: Tek taraflı ve aksiyel tutulum

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

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

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

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

Evre V: Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı durumdadır.

Ek 2. BİRLEŞİK PARKİNSON HASTALIĞI DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (BPHDÖ)

I. MENTAL DURUM, DAVRANIŞ VE RUHSAL DURUM (1 - 4. maddeler) Her madde hasta ile görüşme temelinde değerlendirilir.

1. Entelektüel Yıkım

0- Yoktur

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

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

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

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

2. Düşünce Bozuklukları (Demans veya İlaç Entoksikasyonuna Bağlı)

0- Yoktur

1- Canlı rüyalar vardır

2- İç görünüm korunduğu "benign" halüsinasyonlar.

3- Ara sıra veya sık sık hallüsinasyon ya da hezeyanlar, içgörü bozulmuştur; günlük aktiviteleri engelleyebilir.

4- Sürekli hallüsinasyon veya belirgin psikoz vardır. Kendine bakamaz

3. Depresyon

0- Yoktur

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

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

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

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

4. Motivasyon / İnisiatif

0- Normal

1- Eskisinden daha az hakkını savunur, daha pasif.

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

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

4- İçer kapanıklık, tam motivasyon yitimi.

II. GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ “On/off” dönemleri belirtilir. (5-17. maddeler) Her madde “on” ve “off” dönemleri için ayrı ayrı değerlendirilir. “on” ve “off” dönemlerinden neyin kastedildiğinin hasta tarafından anlaşılması sağlanmalıdır. Böylece On ve Off dönemleri için günlük fonksiyonel yeterliliği hakkındaki sorularınızı yanıtlayabilir.

5. Konuşma

- 0- Normal
- 1- Hafif derecede bozulmuştur. Anlaşılmasında güçlük yoktur.
- 2- Orta derecede bozulmuştur. Bazen tekrarlaması istenir.
- 3- Ağır derecede bozulmuştur. Sık sık tekrarlaması istenir.
- 4- Çoğu zaman anlaşılabilir.

6. Salivasyon

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

7. Yutma

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

8. Yazı

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

9. Bıçak ve Diğer Mutfak Gereçlerini Kullanma

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

10. Giyinme

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

11. Kişisel Temizlik

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

12. Yatakta Dönme ve Yatak Örtüleri ile Başedebilme

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

13. Düşme (Donma ile İlişkısiz)

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

14. Yürürken Donma

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

15. Yürüme

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

16. Tremor

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

17. Parkinsonizmle İlgili Duysal Yakınmalar

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

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

18. Konuşma

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

19. Yüz İfadesi

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

20. İstirahat Tremoru
- 0- Yoktur
 - 1- Hafif ve seyrek olarak saptanır.
 - 2- Düşük amplitüdü ve sürekli ya da orta amplitüdü, ancak arasıra mevcuttur.
 - 3- Orta.amplitüdü ve çoğu zaman vardır.
 - 4- Yüksek amplitüdü ve çoğu zaman vardır.
21. Ellerde Aksiyon veya Postüral Tremor
- 0- Yoktur
 - 1- Hafiftir, hareketle ortaya çıkar.
 - 2- Orta amplitüdüdür, hareketle ortaya çıkar.
 - 3- Orta amplitüdüdür, hareketle olduğu kadar postürün sürdürülmesiyle de ortaya çıkar
 - 4- Yüksek amplitüdüdür, yemek yemesini engeller '
22. Rijidite (Hasta oturur durumda ve gevsek bir haldeyken büyük eklemlerin pasif hareketlerine göre değerlendirilir, dişli çark ihmal edilir)
- 0- Yoktur
 - 1- Hafiftir veya sadece karşı uzvun hareketi sırasında saptanabilir.
 - 2- Hafif - orta derecededir.
 - 3- Belirgindir, hareketin tüm hareket açıklığı kolaylıkla gerçekleştirilir.
 - 4- Ağırdır, hareketin tüm hareket açıklığı güçlkle gerçekleştirilir.
23. Parmak Vurma (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, başparmak ve işaret parmağını mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak birbirine vurur)
- 0- Normal
 - 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdüde düşme.
 - 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
 - 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette duraklamalar olabilir.
 - 4- Hareket çok güç yapılabilir
24. El Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, elini mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak açıp kapatır)
- 0- Normal
 - 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdüde düşme.
 - 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
 - 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.
 - 4- Hareket çok güç yapılabilir.

25. Ellerin Hızlı Tekrarlayıcı Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak pronasyon ve supinasyon hareketlerini vertikal ya da horizontal planda yapar)
- 0- Normal
 - 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme
 - 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
 - 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.
 - 4- Hareket çok güç yapılabilir.
26. Ayak Hareketleri (Hasta ayağının tümünü kaldırmak suretiyle topuğunu ardarda yere vurur. Hareketin amplitüdü yaklaşık 7.5 cm olmalıdır)
- 0- Normal
 - 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.
 - 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
 - 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.
 - 4- Hareket çok güç yapılabilir.
27. Sandalyeden Doğrulma (Hasta arkası düz ahşap veya metal bir sandalyeden kollarını göğsünde çaprazlayarak kalkmaya çalışır.)
- 0- Normal
 - 1- Yavaştır; birden fazla girişim gerekebilir.
 - 2- Sandalyenin kolundan destek alarak yapabilir.
 - 3- Sandalyeye tekrar düşme eğilimi vardır ve birden fazla girişim gerekebilir, ancak yardımsız kalkabilir.
 - 4- Yardımsız kalkamaz.
28. Postür
- 0- Normal erek postür.
 - 1- Tam olarak erek postür yoktur, hafifçe öne eğik postürdedir, yaşlı kişiler için normal kabul edilebilir.
 - 2- Orta derecede öne eğik postürdedir, kesinlikle anormaldir; bir tarafa doğru hafifçe eğilebilir.
 - 3- Kifozla birlikte ileri derecede öne eğik postürdedir; bir tarafa doğru orta derecede eğilebilir.
 - 4- Postürde aşırı derecede bozuklukla birlikte belirgin fleksiyon vardır.

29. Yürüme

0- Normal

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

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

3- Destek gerektiren ileri derecede yürüyüş bozukluğu.

4- Destekle bile hiç yürüyemez.

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

0- Normal.

1- Geriye doğru gider, ancak yardımsız toparlanır.

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

3- Çok dengesizdir, kendiliğinden dengesini kaybetme eğilimindedir.

4- Destek olmadan ayakta duramaz.

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

0- Yoktur

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

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

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

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

IV.TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI (Son bir haftaya ait)

A. DİSKİNEZİLER

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

0- Yoktur

1- Günün % 1-25'ini

2- Günün % 26-50'sini

3- Günün % 51-75'ini

4- Günün % 76-100'ünü

33. Diskineziler ne kadar özürlülük (disabilite) yaratmaktadır? (Anamnez bilgisi; muayene ile değişikliğe uğrayabilir.)
- 0- Özürlülük yaratmaz.
 - 1- Hafif derecede özürlülük
 - 2- Orta derecede özürlülük
 - 3- Ağır derecede özürlülük
 - 4- Tamamen
34. Ağrılı Diskineziler: Diskineziler ne kadar ağrılıdır?
- 0- Ağrılı diskenizi yoktur
 - 1- Hafif derecededir
 - 2- Orta derecededir
 - 3- Şiddetlidir
 - 4- Ağırdir
35. Erken Sabah Distonisi Varlığı: (Anamnez bilgisi)
- 0- Hayır
 - 1- Evet

B- KLİNİK DALGALANMALAR

36. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenen "off" dönemi var mı ?
- 0- Hayır
 - 1- Evet
37. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenmedik "off" dönemi var mı?
- 0- Hayır
 - 1- Evet
38. Herhangi bir "off" dönemi aniden, örneğin birkaç saniye içinde ortaya çıkıyor mu?
- 0- Hayır
 - 1- Evet
39. Gündüz uyanık olduğu zaman "off" döneminde geçen ortalama süresi ne kadardır?
- 0- Yoktur
 - 1- Günün %1-25'i
 - 2- Günün %26-50'si
 - 3- Günün %51-75'i
 - 4- Günün %76-100'ü

C. DİĞER KOMPLİKASYONLAR

40. Hastanın anoreksi, bulantı veya kusması var mı?

0- Hayır

1- Evet

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

0- Hayır

1- Evet

42. Hastanın semptomatik ortostatik hipotansiyonu var mı?

0- Hayır

1- Evet



ÖZGEÇMİŞ

Tuğba CENGİZ 1985 yılında Ankara'da doğdu. İlk, orta, lise öğrenimini Ankara'da tamamladı. 2002 yılında girdiği Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2009 yılında mezun oldu. 21 Şubat 2011-23 Temmuz 2016 tarihleri arasında Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Nöroloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimi aldı. 4 Ocak 2017'den itibaren Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğinde asistan olarak görev yapmaktadır. Evli ve iki çocuk annesidir.

