

TC
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İDİOPATİK PARKİNSON HASTALIĞINDA
OTONOM SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU BULGULARI İLE
AĞIRLIKLİ TUTULAN TARAF İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. AYŞE ÇEVİK

BOLU
2014

TC
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İDİOPATİK PARKİNSON HASTALIĞINDA
OTONOM SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU BULGULARI İLE
AĞIRLIKLİ TUTULAN TARAF İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. AYŞE ÇEVİK

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. SERPİL KUYUCU YILDIZ

BOLU
2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez konusu seçiminde ve tez çalışmalarım süresince de yardım ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarıma, başta tez danışmanım Doç. Dr. Serpil Kuyucu Yıldız olmak üzere Prof. Dr. Nebil Yıldız ve Yrd. Doç. Dr. Şule Aydın Türkoğlu'na sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, her konuda sonsuz destek ve yardımını gördüğüm Dr. Nefize Öztürk Yavaş'a, Dr. Elif Sultan Bolaç'a, Dr. Tarık Eroğlu'na ve tüm servis ve poliklinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Dr. Ayşe ÇEVİK

Bolu, 2014

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÖZET.....	x
SUMMARY.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Parkinson Hastalığı.....	3
2.1.1 Bradikinezi.....	6
2.1.2 Rijidite.....	6
2.1.3 Tremor.....	7
2.1.4 Postür ve Yürüyüş Bozuklukları.....	8
2.1.5 Donma.....	8
2.1.6 Diskinezi.....	9
2.1.7 Akinezi-Rijidite.....	9
2.1.8 Genetik, Etyoloji ve Nöropatoloji.....	10
2.1.9 iPH'nın Tanısı.....	12
2.1.10 Pre-motor PH'nın Sınıflandırılması.....	15
2.1.10.1 Pre-diagnostik Faz.....	16
2.1.10.2 Pre-motor Faz.....	16
2.1.10.3 Pre-klinik Faz.....	17
2.1.10.4 Pre-fizyolojik Faz.....	17
2.1.11 iPH'da Tedavi.....	18
2.1.12 Dopaminergik Tedavilerin Otonom Bulgular Üzerindeki Etkileri.....	19
2.2 PH'da Non-motor Belirti ve Bulgular.....	19
2.2.1 Otonom Belirti ve Bulgular.....	23

2.3 PH’da Ağırlıklı Tutulan Taraf ve Hastalık Şiddeti.....	25
3. MATERİYAL ve METOT.....	28
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	38
KAYNAKLAR.....	47
EKLER.....	61

SİMGELER ve KISALTMALAR

BKPDDB	: Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası
BT	: Bilgisayarlı tomografi
COMT	: Katekol-o-metil transferaz
DAT-SPECT	: Dopamin transporter single photon emission computed tomography
DM	: Diabetes mellitus
GIS	: Gastrointestinal sistem
GPI	: İnternal globus pallidus
HRV	: Heart rate variability
HT	: Hipertansiyon
H&Y	: Heohn ve Yahr
IL	: İnterlökkin
İPH	: İdiyopatik Parkinson hastalığı
KAH	: Koroner arter hastalığı
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
L-dopa	: Levodopa
MAO-B	: Monoamin oksidaz-B
MBG	: Myocardial blush grade
MR	: Manyetik rezonans
MSA	: Multisistem atrofi
NINDS	: National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NMS	: Non-motor semptomlar
OSS	: Otonom sinir sistemi
PARS	: Parkinson hastalığı risk sendromu
PH	: Parkinson hastalığı
PET	: Pozitron emisyon tomografi
PPG	: Fotopletismografi
REM	: Rapid eye movement
RRIV	: R-R intervali
RSA	: Respiratuar sinüs aritmisi

SCOPA-AUT : Scales for outcomes in Parkinson's disease-Autonomic

SDY : Sempatik deri yanıtları

SNpc : Substantia nigra pars compacta

STN : Subtalamik nükleus

SVO : Serebrovasküler olay

UPDRS : Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. Muhtemel PH için Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası (BKPDBB) Klinik Kriterleri.....	4
Tablo 2. PH tanısı için NINDS kriterleri.....	5
Tablo 3. PH ayırıcı tanısında kırmızı bayraklar.....	13
Tablo 4. PH'nın muhtemel premotor özellikleri.....	17
Tablo 5. PH'nın non-motor semptomları.....	21
Tablo 6. Grup özellikleri.....	31
Tablo 7. Dominant etkilenen taraf ve otonom tutulum ilişkisi.....	31
Tablo 8. Otonom bulgular, oranları, korelasyon varlığı.....	33
Tablo 9. Otonom bulgular başlangıç zamanı ile hastalık süresi ve yaş arasındaki korelasyon.....	34
Tablo 10. H&Y ve UPDRS ile hastalık süresi arasındaki korelasyon.....	34
Tablo 11. MMT skorları ile H&Y, UPDRS ve hastalık süresi arasındaki korelasyon....	35
Tablo 12. Dominant etkilenen taraf ile H&Y ve UPDRS arasındaki korelasyon.....	35
Tablo 13. İlaç yanıtı ile Dominant taraf, Hastalık süresi, H&Y, UPDRS arasındaki korelasyon.....	35
Tablo 15. Halüsinasyon sıklığı ve diğer parametrelerle korelasyonu.....	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Pars piramidi.....	16
Şekil 2. Yaş ve cinsiyet grafiği.....	30

ÖZET

iPH motor ve non-motor semptomların eşlik ettiği nörodejeneratif bir bozukluktur. Non-motor özellikler her evrede görülebilir ve motor bulgulardan daha önce ortaya çıkabilir. Otonomik disfonksiyon iPH'nin en yaygın non-motor özelliklerinden biri olup bağırsak ve mesane disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon, terleme bozuklukları, ortostatik hipotansiyon gibi bulguları içerir. Non-motor semptomların önemi sadece çok sık görülmesinde değil, aynı zamanda hastanın yaşam kalitesi üzerinde büyük bir etkisinin olmasında yatar. Beynin asimetrisi, tüm sinir sisteminin fonksiyonunu tanımlayan evrensel bir olgu olarak karşımıza çıkmaktadır. iPH çalışmalarında da bu asimmetrik tutulum hem klinik hem de nöropatolojik olarak ortaya konulmuştur. Çalışmamızda da iPH'daki asimetri ile otonom sinir sistemi tutulumu arasındaki ilişkiyi incelemek için 30 iPH hastası ile çalışıldı. Hastalar ayrıntılı fizik ve nörolojik muayeneden geçirildi. H&Y, UPDRS, MMT skorları alındı. Otonom bulgular 12 maddede sorgulandı. Sonuçlar incelendiğinde hastaların hastalık süresi arttıkça motor bulguların şiddetinin arttığı gibi otonom tutulum şiddetinin de arttığı belirlendi. Ayrıca otonom bulguların hastalığın ilk dönemlerinden itibaren görülebileceği sonucuna ulaşıldı. Bradikinezi olmayan hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdiği ortaya konuldu. Hastaların yaş ve hastalık şiddeti arttıkça halüsinasyon görülme sıklığının arttığı görüldü. Çalışmamızın amacı olan dominant tutulan taraf ve otonom tutulum ilişkisi incelendiğinde ise aralarında anlamlı derecede bir ilişki saptanmadı ancak çok zayıf bir korelasyon bulundu.

Anahtar kelimeler: Parkinson hastalığı, otonomik sinir sistemi, asimmetrik tutulum

ABSTRACT

iPD is a neurodegenerative disorder which the motor and non-motor symptoms are accompanied with. Non-motor features can be seen in every stage and can appear before motor findings arise. Autonomic dysfunction is one of the most prevalent non-motor features of iPD which includes enteric and bladder dysfunction, sexual dysfunction, sweating disorders, orthostatic hypotension. Not only because they seem very often but since they effect the quality of life of the patients, non-motor symptoms have great importance. The asymmetry of brain as a universal phenomenon describes the function of the whole nervous system. This asymmetric involvement is also manifested in iPD studies clinically and neuropathologically. In this study we examined 30 iPD patients to investigate the association of asymmetry in iPD and autonomic nervous system involvement. Patients are gone through a detailed physical and neurological examination. H&Y, UPDRS, MMT scores are enrolled. Autonomic symptoms are questionized with 12 items. When the outcomes are examined we saw that autonomic disorder severity increases with the term of the disease as well as the severity of motor symptoms. Furthermore we came through that the autonomic symptoms can be seen from the early stages of the disease. The patients without bradykinesia had better responses to the therapy. The frequency of hallucination increased with the age and the severity of the disease. When the association with the side of onset of iPH symptoms and the autonomic involvement examined , which was the aim of this study, there was not a significant association but a weak correlation.

Key words: Parkinson's disease, autonomic nervous system, asymmetric involvement

1. GİRİŞ

İdiopatik Parkinson Hastalığı (iPH) yaşla ilişkili, nörodejeneratif bir hastalıktır (1, 2). Başlangıç ve progresyonu tipik olarak tedrici olan bu hastalığın sıklıkla asimetrik başladığı bilinmektedir (1-4). İstirahat tremoru, bradikinezi, rijidite (pozitif fenomenler), postürel refleks kaybı, fleksiyon postürü ve donma (negatif fenomenler) motor semptomlar olarak ele alınmaktadır (1-3). PH teşhisi koymak için bu bulguların birarada olması gerekmez, özellikle hastalığın başlangıcında bu bulguların sadece biri ortaya çıkabilir. Bu belirtiler kural olarak sinsi başlayıp yavaş ilerler, zamanla hastalık vücudun diğer yarısına da geçer (2-4). Bu bulguların yanında hastalığın özellikle ileri dönemlerinde spinal otonom nöronlarda dejenerasyona veya tedavide kullanılan ilaçların yan etkilerine bağlı olarak otonom belirtiler görülebilir (5-6). Nonmotor semptomlar içinde ele alınan otonomik semptomlar, konstipasyonu, sık idrara çıkma ve aciliyetini, impotansı, terleme bozukluğunu, salya akışı ve ortostatik hipotansiyonu kapsar (1-4, 7, 8). Motor semptomlar asimetrik olarak başlar ve ilerleyen dönemlerde de vücudun bir tarafı diğer tarafına göre daha belirgin bulgular gösterirken ciltte yağlanma, salya artışı gibi otonomik ve non-motor semptomlarda böylesine bir asimetrik tutulum beklenmez.

Non-motor semptomların yaygınlığı ve yaşam kalitesine olumsuz etkileri giderek artan bir farkındalık yaratsada henüz yeterince teşhis edilememekte ve tedavisiz kalmaktadır. iPH'ya yaklaşım hem motor hem de non-motor semptomların iyi tanınması, bu semptomların birbirleriyle ilişkisinin ve tedavi yöntemlerine ne derece cevap verdiklerinin daha iyi anlaşılmasını gerektirir (9). Non-motor semptomların daha erken ortaya çıktığını patolojik ve klinik çalışmalar göstermiştir. Amerikan Nöroloji Akademisi'nin non-motor semptomların tedavi yaklaşımları ile ilgili son yayınlarında belirtildiği üzere yaşam kalitesini motor semptomlara göre daha fazla etkilemektedir (10).

iPH'nin altında yatan nöropatoloji dopaminerjik nigrositriyal sistemin ötesinde lokus seruleus, vagusun dorsal çekirdeği, beyin sapı rafe çekirdekleri, hipotalamus, bulbus olfaktorius, limbik korteks ve neokorteksin büyük kısmı gibi motor kontrolle doğrudan ilişkili olmayan kısımları da tutmaktadır (11).

iPH'da otonomik belirtiler hastalığa spesifik değildir (12). Ancak iPH'lı olguların %90'ında otonom sinir sistemi (OSS) fonksiyon bozukluğuna ait belirtiler görülmektedir (13). iPH birincil olarak beyni etkiler ancak otonomik semptomların patofizyolojisinde, santral ve periferik postganglionik otonomik sinirlerdeki değişikliklerin de rol oynadığı bilinmektedir (12,13, 14). Sempatik ganglion nöronları ve parasempatik myenterik ve kardiyak pleksuslar tutulabilir (4). Hipotalamus ve vagus sinirinin dorsal motor nükleusu gibi santral otonomik nükleuslar, Lewy cisimcik dejenerasyonu gösterir (4, 15). iPH'sı olan olgulardaki otonomik bozukluklar kolinerjik, monoaminerjik ve serotoninerjik nükleusların dejenerasyonuna ve dopaminerjik tedaviye bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (13).

Çoğu vakada hastalığın başlangıcından itibaren klinik semptomlarda asimetrik tutulum görülür ancak bu taraf seçiliminin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ayrıca taraf tutulumu sadece motor semptomlarla sınırlı değildir (16).

Otonom fonksiyonlarda asimetriyi işaret eden bazı çalışmalarda plantar sempatik deri yanıtları (SDY) kontrol grupları ile birlikte ölçülmüş ve erken evre hastalarda dominant etkilenen tarafta anormal paternlerin izlendiği bir asimetrik tutulum saptanabilmiştir (17).

Schestatsky ve arkadaşlarının 2006 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, iPH'sı olan olgularda kontrol grubuna göre, SDY amplitüdü üst ve alt ekstremitelerde anlamlı düşük bulunmuştur (18).

2009 yılında yapılan bir başka çalışmada orta evre iPH'lıların dil fonksiyonları incelenmiş ve sol taraf baskın motor semptomları olanların hastalığın şiddetiyle ilişkili olmaksızın kompleks ifadeleri kapsayan dil fonksiyonlarında gerileme olduğu gösterilmiştir (19).

Literatürde iPH'da otonomik disfonksiyonu ve diğer non-motor semptomların sıklığını ve motor bulgularla ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır (20, 21, 22, 23). Ancak ülkemizde otonom bulguların motor bulgularla ilişkisini gösteren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu tez çalışmasında iPH'da dominant etkilenen taraf ile otonom tutulum varlığı ve şiddeti arasındaki olası ilişki araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Parkinson Hastalığı

Antik çağlardan beri bilinen bu sık hastalık, ilk olarak 1817’de James Parkinson tarafından tanımlanmıştır (24). iPH genellikle 50 yaş üstü kişilerde ortaya çıkan belirtileri yavaş seyredip artan biçimde ilerleyen nörolojik bir hastalıktır (1,3). 100.000’de 16-19 insidans ile Alzheimer hastalığından sonra ikinci en sık ilerleyici nörodejeneratif bozukluktur (25). Neredeyse tüm PH çalışmalarında erkek kadın oranı 3:2’dir (4). Hastaların %5’inde 40 yaşından önce başlamakta ve erken başlangıçlı PH olarak tanımlanmaktadır. Yirmi yaşından önce başlayanlarda jüvenil parkinsonizm adını alır (26). Eskişehir’de yapılan bir çalışmada ülkemiz için prevalans değeri 111/100000 olarak bildirilmiştir (27). Son yapılan çalışmalara göre 60 yaş üstü nüfusun %2’sini, 80 yaş üstü nüfusun ise %4’ünü etkilediği bildirilmiştir (28).

iPH klinik olarak istirahat tremoru, dişli çark rijiditesi, bradikinezi ve postural reflekslerde bozulma ile karakterize progresif bir bozukluktur. Tanı kardinal belirti ve bulguların oluşturduğu klinik tabloya göre konur (29).

En sık başvuru şikayeti sıklıkla kol salınımında azalma ve omuz ağrısı ile birlikte olan bir eldeki istirahat tremorudur. Bradikinezi, rijidite ve asosiye hareket kaybı çoğunlukla semptomatik tarafta saptanabilir ve yüz ifadesinde azalma gibi orta hat belirtileri bulunabilir (2). Hastalık genellikle seyri boyunca asimetric olarak kalır (2,3). Yürüme ve denge ilerleyici bir şekilde etkilenir ve düşmeler başlayabilir (2). Bulber işlevler iletişim ve beslenmeyi etkileyerek bozulabilir (2,3). Ses yumuşar ve monotonlaşır (1).

Çoğu araştırma iPH’nın yukarıda sayılmış olan motor semptomlarına odaklanmış olmasına rağmen son yıllarda yapılmış olan birçok çalışmada depresif semptomlar, halsizlik, uyku bozukluğu, apati gibi nonmotor bulguların dizabilyiteyi anlamlı düzeyde arttırdığı ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (30, 31).

Tablo 1.Muhtemel iPH için Birleşik Krallık Parkinson HastalığıDerneği Beyin Bankası (BKPDBB)Klinik Kriterleri (4, 32).

1. basamak	1. Bradikinezi 2. Aşağıdaki kriterlerden biri A. Rijidite B. 4–6 Hz istirahat tremoru C. Postural refleks kaybı (primer olarak görsel, işitsel, serebellar ya da proprioseptif disfonksiyon olmadan)
2. basamak	Diğer Parkinsonizm nedenlerinin dışlanmış olması gerekir
3. basamak	Aşağıdaki destekleyici kriterlerden en az 3 tanesinin olması gerekir 1. Unilateral başlangıç 2. İstirahat tremoru 3. İlerleyici hastalık 4. Daha çok başlangıç tarafını etkileyen kalıcı asimetri 5. L-Dopa tedavisine (% 70- 100) tam yanıt 6. Aşırı L-Dopa alındığında oluşan diskinezinin mevcudiyeti 7. 5 yıl ve daha fazla L-Dopa yanıtı 8. 10 yıl ve daha fazla klinik seyir

Tablo 2. iPH tanısı için NINDS kriterleri

A Grubu Özellikler 1. İstirahat tremoru 2. Bradikinezi 3. Rijidite 4. Asimetrik başlangıç
B Grubu Özellikler (Alternatif tanı düşündüren özellikler) 1. Klinik seyrinde erken dönemde atipik özellikler a. Belirtilerin başlamasından sonraki 3 yıl içinde belirgin postural dengesizlik b. İlk 3 yıl içinde beliren donma fenomeni c. İlk 3 yılda ilaçlardan bağımsız halüsinasyonlar d. Motor belirtilere öncelik eden veya ilk yılda beliren demans 2. Supranükleer bakış paralizisi (yukarı bakış kısıtlılığı dışında) veya dikey sakkadlarda yavaşlama 3. İlaçlardan bağımsız şiddetli, semptomatik disotonomi 4. Parkinsonizme neden olduğu bilinen ya da hastanın belirtileriyle ilişkili olabilecek bir durumun sözkonusu olması (örneğin uygun yerleşimde fokal beyin lezyonu veya son 6 ayda nöroleptik kullanımı)
I. Kesin iPH için kriterler A. Muhtemel PH için tüm kriterler karşılanır ve B. Otopside tanı histopatolojik olarak doğrulanır
II. Muhtemel iPH için kriterler A grubundaki 4 özellikten 3'ü vardır B grubundaki özelliklerden hiçbiri yoktur (Bu gereksinimi karşılamak için belirtilerin en azından 3 yıldır olması gereklidir)
III. Olası iPH için kriterler A grubundaki 4 özellikten 2'si olur, bunlardan biri tremor veya bradikinezi olmalıdır ve Grup B'deki özelliklerden hiçbiri yoktur ya da belirtiler 3 yıldan daha kısa süredir vardır ve Grup B'deki özelliklerden hiçbiri yoktur ve L-Dopa veya dopamin agonistine önemli ve kalıcı yanıt sözkonusudur ya da hasta yeterli L-Dopa veya dopamin agonisti kullanmamıştır

iPH'nın kardinal özellikleri hipo-ve bradikinezi, istirahat tremoru, postural instabilite ve rijiditedir (1).

2.1.1 Bradikinezi

iPH'da bazal ganglion disfonksiyonunun en karakteristik semptomu bradikinezidir. BKPDBB tanı kriterlerine göre iPH tanısı için bradikinezi varlığı şarttır. Bradikinezi hareketleri başlatmakta güçlük, uygulamada yavaşlık ve zorluk, genel olarak hareketlerin fakirleşmesi olarak tanımlanır (33). Hastalığın erken dönemlerinde hareket amplitüdünde azalma (hipokinezi) söz konusuysen zamanla bradikinezi ve akinezi de (hareketin olmaması) tabloya eklenir. Başlangıçta hareketler sadece distal kaslarla kısıtlı iken (mikrografi, parmak hareketlerinde kısıtlılık) zamanla tüm kas grupları etkilenir (34).

Son zamanlardaki deneysel bulgulara ve teorik hesaplara göre bradikinezi motor yavaşlamanın (harekete başlama ve hareket hızı) basit bir göstergesi olmaktan çok striatumun güdüs el enerjii işlemedeki spesifik bir defisitini yansıttır olabılır. Buna örnek olarak 2007 yılında yapılan bir çalışmada, iPH 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 (35) .

2.1.2 Rijidite

iPH'da rijidite görülme sıklığı %89-99 arasında değişmektedir. Rijidite, agonist ve antagonist kasların eş zamanlı kasılmasıdır. Ekstremitenin pasif hareketi esnasında bir kurşun boruyu bükmesine devamlı bir direnme şeklinde kendini gösteren kas tonusundaki artıştır. Hareketin hız ve şiddetinden büyük ölçüde etkilenmez ve bu durum hıza bağlı tonusun arttığı, ayrıca hareket genliği boyunca direncin değışkenlik gösterdiği spastisiteden rijiditeyi ayırt ettirir. El bileğı kaslarında olduğunda dişli çark belirtisi alınır. Karşı ekstremitenin kuvvetle aktive edilmesi esnasında rijidite artar veya hafifse ortaya çıkar (36).

Rijidite bazal ganglionları da içeren çeşitli patolojilerin bir göstergesi olabilir ve istirahat hali süresinde değışiklikler gösterebilir. Bu durum gözönünde bulundurulduğunda rijidite iPH'da genel olarak patognomonik kabul edilmez (37, 38).

iPH'daki rijiditenin altında yatan mekanizma çok az anlaşılabilmiştir ve dopamin eksikliği ve rijidite arasında direkt bir ilişki bulunamamıştır. Bu da klasik model olan bazal ganglion patofizyolojisi ile açıklanmasını zorlaştırır (39). iPH'da bazal ganglion aktivitesinin klasik tanımına göre subtalamik nükleus (STN) ve internal globus pallidus (GPi)'taki artmış nöronal aktivite ve bunun talamokortikal projeksiyonlarda yarattığı inhibisyon kas aktivitesinde azalmaya, gerilmeye azalmış yanıtı yol açmalıdır, gerçekte ise tam tersi görülür (40). iPH hastalarında gözlenen rijiditenin çok geniş dağılımlı bir kortikal/subkortikal ağla ilişkili olması, iPH patofizyolojisindeki değişken fonksiyonel bağlantıların önemini daha çok vurgulamaktadır(41).

2.1.3 Tremor

iPH'nın en özgün bulgusudur. Hastaların %50-75'inde ilk ortaya çıkan bulgudur. Hastalık sırasında tremor saptanma sıklığı %85'dir (42). Tremor gün içinde değişen şiddetlerde aralıklı olarak ortaya çıkabilir ve uykuda kaybolup emosyonel stres varlığında şiddetlenir (34). En sık ellerde görülmekle beraber, bazen de ayaklar, dil, çene ya da dudakta olabilir. iPH'da ses ve baştremoru seyrektr. Tremor; stres ile, mental aktivite sırasında (örneğin bir aritmetik işlevi yaparken), yürürken, diğer ekstremitenin motor hareketi sırasında artar. O ekstremitenin harekete başlamasıyla ve uyku sırasında kaybolur (36). Tremor, farmakolojik tedaviye daha az yanıt verdiğiinden psikososyal dizabiliteye daha fazla neden olabilir (4).

iPH'da görülen klasik tremor tipi istirahat tremorudur. iPH'nın istirahat tremorundan ağırlıklı olarak santral mekanizmalar sorumludur, çünkü periferik mekanizma bunu baskılayamamaktadır(43, 44). iPH tremorunun patofizyolojisi akinezi/rijidite'yi oluşturan patofizyolojiden farklıdır. Akinezi/rijidite dopamin eksikliği ile ilişkilidir ve dopamin tedavisine tipik olarak yanıt verir. Bazal ganglionlardaki striatal dopamin eksikliği ve disfonksiyonu akinezi/rijiditede tremorda olduğundan daha önplandadır (45, 46).

2.1.4 Postür ve Yürüyüş Bozuklukları

Yürüme güçlüğü iPH'nın kardinal bulgularından biridir. Hareketlerde yaygın yavaşlama ve ayakları sürüyerek küçük adımlarla yürüme ile karakterizedir (47, 48). iPH'da dopaminerjik tedaviye en dirençli bulgudur (49).

iPH'lılar düşmelerin ensık etkeni olan postural reflekslerin kaybı nedeniyle öne eğik bir postür edinme eğilimindedirler (14, 32, 50). Bazı vakalarda bu postürü ekstrem anterior trunkal fleksiyon izleyebilir (kamptokormia). Parkinson yürüyüşü yavaştır, dar bir alanı kapsar ve ayakların süründüğü küçük adımlarla karakterizedir. Öyle ki dışardan bakan kimseye hasta kendi ağırlık merkezini takip ediyormuş hissi uyandırır. Kolların sallanma hareketi azalmıştır, kendi etrafında dönüş yavaşlamıştır, birden fazla küçük adımla dönerler, bu sırada donma gerçekleşebilir. Özellikle dar veya kalabalık yerlerde bu durum görülebilir (14, 50). Bazı durumlarda ardarda hızlı adımların görüldüğü, hastanın sadece bir engelle karşılaşarak durabildiği yürüyüş şekli görülür (festinasyon). Yürümek ve dönmek zorlaşmıştır ve ek bir kognitif yükü olan iPH'lılarda imkansız hale dahi gelebilir (14, 51, 52).

2.1.5. Donma

iPH'nın en özürleyici belirtilerindendir, ani geçici hareket edememe halidir (53). Tipik olarak yürümeyi başlatma sırasında zorluk olur. Hasta eşiği geçerken, dar geçitlerde ayağını adeta yere yapışmış gibi hareket ettiremez. Locus ceruleus dejenerasyonu sonucu noradrenarjik eksikliğe bağlı ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (54).

Donma iPH'ya spesifik değildir. Progresif supranükleer palsi, multisistem atrofi veya Lewy cisimcikli demans'ta görülebileceği gibi birçok beyin yapısının fokal lezyonlarında da görülebilir (beyinsapı, bazal ganglionlar, suplementer motor alan ve frontal lob subkortikal bölgeleri) (55).

DATATOP çalışmasında donma sıklığı erken evre iPH'da düşük (7.1%) bulunmuş ve nadiren düşmeye neden olduğu bildirilmiştir. 18 aylık gözlemden sonra sıklık %23,6'ya çıkmıştır. Hastalığın yürüme bozukluğu ile başladığı hastalarda donma gelişim riski yüksek bulunmuş ve postürel instabilite, rijidite, bradikinezi ve monoton konuşma skorları da yüksek bulunmuştur. Tam tersi olarak tremor başlangıçlı hastalıkta daha sonra donma gelişmesi riskinin düşük olduğu görülmüştür. İzlem sonunda donmanın

akinezi ve hipertoni ile değil orta hat bulguları (konuşma ve denge bozukluğu) ile ilişkili olduğu sonucuna varılmış ve bu semptomların akineziden en azından kısmen bağımsız olduğu düşünülmüştür (54). 6-10 yıllık bir gelişim sürecinden sonra donma geriye dönük olarak iPH hastalarının % 48-70'inde bildirilmiştir (56).

2.1.6 Diskinezi

iPH'da kronik dopamin replasman tedavisi genellikle istemsiz hareketlerin görüldüğü, levodopa kaynaklı diskinezi olarak bilinen bir komplikasyona yol açar (57, 58). Levodopa kaynaklı diskinezinin nöral mekanizması hala kısmen belirsizdir. Ancak striato-talamo-kortikal döngüdeki anormal bir aktivite paterninin talamokortikal nöronlarda aşırı bir disinhibisyona ve kortikal motor alanlarda aşırı aktivasyona yol açması sonucu olduğu düşünülmektedir (59, 60, 61).

Hiperkinetik veya diskinetik bozukluklar normal hareket kontrolünü engelleyebilen aşırı artmış kas aktivitesi ile karakterizedir. Diskineziler kore-ballismus, distoni, myoklonus, tik ve tremor gibi değişik tipte hareket bozukluklarını kapsar. iPH'da kronik levodopa tedavisi çok çeşitli diskinetik hareketlere yol açabilir. Bu hareketlerin sınıflandırılması fenomenolojiye göre ve levodopa etkisi ile ilişkili olarak bunların zamansal ortaya çıkışlarına göre yapılır(62).

2.1.7 Akinezi, rijidite

iPH homojen bir hastalık değildir ve iki predominant formu vardır: akinezi ve rijidite alttipi ile belirgin istirahat tremoru alttipi. Akinezi hareketi başlatmadaki kusur veya gecikme olarak tanımlanabilir. Hareketler özellikle kendi kendine başlatılan hareketlerdir (63). Pozitron emisyon tomografi (PET) ile ya da kan oksijen seviyesine bağlı olan fonksiyonel MR ile yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında iPH'lılarda üst ekstremitelerde kullanılarak yapılan çeşitli hareketler esnasında serebellumda sıklıkla aktivite artışı gösterilmiştir (64-69).

2.1.8 Genetik, Etyoloji ve Nöropatoloji

iPH'nın etyolojisi kesin olarak belli olmamakla birlikte genetik, çevresel, toksik nedenler gibi birden çok etken suçlanmaktadır (70). Demografik olarak erkek cinsiyet, kafa travması, duygusal stres, ileri yaş, beyaz ırk, ailede iPH öyküsünün olması, kişisel özellik (utangaçlık, riskten kaçınma); çevresel olarak ise pestisitler, karbon monoksit, kuyu suyu, kırsalkesimde yaşam, endüstriyel ajanlar, metaller (mangan, civa, demir) iPH için risk faktörlerini oluşturur (72, 73).

iPH'nın patolojisinde substantia nigra pars compacta'daki (SNpc) dopaminerjik nöronların dejenerasyonu yanı sıra büyük oranda α -synuclein'den oluşmuş Lewy cisimciği veya Lewy nörit denilen hücre içi inklüzyon cisimcikleri vurgulanır (73). iPH'nın altında yatan nöropatoloji dopaminerjik nigrositriyal sistemin ötesinde lokus seruleus, vagusun dorsal çekirdeği, beyin sapı rafe çekirdekleri, hipotalamus, bulbus olfaktorius, limbik korteks ve neokorteksin büyük kısmı gibi motor kontrolle doğrudan ilişkili olmayan kısımları da tutmaktadır (11).

iPH'daki nörodejeneratif süreç her hangi bir klinik semptom ortaya çıkmadan yıllar önce başlar (11). Hastalığın motor belirtilerinin ortaya çıkması için SNpc'de yaklaşık %50, striatum civarında %80 kadar dopaminerjik hücre kaybı olması gerekmektedir (74). Son zamanlarda yapılan birçok çalışmadan elde edilen verilere göre SNpc'de görülen değişikliklerin ortaya çıkmasından önce beynin başka yerlerinde, genellikle beyinsapının alt kısımlarında ve olfaktör sistemde, bunun yanı sıra tüm vücutta yavaş ve progresif bir Lewy cisimciği birikimi olduğu keşfedilmiştir (11, 75). Dopaminerjik nöron harabiyetinin altında yatan hücresel mekanizmalar üzerine bolca teori üretilmektedir, aynı zamanda diğer yaygın patolojik bulgular ile ne tür ilişkileri olduğu ve α -synuclein içeren Lewy cisimcikleri üzerine de çok sayıda teori üretilmiştir. Diğerleri arasından öne çıkan bir teoride α -synuclein fonksiyonunda değişiklik, oksidatif stres ve mitokondrial disfonksiyon, demir depolanması, ubiquitin-proteaz sisteminde bozukluk, inflamasyon ve glial hücre hiperaktivitesini içeren mekanizmalar üzerinde durulmuştur. Bütün bu hücresel ve nörokimyasal mekanizmaları tetikleyen nedenler bilinmiyor ancak multifaktöriyel olduğu düşünülüyor (76). İdiopatik veya sporadik PH için bilinen tek kesin risk faktörü yaşlanmadır ve bazı çalışmalar yaşlılığın bahsedilen mekanizmalarla bağlantılı olduğunu göstermiştir (77). Epidemiyolojik çalışmaların da işaret ettiği gibi çevresel etkenlere maruziyet de mutlaka bir rol

oynamaktadır. PH vakalarının çoğunluğu açık bir genetik sebep olmaksızın gelişir. Ancak PH'nın az görülen genetik otozomal dominant ve resesif formları da vardır ve bunlar daha çok genç bireylerde görülür (78).

Sebepleri tamamen farklılık göstermesine rağmen ailevi ve iPH'ların her ikisinin de motor fenotipleri çok benzerdir. Bu da etki mekanizmasının ortak olduğunu düşündürür. Genetik çalışmalar halen devam etmektedir ve iPH gelişiminde bazı genetik yatkınlıklar gösterilmiştir.

Son zamanlarda gerçekleştirilen birçok klinik çalışmada % 15 hastanın en azından bir birinci derece akrabasının da iPH olduğunu bildirmiştir (79, 80, 81). Genetik ve biyokimyasal veriler ışığında genetik ve/veya çevresel nedenlerle hasara uğrayan ubiquitin-proteozom sisteminin iPH'nın patogenezinin sorumlu ana mekanizma olduğu düşünülmektedir (82).

Günümüzde parkinsonizme yolaçan tek gen bozukluklarının önemli bir kısmının genetik sebepleri bilinmektedir. SNCA mutasyonları ile oluşan fenotipler veya resesif PH genleri (parkin, PINK1, DJ1) PH'nın karakteristik alt tiplerini temsil eder. LRRK2 mutasyonları PH sebebi olabilir ancak çok değişken klinik ve patolojik özellikler oluşturabilirler; LRRK2 PH, basitçe tek bir PH alt tipi ile ilişkilendirilemez. Monojenik parkinsonizm veya PH'nın sebebi olarak sunulan diğer bir çok gen mutasyonları PH benzeri bir klinik hastalık fenotipi ile ilişkilendirilemez (83).

Büyük vaka-kontrol çalışmalarından en çok dikkat çeken olan Sidranski ve ark.'larının çalışmasında (84), belirgin bir bağlantıyı ortaya çıkaran gözlemsel çalışmalardan sonra GBA mutasyonları iPH için risk olarak kabul edilmiştir. Mekanizma bilinmemektedir ancak bazı görüşlere göre GBA mutasyonları yanlış bağlanmış protein birikimine ve α -synuclein agregatlarının oluşumuna sebep olmaktadır (85). MAPT hücre iskeleti ile ilgilidir ve tau protein oluşumunu etkiler ve birçok geniş vaka-kontrol çalışmasında iPH için artmış risk oluşturduğu gösterilmiştir (86).

Bilinen patojenik mutasyonlar toplumların çoğunda oldukça nadir görülür ve iPH vakalarının sadece çok küçük bir kısmını açıklayabilir(87-91). Genellikle parkinsonizmi olan bir hasta ele alındığında patojenik bir mutasyon bulma ihtimali düşüktür (89-91), ama mutasyonlar hastanın başlangıç yaşına, aile öyküsüne, orijinine ve klinik fenotipe ve bunun gibi faktörlere bağlı olarak çok çeşitlilik gösterir.

2.1.9 iPH'nın Tanısı

Çok az vakada geçerliliği olan genetik testleri saymazsak, tanıyı doğrulayacak kesin bir test olmadığından iPH tanısı hala büyük ölçüde klinik bir tanı olarak kalmıştır. iPH klinik olarak tanımlanmış parkinsonizm ile spesifik patolojik bulguların birleşiminden kaynaklanan bir hastalıktır. SNpc'de dopaminerjik nöron kaybı ile intranöronal Lewy cisimciklerinin varlığı bu bulgular arasındadır (92,93). Pratik bir bakış açısıyla iPH'nın tanısına giden ilk adım öykü almaktır. Hangi semptomların ortaya çıktığının ve bunların sıralamasının belirlenmesi ve anatomik tutulumun anlaşılması için hasta ve ailesinin eksiksiz sorgulanması gerekmektedir. REM (rapidly eye movement) uykusu davranış bozukluğu, koku kaybı ve konstipasyon gibi premotor semptomların sorgulanması da faydalıdır. Daha önce kullanılmış olan ve halen kullanılmakta olan ilaçların özellikle parkinson semptomlarına yol açabilecek ilaçların muhakkak sorgulanması gerekir. Aynı şekilde çevresel toksinlere maruziyet ihtimali de araştırılmalıdır (örn: kaynakçılarda manganez). Eski ve yeni tıbbi sorunlar sistematik olarak kaydedilmelidir. Aile öyküsü de önemli bir basamaktır ve diğer aile üyelerindeki nörolojik bozuklukları içermelidir. Aynı zamanda iPH'nın monogenik formlarının sık görülebileceği etnik köken de atlanmamalıdır (örn. Aşkenazi Yahudileri ve KuzeyAfrika Araplarında LRRK2 genetik tip PH frekansı yüksektir) (94).

Takibinde klinik muayene; eksiksiz ve sistematik olarak yapılmalıdır. Tipik parasayar tarzda istirahat tremoru ve bradikinezi varsa not edilmelidir. Bunların asimetrik tarzda görülmesi neredeyse iPH için tanı koydurucudur. Bilhassa iPH parkinsonizmi diğer parkinsonyan bozukluklarda görülen tablodan genellikle farklılık gösterir çünkü başlangıcı ve seyri asimetriktir (vücudun bir tarafı daha çok etkilenir). Yürüyüş ve denge hastalığın ilerleyen aşamalarında etkilenmeye başlar. Daha da önemlisi parkinsonyan özelliklerin yegane klinik özellikler olduklarının doğrulanması önemlidir, yani piramidal, duyuşal ve serebellar defisitler, erken evre hastalıkta demans ve diğer hareket bozuklukları (örn; kore, myoklonus, tikler, atipik tremor) distoni hariç dışlanmalıdır, çünkü bazı vakalarda, özellikle genç başlangıçlı iPH formlarında distoni görülebilir. iPH'da göz hareketleri her yöne serbest olmalı, normal latans (örn; komuttan sonra derhal cevap), hız ve duyarlılıkta olmalıdır. Bazı bulgular iPH tanısı hakkında şüphe uyandırmalıdır ve bunlardan herhangi biri görüldüğünde ayırıcı tanı

olarak diğer hastalıklar akla gelmelidir (Tablo 3). Levodopa tedavisi gören bazı vakalarda ekstremitelerde tipik koreiform diskinezilerin görülmesi de iPH'yı düşündüren kullanışlı bir ipucudur (94).

Tablo 3

iPHayırtıcı tanısında kırmızı bayraklar (94)

Asimetrik semptom yokluğu

Özellikle erken evrelerde ağır aksiyel veya alt ekstremitte tutulumu

Sık düşme, özellikle erken evre

Hızlı progresyon (3 yıldan kısa sürede Hoehn and Yahr-H&Y evre 3)

Göz hareket bozuklukları (örn; supranükleer palsi, dismetrik yavaş sakkad)

Diğer beklenmedik hareket bozuklukları, örn; myoklonus, tikler ve kore

Piramidal veya serebellar disfonksiyon

Bulbar ya da psödobulbar özellikler

Parietal asosiyatif duyu bozuklukları (agrafestezi, astereognozi)

Apraksi

Yabancı el sendromu

Erken evrelerde ağır kognitif yıkım ve psikoz gelişmesi

Erken evrelerde dikkat çekici otonomik disfonksiyon

Levodopa veya apomorfinle uygun tedavi denemelerine yetersiz klinik yanıt

Tipik şartlar altında iPH'nın klinik tanısını oluşturmak için fazla sayıda incelemeye ihtiyaç duyulmaz. Anemi ya da hipotiroidizm gibi asteni ya da yavaşlığa (gerçek bradikinezi değil) neden olabilecek, tedavi edilebilir birkaç durum uygun laboratuvar testleri ile ekarte edilmelidir. Önemli diğer şüpheli durumlar ise daha ileri inceleme gerektirir. BT (bilgisayarlı tomografi) veya MR ile beynin yapısal görüntülenmesi mutlaka yapılmalıdır. Şartlar uygunsa MR tercih edilir, çünkü bazı pozitif bulgular zaman zaman diğer tanılara yönlendirebilir (95,96). Kalsiyum depolanması araştırılıyorsa BT görüntüleme tercih edilir (örn: Fahr hastalığı). Semptomların dejeneratif parkinsonizme bağlı olduğunu göstermek için dopamin fonksiyonel görüntüleme yapılabilir. Florodopa'lı PET de geçerli bir yöntemdir ancak maliyeti ve kısıtlı erişilebilirliği nedeniyle kullanımı zordur. Bu itibarla dopamin transporter görüntülemeli tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (DAT-SPECT) çok kullanışlı bir yöntemdir, çünkü striatumdaki presinaptik dopaminerjik nöron dejenerasyonunu tespit etmede duyarlılığı yüksektir (97). Bu yöntemlerden hiçbirisi iPH'yı diğer dejeneratif parkinsonizm nedenlerinden ayırttıremez ama presinaptik dopamin görüntüleme esansiyel tremorda, distonik tremorda, ilaç alımına bağlı psikojenik tremorda ve psikojenik parkinsonizmde normaldir. Uygun şartlar altında genetik testler yapılabilir, eğer patojenik mutasyona rastlanırsa iPH'nın kesin tanısı in vivo yapılmış olacaktır. iPH tanı doğrulaması için bir başka yöntem oral levodopa veya subkutan apomorfine ile klinik semptomlarda belirgin iyileşmenin gözlenmesidir. Belirgin iyileşme gözlenmiyorsa diğer tanı yöntemlerine başvurulmalıdır ama bazı hastaların sadece uzun dönem yüksek doz levodopaya cevap verdikleri de gözönünde bulundurulması gereken bir noktadır. Dopaminerjik ilaçlar iPH'da uzun süreli fayda sağlar. BKPDBB klinik tanı kriterleri mümkün olduğunca objektif ve hassas bir tanısal yöntem olarak rutinde kullanılmaktadır (94).

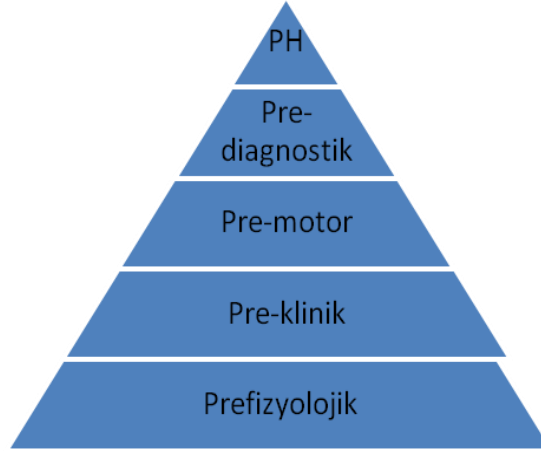
iPH'nın semptom ve bulgularını tanımada, ayırıcı tanıyı kolaylaştırmada klinisyenlere yardımcı olacak çeşitli kılavuzlar vardır. Bu kılavuzların kullanılabilirliğine rağmen iPH'nın yanlış tanı alması sık görülen bir durumdur. Hughes çalışmasında iPH tanılarının %24'ünün yanlış tanı olduğunu (otopsi ile doğrulanarak), en sık yanlış tanı alan durumların içinde progresif supranükleer palsi (PSA), multisistem atrofi (MSA) ve Alzheimer hastalığı olduğunu göstermiştir(33).

BKPDBB kriterlerinin kullanıldığı bir başka toplum tabanlı çalışmada iPH tanısı almış hastaların en az %15'inin yanlış tanı olduğu, iPH hastalarının ise %19'unun da yanlış olarak başka tanılar aldığı saptanmıştır (98). Buna karşıt olarak Jankovich ve ark.'larının çalışmasında iPH tanılı 800 hasta erken tedavi için yapılan klinik çalışmaya alınmış, hareket bozuklukları konusunda uzman nörologlar tarafından konulan ilk tanıdan 6 yıl sonra tekrar muayene edilmiş ve sadece %8'inin başlangıç tanılarının yanlış olduğu görülmüştür. Bir başka deyişle bir hareket bozuklukları uzmanı tarafından konulan tanılar %92 vakada tam doğru bulunmuştur (99).

iPH'da fizyolojik anormallikler ile non-motor klinik özelliklerin görülebildiği bir prodromal faz bulunmaktadır. Bu pre-motor belirleyiciler motor bozukluklar ortaya çıkmadan önce iPH'nın öngörülmesinde kullanılabilirler. Sonuç olarak iPH'nın preklinik taramasının önemi, klinik sonuçları etkileyecek yeni tedavilerin mümkün olmasıyla ortaya çıkacaktır (100).

2.1.10 Pre-motor iPH'nın sınıflandırılması

Pre-motor iPH klinik, fizyolojik veya riskbelirteçlerinin varlığına dayanan evrelere bölünebilir. BKPDBBkriterleri gibi kabul edilmiş kriterlerle tanı koyulabilecek evredeki aşikar iPH'dan geriye doğru gidildiğinde (33), bu evreler 4'e ayrılır: 1) tanı öncesi (pre-diagnostik) faz, 2) pre-motor faz, 3) pre-klinik faz ve 4) pre-fizyolojik faz. "Parkinson Hastalığı Risk Sendromu"(PARS) terimi (101,102) henüz klinik iPH olmayanların hiyerarşik sınıflandırma piramidini tanımlar (şekil 1) (100).



Sekil 1. PARS piramidi: Bu kavramsal modelde klinik olarak aşikar iPH öncesi 4 evre vardır: pre-fizyolojik, pre-klinik, pre-motor ve pre-diagnostik. Göreceli olarak geniş bir kitle PH geliştirmeye predispozisyon göstermektedir.

2.1.10.1 Pre-diagnostik faz

Piramidin 2. basamağında pre-diagnostik kategori bulunur, burada hastalar klasik iPH semptomları ve klinik özelliklerini gösterirler ama bunlar bir sonraki seviye olan iPH tanısı kriterlerini henüz karşılamamaktadır. Bir çok hastanın parkinsonyan bulguları vardır ve teknik olarak iPH tanısı için önerilen kriterleri doldurmazlar (103). Ilımlı parkinsonyan bulguları olan bu hastaların durumu Alzheimer hastalığı için risk oluşturan hafif kognitif bozukluk durumunun eşdeğeridir (104).

2.1.10.2 Pre-motor faz

Pre-motor iPH'sı olan hastaların koku duyusu kaybı, depresyon ve çeşitli gastrointestinal ve diğer sistemik özellikleri içeren non-motor semptomları vardır. Bu özelliklerin iPH'nın klasik motor özelliklerinden önce başladığı gösterilmiştir. Nöropsikiatrik semptomlar ve uyku semptomları, otonomik bozukluk ve olfaktör kayıp gibi farkedilebilen klinik özellikler sıklıkla iPH motor semptomlarından önce başlar (tablo 4). Bu özellikler evrensel olmasa da birçok iPH hastasında tanı alma evresinden önce değişen derecelerde gözlenirler.

Tablo 4. iPH'nın muhtemel premotor özellikleri (100)

Güçlü kanıt özelliği taşıyanlar	Muhtemel premotor özellikler
Olfaktör defisit	Diğer otonom özellikler
Kabızlık	Görme bozuklukları
Uyku bozuklukları	Bilişsel değişiklikler
Depresyon ve anksiyete	Apati
	Yorgunluk
	Kişilik özellikleri

2.1.10.3 Pre-klinik faz

Preklinik iPH, klinik özelliklerin yokluğunda biyo-belirteçlerle saptanabilen fizyolojik değişiklikleri referans alır (olfaktör test, nörofizyolojik test, transkraniyal ultrason, kardiyak MBG (myocardial blush grade) görüntüleme, DAT-SPECT ve [18F]-fluorodopa PET). DAT SPECT ve [18F]-fluorodopa PET gibi nörogörüntüleme testlerinde görülen değişiklikler preklinik PH'ya örnekler (105-107).

2.1.10.4 Pre-fizyolojik faz

Son basamaktaki pre-fizyolojik hastaların iPH'yı telkin eden kanıtları yoktur ama genetik mutasyon gibi gelecekte iPH gelişimi için yüksek risk oluşturan özelliklere sahiptirler (108-110).

2.1.11 iPH’da Tedavi

Tedavi motor yetersizlik ve maluliyeti azaltmada etkilidir ve hasta fonksiyonlarında bozulma farketdiği andan itibaren başlanmalıdır. Karbidopa ve levodopa kombinasyonları en etkili tedaviyi sağlar ama dopamin agonistleri ve monoamin oksidaz-B inhibitörleri de etkilidir ve daha az diskineziye neden olurlar. Karbidopa/levodopa alan motor komplikasyonlu hastalar için kombine tedavi olarak dopamin agonisti, monoamin oksidaz-B (MAO-B) inhibitörü veya katekol O-metiltransferaz (COMT) inhibitörü eklenmesi motor semptomları ve fonksiyonel durumu iyileştirir ama diskinezilerdeki artış da beraberinde gelir. Derin beyin stimülasyonu da, optimal medikal tedaviyi aldığı halde semptom kontrolü sağlanamayan hastalarda etkilidir. Mesleki, fiziksel ve konuşma terapileri hasta fonksiyonlarını daha iyi hale getirir. Yorgunluk, uyku bozukluğu, demans ve depresyon iPH’lılarda yaygındır. Bu şartlar her ne kadar düşük yaşam kalitesi ile ilişkili olsalar da, tedaviyle düzelebilir (111).

Semptomatik tedavi tekbaşına yetersizdir ve çok ihtiyaç duyulan nöroprotektif tedaviler şimdiye kadar geliştirilememiştir. Fiziksel egzersiz, düşük nörodejeneratif hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur. Literatür araştırılıp, sonuçlar sistematize edilerek fiziksel egzersizin iPH’ya etkileri yorumlanmıştır. Yayınlanmış verilerden çıkan sonuçlar şöyledir: 1) Fiziksel egzersiz ile daha düşük iPH gelişim riski arasında ilişki bulunmuştur; 2) Fizik egzersizin hastalık semptomlarını, dengeyi, yürüyüşü ve yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (bu itibarla yürüme egzersizi, tai-chi ve tango dansı etkinlik açısından enyüksek dereceli kanıt özelliği göstermişlerdir); 3) Sadece hayvan çalışmalarında gösterilmiş olmasına rağmen fiziksel egzersizin iPH’da nöroprotektif etkilerinin olduğu düşünülmektedir(112).

Farmakolojik yaklaşım komplekstir ve hastanın ihtiyaçlarına göre bireyselleştirilmelidir. Erken evrede tedavi genellikle yüksek oranda etkilidir ama hastalık ilerledikçe motor dalgalanmaları ve diskinezileri kontrol etmekte medikal tedavi yetersiz kalmaktadır. Non-motor semptomlar, özellikle depresyon ve demans hastanın kendisi ve bakım verenleri için yaşam kalitesini artırmaya yönelik bütünsel ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. İlerisi için en ideal çözüm hala koruyucu ve yeniden yapılandırıcı tedavidir. Halen erken evre ve az etkilenmiş hastalarda bazı

ajanlar üzerinde klinik deneyler devam etmektedir. Plant-derived substance PYM50028 (Cogane) endojen nöral büyüme faktörü ekspresyonunu artırır ve in vitro ve hayvan modellerinde umut vaat etmiştir. Gen-tedavisi denemeleri viral vektörler üzerinden sürdürülmektedir, bu vektörler striatuma dopamin sentezini sağlayıcı enzimatik mekanizmanın yerleştirilmesi için kullanılır. iPH ilerledikçe motor semptomların uygun şekilde kontrolünü sağlamak için vücut ilaç dağılımının devamlılığı ve dopamin reseptörlerinin daha büyük fizyolojik uyarımı gerekmektedir. Böylelikle diskinezi ve motor dalgalanmaların önüne geçilmesi mümkün görülmektedir (113).

2.1.12 Dopaminerjik tedavilerin otonom bulgular üzerindeki etkileri

İnsan otopsi sonuçlarına göre nükleus traktus solitarius ve vagusun dorsal motor nükleusunda dopamin reseptörleri bulunmaktadır. Bu da viseral otonom sistemin dopaminerjik sinyallerle regüle edildiğini düşündürmektedir (114). Epidemiyolojik çalışmalar daha yüksek dopamin tedavi dozları ve daha ileri hastalık şiddetinin birbirinden bağımsız olarak daha fazla otonom tutulumla ilişkili olduğunu göstermiştir (115). Levodopa metabolizması sonucu küçük miktarlarda epinefrin ve norepinefrin açığa çıkarak semptomatometik etkilere neden olabilir. Bir kısım çalışmalar levodopa ve epinefrin konsantrasyonları arasında korelasyon olduğunu göstermiştir, bazılarında ise korelasyon saptanmamıştır (116,117). iPH’da konstipasyonun dopaminerjik tedaviyle gerilediği görülmüştür (118). Levodopa tedavisinin ortostatik hipotansiyona yol açtığı düşünülmekle birlikte bunu destekleyecek yeterli fizyolojik çalışma yoktur (116).

2.2 iPH’da Non-motor Belirti ve Bulgular

Non-motor özellikler her evrede görülebilir ve motor bulgulardan daha önce ortaya çıkabilir (119,120). iPH’da non-motor semptomlar James Parkinson’un bizzat kendisi tarafından farkedilmiştir ve 1817’de ‘Essay on the Shaking Palsy’ kitabında uyku bozukluğu, kabızlık, dizartri, disfoni, disfaji, siyalore, idrar inkontinansı ve ‘son olarak hafif deliryum ile birlikte sürekli uykululuk’tan bahsedilmiştir (121). Non-motor semptomlar hiposmi, otonomik disfonksiyon, gastrointestinal ve duyu problemleri, nöropsikiyatrik semptomlar ve uyku bozuklukları gibi semptomları kapsar (122-125). Non-motor semptomların önemi sadece çok sık görülmesinde değil, aynı zamanda

hastanın yaşam kalitesi üzerinde büyük bir etkisinin olmasında yatar. İmmobilite ve yavaşlığın yanısıra non-motor özellikler iPH hastalarının en sık yakınmaları arasında sayılır (126). İlerlemiş iPH’da motor dalgalanmalardan sonra en sıkıntılı problemler non-motor benzeri duygudurum değişiklikleri, salya artışı ve uyku bozukluklarıdır (127). Hastaların bakış açısına göre sadece yavaşlamanın ve yürüme güçlüğünün azalması değil, yorgunluğun azalması da başarılı bir tedavi neticesi sayılır (128). Non-motor semptomların sıklığı ile ilişkin, PRIAMO çalışması hastaların %98 kadarının non-motor yakınmaları olduğunu ortaya koymuştur. Dolayısıyla dikkat ve hafıza bozuklukları yanısıra apati, yorgunluk ve psikiatrik sorunlar yaşam kalitesi üzerinde en fazla negatif etkiyi oluşturmaktadır (129).

Bir başka çalışma sonuçlarına göre iPH’da otonomik sistem disfonksiyonu, depresyon, psikoz ve uyku bozukluğu gibi non-motor semptomların motor semptomlardan daha fazla özürleyici olduğu bir çok hastanın ortak görüşüdür (130, 131). Buna rağmen hastalığın motor semptomlarının aksine sıklıkla çok az tanınırlar ve uygun şekilde tedavi edilmezler(23,130,132).

Tablo 5. iPH'nın non-motor semptomları (94)

Nöropsikiyatrik Özellikler Apati Anksiyete, panik atak Duygudurum bozuklukları, özellikle depresyon Halüsinasyon, ilüzyon, delüzyon Bilişsel gerileme, hafif kognitif bozukluktan demansa kadar
Disotonomi Ortostatik hipotansiyon Konstipasyon Üriner disfonksiyon Cinsel disfonksiyon Aşırı terleme Sebore Siyalore
Uyku Bozuklukları İnsomnia REM uykusu davranış bozukluğu Huzursuz bacak sendromu Uykuda periyodik ekstremitte hareketleri Gündüz aşırı uykululuk
Duyu bozuklukları Hiposmi Görsel kontrast ve renk ayrımı bozukluğu Görsel hareket algılama bozukluğu Anormal duyumlar, örn. parestezi
Ağrı
Yorgunluk

Braak ve ark.'larının yaptığı çalışma bu semptomların sinir sistemini etkileyen patolojinin bir uzantısı olduğunu göstermiştir (11, 133). Uzun süreli bir patolojik ilerleyiş söz konusu olduğundan bu non-motor özellikler hiçbir klasik motor belirti ortaya çıkmadan önce, bazen de yıllar veya on yıllar öncesinde ortaya çıkabilirler. Bu sebeple erken evre hastalıkta tanı koydurucu potansiyele sahip olabilirler, örneğin hiposmi, REM uykusu davranış bozukluğu, konstipasyon ve depresyon gibi (8,133-135). Bazı hastalar motor semptomlar alenen ortaya çıkmadan önce açıklanamayan omuz ağrısı ve yorgunluk semptomları gösterirler. Öte yandan demans ve halüsinasyon gibi özellikler hastalığın ileri aşamalarında ortaya çıkar ki bu özellik iPH'nın diğer bozukluklardan ayırt edilmesinde işe yarar. Hafif bilişsel bozukluk birçok vakada erken evrelerden itibaren görülür, ancak son verilere göre aşikar demansın hastaların %80'inde 20 yıllık bir hastalık evresinden sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir (105).

Kognitif bozukluk iPH'da yaygın olarak görülür (136). Prefrontal, paryetal, temporal ve mezolimbik bölgelerdeki hipometabolizmanın iPH'daki kognitif bozuklukla ilişkili olduğu gösterilmiştir (137-141). 2007 yılında Huang ve ark.'ları fluorodeoxyglukoz PET ile yaptıkları çalışmada özellikle iPH'daki yürütücü fonksiyonları içeren kognitif performansla ilişkili anlamlı bir patern tanımlamışlardır. Bu iPH ilişkili kognitif patern frontal ve paryetal asosiasyon alanlarında metabolizma azalması ve serebellar vermis ve dentat nükleusta metabolizma artışı ile karakterizedir (142).

Nishio ve ark.'larının 2010 yılındaki çalışmasında kognisyon bozukluğu olup demansa ilerlememiş iPH'da kortiko-limbik yollarda ve serebellumda gri madde hacminde bölgesel azalma olduğu gösterilmiştir (143). iPH'da kognitif disfonksiyonu ölçmek için sözel akıcılık testleri sıklıkla kullanılmıştır. Pereira ve ark.'ları 2009 yılında yaptıkları çalışmada demans gelişmemiş iPH'lılarda temporal, frontal ve serebellar alanlardaki gri madde yoğunluğunun semantik akıcılık skorları ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir(144). Aynı yıl yapılan bir başka çalışmada yürütücü fonksiyonlarla serebellum, orta temporal girus ve sol preküneustaki gri cevher atrofi ilişkili bulunmuştur (145).

2011 yılında yapılan bir çalışmada erken evre iPH'daki duyu bozukluğunun nöral bağlantıları araştırılmıştır. Dokunma uyararı verilen iPH'lılarda uyarı süresince bilateral sensorimotor kortekste hipoaktivasyon, bilateral prefrontal kortekste, bilateral

serebellumda ve kontralateral striatumda hiperaktivasyon kontrol grubuna kıyasla gözlenmiştir. Ek olarak iPH'lılarda suplemer motor korteks bağlantılarında azalma, striato-prefrontal ve serebello-prefrontal bağlantılarda artış saptanmıştır (146).

Lokus ceruleus, sempatik ganglionlar ve parasempatik pleksus gibi stratejik alanlarda Lewy cisimciği varlığını kanıtlayan bir çok nöropatolojik çalışmanın ışığında otonom fonksiyon bozukluğunun bir alfa-sinüklein patolojisi olabileceği düşünülmektedir (147).

2012 yılında yapılan bir çalışmada inflamasyonun non-motor iPH semptomlarının gelişmesinde etkili olduğu öne sürülmüştür (148). Sınırlı sayıda klinik çalışmada bu semptomlarla periferel sitokinler arasındaki potansiyel bağlantı araştırılmıştır. Menza ve ark.'ları, serumda bulunan TNF- α 'nın kognisyon ve depresif semptomları da içeren birçok non-motor semptomla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (149). Scalzo çalışmasında IL-6'nın, demansı olmayan hastalarda minimal test (MMT) skorları ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (150). Non-motor semptomların ortaya çıkmasında proinflamatuvar sitokinlerin sorumlu olduğunu gösteren başka bir çalışma da bu bilgilerin ışığında 2012 yılında yapılmıştır (151).

iPH'da non-motor semptomlar tam gelişmiş motor fenotip gösteren hastalarda ileri evrelerle bağdaştırılmıştır (152), ancak kontrol gruplarına kıyasla hastalığın her evresinde kontrollerden daha çok non-motor semptom rapor edilmiştir (153).

2.2.1 Otonom Belirti ve Bulgular

iPH'da kardiyovasküler otonomik disfonksiyon sıklıkla görülmektedir. Dizziness semptomuyla kendini gösteren ortostatik hipotansiyon iPH'da en çok bildirilen kardiyovasküler rahatsızlıktır ve prevalansı %58'lere varmaktadır (154). Normal şartlarda kan basıncında düşüş olduğu zaman basıncın tekrar dengelenmesi için refleks vazokonstriksiyon cevabı ortaya çıkar. iPH'da bu barorefleks mekanizma hasarlanmıştır (155). Respiratör sinüs aritmisi (RSA), sino-atrial nod üzerindeki vagal eferent aktivitenin göstergesi sayılır (156). RSA, tedavi alan ya da henüz almayan (erken dönem) iPH vakalarında hem dinlenme esnasında hem de derin inspirasyonda azalmıştır (157).

Aşırı veya azalmış terlemenin her ikisi de iPH hastalarında sıklıkla bildirilmiştir. Bu durum tüm vücut yüzeyinde yaygın olarak yerleşmiş olan termoregülatuar ekrin ter bezleri ile ilişkilidir. Terleme hipotalamustaki terleme merkezinden köken alan sempatik sinyallerle kontrol edilir. Spinal korddaki sempatik intermedyolateral nükleustaki iPH patolojisine ek olarak cilt biyopsilerinde kan damarlarında, ter bezlerinde ve erektör pili kaslarında da otonomik inervasyonun azalmış olduğu gösterilmiştir (158,159). Birçok çalışma iPH’da palmar ve plantar yüzeylerden ölçülen SDY’lerin anormal olduğunu (uzamış latans, azalmış amplitüd) bildirmiştir (160-166). Aşırı terlemenin iPH hastalarında ekstremitelerdeki azalmış sempatik fonksiyona karşı kompensatuar bir cevap olarak ortaya çıkmış olabileceği görüşü kabul görmektedir (167).

iPH’da alt üriner sistemi (mesane ve üretra) ilgilendiren semptomların prevalansı %60 civarındadır. Bu semptomlar noktüri, acil idrara çıkma, sık idrara çıkma, inkontinans ve idrar yapmada güçlüğü içerir (118). Alfa sinüklein patolojisi sakral spinal kordda, pelvik pleksusta ve genitoüriner traktusta izlenmiştir (168, 169). iPH’da ürodinamik anormallikler azalmış mesane kapasitesi, detrusor aşırı aktivitesi, eksternal sfinkter relaksasyonu, detrusor kası zayıflığı ve hafif üretral darlığı kapsar, bu da parasempatik ve somatik fonksiyon bozukluğunu işaret etmektedir (118).

Vagusun dorsal motor nükleusu, vagus siniri, sakral parasempatik nükleuslar, çölyak gangliondaki sempatik pre-ganglionik ve post-ganglionik nöronlar ve enterik sinir sisteminin tümü iPH patolojisi (alfa sinüklein) gösterir(179,191, 192). Auerbach ve Meissner pleksuslarının her ikisinde , en sık alt özefagusta olmak üzere Lewy ilişkili patoloji gösterilmiştir (168, 172, 173).

iPH’da üst GIS otonom bozuklukları salya artışı, özefageal dismotilite ve gecikmiş mide boşalma zamanını kapsar. iPH’da tükürük salgısı azalmış olmasına rağmen, kısmen yutmanın azalmasına bağlı olarak salya artışı görülür. Bu da kranial otonomik ganglion ve beyin sapı salivatuar nükleus etkilenimini yansıtmaktadır (171). Tükürük üretiminin büyük kısmından sorumlu submandibuler bezler ve inerve edildiği superior servikal ganglion iPH’da aynen diğer ilişkili yapılarda olduğu gibi (servikal sempatik trunkus ve periferik vagus siniri) Lewy cisimciği patolojisi gösterir(174).

2.3 iPH’da Ağırlıklı Tutulan Taraf ve Hastalık Şiddeti

iPH’da erken motor belirtiler tipik olarak vücudun bir yarısında başlar. Taraf tutulumu iPH çalışmalarında anlamlı bir klinik ve nöropatolojik faktördür (175). Erken evre hastalık tanımlanmasında aksiyel tutulum olsun ya da olmasın tek taraflı tutulum esastır (33, 176, 177). Bu tek taraflılık o kadar aşikardır ki hastalığı diğer nörodejeneratif Parkinsonyan sendromlardan ayıran bir klinik parametre olarak kullanılmaktadır. iPH’nın motor semptomlarının esas olarak nigral dopaminerjik nöronlardaki ilerleyici asimetric dejenerasyon sonucu ortaya çıktığı bilinen bir gerçektir. Bununla birlikte iPH’daki bu taraf tutulumu sadece motor semptomlara has bir durum değil gibi görünmektedir. Örneğin sıklıkla ağrı ve halsizlikten yakınan ve erken evrelerde dahi otonomik semptomlara sahip olan iPH hastalarının şikayetlerinin dominant olarak etkilenen tarafta daha fazla olabildiği görülmüştür (178-180). Sol taraf tutulumlu hastalar ağırlıklı olarak sağ hemisfer patolojisi, sağ taraf tutulumlu olanlar da ağırlıklı olarak sol hemisfer patolojisi göstermektedir (175).

iPH’da motor semptomlar striatal dopaminde %80 civarında ve nigral nöronlarda %50 civarında bir kayıp olmadan ortaya çıkmazlar (180-182). Striatum, özellikle de dorsal kısmı tüm bazal ganglionların ana input alım bölgesidir (183). Sağlıklı bir beyinde dahi sağ taraf striatumda daha az dopamin bulunur ve bu hastalık oluşturmaz ki bu da sol hemisferin büyük miktarda dopamin kayıplarına sağ hemisferden daha hassas olduğunu akla getirmektedir (184). Bu taraf tutulumu etkisi bağımsız patoloji (175, 181) ve nörogörüntüleme çalışmalarında da doğrulanmıştır (16, 185- 188).

Solaklığın üst uzaysal yetenekler, sayısal muhakeme, sözel muhakeme, el becerileri, artmış migren insidansı, esansiyel tremor ve şizofreni ile ilişkili olduğu birçok çalışmayla ortaya konmuştur (189, 190). iPH’lılarda el tercihinin asimetric hastalık başlangıcındaki taraf tutulumu ile ilişkili olduğu, öyle ki solak bireylerin vücutlarının sol tarafında daha şiddetli hastalık tutulumuna yatkın oldukları görülmektedir (191, 192). Sınırlı sayıda çalışmada non-motor semptomların parkinsonizmin taraf tutulumu ile ilişkisi araştırılmıştır ancak mevcut verilere göre sağ taraf tutulumlu iPH’ların sol taraf tutulumlulara göre daha kötü seyrettiği söylenebilir (193). Motor defisit açısından sağ taraf tutulumlu iPH hastalarının dominant hemisfer fonksiyonlarını gösteren

nöropsikolojik testlerde sol tutulumlulara göre daha kötü olduğu ve MMT ile ölçülen kognitif skorlarının daha düşük olma eğilimi gösterdiği bildirilmiştir (194).

2013 yılında yayınlanan bir çalışma taraf tutulumu ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkiye dikkat çekmektedir. iPH genelinin ortalama 10 yılda H&Y evre 4'e ulaştığı, 14 yılda da evre 5'e ilerlediği, bununla beraber küçük bir kısım hasta grubunun 20 yıldan uzun sürede dahi evre 4'ü geçmediği ve hareketliliklerini sürdürdükleri bilinmektedir (195). Bu çalışmaya 20 yıldan uzun süredir iPH tanılı ama H&Y evre4'ten ileri gitmemiş hastalar konu edilmiş ve bu hastalarda kontrol grubuna göre solaklık ve motor bulgulara sol taraf ağırlıklı tutulumun anlamlı derecede daha fazla olduğu belirlenmiştir (196). Eski bir DATATOP kohort çalışmasının sonuçlarına göre de sol taraf başlangıçlı iPH olanların levodopa'ya daha erken ihtiyaç duydukları gösterilmiştir (218).

2007 ve 2009 yıllarında kognitif fonksiyonlarla iPH'da taraf tutulumunun ilişkisi araştırılmış, ilkinde sağ tarafı tutan motor defisitlerin sol taraf tutulumuna göre genel kognitif durumla korele olduğu, bir sonraki çalışmadaysa spesifik kognitif alanlarla ilgili ölçümler yapılarak konuşmada akıcılık, sözel hafıza ve görsel algılama ile ilgili defisitlerin sağ taraf tutulumu ile ilişkisi ortaya konulmuş (194, 198). Sözel yeteneklerin sol beyin ile ilişkili olduğu, görsel algının ise sağ paryetal lobun yönetiminde olduğu geçmiş literatür bilgisine dayanmaktadır. Sağ taraflı motor tutulumun sol beyin patolojisini temsil ettiği düşünüldüğünde görsel algılama ile ilgili sonuç şaşırtıcıdır ve sağ paryetal lob kadar sol hemisferin de görsel algılamada payı olduğunu düşündürmektedir (194).

2012'deki Cubo'nun (199) çalışmasında apatinin iPH'daki klinik korelasyonları araştırılmış ve sağ taraf tutumlu iPH hastalarının daha çok sol hemisfer patolojisi gösterdikleri ve apati geliştirme oranlarının daha yüksek olduğu görülmüş. Buna ek olarak iPH'da apati ile ilgili nörogörüntüleme çalışmalarında taraf tutulumunun iPH'da apatinin varlığı ve şiddeti ile güçlü bir ilişki gösterdiği ortaya konulmuştur (200-202).

iPH'da duyuşal semptomlar ve duygudurum bozuklukları geniş non-motor semptomlar yelpazesi içinde yer almaktadır. Negatif duygudurum halinin lateralizan beyin fonksiyonlarına bağlı olduğunu bildiren çalışmalar vardır (203). 2010 yılında

yapılan bir pilot çalışmada iPH’da duyuşal bozukluklardan ağrının fenomenolojisi ve duygudurum bozukluklarının buna etkisi ve bunların hastalık başlangıcındaki hemisferik asimetriyle ilişkisi üzerinde çalışılmış. Bu çalışmanın sonuçlarına göre sol taraf tutulumlu iPH’lılarda ağrı ve duygudurum arasında mükemmel bir korelasyon saptanmış ve duygudurum bozukluğu olan sol taraf tutulumlu hastaların ağrıya daha duyarlı oldukları, sağ taraf tutulumlu olanlarda ise ağrı ve duygudurum arasında böyle bir ilişkinin olmadığı belirlenmiş (204).

Sağlıklı beyinde duygudurum yönetim fonksiyonlarının lateralizasyonuila ilgili geniş ve bağımsız bir literatür vardır (205). Bu literatüre göre duygudurum fonksiyonlarının sağ önbeyin kontrolünde olduğu savunulur. Literatürde sağ önbeyin sistemlerindeki bozukluğun artmış ağrı algısına sebep olabileceğini öne süren kanıtlar vardır. Prefrontal korteksin desendan ağrı inhibitör sistemleri içinde yer aldığı bilinmektedir (206) ve sağ önbeyin nöral ağlarındaki dopaminerjik disfonksiyon prefrontal inhibitör fonksiyonları da etkileyebilir. Bu da ağrı algısının artmasına sebep olur (204).

3. MATERİYAL ve METOD

Bu çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'nun 2013/70 sayılı onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda 2013 yılı 5-11. ayları arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Kliniğine başvuran hastalardan BKPDBB klinik kriterlerine göre iPH tanısı almış hastalar değerlendirilerek 20'si erkek 10'u kadın olmak üzere 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm bireyler çalışmanın amacı ve uygulanacak testler hakkında bilgilendirilerek onayları alındı.

Çalışmaya alınan tüm bireylerin ayrıntılı fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, meslek gibi demografik özellikleri kaydedildi. Ayrıca öz ve soygeçmişlerinde hipertansiyon (HT), konjestif kalp yetmezliği (KKY), koroner arter hastalığı (KAH), diyabetes mellitus (DM), serebrovasküler olay (SVO) gibi sistemik hastalıkların varlığı sorgulandı. Dominant etkilenen taraf, hastalık ilaç yanıtı, ailede iPH öyküsü olup olmadığı değerlendirildi. Hastaların detaylı anamnezi alınarak, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, önde gelen yakınmaları, kullandığı ilaçlar sorgulandı. Otonom semptomlar için terleme, ciltte yağlanma, saç ve tüy dökülmesi, bacak ödemi, konstipasyon, disfaji, ortostatik hipotansiyon, sık idrara çıkma, idrar aciliyeti, noktüri, inkontinans, impotans sorgulandı. Hastaların OSS tutulumu ile ilgili olabilecek semptomları ve bulguları Ek-1'de gösterilmiştir. Bu semptomların başlangıç zamanları belirlendi. Ortostatik hipotansiyonu saptamak amacı ile uygun bireylerde yatarken, otururken ve ayakta arter kan basınçları ölçüldü. Yatarken– otururken ve yatarken– ayakta kan basıncının sistolik 20 mmHg ve dahafazla ve/veya diastolik 10 mmHg ve daha fazla düşmesi ortostatik hipotansiyon olarak kabul edildi. Halüsinasyon varlığı sorgulandı. Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS) ile hastalığın şiddeti belirlendi. Hastalığın evrelendirmesi H&Y skalası ile yapıldı. MMT uygulandı.

OSS tutulum bulguları ve şikayetleri

Otonom tutulumu ile ilgili özellikler 12 maddede sorgulanmıştır;

- Terleme
- Ciltte yağlanma

- Saç ve tüy dökülmesi
- Bacak  demi
- Konstipasyon
- Disfaji
- Ortostatik hipotansiyon
- Sık idrara  ıkma
- İdrar aciliyeti
- Noktüri
- İnkontinans
- İmpotans

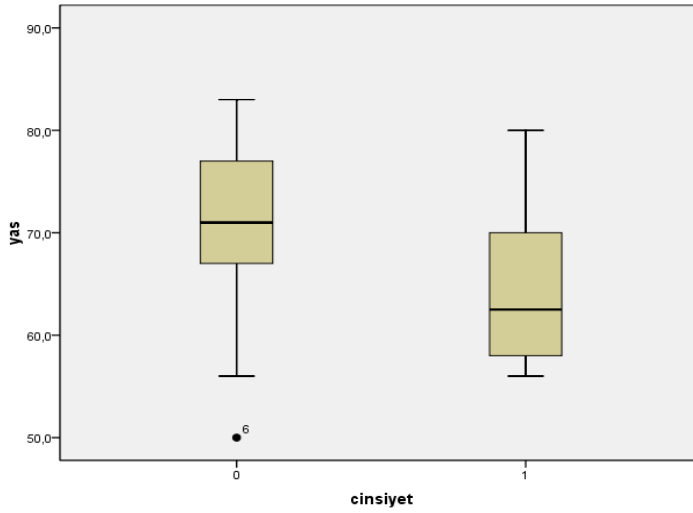
Sorular mümkün olduğunca tıp dilinden uzak, hastaların anlayabileceği biçimde sadeleştirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Veriler, SPSS 20 paket programında tanımlayıcı istatistik, bağımsız student T testi, Mann-Whitney-U testi, Pearson ve Spearman's Rho korelasyon testleri ile analiz edildi. Veri sunumu; sayı, yüzde değerler, ortalama, standart sapma, standart error mean, en küçük-en b   k değerler kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 50-83 yaş aralığında (ortalama: $68,8 \pm 8,6$ yıl) olan toplam 30 hasta alındı. Hastaların 20'si erkek (%66,6) 10'u (%33,3) kadındı. Erkeklerin yaş ortalaması $70,9 \pm 8,2$, kadınların yaş ortalaması $64,8 \pm 8,3$ idi (Bkz. Şekil 2).



Şekil 2. Yaş ve cinsiyet grafiği

Hastalık süresi ortalama $59,9 \pm 47,3$ aybulundu. Hastaların UPDRS değerlerinin ortalaması $30,1 \pm 17$, MMT değerlerinin ortalaması $26,3 \pm 3,4$ puan idi. iPH'ların hastalık şiddeti H&Y evrelemesine göre en sık evre 1,5 olarak bulundu. Hastaların %36,6'sında halüsinasyon varlığı (ort: 1,37) saptandı. Otonom bulgular başlangıç zamanı ortalaması (ay) $61,4 \pm 54,9$ idi. Toplam 12 adet otonom bulgu puanlandığında ortalama değer $5,2 \pm 2,3$ olarak bulundu (Bkz. Tablo 6).

Tablo 6. Grup özellikleri

	Ortalama	SD	SE	Aralık (min-max)
Kadın yaş	64,8	8,3	2,6	
Erkek yaş	70,9	8,2		
Toplam Ortalama Yaş	68,8	8,6	1,57	33(50-83)
UPDRS	30,1	17	3,10	70(4-74)
H&Y	1,6	1,4	0,25	5(0-5)
MMT	26,3	3,4	0,62	14(16-30)
Otonom puan	5,2	2,3	0,42	9(0-9)
Hastalık Süresi (ay)	59,9	47,3	8,63	190(2-192)
Halüsinasyonlar	1,37	0,5	0,09	1(1-2)
Otonom Başlangıç zamanı(ay)	61,4	54,9	10,0	234 (6-240)

30 hastanın 19'unda (%63,3) iPH sağ taraftan, 11'inde (%36,6) sol taraftan başlamıştı.

Otonom toplam puan ile dominant tutulan taraf karşılaştırıldığında parametrik ve non parametrik testlerin hiçbirinde anlamlı sonuç çıkmadı($p > 0,005$, Spearman c: 0,27, Pearson c: 0,22,) (Bkz. Tablo 7).

Tablo 7. Dominant etkilenen taraflar ve otonom tutulum ilişkisi

	Sağ taraf	Sol taraf
Dağılım/ Kolmogorow Smirnow	P : 0.643 N: 19	P:0.809 N:11
Otonom tutulum puan ortalaması	4.8±2.3	5.9±2.1
Student T test	P : 0.224	

Otonom bulguların her biri ayrı ayrı karşılaştırıldığında da anlamlı sonuç yoktu (tablo 7). Hastalık süresi ile otonom bulgulardan bacak ödemi ile zayıf (p: 0,05,c:0,35), konstipasyon ile anlamlı (p: 0,019,c: 0,42), sık idrara çıkma ile anlamlı (p:0,003, c: 0,52), idrar aciliyeti ile anlamlı (p: 0,019,c: 0,42) korelasyon bulundu. Diğer otonom bulgular ile hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Toplam otonom puan ile hastalık süresi arasında ise anlamlı derecede korelasyon saptandı (Spearman's rho analizine göre p: 0,01, c: 0,46, Pearson analizine göre p:0,01, c:0,43).H&Y ile otonom bulgular karşılaştırıldığında tek tek veya toplam puan ile H&Y evreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p: 0,09.c:0,31). UPDRS ile toplam otonom puan arasında anlamlı ilişki olmamakla beraber hafif korelasyon vardı (p: 0,07, c: 0,337). MMT ile otonom bulgular arasında anlamlı ilişkisaptanamdı (p: 0,53,c: 0,12). Hastalık ilaç yanıtı ile otonom bulgular karşılaştırıldı. Disfaji ile ilaç yanıtı arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu (p:0,01, c: -0,43). Diğer otonom bulgularla ilaç yanıtı arasında ilişki saptanmadı (Bkz. Tablo 8).

Tablo 8. Otonom bulgular, oranları, korelasyon varlığı

	Görülme sıklığı ve ortalama	Hastalık süresi	HY	UPD RS	MMT	Dominant etkilenen taraf	İlaç yanıtı
Ort hipot	% 33,3 1,33	p:1,00 c:0,00	p:0,41 c:0,15	p:0,30 c:0,19	p:0,14 c:0,27	p:0,82 c:-0,04	p:0,96 c:0,00
Bacak ödemi	%26,6 1,27	p: 0,05 c:0,35	p:0,52 c:0,12	p:0,80 c:0,04	p:0,40 c:-0,15	p:0,25 c:0,21	p:1,00 c:0,00
Kabızlık	%56,6 1,57	p:0,02 c:0,42	p:0,55 c:0,11	p:0,15 c:0,26	p:0,71 c:0,07	p:0,42 c:0,15	p:0,10 c:0,30
Sık idrar	%73,3 1,73	p:0,00 c:0,52	p:0,34 c:0,18	p:0,17 c:0,25	p:0,78 c:-0,53	p:0,34 c:0,18	p:0,78 c:-0,05
İdrar aciliyeti	%70 1,70	p:0,02 c:0,42	p:0,23 c:0,22	p:0,08 c:0,32	p:0,85 c:0,03	p:0,80 c:0,04	p:0,19 c:-0,24
Terleme	%43,3 1,43	p:0,30 c:0,19	p:0,29 c:0,19	p:0,24 c:0,22	p:0,80 c:0,04	p:0,43 c:-0,14	p:0,14 c:-0,27
Ciltte yağlanma	%13,3 1,13	p:0,63 c:0,09	p:0,26 c:0,21	p:0,14 c:0,27	p:0,74 c:-0,06	p:0,40 c:-0,15	p:0,56 c:0,11
Disfaji	%20 1,20	p:0,19 c:0,24	p:0,44 c:0,14	p:0,70 c:0,07	p:0,75 c:0,05	p:0,93 c:0,01	p:0,01 c:-0,43
Saç ve tüy dökülmesi	%16,6 1,17	p:0,89 c:-0,02	p:0,67 c:0,08	p:0,43 c:0,15	p:0,91 c:0,02	p:0,24 c:-0,22	p:0,76 c:0,05
Noktüri	%70 1,70	p:0,26 c:0,21	p:0,71 c:0,07	p:0,67 c:0,08	p:0,85 c:-0,03	p:0,65 c:-0,08	p:0,59 c:0,10
İnkontinans	%56,6 1,57	p:0,72 c:-0,06	p:0,86 c:0,03	p:0,88 c:0,02	p:0,50 c:-0,12	p:0,28 c:-0,20	p:0,74 c:0,06
Empotans	%53,3 1,43	p:0,49 c:0,13	p:0,23 c:0,22	p:0,41 c:0,15	p:0,44 c:0,14	p:0,42 c:-0,15	p:0,62 c:0,09
Otonom puan	5,2	p:0,01 c:0,46	p:0,09 c:0,31	p:0,07 c:0,33	c:0,12 p:0,53	p:0,76 c:-0,05	p:0,78 c:-0,05

Spearman's rho korelasyon analizi

Otonom bulguların başlangıç zamanından beri geçirilen süre ile iPH hastalık süresi ve hasta yaşı karşılaştırıldı. Yaş ile otonom tutulum süresi arasında korelasyon yoktu (p: 0,25,c:0,21). Hastalık süresi ile otonom tutulum süresi arasında ise orta-iyi derecede, anlamlı korelasyon vardı (p: 0,00,c: 0,67) (Bkz. tablo 9).

Tablo 9. Otonom bulgular başlangıç zamanı ile hastalık süresi ve yaş arasındaki korelasyon

	Hastalık Süresi(ay)	Yaş (ay)
Otonom başlangıç (ay)	p: 0,00 c: 0,67	p: 0,25 c: 0,21

Pearson korelasyon analizi

Beklendiği gibi hastalık süresi ile H&Y evreleri ve UPDRS puanları arasında korelasyon testlerinde orta-iyi derecede pozitif korelasyon vardı (Bkz. Tablo 10).

Tablo 10. H&Y ve UPDRS ile hastalık süresi arasındaki korelasyon

	H&Y		UPDRS	
Hastalık süresi	Spearman	Pearson	Spearman	Pearson
	p:0,003 c:0,52	p:0,02 c:0,42	p:0,000 c:0,616	p:0,003 c:0,525

H&Y ve UPDRS puanları ile MMT puanları arasında ise beklenildiği gibi negatif korelasyon bulundu (H&Y ile MMT arasında p: 0,04, c: -0,372, UPDRS ile MMT arasında p:0,011,c: -0,457). Yani hastalık evresi arttıkça MMT skorlarında yükselme olduğu doğrulandı. Hastalık süresi ile MMT arasında ise herhangi bir ilişki saptanmadı (p: 0,542,c: -0,116) (Bkz. Tablo 11).

Tablo 11. HY, UPDRS, hastalık süresi ile MMT arasındaki korelasyon

	Hastalık süresi	H&Y	UPDRS
MMT	p:0,542 c:-0,116	p: 0,031 c:-0,395	p:0,015 c:-0,441

Pearson korelasyon analizi

Dominant etkilenen taraf ile H&Y(p: 0,679,c: 0,07) ve UPDRS (p: 0,413,c: 0,155) puanları arasında herhangi bir ilişki yoktu (Bkz. Tablo 12)

Tablo 12. Dominant etkilenen taraf ile H&Y ve UPDRS arasındaki korelasyon

	H&Y	UPDRS
Dominant etkilenen taraf	p:0,67 c:0,07	p:0,413 c:0,155

Spearman's rho korelasyon analizi

Hastalık ilaç yanıtı ile dominant etkilenen taraf (p: 0,34,c:-0,179), hastalık süresi (p:0,117, c: -0,253) , H&Y evresi (p: 0,241,c:-0,221), UPDRS (p: 0,318,c:-0,189) karşılaştırıldı. Hastalık ilaç yanıtının bunlardan hiçbiri ile korelasyonu yoktu (Bkz. Tablo 13)

Tablo 13. İlaç yanıtı ile dominant taraf, hastalık süresi, H&Y, UPDRS arasındaki korelasyon

	Dominant taraf	H&Y	UPDRS	Hastalık süresi
Hastalık ilaç Yanıtı	p:0,343 c:-0,179	p:0,241 c:-0,221	p: 0,318 c:-0,189	p: 0,117 c:-0,253

Spearman's rho korelasyon analizi

iPH'nın klinik bulgularıyla tek tek karşılaştırıldığında parkinsonyan yürüyüş ile H&Y(p: 0,001, c: 0,59), UPDRS (p: 0,001, c: 0,58), hastalık süresi (p: 0,001,c:0,58) arasında anlamlı pozitif korelasyon, hastalık ilaç yanıtı (p: 0,02, c:-0,43)ile de negatif

korelasyon saptandı. Bradikinezi ile H&Y(p: 0,001,c: 0,55), UPDRS (p: 0,001,c: 0,58), hastalık süresi (p: 0,007, c:0,48) arasında anlamlı pozitif korelasyon, hastalık ilaç yanıtı (p: 0,03, c:-0,40)ile de negatif korelasyon saptandı. Karakteristik parkinson yürüyüşü ve/veya bradikinezisi olan hastaların ilaç tedavisine daha az yanıt verdiği şeklinde bir sonuca ulaşılmış oldu.Bulgulardan rijidite ile H&Y(p: 0,02,c: 0,41) ve UPDRS (p: 0,01,c: 0,43) arasında anlamlı ilişki vardı (Bkz. Tablo 14).

Tablo 14. iPH bulguları, sıklık, korelasyon, ilaç yanıtı ile korelasyon

Bulgular	Görülme sıklığı, yüzde ve ortalama	Korelasyonlar						
		MMT	HY	UPDRS	Hast. süresi	Yaş	İlaç yanıtı	Dmn taraf
Tremor	%76,6 1,77	p:0,86 c:-0,03	p:0,19 c:0,24	p:0,09 c:0,31	p:0,47 c:0,13	p:0,58 c:-0,10	p: 0,17 c:-0,25	p:0,30 c:0,19
Postür al refleks	%23,3 1,23	p:0,19 c:-0,24	p:0,35 c:0,17	p:0,48 c:0,13	p:0,53 c:0,12	p:0,39 c:0,16	p: 0,07 c:-0,33	p:0,12 c:0,29
P.yürüyüş	%63,3 1,63	p:0,38 c:-0,16	p:0,00 c:0,59	p:0,00 c:0,58	p:0,00 c:0,58	p:0,58 c:0,10	p:0,02 c:-0,43	p:0,13 c:0,28
Bradikinez	%76,6 1,77	p:0,80 c:-0,04	p:0,00 c:0,55	p:0,00 c:0,58	p:0,00 c:0,48	p:0,15 c:0,26	p:0,03 c:-0,40	p:0,52 c:0,12
Bradimimi	%86,6 1,87	p:0,92 c:-0,01	p:0,18 c:0,25	p:0,15 c:0,26	p:0,88 c:0,02	p:0,59 c:-0,10	p: 0,56 c:-0,11	p:0,40 c:0,15
Asos. hrkt kaybı	%80 1,80	p:0,26 c:-0,20	p:0,25 c:0,21	p:0,08 c:0,32	p:0,15 c:0,26	p:0,54 c:-0,11	p: 0,28 c:-0,20	p:0,49 c:0,13
Rijidite	%56,6 1,57	p:0,77 c:-0,05	p:0,02 c:0,41	p:0,01 c:0,43	p:0,39 c:0,16	p:0,25 c:-0,21	p: 0,52 c:-0,12	p:0,85 c:0,35
Meyerson	%36,6 1,37	p:0,14 c:0,27	p:0,38 c:-0,16	p:0,63 c:-0,09	p:0,80 c:-0,04	p:0,18 c:-0,25	P:0,98 c:0,00	p:0,39 c:-0,16
Postür değışikliğı	%60 1,60	p:0,38 c:0,16	p:0,20 c:0,24	p:0,18 c:0,25	p:0,25 c:0,21	p:0,25 c:0,21	p:0,51 c:-0,12	p:0,14 c:0,27

Spearman's rho korelasyon analizi

Hastalık süresi, yaş, H&Y, UPDRS, MMT ile halüsinasyonlar arasındaki ilişki incelendiğinde yaş ile halüsinasyon varlığı arasında anlamlı ilişki vardı (p:0,038,c: 0,381). Yaş ile özel olarak vizüel halüsinasyon arasında da anlamlı ilişki bulundu (p: 0,03, c: 0,397). Aynı şekilde hastalık süresi ile de halüsinasyon varlığı(p: 0,013, c: 0,449)ve vizüel halüsinasyon arasında (p: 0,03,c: 0,393) anlamlı ilişki vardı. H&Y evresi (p: 0,179,c:0,252) ile halüsinasyon arasında ilişki bulunmazken UPDRS puanı ile halüsinasyon arasında anlamlı korelasyon (p: 0,013,c: 0,432) saptandı. MMT puanları ile halüsinasyon varlığı (c: -0,300) ve vizüel halüsinasyon(c: -0,332) arasında ise anlamlı değerler elde edilemedi (p>0,05) ancak zayıf negatif korelasyon görüldü. İşitsel halüsinasyon sıklığı yalnızca MMT ile anlamlı ilişkili (p: 0,04,c: -0,377) bulundu (Bkz. Tablo 15).

Tablo 15. Halüsinasyon sıklığı ve diğer parametrelerle korelasyonu

	Ortalama	Korelasyonlar				
		HY	UPDRS	Hastalık süresi	MMT	Yaş
Halüsinasyon	1,37 ± 0,490	p: 0,179 c: 0,252	p: 0,017 c: 0,432	p: 0,013 c: 0,449	p : 0,113 c: -0,295	p: 0,038 c: 0,381
VHalüsinasyon	0,77 ± 0,430	p: 0,084 c: 0,320	p: 0,045 c: 0,370	p: 0,03 c: 0,393	p: 0,073 c: -0,332	p: 0,03 c: 0,397
İHalüsinasyon	0,87 ± 0,346	p: 0,727 c: 0,066	p: 0,246 c: 0,218	p: 0,218 c: 0,232	p: 0,04 c: -0,377	p: 0,813 c: 0,045
THalüsinasyon	0,90 ± 0,305	p: 1,00 c: 0,00	p: 0,521 c: 0,122	p: 0,377 c: 0,167	p: 0,373 c: 0,169	p: 0,761 c: -0,58

Spearman's rho korelasyon analizi

5- TARTIŞMA ve SONUÇ

iPH motor ve non-motor semptomların eşlik ettiği nörodejeneratif bir bozukluktur. Non-motor özellikler her evrede görülebilir ve motor bulgulardan daha önce ortaya çıkabilir (119,120). İmmobilite ve yavaşlığın yanısıra non-motor özellikler iPH hastalarının en sık yakınmaları arasında sayılır (126). Non-motor semptomlar hiposmi, otonomik disfonksiyon, gastrointestinal ve duyu problemleri, nöropsikiyatrik semptomlar ve uyku bozuklukları gibi semptomları kapsar (122- 125). Non-motor semptomların önemi sadece çok sık görülmesinde değil, aynı zamanda hastanın yaşam kalitesi üzerinde büyük bir etkisinin olmasında yatar (126).

iPH'da erken motor belirtiler tipik olarak vücudun bir yarısında başlar. Taraf tutulumu iPH çalışmalarında anlamlı bir klinik ve nöropatolojik faktördür. Motor bulgulardaki bu asimetrik başlangıç hastalığın ilerlediği evrelerde dahi göreceli olarak devam eder. Sol taraf tutulumlu hastalar ağırlıklı olarak sağ hemisfer patolojisi, sağ taraf tutulumlu olanlar da ağırlıklı olarak sol hemisfer patolojisi göstermektedir (175). Ancak bu asimetrik tutulum ekstrapiramidal sistem dışındaki bölgelerde nöropatolojik çalışmalarda tespit edilmemiştir (207). Bununla birlikte iPH'daki bu taraf tutulumu sadece motor semptomlara has bir durum değil gibi görünmektedir. Örneğin sıklıkla ağrı ve halsizlikten yakınan ve erken evrelerde dahi otonomik semptomlara sahip olan iPH hastalarının şikayetlerinin dominant olarak etkilenen tarafta daha fazla olabildiği görülmüştür (178- 180).

Beynin lateralizasyonu ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Bunlardan bazılarında otonom sinir sistemi fonksiyonları inme hastaları üzerinde çalışılmıştır. 1998 Wittling çalışmasında kalbin sempatik ve parasempatik kontrolünde beynin asimetrisi ilişkisi 45 sağlıklı gönüllü üzerinde çalışılmıştır. Kalp atım değişkenliği (HRV-heart rate variability) power spektrum analizi yöntemiyle incelenmiş, inceleme esnasında beynin asimetrik uyarısı ise sağ ve sol yarım görme alanlarına yönelik kısa filmler gösterilerek yapılmıştır. Sol hemisferin selektif duysal uyarımı, sağ hemisfer uyarımına göre, çok daha yüksek oranda sinus noduna ulaşan efferent vagal aktivite ile sonuçlanmıştır. Varılan sonuç ise sol serebral hemisferin kardiyak aktivitenin parasempatik kontrolünde daha baskın taraf olduğu, sempatik aktiviteden ise beynin ağırlıklı olarak sağ hemisferinin sorumlu olduğu yönündedir

(208). 1999 yılında Türkiye’de yapılan bir çalışmada iskemik ve hemorajik beyin lezyonlarının sempatik ve parasempatik sistem üzerindeki etkilerini değerlendirmek için RR interval değişiklikleri (RRIV) ve SDY, 32 inmeli ve 29 sağlıklı kontrol üzerinde test edilmiştir. Serebral lezyonun kontralateralinde SSR amplitüdlerinde ve RRIV% değerlerinde diğer tarafa göre anlamlı düzeyde düşme olduğu görülmüştür. Ayrıca RRIV% oranlarının sağ hemisfer lezyonlarında sol hemisfer lezyonu olanlara göre de anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlara göre araştırmacılar refleks sempatik aktivitenin her iki beyin yarımküresinde temsil edildiği, parasempatik aktivitenin ise, 1998 Wittling çalışmasının aksine, ağırlıklı olarak beynin sağ yarımküresinde temsil edildiği fikrine varmıştır (209). Belirgin tek taraflı migren hastaları beyin hemisferleri arasındaki eşitsizliğin doğal klinik örnekleridir. 2004’te Avnon ve ark.’ları tektaraflı migren tanısı olan 30 kadın hasta üzerinde ataklar arası dönemde trigemino-parasempatik refleks yanıtlarını incelemişlerdir. Hastaların supin pozisyonunda 10 dakika kadar basal fotopletismografi (PPG) sinyali ile kardiovasküler parametreleri kaydedilmiştir. Daha sonra her seferinde bir göze olmak üzere seyreltimiş sabun damlası konjunktival keseye damlatılarak parasempatik sistem aktive edilmiştir. Alın ve parmaklardan ölçülen vasküler cevaplar kaydedilmiş ve hastaların oküler iritasyona ağrı yanıtlarına kendileri tarafından 1-10 puan arasında bir değer vermeleri istenmiştir. Sonuçlar kutanöz ve kardiyak parasempatik yanıtlarda sağ ve sol taraf migren hastaları arasında farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur. Sol taraf migrenliler sağ taraf migrenlilere göre alın ölçümlerinde daha yüksek oranda vazodilatasyon ve daha fazla bradikardi yanıtı vermişler ve daha yüksek somato-parasempatik duyarlılık göstermişlerdir (210). Ağrı lateralizasyonu ile hemisfer fonksiyonlarının lateralizasyonu arasındaki ilişki Fasmer ve Oedegaard tarafından 2002 yılında güzel bir şekilde ortaya konulmuştur. Araştırmacılar komorbid unipolar depresyon ve bipolar bozukluğu olan migren hastaları üzerinde çalışmışlar ve sonuçta unipolar hastalar arasında birçok kognitif fonksiyonda sağ hemisfer dominansı olanlarda migren ağrısının sağ tarafa lokalize olduğu gösterilmiştir. Bipolar hastalar arasında ise sol hemisferi daha aktif olanların sol tarafa lokalize migren ağrıları olduğu görülmüştür. Bu sonuçlarla migren ağrısının olduğu tarafın, o taraf hemisferin aktivasyon düzeyi ile ilgili olduğu düşüncesi yazarlar tarafından ortaya konulmuştur (211).

Beynin asimetrisi, tüm sinir sisteminin fonksiyonunu tanımlayan evrensel bir olgu olarak karşımıza çıkmaktadır (212). iPH çalışmalarında da bu asimetrik tutulum hem klinik hem de nöropatolojik olarak ortaya konulmuştur (175). Çalışmamızda da bu bilgiler ışığında iPH'daki asimetri ile otonom sinir sistemi tutulumu arasındaki henüz netleşmemiş olan ilişkiyi inceleyerek bu alana biraz daha ışık tutmayı amaçladık.

Sosyodemografik özellikler açısından bakıldığında hastalarımız 50-83 yaş aralığında yaş ortalaması 68,8 idi. Hastaların %66,6'sı erkek %33,3'ü kadındı. Literatüre göre iPH tipik olarak 50 yaş üstü kişilerde başlamaktadır. Tüm iPH çalışmalarında erkeklerde hastalık görülme oranı daha yüksektir(1, 4). Bu açıdan bulgularımız literatürle uyumludur.

Hastalık süresi geniş bir aralıkta ortalama $59,9 \pm 47,3$ ay bulundu. Hastaların UPDRS değerlerinin ortalaması 30, MMT değerlerinin ortalaması 26 puan idi. iPH'lıların hastalık şiddeti H&Y evrelemesine göre en sık evre 1,5 olarak bulundu. Bu durumun hastalar seçilirken genel tıbbi durumu ve mental durumu kötü olup ayrıntılı muayene ve testlerdeki yönergelerle uyamayacak hastaların çalışmaya alınmamasından kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü. Ayrıca hastaların MMT puanlarına göre değerlendirildiğinde belirgin demans göstermeyip cut-off değeri olan 24 puanın üstünde bir ortalama puan aldıkları görüldü ki bu da hastalık evrelerinin düşük oluşu ve hastalık süresi ortalamasının 5 yıl civarında olması ile izah edilebilecek bir durumdur. Bunu destekleyen literatür bilgisine göre iPH'da demans sık bir komplikasyondur ve nörodejeneratif sürecin ayrılmaz bir parçasıdır. Ağır motor bozukluğun da demans üzerine sinerjik bir etkisi vardır (213). İleriye dönük bir çalışmada dört yıl boyunca MMT puanında yıllık ortalama düşüş değeri demansı olmayan hastalarda 1 puan bulunmuştur (214). Bu bilgilerin ışığında ortalama 5 yıllık hastalık süresi, H&Y evre 1.5 gibi değerlere göre MMT 26 puan beklenen bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak çalışmada kısıtlılık olarak önemli bir noktayı belirtmek gerekir ki global bilişsel fonksiyon ölçüsü olarak yaygın kullanımına rağmen, 24/30 gibi geleneksel tek bir MMT skoruna tümüyle güvenmek duyarlı bir yaklaşım olmaz, çünkü bu araç yürütme fonksiyonunun sağlıklı ölçümünü vermez ve bellek defisitlerine güçlü bir eğilimi vardır. Bu nedenle hastalar bu sınır değerinin üzerinde puan aldıkları halde yine de demans hastası olabilirler (213).

Hastaların %63,3'ünde iPH sağ taraftan, %36,6'sında sol taraftan başlamıştı. Sağ taraf başlangıçlı hasta sayısının daha çok olmasını literatür bilgilerine baktığımızda beklenen bir sonuç olarak görebiliriz. Çünkü sağlıklı bir beyinde dahi sağ taraf striatumda daha az dopamin bulunur, bu da sol hemisferin büyük miktarda dopamin kayıplarına sağ hemisferden daha hassas olduğunu akla getirmektedir (184).

Çalışmamızda terleme, ciltte yağlanma, saç ve tüy dökülmesi, bacak ödemi, konstipasyon, disfaji, ortostatik hipotansiyon, sık idrara çıkma, idrar aciliyeti, noktüri, inkontinans ve impotans olmak üzere toplam 12 adet otonom bulgu sorgulandı, her birine 1'er puan verilerek puanlandığında ortalama değer $5,2 \pm 2,3$ olarak bulundu. Otonom toplam puan ile dominant tutulan taraf karşılaştırıldığında parametrik ve non parametrik testlerin hiçbirinde anlamlı sonuç çıkmadı. Otonom bulguların her biri ayrı ayrı karşılaştırıldığında da anlamlı sonuç yoktu.

Otonom bulgular ile beyin lateralizasyonu ve hastalık asimetrisini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmış, bazılarında anlamlı ilişkiyi destekleyen kanıtlara ulaşılmış, bazılarında ise hiç bir anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bunlardan önemli bir tanesi 2010'da İspanya'da geniş bir örneklem üzerinde yapılmış uzun soluklu bir çalışmadır (193). BKPDBB kriterlerine göre iPH tanısı almış poliklinik hastalarından oluşan bir örneklem üzerinde yapılan ulusal, çok merkezli, uzunlamasına çalışmada toplam 241 hasta motor semptomlarda hafif- ılımlı asimetri gösterenler ve bariz asimetrik tutulumu olanlar olarak 2 gruba ayrılmıştır. Hastalar başlangıç değerlendirmesini takiben 1 yıllık takip sonrasında tekrar değerlendirilmiş, motor özellikler, non-motor semptomlar ve psikoz şiddeti skorlanmıştır. Sonuç olarak hafif-ılımlı motor asimetri gösteren iPH'nın non-motor semptomları etkilemediği, çok belirgin asimetrinin ise sadece psikozu etkilediği gösterilmiştir. Yani sağ dominant tutulumlu iPH'da psikoz şiddetinin orantısız şekilde arttığı, motor asimetrinin diğer non-motor semptomların şiddetini belirgin şekilde etkilemediği sonucuna varılmıştır. Bu da non-motor semptomların çok daha geniş alanlı bir beyin tutulumunu yansıttığı düşündürmektedir. Çalışmanın değeri temsil özelliği yüksek bir örneklem kullanan ilk uzunlamasına çalışma olmasında ve dahil etme ve dışlama kriterlerinin hareket bozukluğu uzmanlarınca yapılmış olmasında yatmaktadır. Ek olarak en önemli non-motor semptomlar iPH popülasyonuna spesifik hazırlanmış skalalar kullanılarak saptanmıştır. Bu çalışma sonucu oluşan hipoteze göre iPH'nın asimetrik dopaminerjik dejenerasyon gibi SNpc'da yerleşmiş esas patolojik

unsurlarına rağmen, mezokortikal dopaminerjik hücreler, noradrenerjik (locus ceruleus), serotonerjik (dorsal rafe nükleusu), kolinerjik (Meynertin bazal nükleusu), histaminerjik ve peptiderjik sistemleri içeren, non-motor semptomlardan sorumlu olan diğer sistemlerde nöron dejenerasyonu az ya da çok simetrik olabilir fikri savunulmaktadır (215). Bizim çalışmamızın sonucunda da otonom bulguların hiçbirisi ile asimetrik tutulum arasında korelasyon saptanmadı. Bizim çalışmamızın örneklem sayısı küçük ve kullandığımız testler, örneğin psikozu ölçmede veya otonom bulgu taramasında, standardize edilmiş testler değildi. Psikoz varlığı UPDRS içindeki sorularla ve halüsinasyon varlığına ve türüne yönelik sorularla araştırıldı. Otonom bulgu sorgulanmasında SCOPA-AUT gibi spesifik bir skala kullanılmadı. Bunlar da çalışmamızın zayıf yönlerini teşkil etmektedir.

Tam tersine otonom bulgulardan en azından spesifik bir kısmıyla motor asimetri ilişkisini kurabilen çalışmalar da literatürde yer almıştır. Gene 2010 yılında yapılan bir çalışmada iPH'da ağrı yakınmalarının fenomenolojisi, duygudurum bozukluğunun ağrı üzerindeki etkisi ve bunların hemisferik asimetriyle ilişkisinin aydınlatılması amaçlanmıştır. Negatif duygudurum lateralize beyin fonksiyonları tarafından yönetiliyorsa, ağrının afektif ve bilişsel komponentlerinin de lateralize olabileceği düşünülmüştür. Bu pilot çalışmada ağrı hassasiyeti iPH'da kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ölçülmüştür. Sol başlangıçlı iPH'da McGill ağrı skalası skorları duygudurum bozukluğu ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuş ancak aynı ilişki sağ tutulumlularda tespit edilmemiştir. Duygudurum ve ağrı arasındaki ilişki sol tutulumlu iPH'lılarda çarpıcı oranda, neredeyse mükemmel derecede bir korelasyonla ortaya konulmuştur. Ek olarak taraf tutulumunun yansıması olarak iPH hastaları arasında ağrı semptomlarının ifadesinde de farklılık olduğu kanıtlanmıştır. Sol taraf başlangıçlı ve sağ hemisfer patolojisi gösteren hastalarda sürmekte olan ağrı yoğunluğu kontrol grubuna göre daha fazla rapor edilmiştir (204). Bu çalışmada non-motor bulgulardan spesifik olarak bir tanesi üzerinde ayrıntılı olarak çalışılmış olduğunu görüyoruz. Bizim çalışmamızda her bir semptom için ayrı skalalar kullanılmadı. Hastanın verdiği öykü üzerinden semptom sorgulaması tamamlandı, yalnızca ortostatik hipotansiyonun ölçümleri objektif testlerle ölçüldü.

Otonom sistem tutulumu iPH'lıların yaklaşık %60-80'i gibi önemli bir kısmını etkilemektedir. Otonom bozukluk bulgularından en sık görülenleri sırasıyla

konstipasyon, ortostatik hipotansiyon, mesane bozuklukları, terleme bozuklukları ve impotans (216). Çalışmamızda otonom bozukluklardan en sık görülenlerin başında mesane bozuklukları geliyordu. Bunu kabızlık, impotans, terleme bozukluğu ve ortostatik hipotansiyon takip ediyordu. En sık görülen ilk beş bulgu literatürle uyumluydu.

iPH'da non-motor semptomların yalnızca ileri evrelerde geliştiği inancı yaygın ama yanlış bir inançtır. Öyleki ileriye dönük bazı çalışmaların verileri göstermiştir ki koku duyusunda azalma, kabızlık, depresyon ve impotans gibi bazı non-motor bulgular iPH'da motor bulgulardan ve iPH tanısından daha önce ortaya çıkabilmektedir (23, 217). Non-motor semptom anketi (NMSQuest) kullanılarak yapılan bazı çalışmalarda (174) iPH'da 30 non-motor semptom sorgulanmış ve bunların iPH'nın erken evrelerinden ileri evrelerine kadar her evrede görülebildiği ve hastalık süresi ile güçlü korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da hastalık süresi ile otonom bulgular karşılaştırıldı. Çalışmamızda tek tek otonom bulgulara bakıldığında yalnızca konstipasyon ($p: 0,019$), sık idrara çıkma ($p: 0,03$) ve idrar aciliyeti ile anlamlı ($p: 0,019$) korelasyon bulundu ancak toplam otonom puana bakıldığında hastalık süresi arasında anlamlı derecede ve orta-iyi düzeyde korelasyon saptandı. Bu açıdan sonuçlarımız literatür ile uyumluydu. Ayrıca çalışmamızda otonom bulguların başlangıç zamanı ile iPH başlangıç zamanı ve hasta yaşı karşılaştırıldığında yaş ile otonom tutulum süresi arasında korelasyon bulunmazken iPH hastalık süresi ile otonom tutulum süresi arasında ise iyi derecede korelasyon ($c: 0,67$) saptandı. Böylece otonom bulguların yalnızca ileri evrelerde görüldüğüne dair olan yanlış inanç bulgularımızla birkez daha çürütülmüş oldu.

H&Y ile otonom bulgular karşılaştırıldığında tek tek veya toplam puan ile H&Y evreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Literatürde ise otonom bulguları da içine alan geniş ölçekli NMSQuest kullanılarak yapılan kesitsel ve çok merkezli bazı çalışmalarda tam tersi sonuçların elde edildiğini görüyoruz. Bunlardan 545 hasta katılımıyla yapılan bir tanesinde (218) NMS prevalansının H&Y evreleme ile belirlenen hastalık şiddeti ile anlamlı ölçüde arttığı tespit edilmiştir. Benzer sonuçlar 242 iPH hastasıyla yürütülmüş uluslararası pilot bir çalışma olan Chadhuri tarafından yapılan çalışmadan elde edilmiştir (219). Bizim çalışmamızda hastaların H&Y evre ortalaması 1.5 bulunmuştu. Hastalık süresi ortalaması ise 5 ± 3.9 idi. Adı geçen çalışmalarda ise

hasta yaş ortalaması benzerdi ancak katılımcıların büyük çoğunluğu H&Y evre 2-3 arasında idi. Ortalama hastalık süreside bizim çalışmamızdaki hastalardan yüksekti. Hastalarımızın çoğunluğunun erken evrelerde olması nedeniyle evre ve otonom puan arasında ilişki saptanmamış olması muhtemeldir. Bununla birlikte UPDRS ile ölçülen hastalık şiddeti ile otonom puan arasında zayıf korelasyon saptayabildik (p anlamlı değil, c: 0,337).

Beklendiği gibi hastalık süresi ile H&Y evreleri ve UPDRS puanları arasında pozitif korelasyon vardı. H&Y ve UPDRS puanları ile MMT puanları arasında ise beklenildiği gibi negatif korelasyon bulundu. iPH bilindiği üzere yaşla birlikte ilerleme gösteren nörodejeneratif bir hastalıktır ve uzun süreli bir patolojik ilerleyiş söz konusu olduğundan ileri evrelerde ortaya çıkan demans da bu sürecin ayrılmaz bir parçasıdır (1-3). Bu açıdan sonuçlarımız literatürle tam bir uyum içerisindedir.

Dominant etkilenen taraf ile H&Y ve UPDRS puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. 2013 yılında çok merkezli bir vaka kontrol çalışmasında, 20 yıldan uzun süredir iPH tanısı olan ve H&Y evre 4'ü aşmamış 136 hasta 134 kontrol iPH vakası ile karşılaştırılmıştır. Erken hastalık başlangıcı olan, solak veya sol dominant tutulumu olan hastaların uzun hastalık sürelerinde hastalık evrelerinin evre 4'ü geçmeyerek hala hareketliliklerini sürdürdükleri görülmüştür(196). Bir başka geniş örneklemli çalışma 2008 yılında 307 hasta ile yapılmış ve UPDRS ile ölçülen hastalık şiddeti ile taraf tutulumu arasında ilişki saptanmamıştır (192). Taraf tutulumu ile H&Y ve UPDRS ile ölçülen hastalık şiddeti arasında ilişkiyi belirlemek için henüz yeterli sayıda çalışma olmadığını ve var olan çalışmaların da tek bir ortak görüş bildirmediğini görüyoruz.

Hastalık ilaç yanıtı ile dominant etkilenen taraf, hastalık süresi, H&Y evresi, UPDRS skorları karşılaştırıldı. Hastalık ilaç yanıtının bunlardan hiçbirisi ile korelasyonu yoktu. Literatürde tedavi etkinliği ve prognoz ile dominant etkilenen taraf arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar vardır. Levodopa bilindiği gibi dominant etkilenen tarafta en fazla etkiyi gösterir. Bazı hayvan çalışmaları sonuçlarına göre sağ taraf beyinde daha fazla dopamin reseptörü bulunduğu ve ipsilateral lezyon sonucunda sağ taraf striatumda D2 reseptörlerinde daha büyük bir up-regülasyon olduğu gösterilmiştir (220, 221). Bu bulguların insanlara uyarlanmasıyla sağ hemisfer dopaminerjik sistem dejenerasyonu ile oluşan iPH ilişkili semptomların sol hemisferdekine kıyasla daha derin etkileri olduğu ve sol bazal ganglionların striatal dopamin eksikliği ile giden nigral hücre kaybını daha

iyi kompanse ettiği görüşü savunulmuştur. Bazal ganglionlardaki dopamin reseptör popülasyonunun bu şekildeki lateralizasyonu, sol taraf başlangıçlı iPH'nın sağa göre daha kötü prognoza sahip olması sonucuna yol açıyor olabilir (222). Bu sonuçlar sol hemisferin dopamin eksikliğine hassasiyetini ve sağ taraf tutulumlu PH prognozunun daha kötü olduğunu savunan daha önceki literatür bilgisiyle çelişiyor görünmektedir (184, 193). 2007 yılında yayınlanan bir çalışmada 35 asimetrik başlangıçlı, görece genç ve çok ağır motor semptomları olmayan iPH tanılı hasta ile 12 sağlıklı kontrol incelenmiştir. Daha ayrıntılı olarak kognitif fonksiyonların çeşitli testlerle incelendiği bu çalışmada motor semptomların ve bazı spesifik semptomların şiddeti ile asimetri ve tedavi alımı arasında ilişki bulunmamıştır (223) .

iPH klinik bulgularıyla tek tek karşılaştırıldığında hastalık ilaç yanıtı ile postür değişikliği arasında zayıf korelasyon vardı, bradikinezi ile ise anlamlı negatif korelasyon bulundu. Yani bradikinezi olmayan hastaların beklendiği gibi tedaviye yanıtlarının daha iyi olduğu sonucuna varılmış olundu. Literatürde rijidite-bradikinezi altgruplarının hızlı bir hastalık progresyonu gösterdikleri bilinmektedir (224). Hastalık şiddetini öngörmede bu alt grup ayrımı sürekli kullanılmaktadır (225). Bradikinezi baskın hastaların ayrıca kognitif fonksiyonlarının da daha düşük seyrettiği çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (226, 227). 2012 yılında yapılan bir literatür taramasında tremor baskın iPH'ların belirgin kognitif bozukluk göstermedikleri, hastalık şiddetinin daha hafif derecelerde olduğu, bu gruptan çok az hastanın bilateral tutulum gösterdiği ve motor semptomlardaki ilerleyiş oranlarının yavaş olduğu daha benign bir hastalık formu sergiledikleri belirtilmiştir (222). Sonuçlarımız literatürdeki önceki çalışmaların sonuçlarıyla bu açıdan aynı çizgide bulunmaktadır.

Hastalık süresi, yaş, H&Y, UPDRS, MMT ile halüsinasyonlar arasındaki ilişki incelendiğinde yaş ile vizüel halüsinasyon arasında anlamlı ilişki bulundu (c: 0,397, p: 0,03). Aynı şekilde hastalık süresi ile de halüsinasyon varlığı ve vizüel halüsinasyon arasında anlamlı ilişki vardı. H&Y evresi ile halüsinasyon arasında ilişki bulunmazken UPDRS puanı ile halüsinasyon arasında anlamlı korelasyon saptandı. MMT puanları ile halüsinasyon arasında ise zayıf negatif korelasyon görüldü. iPH ile ilgili yapılan çalışmalarda halüsinasyon oldukça sık görülen bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunlar arasında en sık görüleni vizüel halüsinasyon ve ilüzyonlardır. Literatüre göre hastaların 1/3'ünde vizüel halüsinasyon görülmektedir ve takiplerde 20 yıl içinde

hastaların 3/4'ünde vizüel halüsinasyon gelişmektedir (228). Halüsinasyon genellikle normal bilinç düzeylerinde, deliryum olmaksızın görülür ve kronik gidişlidir (229). Risk faktörleri ileri yaş, uzun hastalık süresi, bilişsel bozukluk, iPH semptomlarının şiddeti, uyku bozuklukları ve görme bozukluklarıdır (230). Bizim çalışmamızda halüsinasyon ileri yaş, uzun hastalık süresi ve UPDRS ile ölçülen hastalık şiddeti ilişkili bulundu. MMT ile halüsinasyon arasında zayıf negatif korelasyon bulundu. Halüsinasyonun bilişsel yetersizlik ve demans açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir (231). Bu açılardan tüm sonuçlarımız geçmiş araştırmaların sonuçlarıyla uyum içerisinde gözükmektedir.

Sonuçlara bakıldığında iPH'nın erkeklerde daha sık görüldüğü, sağ taraf tutulumun sola göre daha sık görüldüğü, hastalık süresi arttıkça motor bulguların şiddetinin arttığı gibi otonom tutulum şiddetinin de arttığı belirlendi. Ayrıca otonom bulguların hastalığın ilk dönemlerinden itibaren görülebileceği sonucuna ulaşıldı. Bradikinezi olmayan hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdiği ortaya konuldu. Hastaların yaş ve hastalık şiddeti arttıkça halüsinasyon görülme sıklığının arttığı görüldü. Dominat tutulan taraf ile hastalık şiddeti arasında ilişki bulunmadı. Çalışmamızın amacı olan dominant tutulan taraf ve otonom tutulum ilişkisi incelendiğinde ise aralarında anlamlı derecede bir ilişki saptanmadı .

KAYNAKLAR

1. Ropper AH, Brown RH, Adams and Viktor's Principles of Neurology. 8. Baskı ed. 2006: Güneş Kitabevi. 915-925.
2. Jankovich J, Shannon KM, Hareket Bozuklukları, in Neurology in Clinical Practice, D.R. Bradley WG, Fenichel GM, Jankovic J, Editor. 2008. p. 2087-2101
3. Fahn S, Przedborski S, Parkinsonizm, in Merritt's Neurology, Rowland LP, Editor. 2008. p. 828-845.
4. Fahn S, Jankovich J, Principles and Practice of Movement Disorders. 2008. Veri medikal yay.70-230.
5. Iodice V, Loe D.A, Vichayanrat E, Mathias C.J, Cardiovascular autonomic Disfunction in MSA and Parkinson's diseases: similarities and differences. J. Neurol Sci. 2011; 810: 183-188.
6. Mehndiratta M, Garg R.K, Pandey S, Nonmotor Symptom Complex of Parkinson's Disease: an under-recognized entity. J Assoc Physicians India 2011; 59: 802-808.
7. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ, Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. Mov Disord, 2004. 19(11): 1306-12.
8. Tolosa E, Gaig C, Santamaria J, Compta Y, Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. Neurology, 2009. 72(7 Suppl): S12-20.
9. Lyons KE, Pahwa R, The impact and management of nonmotor symptoms of Parkinson's disease, Am J Manag Care.2011 Oct; 17 Suppl. 12: S308-14.
- 10 . Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, Chaudhuri KR, Morgan JC, Gronseth GS, et al. Practice Parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2010;74(11):924-31.
11. Braak H, del Tredici K, Rub U, de Vos R, Steur EJ, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease.Neurobiol Aging 2003;24:197-211.
12. Micieli G, Tosi P, Marcheselli S, Cavallini A, Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. Neurol Sci, 2003. 24 Suppl 1: S32-4.
13. Gurevich T, Korczyn AD, Autonomic Disturbances in Parkinson's Disease, Galvez-Jimenez,N, Scientific Basis for the Treatment of Parkinson's Disease, Taylor & Francis, A.N. Dursun,Editor. 2005; 23: 333-345.
14. Sethi K., Levodopa unresponsive symptoms in Parkinson disease. Mov Disord, 2008. 23 Suppl 3: S521-33.
15. Akyüz G, Elektrodyagnoz Otonom Sinir Sistemi Elektrofizyolojisi. 2003. 437-463.
16. Ruth Djaldetti, İlan Ziv, The mystrey of motor asymmetry in Parkinson's disease, Lancet Neurol 2006; 5:796-802.
- 17.Fusina S, Conte S, Bertolasi L va ark. Sympathetic skin response asymmetry in early stageidiopathic Parkinson's disease. Clin Neurophysiol, 1999. 110(2): 358-66.

18. Schestatsky P, Ehlers JA, Rieder CR, Gomes I, Evaluation of sympathetic skin response in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2006. 12(8): 486-91.
- 19.T. Holtgraves, P. McNamara ve ark,Linguistic correlates of asymmetric motor symptom severity in Parkinson's disease, *Brain and Cognition* 72,2010; 189-196.
- 20.Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol* 2009;256 Suppl 3:293-8. doi: 10.1007/s00415-009-5240-1.
- 21.Lim SY, Lang AE. The nonmotor symptoms of Parkinson's disease--an overview. *Mov Disord* 2010;25 Suppl 1:S123-30. doi: 10.1002/mds.22786.
- 22.J. G. Van Dijk, J. Haan, Autonomic nervous system dysfunction in Parkinson's disease: relationships with age, medication, duration and severity, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993 October; 56(10): 1090-1095.
- 23.K. Ray Chaudhuri, Daniel G. Healy, Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management, *Lancet Neurol* 2006; 5: 235-45.
24. Adams RD, Victor M, Ropper AH. *Principles of Neurology*. 8 th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2006:915-925.
25. Twelves D, Perkins KS, Counsell C: Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease.*Mov Disord* 2003, 18(1):19-31.
26. Tanner CM, Hubble JP, Chan P: Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;137-152.
27. Torun S, Uysal M, Gücüyener D, Özdemir G: Parkinson's disease in Eskisehir,Turkey. *Eur J Neurol* 1995;2(1):44-45.
28. de Lau LM, Breteler MM, Review Epidemiology of Parkinson's disease, *Lancet Neurol*. 2006 Jun; 5(6):525-35.
29. Forno LS, Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 55:259-272. 1996.
30. Soh SE, Morris ME, McGinley JL, Review Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review, *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Jan; 17(1):1-9.
31. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Bienfait K, Review Sleep disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010; 25 Suppl 1():S117-22.
32. Jankovic J, Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008. 79(4): 368-76.
33. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L ve ark. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 55:181-184. 1992.
34. Ertan S. Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji Sempozyum Dizisi No: 42; s. 249-254 2005.

35. Mazzoni P, Hristova A, Krakauer JW (2007) Why don't we move faster? Parkinson's disease, movement vigor, and implicit motivation. *J Neurosci* 27: 7105–7116.
36. Çakmur R. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. *Türkiye klinikleri Nöroloji Dergisi* 1(3): 15-17. 2003.
37. Webster D. D. (1960). Dynamic measurement of rigidity, strength, and tremor in Parkinson patients before and after destruction of mesial globus pallidus. *Neurology* 10, 157–63.10.1212/WNL.10.2.157.
38. Fung V. S. C., Thompson P. D. (2007). "Rigidity and spasticity," in *Parkinson's Disease & Movement Disorder*, 5th Edn, eds Jankovic J., Tolosa E., editors. (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;), 720.
39. Rodriguez-Oroz M. C., Jahanshahi M., Krack P., Litvan I., Macias R., Bezard E., et al. (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol.* 8, 1128–1139.10.1016/S1474-4422(09)70293-5.
40. Bezard E., Przedborski S. (2011). A tale on animal models of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 26, 993–1002.10.1002/mds.23696.
41. Nazanin Baradaran,¹ Sun Nee Tan,¹ Aiping Liu,² Ahmad Ashoori,² Samantha J. Palmer,¹ Z. Jane Wang,² Meeko M.K. Oishi,³ and Martin J. McKeown, Parkinson's Disease Rigidity: Relation to Brain Connectivity and Motor Performance, *Front Neurol.* 2013; 4: 67.
42. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, et al. Parkinson's disease: clinical analysis of 100 patients. *Neurology.* 23:783-790. 1983.
43. Pollock LJ, Davis L. Muscle tone in parkinsonian states. *Arch Neurol Psychiatry* 1930;23:303-19.
44. 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.
45. Paulus W, Jellinger K. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1991;50:743-55.
46. Zaidel A, Arkadir D, Israel Z, Bergman H. Akineto-rigid vs. tremor syndromes in parkinsonism. *Curr Opin Neurol* 2009;22:387-93.
47. Aita JF. Why patients with Parkinson's disease fall. *JAMA* 1982;247:515-16.
48. Morris M, Iansek R, Matyas T, Summers J. Abnormalities in the stride length-cadence relation in parkinsonian gait. *Mov Disord* 1998;13:61-69.
49. Stanley F, Jankovic J. Hareket Bozuklukları. Editör: Akbostancı C.M.1.Baskı, Ankara: Veri Medikal Yayıncılık, 2008.
50. Edwards M, Quinn N, Bhatia K 2008a. Parkinson's disease. In *Parkinson's disease and other movement disorders*, pp. 17–80 Oxford University Press, Oxford.
51. Spildooren J, Vercruysse S, Desloovere K, Vandenberghe W, Kerckhofs E, Nieuwboer A 2010. Freezing of gait in Parkinson's disease: The impact of dual-tasking and turning. *Mov Disord* 25: 2563–2570.

52. Plotnik M, Giladi N, Dagan Y, Hausdorff JM 2011. Postural instability and fall risk in Parkinson's disease: Impaired dual tasking, pacing, and bilateral coordination of gait during the "ON" medication state. *Exp Brain Res* 210: 529–538.
53. Apaydın H. Alfa-Sinüklein hastalıkları. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozukları dergisi*. 1999;2(1):23-30.
54. Giladi N, Balash J. Paroxysmal locomotion gait disturbances in Parkinson's disease. *Neurol Neurochir Pol*. 2001;35 Suppl 3:57-63.
55. Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, et al. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol*. 2011;10(8):734–44.
56. Lopez IC, Ruiz PJ, Del Pozo SV, et al. Motor complications in Parkinson's disease: ten year follow-up study. *Mov Disord*. 2010;25:2735–39.
57. Fahn S. The spectrum of levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol* 2000;47:S2-9.
58. 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. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1484-91.
59. Lozano AM, Lang AE, Levy R, Hutchison W, Dostrovsky J. Neuronal recordings in Parkinson's disease patients with dyskinesias induced by apomorphine. *Ann Neurol* 2000;47:S141-6.
60. Bezard E, Brotchie JM, Gross CE. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: potential for new therapies. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:577-88.
61. Wagle-Shukla A, Angel MJ, Zadikoff C, Enjati M, Gunraj C, Lang AE, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of levodopa-induced dyskinesias. *Neurology* 2007;68:704-5.
62. J. Guridi, R. González-Redondo, J. A. Obeso, Clinical Features, Pathophysiology and Treatment of Levodopa-Induced Diskinesias in Parkinson's Disease, *Parkinson's Disease Volume 2012* (2012), Article ID 943159, 15 pages.
63. Hallett M, Cohen LG, Bierner SM. Studies of sensory and motor cortex physiology: with observations on akinesia in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;43 Suppl.:76-85.
64. 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;120:103-10.
65. 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;122:483-95.
66. Wu T, Hallett M. A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. *Brain* 2005;128:2250-59.
67. Wu T, Hallett M. Neural correlates of dual task performance in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:760-6.
68. Yu H, Sternad D, Corcos DM, Vaillancourt DE. Role of hyperactive cerebellum and motor cortex in Parkinson's disease. *Neuroimage* 2007;35:222-33.

69. 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* 2010b;133:2394-409.
70. Elbaz A, J.H. Bower, B.J. Peterson Survival study of Parkinson disease in Olmsted county, Minnesota. *Archives of Neurology*, 2003. 60(1): 91–96.
71. Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's disease and movement disorders, Lippincott Williams & Wilkins, 2007, Philadelphia.
72. Korell M, Taner CM. Epidemiology of Parkinson's Disease: An Overview. In: Edabi M, Pfeiffer RF, editors. *Parkinson's Disease*. New York: CRC Press; 2005. p.39-50.
73. Fahn S, Przedborski S. Parkinsonism. In: Merritt's Neurology. Rowland LP, Pedley TA (eds.). pp751-769. Lippincott Williams and Wilkins, New York, New York, USA, 2010.
74. Ozansoy M, Basak N. The central theme of Parkinson's disease: α -synuclein. *Mol Neurobiol*, epub ahead of print, Nov. 23, 2012.
75. Del Tredici K, Braak H. Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease. *Mov Disord* 27 (5):597-606, 2012.
76. Christopher M Tolleson, John Y. Fang, *Advances in the Mechanisms of Parkinson's Disease*, Discovery Medicine, published on January 28, 2013.
77. Collier T, Kanaan N, Kordower J. Ageing as a primary risk factor for Parkinson's disease: evidence from studies of non-human primates. *Nat Rev Neurosci* 12 (6):359-366, 2011.
78. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 39:889-909, 2003.
79. Payami H, Zarepari S, James D, Nutt J: Familial aggregation of Parkinson's disease: A comparative study of early-onset and late-onset disease. *Arch Neurol* 2002;59:848-850.
80. Haris JM, Fahn S: Genetics of movement disorders. In Rosenberg RN, Prusiner SB, DiMauro S, et al (eds): *The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease*, 3rd ed. Philadelphia, Butterworth-Heinemann, 2003, pp 351-368.
81. Vieregge P: Genetic factors in the etiology of idiopathic Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1994; 8:1-37.
82. Samuel MG, Tanner C: Etiology of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E. Eds. *Parkinson's disease and movement disorders*. Lippincott Williams Wilkins. Baltimore. 1998;7:133-159.
83. Andreas Puschmann, Monogenic Parkinson's disease and parkinsonism: Clinical phenotypes and frequencies of known mutations. *Parkinsonism & Related Disorders* Volume 19, Issue 4, April 2013, Pages 407-415.
84. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, Bar-Shira A, Berg D, Bras J, Brice A, Chen CM, Clark LN, Condroyer C, De Marco EV, Dürr A, Eblan MJ, Fahn S, Farrer MJ, Fung HC, Gan-Or Z, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 361(17):1651-1661, 2009.
85. Velayati A, Yu WH, Sidransky E. Review: The role of glucocerebrosidase mutations in Parkinson disease and Lewy body disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 10(3):190-198, 2010.

86. Bekris L, Mata I, Zabetian CP. The Genetics of Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 23:228-242, 2010.
87. J.M. Choi, M.S. Woo, H.I. Ma, S.Y. Kang, Y.H. Sung, S.W. Yong et al. Analysis of PARK genes in a Korean cohort of early-onset Parkinson disease *Neurogenetics*, 9 (2008), pp. 263–269.
88. Puschmann A. Heredity in Parkinson's disease. From rare mutations to common genetic risk factors. Lund University, Faculty of Medicine Doctoral Dissertation Series. 2011;95:174.
89. O.A. Ross, A.I. Soto-Ortolaza, M.G. Heckman, J.O. Aasly, N. Abahuni, G. Annesi et al. Association of LRRK2 exonic variants with susceptibility to Parkinson's disease: a case-control study, *Lancet Neurol*, 10 (2011), pp. 898–908.
90. L.L. Kilarski, J.P. Pearson, V. Newsway, E. Majounie, M.D. Knipe, A. Misbahuddin 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*, 27 (2012), pp. 1522–1529.
91. R.N. Alcalay, E. Caccappolo, H. Mejia-Santana, M.X. Tang, L. Rosado, B.M. Ross 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*, 67 (2010), pp. 1116–1122.
92. Marsden CD 1982. The mysterious motor function of the basal ganglia: The Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 32: 514–539.
93. Lees AJ, Hardy J, Revesz T 2009. Parkinson's disease. *Lancet* 373: 2055–2066.
94. João Massano and Kailash P. Bhatia, Clinical Approach to Parkinson's Disease: Features, Diagnosis, and Principles of Management, Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 June; 2(6): a008870.
95. Massano J, Costa F, Nadais G 2008. Teaching neuroImage: MRI in multiple system atrophy: "Hot cross bun" sign and hyperintense rim bordering the putamina. *Neurology* 71: e38.
96. Sitburana O, Ondo WG 2009. Brain magnetic resonance imaging (MRI) in parkinsonian disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 15: 165–174.
97. Kägi G, Bhatia KP, Tolosa E 2010a. The role of DAT-SPECT in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81: 5–12.
98. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(5):529-534.
99. Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, Perl DP. The evolution of diagnosis in early Parkinson disease. Parkinson Study Group. *Arch Neurol*. 2000;57(3):369.
100. Andrew Siderowf, Anthony E. Lang, Pre-motor Parkinson's Disease: Concepts and Definitions, *Mov Disord*. 2012 April 15; 27(5): 608–616.
101. Stern MB. The preclinical detection of Parkinson's disease: ready for prime time? *Annals of Neurology*. 2004;56:169–171.
102. Siderowf A, Stern MB. Preclinical diagnosis of Parkinson's disease: are we there yet? *Current Neurology & Neuroscience Reports*. 2006;6(4):295–301.

103. Louis ED, Bennett DA. Mild parkinsonian signs: An overview of an emerging concept. *Movement Disorders*. 2007;22(12):1681–1688.
104. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*. 2001;58(12):1985–1992.
105. Marek KL, Seibyl JP, Zoghbi SS, Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Fussell B, et al. [123I] beta-CIT/SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology*. 1996;46(1):231–237.
106. Holthoff VA, Vieregge P, Kessler J, Pietrzyk U, Herholz K, Bonner J, et al. Discordant twins with Parkinson's disease: positron emission tomography and early signs of impaired cognitive circuits. *Annals of Neurology*. 1994;36(2):176–182.
107. Piccini P, Burn DJ, Ceravolo R, et al. The role of inheritance in sporadic Parkinson's Disease: Evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Annals of Neurology*. 1999;45:577–582.
108. Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, Bonifati V, Durr A, Bressman S, Brice A, Aasly J, Zabetian CP, Goldwurm S, et al. 2008. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: A case-control study. *Lancet Neurol* 7: 583–590.
109. Lucking CB, Durr A, Bonifati V, et al. Association between early-onset Parkinson's Disease and mutations in the parkin gene. *New England Journal of Medicine*. 2000;342:1560–1567.
110. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997;276:2045–2047.
111. Gazewood JD, Richards DR, Clebak K, Parkinson disease: an update, *Am Fam Physician*. 2013 Feb 15;87(4):267-73.
112. Grazina R, Massano J. Physical exercise and Parkinson's disease: influence on symptoms, disease course and prevention. *Grazina R, Massano J. Rev Neurosci*. 2013;24(2):139-52. doi: 10.1515/revneuro-2012-0087.
113. Worth PF , How to treat Parkinson's disease in 2013. *Clin Med*. 2013 Feb;13(1):93-6.
114. Hyde TM, Knable MB, Murray AM. Distribution of dopamine D1-D4 receptor subtypes in human dorsal vagal complex. *Synapse*. 1996;24(3):224–32.
115. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69(4):333–41.
116. Goldstein DS, Holmes CS, Dendi R, Bruce SR, Li ST. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurology*. 2002;58(8):1247–55
117. Bouhaddi M, Vuillier F, Fortrat JO, Cappelle S, Henriët MT, Rumbach L, et al. Impaired cardiovascular autonomic control in newly and long-term-treated patients with Parkinson's disease: involvement of L-dopa therapy. *Auton Neurosci*. 2004;116(1–2):30–8.
118. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Shirai K, Hattori T. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2008;115(3):443–60.

119. Chaudhuri KR, Yates L, Martinez-Martin, P Curr, Review The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential, *Neurol Neurosci Rep*. 2005 Jul; 5(4):275-83.
120. Chaudhuri KR, Naidu Y J, Review Early Parkinson's disease and non-motor issues. *Neurol*. 2008 Sep; 255 Suppl 5():33-8.
121. Parkinson J. An assay on the shaking palsy. London: Sherwood, Neely, Jones, 1817
122. Sommer U, Hummel T, Cormann K, Mueller A, Frasnelli J, Kropp J, Reichmann H, Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord*. 2004 Oct; 19(10):1196-202.
123. Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H, Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease, *Mov Disord*. 2007 Apr 30; 22(6):839-42.
124. Ziemssen T, Reichmann H, Review Non-motor dysfunction in Parkinson's disease, *Parkinsonism Relat Disord*. 2007 Aug; 13(6):323-32.
125. Chaudhuri KR, Schapira AH, Review Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*. 2009 May; 8(5):464-74.
126. Lee MA, Prentice WM, Hildreth AJ, Walker RW, Measuring symptom load in Idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007 Jul; 13(5):284-9.
127. Politis M, Wu K, Molloy S, G Bain P, Chaudhuri KR, Piccini P, Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Mov Disord*. 2010 Aug 15; 25(11):1646-51.
128. Nisenzon AN, Robinson ME, Bowers D, Banou E, Malaty I, Okun MS, Measurement of patient-centered outcomes in Parkinson's disease: what do patients really want from their treatment? *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Feb; 17(2):89-94.
129. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo G, Ceravolo R, Cicarelli G, Gaglio RM, Giglia RM, Iemolo F, Manfredi M, Meco G, Nicoletti A, Pederzoli M, Petrone A, Pisani A, Pontieri FE, Quatralo R, Ramat S, Scala R, Volpe G, Zappulla S, Bentivoglio AR, Stocchi F, Trianni G, Dotto PD, PRIAMO study group *Mov Disord*. 2009 Aug 15; 24(11):1641-9.
130. Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord*. 2002 Jan; 17(1):60-7.
131. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N J, What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Sep; 69(3):308-12.
132. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR, NMSS Validation Group, The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Feb 15; 26(3):399-406.
133. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H 2010. A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 16: 79–84.
134. Lim SY, Fox SH, Lang AE 2009. Overview of the extranigral aspects of Parkinson disease. *Arch Neurol* 66: 167–172.

135. Schapira AH, Tolosa E 2010. Molecular and clinical prodrome of Parkinson disease: Implications for treatment. *Nat Rev Neurol* 6: 309–317.
136. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease. A community-based, prospective study. *Neurology* 2001;56:730-6.
137. Hu MT, Taylor-Robinson SD, Chaudhuri KR, Bell JD, Labbe C, Cunningham VJ, et al. Cortical dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients. A combined 31P-MRS and 18FDG-PET Study. *Brain* 2000;123:340-52.
138. Rinne JO, Portin R, Ruottinen H, Nurmi E, Bergman J, Haaparanta M, Solin O. Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson's disease. [18F]fluorodopa positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 2000;57:470-5.
139. Ito K, Nagano-Saito A, Kato T, Arahata T, Nakamura A, Kawasumi Y, Hatano K, et al. Striatal and extrastriatal dysfunction in Parkinson's disease with dementia: a 6-[(18)]fluoro-L-dopa PET study. *Brain* 2002;125:1358-65.
140. Mentis MJ, McIntosh AR, Perrine K, Dhawan V, Berlin B, Feigin A, et al. Relationships among the metabolic patterns that correlate with mnemonic, visuospatial, and mood symptoms in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 2002;159:746-754.
141. Nagano-Saito A, Kato T, Arahata Y, Washimi Y, Nakamura A, Abe Y, et al. Cognitive- and motor-related regions in Parkinson's disease: FDOPA and FDG PET studies. *Neuroimage* 2004;22:553-61.
142. Huang C, Mattis P, Tang C, Perrine K, Carbon M, Eidelberg D. Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *Neuroimage* 2007a;34:714-23.
143. Nishio Y, Hirayama K, Takeda A, Hosokai Y, Ishioka T, Suzuki K, Itoyama Y, Takahashi S, Mori E. Corticolimbic gray matter loss in Parkinson's disease without dementia. *Eur J Neurol* 2010;17:1090-7.
144. Pereira JB, Junqué C, Martí MJ, Ramirez-Ruiz B, Bartrés-Faz D, Tolosa E. Structural brain correlates of verbal fluency in Parkinson's disease. *Neuroreport* 2009;20:741-4.
145. Camicioli R, Gee M, Bouchard TP, Fisher NJ, Hanstock CC, Emery DJ, Martin WR. Voxel-based morphometry reveals extra-nigral atrophy patterns associated with dopamine refractory cognitive and motor impairment in parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:187-95.
146. Cao H, Xu X, Zhao Y, Long D, Zhang M. Altered brain activation and connectivity in early Parkinson disease tactile perception. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:1969-74.
147. Kövari E, Horvath J, Bouras C, Review Neuropathology of Lewy body disorders. *Brain Res Bull.* 2009 Oct 28; 80(4-5):203-10.
148. Barnum CJ, Tansey MG (2012) Neuroinflammation and Non-motor Symptoms: The Dark Passenger of Parkinson's Disease? *Curr Neurol Neurosci Rep.* In Press.
149. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Bienfait K, Dicke A, Kusnekov A, The role of inflammatory cytokines in cognition and other non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Psychosomatics.* 2010 Nov-Dec; 51(6):474-9.

150. Scalzo P, Kümmer A, Cardoso F, Teixeira AL, Serum levels of interleukin-6 are elevated in patients with Parkinson's disease and correlate with physical performance. *Neurosci Lett*. 2010 Jan 1; 468(1):56-8.
151. Daniel Lindqvist, Eli Kaufman, Non-Motor Symptoms in Patients with Parkinson's Disease- Correlations with Inflammatory Cytokines in Serum, *PloS One*. 2012; 7(10).
152. Poewe W, Review Clinical measures of progression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24 Suppl 2():S671-6.
153. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, Brown RG, Koller W, Barone P, MacPhee G, Kelly L, Rabey M, MacMahon D, Thomas S, Ondo W, Rye D, Forbes A, Tluk S, Dhawan V, Bowron A, Williams AJ, Olanow CW, International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord*. 2006 Jul; 21(7):916-23.
154. Low PA. Prevalence of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res*. 2008;18 (Suppl 1):8–13.
155. Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet neurology*. 2003;2(11):669–76.
156. Allen JJ, Chambers AS, Towers DN. The many metrics of cardiac chronotropy: a pragmatic primer and a brief comparison of metrics. *Biological psychology*. 2007;74(2):243–62.
157. Kallio M, Haapaniemi T, Turkka J, Suominen K, Tolonen U, Sotaniemi K, et al. Heart rate variability in patients with untreated Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2000;7(6):667–72.
158. Braak H, Sastre M, Bohl JR, de Vos RA, Del Tredici K. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta neuropathologica*. 2007;113(4):421–9.
159. Dabby R, Djaldetti R, Shahmurov M, Treves TA, Gabai B, Melamed E, et al. Skin biopsy for assessment of autonomic denervation in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2006;113(9):1169–76.
160. Orimo S, Ozawa E, Nakade S, Sugimoto T, Mizusawa H. (123)I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1999;67(2):189–94.
161. Schestatsky P, Ehlers JA, Rieder CR, Gomes I. Evaluation of sympathetic skin response in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2006;12(8):486–91.
162. Haapaniemi TH, Korpelainen JT, Tolonen U, Suominen K, Sotaniemi KA, Myllylä VV. Suppressed sympathetic skin response in Parkinson disease. *Clin Auton Res*. 2000;10(6):337–42.
163. De Marinis M, Stocchi F, Gregori B, Accornero N. Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function tests in Parkinson's disease and multiple system atrophy with autonomic failure. *Mov Disord*. 2000;15(6):1215–20.
164. Braune HJ, Korchounov AM, Schipper HI. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease assessed by sympathetic skin response: a prospective clinical and neurophysiological trial on 50 patients. *Acta neurologica Scandinavica*. 1997;95(5):293–7.

165. Denislic M, Meh D. Sympathetic skin response in parkinsonian patients. *Electromyography and clinical neurophysiology*. 1996;36(4):231–5.
166. Zakrzewska-Pniewska B, Jamrozik Z. Are electrophysiological autonomic tests useful in the assessment of dysautonomia in Parkinson's disease? *Parkinsonism & related disorders*. 2003;9(3):179–83.
167. Schestatsky P, Valls-Sole J, Ehlers JA, Rieder CR, Gomes I. Hyperhidrosis in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(10):1744–8.
168. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White CL, Iii, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta neuropathologica*. 2010;119(6):689–702.
169. Wakabayashi K, Takahashi H. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *European neurology*. 1997;38 (Suppl 2):2–7.
170. Djaldetti R, Lev N, Melamed E. Lesions outside the CNS in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(6):793–800.
171. Cersosimo MG, Benarroch EE. Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. *Mov Disord*. 2008;23(8):1065–75.
172. Bloch A, Probst A, Bissig H, Adams H, Tolnay M. Alpha-synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2006;32(3):284–95.
173. Wakabayashi K, Takahashi H, Takeda S, Ohama E, Ikuta F. Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses. *Acta neuropathologica*. 1988;76(3):217–21.
174. Del Tredici K, Hawkes CH, Ghebremedhin E, Braak H. Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease. *Acta neuropathologica*. 2010;119(6):703–13.
175. Kempster PA, Gibb WRG, Stern GM, Lees AJ. Asymmetry of substantia nigra neuronal loss in Parkinson's disease and its relevance to the mechanism of levodopa related motor fluctuations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52(1):72–76.
176. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427–442.
177. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 33–39.
178. Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, et al. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004; 62: 2171–2175.
179. Friedman JH, Friedman H. Fatigue in Parkinson's disease: a nine-year follow-up. *Mov Disord* 2001; 16: 1120–1122.
180. Djaldetti R, Melamed E, Gadoth N. Abnormal skin wrinkling in the less affected side in hemi-Parkinsonism—a possible test for sympathetic dysfunction in Parkinson's disease. *Biomed Pharmacother* 2001; 55: 475–478.

181. Agid Y, Cervera P, Hirsch E, et al. Biochemistry of Parkinson's disease 28 years later: a critical review. *Mov Disord*. 1989;4(suppl 1):S126-S144.
182. Marsden CD. Parkinson's disease. *Lancet*. 1990;335(8695): 948-952.
183. Delgado M. Reward-related responses in the human striatum. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1104:70-88.
184. Haaxma CA, Helmich RC, Borm GF, et al. Side of symptom onset affects motor dysfunction in Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2010;170(4):1282-1285.
185. Dethy S, van Blercom N, Damhaut P, et al. Asymmetry of basal ganglia glucose metabolism and dopa responsiveness in parkinsonism. *Mov Disord*. 1998;13(2):275-280.
186. Djaldetti R, Treves TA, Ziv I, et al. Use of a single [123I]-FP-CIT SPECT to predict the severity of clinical symptoms of Parkinson disease. *Neurol Sci*. 2009;30(4):301-305.
187. Djaldetti R, Lorberboym M, Karmon Y, et al. Residual striatal dopaminergic nerve terminals in very long-standing Parkinson's disease: a single photon emission computed tomography imaging study. *Mov Disord*. 2011;26(2):327-330.
188. Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. Clinical and [18F]dopa PET findings in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59:597-600.
189. Biary N, Koller W. Handedness and essential tremor. *Arch Neurol* 1985;42: 1082e3.
190. Dragovic M, Hammond G. Handedness in schizophrenia: a quantitative review of evidence. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:410e9.
191. Uitti RJ, Baba Y, Whaley NR, Wszolek ZK, Putzke JD. Parkinson disease: handedness predicts asymmetry. *Neurology* 2005;64:1925e30.
192. Yust-Katz S, Tesler D, Treves TA, Melamed E, Djaldetti R. Handedness as a predictor of side of onset of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:633e5.
193. Cubo E, Martin PM, Martin-Gonzalez JA, Rodríguez-Blázquez C, Kulisevsky J, ELP Group Members. Motor laterality asymmetry and nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:70e5.
194. Cooper CA, Mikos AE, Wood MF, Kirsch-Darrow L, Jacobson CE, Okun MS, et al. Does laterality of motor impairment tell us something about cognition in Parkinson disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:315-317.
195. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427e42.
196. R.P.Munhoz, A.J. Espay et al, Long-duration Parkinson's disease: Role of lateralization of motor features , *Parkinsonism and Related Disorders* 19 (2013) 77-80.
197. cDermott MP, Jankovic J, Carter J, Fahn S, Gauthier S, Goetz CG, et al. Factors predictive of the need for levodopa therapy in early, untreated Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *Arch Neurol* 1995;52:565e70.
198. Williams LN, Seignourel P, Crucian GP, Okun MS, Rodriguez RL, Skidmore FM, et al. Laterality, region, and type of motor dysfunction correlate with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22(1):141-5.

199. Cubo E, Benito-Leon J, Coronell C, Armesto D. Clinical correlates of apathy in patients recently diagnosed with Parkinson's disease: the ANIMO study. *Neuroepidemiology*. 2012;38(1): 48-55.
200. Benoit M, Robert PH. Imaging correlates of apathy and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2011;310(1-2):58-60.
201. Kostic VS, Filippi M. Neuroanatomical correlates of depression and apathy in Parkinson's disease: magnetic resonance imaging studies. *J Neurol Sci*. 2011;310(1-2):61-63.
202. Reijnders JS, Scholtissen B, Weber WE, et al. Neuroanatomical correlates of apathy in Parkinson's disease: a magnetic resonance imaging study using voxel-based morphometry. *Mov Disord*. 2010;25(14):2318-2325.
203. Liotti M, Mayberg HS. 2001. The role of functional neuroimaging in the neuropsychology of depression. *J Clin Exp Neuropsychol* 23: 121–136.
204. P.Mc.Namara, K. Stavitsky et al, Mood, side of motor symptom onset and pain complaints in Parkinson's disease, *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25: 519-524.
205. Heller W, Koven NS, Miller GA. 2003. Regional brain activity in anxiety and depression, cognition/emotion interaction, and emotion regulation. In *The Asymmetrical Brain*, Hugdahl K, Davidson RJ (eds). The MIT Press: Cambridge, MA; 533–564.
206. Borckardt JJ, Smith AR, Reeves ST, et al. 2007. Fifteen minutes of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation acutely increases thermal pain thresholds in healthy adults. *Pain Res Manag* 12: 287–290.
207. Goetz CG, Lutge W, Tanner CM, Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurology*, 1986. 36(1): 73-5.
208. Wittling W, Block B, Genzel S, et al, Hemisphere asymmetry in parasympathetic control of the heart, *Neuropsychologia*, Vol. 36, No. 5, pp. 461-468, 1998)
209. Erciyas AH, Topalkara K, Topaktaş S et al, Supression of cardiac parasympathetic functions in patients with right hemispheric stroke, *European Journal of Neurology* 1999, 6: 685-690
210. Avnon Y, Nitzan M, Sprecher E, et al, Autonomic asymmetry in migraine: augmented parasympathetic activation in left unilateral migraineurs, *Brain, A Journal of Neurology* 2004, Volume 127, Issue 9, pp. 2099-2108
211. Fasmer OB, Oedegaard KJ. Laterality of pain in migraine with comorbid unipolar depressive and bipolar II disorders. *Bipolar Disord* 2002; 4: 290–5.
212. Davidson, R. J. and Hugdahl, K (Eds). *Brain Asymmetry*. MIT-Press, Cambridge, MA, 1995
213. K.Ray Chaudhuri, E. Tolosa (Eds) *Parkinson Hastalığının Non-motor Semptomları*, Oxford University Press, New York, 2009, Bölüm 10, s121-132.
214. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. The rate of cognitive decline in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2004; 61: 1906-11.
215. Lang AE, Obeso JA. Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *Lancet Neurol* 2004; 3: 309–316

216. Korchounov A, Kessler KR, Yakhno NN, Damulin IV, Schipper H Determinants of autonomic dysfunction in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol.* 2005;252(12):1530-1536.
217. Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Disorders* 2007; 13(Suppl): S2-S7.
218. Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, et al. Prevalence of non motor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using non motor symptoms questionnaire in 545 patients. *Movement Disorders* 2007; 22: 1623-9.
219. Chadhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, et al. The metric properties of a novel non motor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Movement Disorders* 2007; 22: 1901- 11.
220. Giardino L (1996) Right-left asymmetry of D-1 and D-2 receptor density is lost in the basal ganglia of old rats. *Brain Res* 720:235–238.
221. Xu ZC, Ling G, Sahr RN, Neal-Beliveau BS (2005) Asymmetrical changes of dopamine receptors in the striatum after unilateral dopamine depletion. *Brain Res* 1038(2):163–170.
222. Riederer P, Sian-Hülsmann J, The significance of neuronal lateralization in Parkinson's disease, *Movement Disorders* 2012, 119:953-962.
223. Tomer R, Aharon J, Tsitrinbaum Z, Dopamine asymmetry interacts with medication to affect cognition in Parkinson's disease, *Neuropsychologia* 45 (2007) 357-367.
224. Gasparoli E, Delibori D, Polesello G, Santelli L, Ermani M, Battistin L, Bracco F (2002) Clinical predictors in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 23(Suppl. 2):S77–S78.
225. Shinotoh H, Uchida Y, Hisao I, Hattori T (2000) Relationship between striatal [123I]beta-CIT binding and four major clinical signs in Parkinson's disease. *Ann Nucl Med* 14:199–203.
226. Huber SJ, Miller H, Bohaska L, Christy JA, Bornstein RA (1992) Asymmetrical cognitive differences associated with hemiparkinsonism. *Arch Clin Neuropsychol* 7:471–480.
227. Loius ED, Tang MJ, Cote L, Alfaro B, Mejia MA, Marder K (1999) Progression of parkinsonian signs in Parkinson disease. *Arch Neurol* 56:334–337.
228. Diederich NJ, Fénelon G, Stebbins G, Goetz CG. Hallucinations in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2009 Jun;5(6):331–42. doi: 10.1038/nrneurol.2009.62.
229. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain.* 2000;123(4):733–745.
230. Fenelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences.* 2010;289(1-2):12–17.
231. Factor SA, Feustel PJ, Friedman JH, et al. Longitudinal outcome of Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology.* 2003;60(11):1756–1761.

EKLER

Ek.1 OSS tutulum semptom ve bulguları

Hasta	Terleme	Ciltte yağlanma	Saç ve tüy dökülmesi	Bacak ödemi	Konstipasyon	Disfaji	Ortostatik hipotansiyon	Sık idrara çıkma	Urgency	Noktüri	İnkontinans	İmpotans
1	+				+				+		+	+
2			+					+	+	+		
3					+		+	+	+	+	+	+
4	+			+		+		+	+	+	+	+
5	+		+		+							
6	+	+				+		+	+	+	+	
7	+			+	+		+					+
8								+	+	+	+	+
9							+	+	+	+	+	
10	+			+	+	+		+	+	+		
11	+					+		+	+	+	+	
12	+			+		+		+	+	+	+	+
13	+	+	+				+		+		+	+
14											+	
15		+			+		+	+	+	+		+
16												
17	+		+		+			+	+	+	+	
18	+				+	+	+	+	+	+	+	+
19					+		+	+	+	+	+	+
20							+					
21				+	+			+		+		
22	+		+		+		+	+	+	+	+	
23					+			+	+			
24		+			+			+	+	+		
25				+	+			+		+	+	+
26	+		+	+	+			+	+	+		
27					+			+	+		+	
28								+		+		
29				+	+		+			+	+	+
30								+	+	+		+