



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALARINDA ZONULİN VE
CLAUDİN-5 DÜZEYLERİ İLE PRODROMAL EVRE
SEMPTOMLARI, HASTALIK BAŞLANGIÇ YAŞI, HASTALIK
TİPİ, HASTALIK EVRESİ VE CİNSİYET ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

SENA BONCUK ULAŞ

UZMANLIK TEZİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. YEŞİM GÜZEY ARAS

2022-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALARINDA ZONULİN VE
CLAUDİN-5 DÜZEYLERİ İLE PRODROMAL EVRE
SEMPTOMLARI, HASTALIK BAŞLANGIÇ YAŞI, HASTALIK
TİPİ, HASTALIK EVRESİ VE CİNSİYET ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

SENA BONCUK ULAŞ

UZMANLIK TEZİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. YEŞİM GÜZEY ARAS

2022-SAKARYA

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 13/01/2021 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır. Etik kurul onay numarası: E-16214662-050.01.04-677501'dir.

Bu çalışma, Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyonu Başkanlığı tarafından 2021-7-25-18 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Tarih: .../.../...

Sena BONCUK ULAŞ

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırması Hastanesi Nöroloji kliniğinde uzmanlık eğitimime başladığım günden beri bilgi, fikir ve deneyimlerimden faydalandığım, aynı zamanda tezimin her aşamasında çok büyük katkıları olan sayın danışman hocam Doç. Dr. Yeşim Güzey Aras'a ve bizlerden desteklerini hiçbir zaman esirgememiş olan kliniğimizdeki tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım. Tez sürecimin tüm aşamalarında her zaman yanımda ve yardımcı olan tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşirelerine ve personeline de ayrıca katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Zorlu asistanlık sürecini daha kolay atlatmamı sağlayan gerek moral olarak gerekse teknik konularda bıkmadan destek olan canım eşim Özgür Ulaş'a ve her daim arkamda olduklarını bilmenin bana güç verdiği canım aileme teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Sena BONCUK ULAŞ

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İdiopatik Parkinson Hastalığı Tanımı ve Tarihçesi	3
2.2. İdiopatik Parkinson Hastalığı İnsidansı	4
2.3. İdiopatik Parkinson Hastalığı Etiyolojisi ve Genetiği	4
2.4. Nöroanatomi	7
2.5. İdiopatik Parkinson Hastalığının Patofizyolojisi	10
2.6. İdiopatik Parkinson Hastalığının Klinik Bulguları	12
2.6.1. Motor bulgular	12
2.6.2. Non-motor bulgular	15
2.7. İdiopatik Parkinson Hastalığı Tanı Kriterleri	19
2.8. İdiopatik Parkinson Hastalığı Tedavisi.....	23
2.8.1. Farmakolojik tedavi seçenekleri	23
2.8.2. Cihaz destekli tedaviler.....	27
2.9. Zonulin	29
2.10. Claudinler.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. İstatistik	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	55

6. KAYNAKLAR	62
7. EKLER.....	72
7.1. EK-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)	72
7.2. EK-2: Etik Kurul Onayı	77
7.3. EK-3: UPDRS ve H&Y Ölçekleri.....	78
ÖZGEÇMİŞ	88



KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

BBB: Kan Beyin Bariyeri

BG: Bazal Ganglionlar

CV: Ölçüm İçer Varyasyon Katsayısı

DA: Dopamin Agonisti

DBS: Derin Beyin Stimulasyonu

DJ-1: Daisuki Junko 1 geni

GİS: Gastrointestinal Sistem

GPe: Globus Pallidus eksternus

GPI: Globus Pallidus internus

HBS: Huzursuz Bacak Sendromu

H&Y: Hoehn&Yahr

İPH: İdiyopatik Parkinson Hastalığı

LC: Lewy Cisimciği

LRRK2: Lösinden zengin tekrar kinaz 2

MAO B: Monoamin Oksidaz B

MDS: Movement Disorders Society

MPP+: 1-metil-4-fenilpiridyum

MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin

NMS: Non-motor Semptom

OD: Otozomal Dominant

OR: Otozomal Resesif

PEG: Perkutan endoskopik gastrostomi

PINK1: PTEN tarafından indüklenen kinaz 1

RUDB: Rem Uykusu Davranış Bozukluğu

SNk: Substantia Nigra Pars Kompakta

SNr: Substantia Nigra Pars Retikulata

SNCA: Alfa Sinuklein

SSRI: Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

SSS: Santral Sinir Sistemi

STN: Subtalamik Nukleus

UCHL: Ubikutin-c-terminal-hidrolaz

UPDRS: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

VİM: Talamik Ventromediyal Çekirdek

ZO-1: Zonula Occludens-1

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Bazal ganglionlardaki direkt, indirekt ve hiperdirekt yol.....	10
Şekil 2.2. Epitelyal hücredeki sık bağlantı molekülleri	31
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubu yaş ortalaması (solda), hasta ve kontrol grubu kadın-erkek cinsiyet oranları (sağda)	38
Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubu ortalama zonulin değerleri (solda), ortalama claudin 5 değerleri (sağda).....	39
Şekil 4.3. Hasta grubu erkek ve kadın cinsiyet için yaş ortalamaları (solda), hasta grubu erkek ve kadın cinsiyetin eğitim durumu oranları (sağda).....	40
Şekil 4.4. Erkek ve kadın cinsiyette hastalık tipi oranları (solda), erkek ve kadın cinsiyette hastalık evresi oranları (sağda)	42
Şekil 4.5. Erkek ve kadın cinsiyette günlük Levodopa dozlarının oranları	43
Şekil 4.6. Erkek ve kadın cinsiyette apendektomi oranları, prodromal evre ve non-motor semptomların oranları.....	45
Şekil 5.1. GİS infalasmasyonu ve İPH arasındaki ilişkiyi açıklayan olası hipotezler	56

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Parkinson Hastalığı ilişkili genetik mutasyonlar	6
Tablo 2.2. Bazal Ganglionlar.....	7
Tablo 2.3. Braak Modeli.....	11
Tablo 2.4. İPH’da görülebilen non-motor semptomlar	17
Tablo 2.5. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri.....	19
Tablo 2.6. Hareket Bozuklukları Cemiyeti Parkinson Hastalığı Klinik Tanı Kriterleri	20
Tablo 4.1. Gönüllülerin demografik verileri ve Zonulin ve Claudin-5 düzeyleri	35
Tablo 4.2. Hasta grubunda hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, UPDRS, H&Y skorları, günlük total Levodopa dozu, hastalık tipi, hastalık evresi ve non-motor semptomların oranları	36
Tablo 4.3. Kontrol ve hasta grubunun demografik verileri ve ortalama Zonulin ve Claudin-5 düzeyleri.....	38
Tablo 4.4. Hasta grubunda erkek ve kadın cinsiyete göre yaş ortalaması ve erkek ve kadın cinsiyet eğitim durumu oranları	40
Tablo 4.5. Hasta grubunda erkek ve kadın cinsiyete göre hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastalık tipi, hastalık evresi ve günlük total Levodopa dozu oranları	41
Tablo 4.6. Hasta grubunda erkek ve kadın cinsiyette ortalama UPDRS ve H&Y skorları ve cinsiyetlere göre apendektomi, prodromal evre semptomları ve non-motor semptomların oranları	44
Tablo 4.7. Hasta grubunda eğitim durumuna, hastalık başlama yaşı, hastalık tipi, hastalık süresi, hastalık evresi ve günlük total Levodopa dozuna göre ortalama Zonulin düzeyleri.....	47
Tablo 4.8. Ortalama Zonulin düzeylerinin hasta grubunda apendektomi öyküsü, prodromal evre semptomları ve non-motor semptomların varlığı ile karşılaştırılması	49

Tablo 4.9. Hasta grubunda eğitim durumuna, hastalık başlama yaşı, hastalık tipi, hastalık süresi, hastalık evresi ve günlük total Levodopa dozuna göre ortalama Claudin-5 düzeyleri.....	50
Tablo 4.10. Ortalama Claudin-5 düzeylerinin hasta grubunda apendektomi öyküsü, prodromal evre semptomları ve non-motor semptomların varlığı ile karşılaştırılması	52
Tablo 4.11. Zonulin ve Claudin-5 düzeyleri ile yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, UPDRS, H&Y skorları ve günlük total Levodopa dozunun karşılaştırılması	54



ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: İdiyopatik Parkinson Hastalığı, santral sinir sisteminde özellikle substantia nigra pars kompakta olmak üzere bazal ganglionları ve beyin sapındaki dopaminerjik nöronları etkileyen kronik, ilerleyici, nörodejeneratif bir hastalıktır. Nörodejeneratif hastalıklar arasında Alzheimer hastalığından sonra ikinci en sık görülen hastalıktır. Çalışmamızın amacı İdiyopatik Parkinson Hastalarında Zonulin ve Claudin-5 düzeyleri ile prodromal evre semptomları, hastalık başlangıç yaşı, hastalık tipi, hastalık evresi ve cinsiyet arasında bir ilişki olup olmadığının değerlendirilmesidir.

YÖNTEM: Çalışmaya İdiyopatik Parkinson Hastalığı tanısı almış olan ve en az 1 yıldır düzenli olarak uygun doz ve sürede ilaç tedavisi gören 34 hafif evre, 33 orta evre, 39 ileri evre hasta ve 33 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 139 gönüllü dahil edilmiştir. Hastaların dosyaları incelenmiş ve demografik verileri, hastalık başlangıç yaşı, süresi, hastalık tipi ve kullandıkları ilaçlar not edilmiştir. Nörolojik muayeneleri yapılarak UPDRS ve H&Y ölçekleri değerlendirilmiş, skorlarına göre evrelere ayrılmıştır. Prodromal evre semptomları, apendektomi öyküsü ve non-motor semptomların varlığı sorgulanmıştır. Hasta ve kontrol grubundan alınan venöz kandan elde edilen serumdan Zonulin ve Claudin-5 düzeyleri çalışılmıştır.

BULGULAR: Zonulin değerlerine bakıldığında hasta grubunda ortalama Zonulin değeri $16,0 \pm 10,5$ iken kontrol grubunda ortalama Zonulin değeri $11,1 \pm 4,3$ saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubunun Zonulin değerleri karşılaştırıldığında hasta grubunun Zonulin değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) daha yüksek bulunmuştur. Yine hasta grubunda ortalama Claudin-5 değeri $8,4 \pm 5,5$ iken kontrol grubunun ortalama Claudin-5 değeri $6,2 \pm 3,4$ saptanmış olup hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek izlenmiştir.

SONUÇ: İdiyopatik Parkinson Hastalığında Zonulin ve Claudin-5 düzeylerinin birer biyomarker olarak kullanılıp kullanılamayacağı konusunda net bir karara varabilmek için örneklem büyüklüğünün genişletilmesi, daha büyük ve çok merkezli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Beyin-bağırsak aksı, claudin-5, idiyopatik parkinson hastalığı, zonulin

ABSTRACT

Evaluation of the Relationship Between Zonulin and Claudin-5 Levels and Prodromal Stage Symptoms, Disease Onset Age, Disease Type, Disease Stage, and Gender in Idiopathic Parkinson's Disease Patients

AIM: Idiopathic Parkinson's Disease is a chronic, progressive, neurodegenerative disease that affects the basal ganglia, especially the substantia nigra pars compacta and dopaminergic neurons in the brain stem. It is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease. The aim of our study is to evaluate whether the relationship between Zonulin and Claudin-5 levels and prodromal stage symptoms, disease onset age, disease type, disease stage and gender in Idiopathic Parkinson's Disease patients.

MATERIALS AND METHODS: A total of 139 volunteers, including 34 early, 33 intermediate, 39 advanced stage patients who were diagnosed with Idiopathic Parkinson's Disease and were regularly treated for at least 1 year and 33 healthy controls were included in the study. The patients' files were examined and demographic data, age of onset, duration of the disease, type of the disease and drugs were noted. UPDRS and H&Y scales were evaluated and they were divided into stages according to scores. Prodromal stage symptoms, history of appendectomy and presence of non-motor symptoms were noted. Zonulin and Claudin-5 levels in the serum of the patient and control groups were studied.

RESULTS: The mean Zonulin value was 16.0 ± 10.5 in the patient group, while the mean Zonulin value was 11.1 ± 4.3 in the control group. The Zonulin value of the patient group was found to be statistically significantly ($p < 0.05$) higher than the control group. Again, while the mean Claudin-5 value in the patient group was 8.4 ± 5.5 , the mean Claudin-5 value in the control group was 6.2 ± 3.4 , which was found to be significantly ($p < 0.05$) higher in the patient group than in the control group.

CONCLUSION: We think multicenter studies are needed to reach a clear decision on whether Zonulin and Claudin-5 levels can be used as biomarkers in Idiopathic Parkinson's Disease.

Keywords: Brain-intestinal axis, claudin-5, idiopathic parkinson's disease, zonulin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH), santral sinir sisteminde (SSS) özellikle substantia nigra pars kompakta (SNk) olmak üzere bazal ganglionları ve beyin sapındaki dopaminerjik nöronları etkileyen kronik, ilerleyici, nörodejeneratif bir hastalıktır (Parsons ve ark., 2006; Bhidayasiri ve Tarsy, 2012). Nörodejeneratif hastalıklar arasında Alzheimer hastalığından sonra ikinci en sık görülen hastalıktır (Emre ve ark., 2022). İPH; istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi ve postüral instabilite ile karakterizedir. Hastalık tanısı klinik olarak konulur. Belirtiler genellikle yavaş ortaya çıkar. Motor bulgular ortaya çıkmadan yaklaşık yirmi yıl öncesinde prodromal evre semptomlarından olan rem uykusu davranış bozukluğu (RUDB), hiposmi – anosmi ve kabızlık hastaların büyük bir kısmında bulunmaktadır. İPH’da motor belirtilerin yanında non-motor bulgular olarak adlandırılan otonom bulgular, kognitif, davranışsal ve psikiyatrik bozukluklar da tabloya eşlik edebilir. Etyolojide hem genetik hem de çevresel faktörlerin birlikte etkili olduğu düşünülmektedir. İPH’ın %10-20’si genetik, %80-90’ı ise sporadiktir (Ropper ve Samuels, 2009; Emre ve ark., 2022; Bhidayasiri ve Tarsy, 2012). Yaş en önemli risk faktörüdür. Görülme sıklığı yaşla birlikte artar ve 60 yaş ve üzerinde en yüksek seviyeye ulaşır. Erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görülmektedir (Jankovic ve Tan, 2020).

Günümüzde İPH’ın medikal tedavisinde amaç dopaminerjik etkinliği arttırmak ve eksilen dopamini yerine koymaktır. Hastalığın tremor baskın, akinetik rijid ve mixt olmak üzere üç farklı formu mevcuttur. Özellikle tremor baskın tip İPH’da dopaminerjik tedavinin etkisi sınırlı olabilmektedir. Uzun süreli dopamin replasman tedavisinde ise motor dalgalanmalar ve diskinezi gibi motor komplikasyonlar karşımıza çıkmaktadır. İleri evrede kapalı dönemlerin (off dönemleri) süresinin artması ve diskinezilerin çoğalması nedeniyle hastaların medikal tedaviden faydalanımı azalmaya başlamaktadır. Bu durumda ise apomorfin, Levodopa-karbidopa intestinal jel ve derin beyin stimülasyonu (DBS) gibi cihaz destekli tedavi seçenekleri uygulanır (Romito ve ark., 2009).

İPH nöropatolojisinde anormal alfa-sinüklein agregatlarından oluşan Lewy cisimciklerinin (LC) nöron gövdesinde birikmesi ve buna bağlı olarak dopaminerjik

nöronların kaybı sorumlu tutulsa da İPH tanımlanmasından günümüze iki yüzyıl geçmiş olmasına rağmen halen patofizyolojisinde tam olarak aydınlatılamamış yerler bulunmaktadır. Ayrıca hastalığın erken tanısında ve prognozun değerlendirmesinde günümüzde hala zorluklarla karşılaşmaktadır. Bununla ilgili olarak yeni biyomarkernlara ve görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Fayyad ve ark., 2019).

Zonulin (prehaptoglobulin), 47 kDa'lık bir proteindir. İnce bağırsaklarda bağırsak geçirgenliğinin arttırılmasına ve bağırsaklardaki doğal bağışıklığa katkıda bulunur. Zonulin, protein-protein etkileşimleri ve hücreler arasındaki sıkı bağlantıları kontrol eden fizyolojik bir düzenleyicidir. Proteinaz aktive edici reseptör-2 aracılığıyla sıkı bağlantılardaki geçirgenliği artırır ve bağırsak geçirgenliğinde non-invaziv bir biyobelirteç işlevi görür. Bunun yanı sıra kan beyin bariyeri (BBB) geçirgenliğinde de rol alır. Zonulin düzeyi kronik inflamatuvar süreçler ve farklı pek çok hastalık ile ilişkilendirilmiştir (Işık ve ark., 2020).

Claudinler, 22 kDa'luk çok genli bir protein ailesidir. İnsanlarda tanımlanmış 27 Claudin proteini mevcuttur ve Claudin-3, -5, -12 çok sayıda dokuda eksprese edilmektedir. Claudin-5 ise en fazla beyin endotel hücrelerinde bulunur. Bir transmembran proteini olarak BBB'de de bulunur ve beyin endotel hücrelerinde sıkı bağlantı kompleksi olarak yer alır. BBB'nin bütünlüğünün korunmasında önemli rol oynar. Claudin-5'in kaybı ya da kısmi hasarlanması kan beyin bariyerinin geçirgenliği bozar, disfonksiyonu ise nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Işık ve ark., 2020; Kılıç ve ark., 2020).

Bildiğimiz kadarıyla daha önce Zonulin ve Claudin-5 düzeyleri ile İPH arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı İPH hastalarında Zonulin ve Claudin-5 düzeyleri ile prodromal evre semptomları, hastalık başlangıç yaşı, hastalık tipi, hastalık evresi ve cinsiyet arasında bir ilişki olup olmadığının değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İdiopatik Parkinson Hastalığı Tanımı ve Tarihçesi

Parkinson Hastalığı ilk olarak 1817 yılında İngiliz Doktor James Parkinson tarafından “*An Essay on the Shaking Palsy*” adlı makalesinde tanımlanmıştır. Bu makalede, 6 vaka ile tarif ettiği rahatsızlığın bulgularını değerlendirmiştir. J.Parkinson, hastalıkla ilgili sinsi başlangıçlı, ilerleyici, engelleyici bir seyir tarif etmiştir ve istirahat titremesini, öne eğik postürü ve festinasyonu tanımlamıştır. Felç terimi ile uyumlu olarak hastalardaki bozukluğun genel halsizlik ile ilgili olmayıp sinir akışının kesilmesine bağlı olduğunu düşündüğünü de belirtmiştir (Beitz, 2014; Jankovic ve Tan, 2020; Parkinson Çalışma Grubu, 2002). 1912’de ise Frederich Lewy, daha sonra “LC” olarak adlandırılacak patolojik bulguyu tanımlamıştır. Etkilenen ana yapının substansiya nigra olduğu ise ilk defa 1919’da Konstantin Tretiakoff tarafından bildirilmiştir (Fahn, 2008). J.Parkinson’un makalesinden yaklaşık yüzyıl sonra ise hastalıkta substansiya nigrada hücre kaybı olduğu ve 140 yıl sonra ise İsveç’te Carlsson ve arkadaşları tarafından hastalığın dopamin eksikliği ile ilişkili olduğu keşfedilmiştir (Björklund ve Dunnett, 2007; Jankovic, 2003; Kempster ve ark., 2007).

İPH, Alzheimer hastalığından sonra ikinci en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır (Fayyad ve ark., 2019; Lau ve Breteler, 2006). Temel patoloji başta SNk olmak üzere, tüm beyin sapı pigmentli nöronlarında dopaminerjik nöronların kaybı ve buna eşlik eden intranöral Lewy inklüzyon cisimciklerinin birikimidir (Beitz, 2014; Negida ve ark., 2018).

İPH’deki kardinal motor bulgular; istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve hastalık ilerledikçe görülen postural instabilitedir. En sık klinik prezentasyonu ise bir elde istirahat tremoru ve eşlik eden azalmış kol salınımı ve omuz ağrısıdır (Ha ve Jankovic, 2012; Jankovic, 2008; Kwon ve ark., 2014; Spalletta ve ark., 2014). Motor belirtiler ortaya çıkmadan yıllar önce hastaların çoğunda non-motor semptomlar (NMS) görülür ve bu dönem prodromal evre olarak adlandırılır. Prodromal evrede ortaya çıkan non-motor bulgular arasında hiposmi-anosmi, RUDB, kabızlık, aşırı gündüz uykululuğu, depresyon, anksiyete ve apati sayılabilir. Hastalara bu evrede hekimler tarafından sıklıkla fibromiyalji ve omuz ağrısı gibi tanılar konulmaktadır (Kızıltan, 2011).

Hastalık seyri boyunca genellikle asimetrik olarak kalır. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte, jeneralize bradikinezi nedeniyle sandalyeden kalkmak veya yatakta dönmek zorlaşabilir. Hastalarda ilerleyen dönemlerde gövdenin fleksiyonu ile kamptokormi denilen postür gelişebilir. Yürüyüş ve denge, progresif olarak etkilenir ve düşmeler meydana gelebilir. Donma olarak adlandırılan, hareketlerde ani duraklamalar (özellikle yürümeyi başlatırken, dönerken veya dar ya da kalabalık yerlerden geçerken ve ardından ise yürürken) kısa sürede tabloya eklenir. Bulbar fonksiyonlar iletişimi ve beslenmeyi aksatacak şekilde bozulabilir (Jankovic, 2010; Thenganatt ve Jankovic, 2014).

2.2. İdiopatik Parkinson Hastalığı İnsidansı

Mevcut çalışmalar incelendiğinde İPH'nın insidansı 100.000'de 4,5-26'dır. Hastalık insidansının en önemli belirleyicisi yaştır. 50 yaş altında İPH oldukça nadir olup 6'ncı ve 8'inci dekatlar arasında insidansı giderek artar (Bower ve ark., 1999). Tüm hastaların sadece %5'i 40 yaşından önce tanı almaktadır. Hastalık 21 yaşından önce ortaya çıkarsa Juvenil form, 21-40 yaş arasında ortaya çıkarsa ise genç başlangıçlı İPH olarak adlandırılır. Juvenil ve genç başlangıçlı formlarda hastaların genetik mutasyonlar açısından da araştırılması gerekmektedir (Kalia ve Lang, 2015). İPH insidansı çoğu çalışmada erkeklerde kadınlardan daha yüksek olarak gösterilmiştir. Bu yüksekliğin nedeni tam olarak bilinmemekle beraber seks hormonları veya X kromozomu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca erkeklerin toksik madde gibi çevresel risk faktörlerine daha fazla maruz kalmaları da diğer bir olasılık olabilir (Hanağası, 2011).

2.3. İdiopatik Parkinson Hastalığı Etyolojisi ve Genetiği

İPH'nın etyolojisi multifaktöriyel olup hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik, çevresel ve farklı moleküler bozuklukların etyolojide rol oynadığı düşünülmektedir. Son yıllarda özellikle hastalıkla ilişkili genetik formların ve patojenik mutasyonların tanımlanması ile etyopatogeneze ilişkin bilgiler artmıştır (Gupta ve ark., 2009; Romito ve ark., 2009). En önemli risk faktörünü yaş oluşturmaktadır. Yaşla birlikte İPH sıklığı artar. Dünya genelinde yaşlı popülasyonun artışı ile birlikte 2040 yılında İPH hasta sayısında %50'den fazla artış olacağı düşünülmektedir. Cinsiyet de risk

faktörü olarak belirtilmektedir. Erkek cinsiyet kadın cinsiyet oranı çalışmalarda 3:2 olarak belirtilmiştir. Bunların dışında pek çok çevresel etmen de etyolojide yer almaktadır. Tekrarlayan kafa travması, böcek ilacına maruziyet, kırsal yaşam, kuyu suyu içilmesi, tarımsal meslekler, hayvansal yağlardan zengin beslenme bunlardan bazılarıdır. 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) nigrostriatal dejenerasyon ile ilişkili bir toksik moleküldür. MPTP, substantia nigra'daki dopaminerjik hücrelere seçici olarak zarar veren bir mitokondriyal kompleks-I inhibitörü olan nörotoksin 1-metil-4-fenilpiridinyuma (MPP+) metabolize edilir. MPTP'nin nigral dejenerasyonun bir nedeni olarak tanımlanması, İPH'nin çevresel bir toksinden kaynaklanabileceği fikrine yol açmış ve bundan beri de pestisitler ile İPH arasında bir ilişki olduğunu gösteren başka çalışmalar yapılmıştır. Paraquat (yapısal olarak MPP+'ya çok benzeyen bir herbisit) ve rotenonun (bir pestisit) da İPH hayvan modellerinde dopaminerjik tükenmeye sebep oldukları gösterilmiştir. Çevresel etmenlerden sigara tüketimi, kafein, alkol ve non steroid antiinflamatuvar kullanımının ise İPH riskini azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak sigara ile İPH arasındaki negatif ilişkili şüphelidir ve tam anlaşılamamıştır. İPH'nin deneysel modellerinde nikotin dopaminerjik nöronlar üzerindeki nikotinik asetilkolin reseptörlerinin aktive ederek nöroprotektif etki gösterdiği gösterilmiştir. Aynı zamanda nikotin, ödül mekanizmalarında yer alan dopamin salınımını da uyarabilir. Bir diğer neden ise sigara içen grupta sigara ilişkili diğer hastalıklara bağlı erken yaşta ölüm oranlarının yüksek olması ve İPH'nin en sık görüldüğü 6. ve 8.dekadalara ulaşamamaları olabilir (Deng ve ark., 2018; Kalia ve Lang, 2015; Noyce ve ark., 2012). Kafein, İPH'da koruyucu olduğuna inanılan ve fare modellerinde nöroprotektif olduğu gösterilen bir adenosin A2A reseptör antagonistidir. Birkaç çalışmada kafeinin İPH gelişimi üzerindeki etkisi araştırılmış ve kahve içenlerde İPH geliştirme riskinin yaklaşık %25 oranında azaldığı gösterilmiştir (Deng ve ark., 2018).

İPH sporadik bir hastalık olsa da vakaların %10-20'sinde aile öyküsü mevcuttur. Yapılan çalışmalar birinci dereceden aile üyelerinde İPH varlığında hastalık riskinin arttığını göstermiştir ancak burada ortak çevresel faktörlerin de rolü olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (Marder ve ark., 1996; Polymeropoulos ve ark., 1996). İPH'dan sorumlu genetik mutasyonlar bazı ailelerde tespit edilmiştir. Potansiyel olarak İPH'a neden olduğu tespit edilen genlere, belirlendikleri sırayla "PARK" adı

verilmiştir. Bugüne kadar 23 PARK geni İPH ile ilişkilendirilmiştir. Bu genlerden bazılarının İPH patogeneze katılımı kesin olarak doğrulanamamıştır (PARK5, PARK11, PARK13, PARK18, PARK21 ve PARK23) ve bazıları ise risk faktörü olarak kabul edilmektedir (PARK3, PARK10, PARK12, PARK16 ve PARK22) (Stoker ve Greenland, 2018). Bu mutasyonların bir kısmı otozomal dominant, bir kısmı ise otozomal resesif geçişlidir (Deng ve ark., 2018). Alfa sinüklein (SNCA), ubiquitin-c-terminal-hidrolaz-L1 (UCHL), lösinden zengin tekrar kinaz 2 (LRRK2), VPS35 genlerinin otozomal dominant İPH ile; parkin (PRKN geni tarafından kodlanan), PTEN tarafından indüklenen kinaz 1 (PINK1), Daisuki Junko 1 geni (DJ-1) ve ATP13A2 genlerinin ise otozomal resesif İPH ile bağlantısı gösterilmiştir (Devine ve ark., 2011). En sık görülen otozomal dominant mutasyon LRRK2'yi kodlayan gendeki mutasyondur. Parkin mutasyonu ise otozomal resesif geçişli İPH'in en yaygın nedenidir ve tüm erken başlangıçlı vakaların yaklaşık %50'sinden sorumludur (Stoker ve Greenland, 2018). Bugüne kadar tanımlanmış İPH ilişkili genetik mutasyonlar, kalıtım şekilleri ve oluşturdukları klinik tablolar Tablo 2.1.'de gösterilmiştir. İPH ilişkili en önemli genetik risk faktörleri, glukoserebrositlerin hidrolizinden sorumlu bir lizozomal enzim olan β -glukoserebrosidazı kodlayan GBA1 genindeki mutasyonlardır (Deng ve ark., 2018). İPH hastalarında %5-6 oranında patolojik mutasyon saptanırken bazı toplumlarda bu oran daha yüksek olabilmektedir (Klein ve ark., 2009).

Tablo 2.1. Parkinson Hastalığı ilişkili genetik mutasyonlar

PARK	Gen	Kalıtım Paterni	Tanımı	Kliniği
PARK1- PARK4	SNCA	OD	α -sinüklein	Klasik İPH'dan erken başlangıçlı demans, otonom disfonksiyon ve hızlı progresyon vakalarına kadar geniş dağılım aralığı
PARK2	PRKN	OR	Parkin RBR E3 ubiquitin protein ligaz	Erken başlangıçlı İPH, yavaş progresyon, genellikle distoni
PARK5	UCHL1	OD	ubikuitin C-terminal hidrolaz L1	Sadece bir ailede klasik İPH paterni gösterildi
PARK6	PINK1	OR	PTEN kaynaklı kinaz 1	Erken başlangıçlı İPH, yavaş progresyon
PARK7	DJ-1	OR	Parkinsonizm ilişkili deglikaz	Erken başlangıçlı İPH, yavaş progresyon
PARK8	LRRK2	OD	Lösün zengin tekrar kinaz 2	Klasik İPH, daha az olarak demans ve yavaş progresyon
PARK9	ATP13A2	OR	Katyon taşıyan ATPase 13A2	Erken başlangıç (adölans çağ), atipik parkinsonizm, demans, spastisite, supranuklear palsi

Tablo 2.1. Parkinson Hastalığı ilişkili genetik mutasyonlar (devam)

PARK11	GIGYF2	OD	GRB10 etkileşimli GYF proteini 2	Klasik İPH
PARK13	HTRA2	OR	HtrA serin peptidaz 2	Klasik İPH
PARK14	PLA2G6	OR	Kalsiyumdan bağımsız fosfolipaz A2 enzimi	Erken başlangıç ve atipik bulgular (distoni)
PARK15	FBX07	OR	F-box proteini 7	Erken başlangıç ve atipik bulgular
PARK17	VPS35	OD	Vakuolar protein sınıflandırması ilişkili protein 35	Klasik İPH
PARK18	EIF4G1	OD	Ökaryotik translasyon başlatma faktör 4 gama 1	Klasik İPH
PARK19	DNAJC6	OR	HSP40 Oksilin	Erken başlangıçlı İPH ve yavaş progresyon
PARK20	SYNJ1	OR	Sinaptojanin 1	Parkinsonizme eşlik eden distoni ve kognitif etkilenme
PARK21	DNAJC13	OD	Reseptör aracılı endositoz 8 (RME-8)	Klasik İPH
PARK23	VPS13C	OR	Vakuolar protein sınıflandırması ilişkili protein 13C	Erken başlangıçlı İPH, hızlı progresyon

OD: otozomal dominant, OR: otozomal resesif

2.4. Nöroanatomi

İPH, ekstrapiramidal sistemin bir hastalığıdır. Ekstrapiramidal sistem, piramidal sistem dışında kalan ve motor işlevlerin yürütülmesinde görevli bir sistemdir. Esas olarak bazal ganglionlardan (BG) oluşur. BG'lar beynin her iki yanında bulunan; kaudat nukleus, putamen ve nukleus akkumbensin oluşturduğu striatum, globus pallidus internus ve eksternus (GPi ve GPe), subtalamik nukleus (STN) ve substansiya nigra retiküler ve kompakt parçasından (SNr ve SNk) oluşan çekirdek gruplarıdır (Tablo 2.2.).

Tablo 2.2. Bazal Ganglionlar

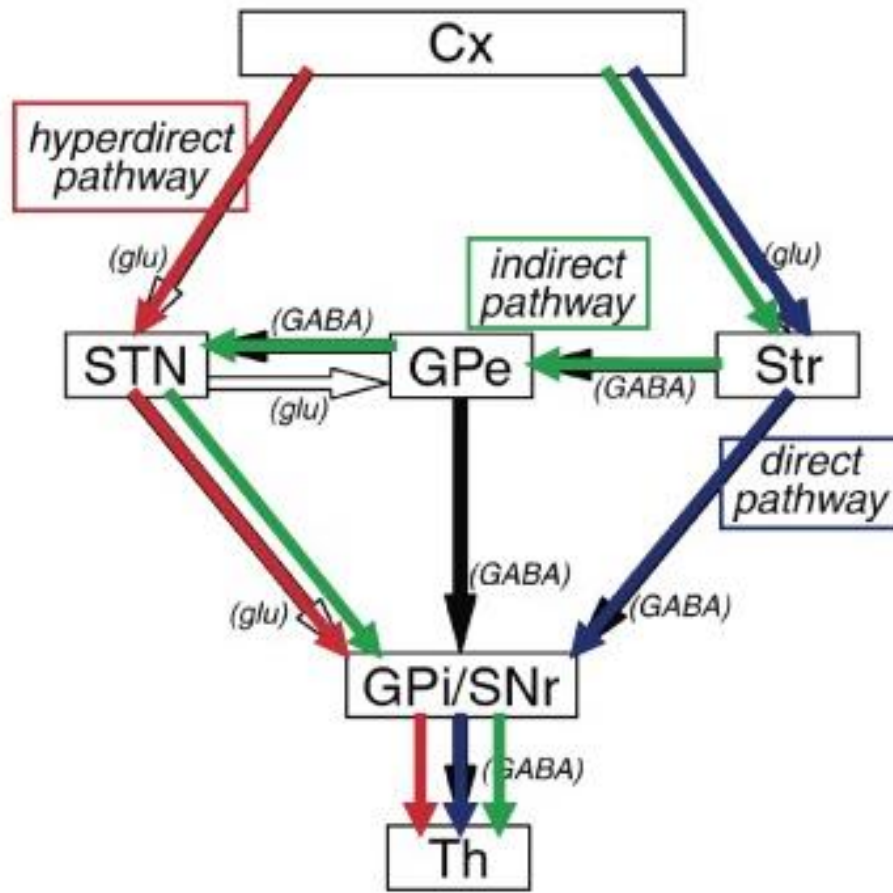
Bazal Ganglionlar
• Striatum -Kaudat Nukleus -Putamen - Nukleus Akkumbensin • Globus pallidus (eksternus ve internus) • Subtalamik nucleus • Substantia nigra pars kompakta ve pars reticulata

BG'lar motor işlevleri yönlendirici, kontrol edici, modölatör işlev görürler. Buna ek olarak dikkat, öğrenme, ödül ile ilişkili davranışlar ve duygular gibi farklı fonksiyonlar üzerinde de etkileri bulunmaktadır. BG'ların bu görevleri İPH'da motor belirtilerin yanında non-motor belirtilerin de görülmesini açıklamaktadır (Alexander ve ark., 1986; Emre ve ark., 2022). BG'ların aferent girdilerinin büyük kısmı frontal korteksten (motor korteks, premotor ve supramantr motor alan, singulat korteks, dorso-lateral ve orbito-lateral frontal korteks) ve bir kısmı da paryetal korteksten kaynaklanır. Aferent sinyallerin BG'ye giriş yaptığı ana oluşum striatumdur. BG'de işlem gören bilgilerin çıkış sinyalleri ise GPi ve SNr tarafından iletilir. BG'nın efferent sinyallerinin büyük bir kısmı talamusa, bir kısmı ise beyin sapındaki pedinkulopontin nukleusa gider. BG'a gelen girdilerin iletimi iki yol ile gerçekleşir. Bunlar direkt ve indirekt yoldur. Direkt yolda korteksten putamene gelen bilgiler doğrudan çıkış kapısına yönelirken indirekt yolda bu bilgiler GPe, STN ara istasyonlarından geçtikten sonra çıkış kapısına yönelip talamus üzerinden kortekse geri dönerler (Emre ve ark., 2022; Nambu ve ark., 2002).

BG istirahat halinde iken talamusa sürekli bir inhibisyon uygulayarak korteksin uyarılabilirliğini kontrol altında tutarlar. Bir hareket yapılmak istendiğinde BG motor korteksten medulla spinalise gidecek emirlerin kopyalarını alır ve gerekli düzeltmeleri yaparak talamus üzerinden kortekse geri yollar. Böylelikle de hareketin hız ve büyüklüğünün amaca uygun olarak düzenlenmesini sağlar. Aynı zamanda kortikal seviyede başlatılan hareketin paternini, istenilen hareketleri, seçilen motor programları direkt yolla kolaylaştırır; hareket ile ilgili olan ancak istenmeyen, çelişen motor paternleri de indirekt yolla baskılar. Direkt yol korteksin aktivitesini arttırırken indirekt yol ise azaltır. Direkt yol GABAerjiktir ve nöropeptid olarak Substans P/dinorfin içerir. Hücre gövdelerinde ise dopamin D1 reseptörleri bulunur. Direkt yol üzerinden oluşan net etki BG çıkış sinyallerinin hareketi istenen kas grubu için azalmasıdır. Çıkış sinyallerinin azalması sonucunda talamus daha az inhibe olur ve korteksin talamus tarafından inhibisyonu azalır. İndirekt yol da GABAerjiktir, nöropeptid olarak ise enkefalinleri içerir. Hücre gövdelerinde dopamin D2 reseptörlerini taşır. Bu yol üzerinden oluşan net etki ise BG çıkış sinyallerinin artmasıdır. Böylelikle talamus daha çok inhibe olur ve talamustan kortekse giden uyarıcı sinyaller azalır, kortekse bir negatif geribildirim gider. Bunların dışında bir de

hiperdirekt yol vardır ve korteksten STN'ye doğrudan gelen girdilerden oluşur. Hiperdirekt yol korteksten gelen eksitatör girdileri GPi/SNr'ye direkt ve indirekt yoldan daha hızlı olarak iletir (Elibol, 2013; Emre ve ark., 2022). Dopaminin direkt ve indirekt yoldaki etkisi şu şekilde özetlenebilir: D1 reseptörleri üzerinden direkt yolu aktive eder ve BG çıkış sinyallerini azaltır, böylece kortekse talamustan giden pozitif geribildirim artar; D2 reseptörleri üzerinden inhibitör bir etki yapar ve indirekt yolu inhibe eder. Net etkisi BG çıkış sinyallerini arttırmak olan bu yolun inhibisyonu ile BG çıkış sinyalleri azalır ve böylece talamustan kortekse giden negatif geribildirim baskılanmış olur. Sonuç olarak dopamin direkt yolu uyarıp indirekt yolu baskılar ve iki şekilde de talamokortikal çıkış sinyallerini artırmış ve korteksi aktive etmiş olur (Şekil 2.1.) (Emre ve ark., 2022).

Direkt ve indirekt yollarla B.G hastalıklarına ait bazı semptomlar açıklanabilmektedir. İPH'da görülen dopamin eksikliğinde hareketi başlatmak ve uygulamakta güçlük olması, bradikinezi görülmesi bu modelle açıklanabilir. Yine bu modele göre STN'un harabiyetinde (STN aktif iken BG çıkış sinyallerini artırır, böylelikle de talamo-kortikal aktivite baskılanır) görülmesi beklenen artmış istemsiz hareketler de hemiballismus tablosunu açıklamaktadır. Ancak direkt ve indirekt yol modeli İPH'da görülen rijidite gibi bazı semptomları açıklayamamaktadır (Emre ve ark. 2022).



Şekil 2.1. Bazal ganglionlardaki direkt, indirekt ve hiperdirekt yol (Yanagisawa, 2018) (Cx: Korteks, STN: Subtalamik nukleus, GPe: Globus Pallidus eksternus, GPi: Globus Pallidus internus, Str: Striatum, SNr: Substantia Nigra pars reticulata, Th: Talamus, Glu: Glutamat, mavi oklar: direkt yol, yeşil oklar: indirekt yol, kırmızı oklar: hiperdirekt yol)

2.5. İdiopatik Parkinson Hastalığının Patofizyolojisi

İPH'da temel patoloji SNk'deki dopaminerjik nöronların progressif şekilde kaybıdır. Nöromelanin içeren dopaminerjik nöronların yaklaşık olarak %60'ının kaybı ile birlikte klinik tablo ortaya çıkmaktadır. İPH patolojisinde substantia nigradaki nöronal kayıp ve gliozise ek olarak eozinofilik sitoplazmik inklüzyonlar olan LC ile aksonal Lewy nöritleri de eşlik etmektedir (Kalia ve Lang, 2015). Patogeneizde nöronal ölüme yol açan hücresel düzeydeki mekanizmalar ise oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, eksitoksisite, ubiquitin-proteozom sisteminin fonksiyonunu yitirmesi ve glial kökenli nöroinflamasyondur (Akbayır ve ark., 2017).

LC, hiperfosforile nörofilament proteinleri, lipidler, demir, ubikuitin ve α -sinüklein proteinlerinin anormal katlanmalarından oluşan bir nöronal inklüzyon cisimciğidir. Nörodejeneratif hastalıkların ortak bulgusu anormal katlanmış proteinlerdir ve bu hastalık grubu bu proteinlere göre sınıflandırılır. Buna göre İPH bir sinükleopatidir (Masters ve ark., 2011).

Nöronal kayıp SNk dışında Lokus seruleus, Meynert'in bazal nükleusu, ponsta bulunan pedüncülopontin nükleus, Raphe nükleusu, Vagus'un dorsal motor nükleusu, amigdala ve hipotalamus gibi başka beyin bölgelerinde de izlenir. Lewy patolojisi ise SSS'nin dışında spinal kord, vagus siniri, sempatik gangliyonlar, kardiyak pleksus, enterik sinir sistemi, tükürük bezleri, adrenal medulla, kutanöz sinirler, siyatik sinir gibi periferik sinir sistemine ait alanlarda da görülmektedir (Braak ve ark., 2003).

İPH patogenezi açıklamada en yaygın olarak Braak'ın hipotezi kullanılmaktadır. Bu modele göre İPH olfaktör bulbus ve beyinsapının diğer pigmentli nükleuslarında (lokus seruleus ve vagusun dorsal motor nükleusu gibi), hatta periferik otonom sinir sisteminde (kardiyak ve gastrointestinal) başlamaktadır. Bu dönem Braak evre 1-2'yi oluşturmaktadır ve hareket bozuklukları başlamadan önceki RUDB, hiposmi-anosmi, kabızlık gibi prodromal semptomlarla ilişkilendirilmektedir. Evre 3 ve 4'te patoloji SNk ve diğer beyinsapı bölgelerine ilerler ve İPH'nın klasik motor semptomları görülmeye başlar. İPH tanısı genelde bu evrelerde konulmaktadır. Evre 5-6'da ise patoloji kortikal yapılara ilerlemekte ve kognitif kayıba yol açmaktadır (Tablo 2.3.) (Braak ve ark., 2003).

Tablo 2.3. Braak Modeli

Braak Modeli	
Evre 1	Olfaktör bulbus, vagusun ve glossofarengeal sinirlerin dorsal motor nükleusu, periferik otonom sinir sistemi (kardiyak ve gastrointestinal)
Evre 2	Pons (lokus seruleus, retiküler formasyonun magnoselüler parçası, posterior raphe nükleusu), spinal kord gri cevher
Evre 3	Pons (pedüncülopontin nükleus), mesensefalon (SNk), Meynert'in bazal nükleusunu, limbik sistem
Evre 4	Talamus, hipotalamus, temporal korteks
Evre 5-6	Multipl kortikal alanlar (insular korteks, kortikal asosiyasyon alanları, primer kortikal alanlar)

2.6. İdiopatik Parkinson Hastalığının Klinik Bulguları

İPH genel olarak bir motor sistem hastalığı olarak kabul edilmekteyken, motor semptomlar ortaya çıkmadan yıllar önce başlayabilen non-motor semptomlar (NMS), nöropsikiyatrik bulgular da hastalığa eşlik etmektedir (Jankovic, 2008).

Temel motor bulguları tremor, bradikinezi, rijidite ve hastalığın daha ileri evrelerinde karşımıza çıkan postüral instabilitedir. İPH görülen bu motor bulgulara göre üç majör alt tipe ayrılmaktadır (Akbayır ve ark., 2017):

- Tremor dominant İPH (diğer motor bulguların göreceli olarak yokluğu ile)
- Akinetik rijid İPH (Postural refleks bozukluğu, yürüme bozukluğu)
- Mixt veya belirsiz tip (Pek çok motor bulgunun benzer şiddette bir arada olduğu)

İPH aynı zamanda klinik bulgularına göre evrelere de ayrılmaktadır. Evrelemede standardizasyon oluşabilmesi için klinik bulguları değerlendirilen ölçekler kullanılmaktadır. Bu ölçekler Hoehn&Yahr (H&Y) ölçeği ve Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (UPDRS)'tir. H&Y ölçeğinde evreleme hastalığın tek taraflı veya bilateral tutulumunun olması, aksiyel etkilenimin olup olmaması, postural refleksin etkilenmesi, bağımsız yürüyebilme ve yatağa bağlı olup olmama durumlarına göre yapılır ve hastalar 1 ile 5 arasında evrelendirilir. UPDRS ölçeği; non-motor sorunlar, motor sorunlar, motor muayene ve motor komplikasyonlar olmak üzere dört bölümden oluşmaktadır (Goetz ve ark., 2004). Her bölümdeki sorular 0 ile 4 arasında puanlandırılarak hastaya toplam bir puan verilir. Bu iki ölçekten aldıkları puanlara göre hastalar hafif, orta ve ileri evre İPH olarak sınıflandırılırlar. Optimum medikal tedaviye rağmen yeterli yanıt sağlanamaması, şiddetli ve sık motor, non-motor dalgalanmaların görülmesi ve kognitif etkilenim bulgularının olması ileri evre İPH olarak kabul edilmektedir (Martínez ve ark., 2015).

2.6.1. Motor bulgular

İPH'nın en karakteristik motor bulgusu bradikinezidir ve hareket yavaşlığını ifade etmektedir. Hareketin planlanması, başlatılması ve yürütülmesi, sıralı ve eşzamanlı görevlerin gerçekleştirilmesinde zorluk vardır. Genellikle günlük yaşam

aktivitelerinin gerçekleştirilmesinde yavaşlık olarak karşımıza çıkar. İnce motor kontrolü gerektiren görevlerde zorlanma, spontan hareketlerin kaybı, jest ve mimiklerin azalması, yüz ifadesi kaybı (hipomimi), monotonik ve hipofonik dizartri, azalmış göz kırpma refleksi, yürürken kol salınımında azalma ve ilerleyen dönemlerde yutmanın bozulması nedeniyle salya akıtma gibi bulgular karşımıza çıkabilir. Bradikinezi değerlendirmesinde hastadan parmak vurma, yumruk yapma, el pronasyonu-supinasyonu gibi elin hızlı, tekrarlayan, dönüşümlü hareketlerini ve topuk vurma yapmasını isteyip hareketin yavaşlığını ve amplitüdünü gözlemlemek gereklidir (Kızıltan, 2011; Samii ve ark., 2004).

Temel motor bulgulardan bir diğeri olan rijidite; bir ekstremitenin, boynun ya da gövdenin pasif hareketleri ile hissedilen, agonist ve antagonist kaslardaki eş zamanlı olarak tonus artışı ile ilişkili saptanan dirençtir. El bileği veya dirsekte artmış olan direncin hareket esnasında kesintili olarak saptanmasına dişli çark bulgusu denir (Samii ve ark., 2004). Rijidite muayenesinde destekleyici manevralar ile ilk muayenede tespit edilemeyen hafif rijidite saptanabilir. Bir ekstremita muayene edilirken kontralateral ekstremitaya istemli hareket yaptırılması bir destekleyici manevra olup Froment manevrası olarak adlandırılır (Broussolle ve ark., 2007). Rijidite, bradikinezinin olduğu bölgede tek taraflı olarak başlar ve ilerleyen dönemde bilateral hale gelir. Hastalar bu durumu ağrı veya kasılma şeklinde ifade edebilirler ve bu dönemde artrit, bursit gibi yanlış tanıları alabilirler. Ağrılı omuz İPH'nin başlangıç bulgusu olabilmektedir (Riley ve ark., 1989; Stamey ve ark., 2008).

İstirahat tremoru ilk semptom olarak da saptanabilen önemli bir motor bulgudur. Tek taraflı olarak başlar, 4 ila 6 Hz frekanstadır ve ekstremitenin distal kısmında belirgindir. Genellikle tek elde "para sayma" (hap yapma tremoru) şeklinde veya ön kolda pronasyon-supinasyon şeklinde başlar. İstirahat tremoru dudaklar, çene ve bacaklarda da gözlenebilir, ancak esansiyel tremordan farklı olarak boyun / baş veya ses tremorunun eşlik etmesi beklenmez (Jankovic, 2003; Shulman ve ark., 1996). Klasik istirahat tremorunun yanında olguların yaklaşık yarısında postural ve kinetik tremor da tabloya eşlik edebilir. Burada farklı olarak postural tremorun ayırt edici özelliği kolların ileriye uzatılması ile tremorun ortaya çıkması arasında latent bir sürenin olmasıdır. Buna "re-emergent" (tekrar beliren) tremor adı verilir (Jankovic, 2003; Shahed ve Jankovic, 2007).

İPH'in ilerleyen dönemlerinde tabloya eklenebilen diğer bir motor bulgu postural refleks kaybı – postural instabilitedir. İPH'in özürllülük yaratan ve güç tedavi edilen bulgularından biridir. Postural instabilite ve düşmelerin ileri evrede karşımıza çıkması İPH'ı, progresif supranükleer paralizi, multi sistem atrofi gibi parkinsonizm ile giden diğer nörodejeneratif hastalıklardan ayırır (DeKosky ve Marek, 2003; Akbostancı, 2018). Postür al instabiliteyi değ erlendirmede çekme testi kullanılmaktadır. Çekme testi hastanın geriye veya ileriye düş me eğ ilimini derecelendirmek için omuzlardan ö ne veya arkaya çekilerek yapılır. Çekme testinde hastanın dengesini sağlayabilmek için geriye doğru iki atım atması normal kabul edilirken üç adım ş üpheli, dört adım veya hiç postural yanıtın olmaması ise anormal postural yanıt olarak kabul edilir. İPH'da postural instabilite oluş umuna ortostatik hipotansiyon, yaş a bağ lı duyuş al, görsel ve proprioseptif duyu ile ilişk ili değ iş imler gibi farklı faktörler de etki edebilir (Bloem, 1992; Wenning ve ark., 1999; Williams, 2006).

Motor donmalar İPH'taki en önemli özürllülük sebeplerinden biridir. Donma, yürüyüş sırasında sıklıkla bacakları etkiler, ancak kollar, göz kapakları da nadir olarak dahil olabilir. Genellikle kısa süreli olarak hareketi başlatmada güçlük veya hareketi hiç başlatamama şeklinde görülür. Özellikle kapı aralığ ından geçme ya da dar bir koridordan geçme gibi belirli durumlarda ayakları hareket ettirmede ani ortaya çıkan bir yetersizlik olabilir. Donma daha uzun süreli hastalık ile ilişk ili bir klinik bulgudur (Bloem ve ark., 2004; Boghen, 1997; Giladi ve ark., 2001). Tremor baskın hastalık tipinde donma geliş me riski daha düş üktür. Donma, düş melerin en önemli sebeplerinden biri olup sosyal ve klinik açıdan da ciddi sıkıntılara neden olabilmektedir. Donma ve düş meler İPH'in ileri evrelerinde ortaya çı kmaktadır, eğer hastalığın erken dönemlerinde karş ımıza çık ıyorsa tanıda daha çok parkinsonizmin diğer nedenleri akla gelmelidir. Donmanın çeş itli alt tipleri mevcuttur; harekete baş larken, dönüş lerde, dar alanlarda, hedefe yönelirken ve açık alanda izlenebilir. Donma atakları hasta off durumundayken ş iddetlenir. Hastalara bazı trickler öğ retilerek donma ataklarının üstesinden gelmeleri sağ lanabilir. Bu tricklere örnek olarak; marş ile yürümek, objelerin üzerinden atlayarak yürümek ve ritim tutarak yürümek verilebilir (Arias ve Cudeiro, 2008; Dietz ve ark., 1990; Marchese ve ark., 2000).

İPH'da ilerleyen dönemlerde boyun ve gövdedeki rijiditeye bağlı olarak postür bozuklukları ve deformiteler gelişebilmektedir. Baş ve vücutta öne eğilme, kollarda dirseklerde fleksiyon postürleri gelişebilir. Antefleksiyon postürü olarak adlandırılan bu durum daha da ilerlediğinde gövdede ve belde aşırı fleksiyon postürü ile karakterize distonik bir postüre dönüşebilir. Bu postür kamptokormi olarak adlandırılmaktadır. Kamptokormi yürüme ile belirginleşirken, tipik olarak sırt üstü yatma, sırtını düz bir zemine dayama ile kaybolur ve bu şekilde kifozdan ayrımı yapılabilir (Ashour ve Jankovic, 2006; Ashour ve ark., 2005; Marchese ve ark., 2000). Başka bir trunkal deformite ise özellikle otururken veya ayakta dururken gövdenin sağa ya da sola eğilmesi ile karakterize olan Pisa sendromudur. Bununla birlikte el ve ayak deformiteleri de gelişebilmektedir. Elin ulnar deviasyonu, metakarpofalangeal eklemlerin fleksiyonu ve proksimal ve distal interfalangeal eklemlerin fleksiyonu, ayak parmaklarının ekstansiyon veya fleksiyonu şeklinde deformiteler görülebilir (Ashour ve Jankovic, 2006; Villarejo ve ark., 2003). Bunların dışında İPH'da frontal lob inhibitör mekanizmalarının bozulması nedeniyle bazı ilkel refleksler yeniden ortaya çıkabilir. Glabellar refleks ve palmomental refleks bunlardan bazılarıdır (Brotsky ve ark., 2004). Bu motor bulgulara ek olarak ilerleyen dönemlerde bulber disfonksiyon bulguları tabloya eklenebilir. Buna bağlı olarak dizatri, hipofoni, disfaji ve siyalore görülebilmektedir. Bu semptomların orofasiyal-laringeal bradikinezi ve rijiditeyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Disfajiye genellikle yutma refleksini başlatamama veya laringks, özofagus hareketlerinde gecikme neden olmaktadır (Hunker ve ark., 1982; Potulska ve ark., 2003). İPH'da restriktif veya obstruktif tipte solunum bozuklukları da olabilmektedir. Bu komplikasyonlar önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Obstruktif paternin rijidite, servikal artroz veya boyunda hareket aralığında kısıtlılık ile ilişkili olabileceği, bunun yanında restriktif paternin ise göğüs duvarı rijiditesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Fernandez ve Lapane, 2002; Shill ve Stacy, 1998).

2.6.2. Non-motor bulgular

İPH motor semptomlarla giden bir hareket bozukluğu olarak tanımlansa da limbik, otonomik, gastrointestinal ve genitoüriner sistemler gibi pek çok sistemi etkilemektedir. Buna bağlı olarak anksiyete, apati, depresyon, uyku bozuklukları,

kognitif bozukluklar, kabızlık, sık idrara çıkma gibi NMS'ler karşımıza çıkabilmektedir. NMS genellikle hastalık erken evresinde görülse de ileri evrede daha da belirginleşip motor semptomlara göre çok daha özürleyici olmakta ve genellikle de klinik pratikte gözden kaçmaktadırlar (Sauerbier ve ark., 2016). NMS'lerin patofizyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber dopaminerjik nöron dejenerasyonuna ek olarak noradrenerjik ve kolinerjik sistem etkilenmesinin rol oynadığı düşünülmektedir. Nörodejenerasyonun ayrıca olfaktör bulbar yolak, myoenterik plexus ve gastrointestinal sistem gibi periferik ve otonom sinir sisteminde de meydana geldiği gösterilmiştir (Chaudhuri ve ark., 2006). Hastalığın tedavisinde kullanılan antikolinerjikler, amantadin, monoamin oksidaz B (MAO B) inhibitörleri, dopamin agonistleri (DA) ve Levodopa; non-motor yan etkiler ortaya çıkmasına neden olmakta veya var olan semptomları kötüleştirebilmektedir. Özellikle dopaminerjik tedaviye bağlı ortaya çıkabilen bacak ödemi, hipotansiyon, aşırı gündüz uykululuğu, halüsinasyonlar ve antikolinerjiklere bağlı ortaya çıkabilen bellek problemleri, ağız kuruluğu, bulanık görme geliştiğinde tedavi rejimi tekrar gözden geçirilmelidir. Kognitif ve otonomik bulgular daha sık görülen NMS'lerden olup, alfa sinüklein patolojisinin ileri boyutta ve hatta SSS dışında da var olduğunun göstergesi olarak kabul edilmektedirler (Chaudhuri ve Schapira, 2009).

Olfaktör, otonomik disfonksiyon, duyuusal bulgular, uyku bozuklukları, cilt tutulumu, görsel-uzamsal ve nöropsikiyatrik disfonksiyonlar dahil olmak üzere non-motor özelliklerin çoğu, İPH tanısı konmadan yaklaşık 20 yıl önce başlamaktadır ve hastalığın prodromal fazını temsil etmektedirler (Muzerengi ve ark., 2006; Pont-Sunyer ve ark., 2015).

Off periyodu ile ilişkili ağrı, apati ve depresif duygudurum gibi NMS'ler ise dopaminerjik ajanlar ile tedavi edilebilirler. Ayrıca DA olan apomorfin de off periyodunda görülen NMS'lerin tedavisinde kullanılabilir (Quinn, 1998). Ancak bunların dışında NMS'lerin çoğunun güncel dopaminerjik tedavilere dirençli olduğu düşünülmektedir (Hely ve ark., 2005). İPH'da görülebilen NMS'ler Tablo 2.4.'te özetlenmiştir.

Tablo 2.4. İPH’da görülebilen non-motor semptomlar

Nöropsikiyatrik semptomlar Depresyon, apati, anksiyete, panik atakları Anhedoni, dikkat eksikliği Halüsinasyon, illüzyon, sanrı Demans, konfüzyon veya deliryum Obsesif bulgular, dürtüsellik Tekrarlayıcı davranış (punding)
Uyku bozuklukları Huzursuz bacak/Periyodik ekstremite hareketleri RUDB Aşırı gündüz uykululuğu Non-Rem uykusu hareket bozuklukları Canlı rüyalar, insomni
Otonom semptomlar Mesane bozuklukları: Acil idrar yapma isteği, noktüri, sık idrara gitme Aşırı terleme Ortostatik hipotansiyon Hiperseksüalite, erektil disfonksiyon, libido azalması Kuru göz (kseroftalmi) veya yaşlı göz (lakrimasyon) Kuru ağız (kserostomi) Tükürük birikmesi (siyalore)
Gastrointestinal semptomlar (aynı zamanda otonom ile örtüşen) Mide boşalmasında gecikme, yavaşlama Disfaji, reflü Bulantı/kusma Kabızlık/volvulus/megakolon/yetersiz bağırsak boşalması/fekal inkontinans
Duyusal semptomlar Ağrı, parestezi Hiposmi-anosmi
Diğer semptomlar Yorgunluk, halsizlik Diplopi Görme problemleri Kilo kaybı

İPH’da sık görülen NMS’lerden biri de otonom bulgulardır. Hastalığın herhangi bir evresinde karşımıza çıkabilirler, ancak erken evrelerde otonom disfonksiyon bulgularının ön planda olması parkinsonizm ile giden diğer hastalıklardan özellikle Multi Sistem Atrofiyi akla getirmelidir (Braak ve ark., 2003; Çakmur, 2011). Ortostatik hipotansiyon, kabızlık, erektil disfonksiyon, termoregülasyon bozuklukları, üriner bozukluklar görülebilecek otonom bulgulara örnektir (Bronner ve ark., 2004; Verbaan ve ark., 2007).

Uyku bozukluklarından RUDB, aşırı gündüz uykululuğu, huzursuz bacak sendromu (HBS) ve uykuda periyodik bacak hareketleri en sık görülenlerdir. Bunun dışında uykuya dalmakta zorlanma ve gece sık sık uyanma gibi uyku bozuklukları da özellikle orta-ileri evre İPH’da gözlenir. RUDB, İPH’da sık görülen bir parasomnidir. Rem uykusu döneminde kas atonisi görülmez ve buna bağlı olarak hasta gördüğü sıklıkla kabus içerikli canlı rüyaların içeriği ile uyumlu bir şekilde yumruk veya tekme atma gibi hareketler sergiler. Bu esnada kişi konuşur, bağırır, kendisine ya da yatak partnerine zarar verebilir (Askenasy, 2003). HBS, İPH’de sık görülür ve hastaların bir kısmında motor tutulumundan önce gelişir. İdiyopatik HBS ile İPH arasında ortak bir patogeneze olabileceği ve idiyopatik HBS’nin gelecekte İPH gelişiminde belirleyici olabileceği düşünülmektedir (Möller ve ark., 2010).

Nöropsikiyatrik semptomlar da İPH’a sık olarak eşlik etmektedir ve hastalığın erken döneminde de görülebilir. Başlıcaları duygudurum bozuklukları, depresyon, anksiyete bozukluğu, apati ve sosyal fobidir (Shiba ve ark., 2000). Nöropsikiyatrik belirtilerden canlı rüyalar, halüsinasyonlar, sanrılar, deliryum, hiperseksüalite, dürtü kontrol bozukluğu hem İPH’a bağlı olarak hem de verilen dopaminerjik tedavi ile ilişkili olarak ortaya çıkabilmektedir (Reijnders ve ark., 2009). Kognitif etkilenme ise hastalığın erken evreden ileri evreye kadar her döneminde görülebilir ancak demans ileri evrenin bulgularından biridir. İPH demansı sinsi başlangıçlı ve yavaş ilerleyicidir. Sıklıkla yürütücü işlevlerde bozukluk ve eşlik eden vizyospasyal fonksiyon, dikkatte belirgin etkilenme ile giden hafif bir bellek bozukluğu şeklinde başlar ancak hastalığın seyri boyunca %40-70 oranında ağır bir demans tabloya eklenir. Hastalık başlangıç yaşının geç olması, hastalık süresi, dopamine replasman tedavisine bağlı gelişen görsel varsanıların olması, lisan ve bellek kusurlarının mevcudiyeti, tremorun geri planda olup hipokinezi, rijidite, postural denge bozukluğunun daha ön planda olması İPH

demansı gelişimi için en önemli risk faktörleridir (Reijnders ve ark., 2009). Parkinsonizm bulguları ile demansiyel semptomlar hastalığın ilk bir yılı içerisinde ortaya çıkarsa tanıda Lewy Cisimcikli Demans akla gelmelidir (Çakmur, 2011).

Hastalığın en erken klinik belirtilerinden biri de özellikle etkilenen ekstremitelerde ortaya çıkan spontan ağrı veya omuz ağrısıdır. Ağrılar sıklıkla rijidite ve akinezi ile ilişkilidir. Bunun dışında kas iskelet ağrısı, radiküler ağrı, nöropatik ağrı, distoniyle ilişkili ağrı ve santral ağrı da görülebilmektedir. Distoniye sekonder gelişen anormal postür ve bu postürel deformitelere bağlı ağrılar da görülebilir. Santral ağrıların ise talamus ve bazal gangliyonlardaki duyusal yolların etkilenmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Kızıltan, 2011).

2.7. İdiyopatik Parkinson Hastalığı Tanı Kriterleri

İPH tanısı öykü ve fizik muayene bulgularına dayanarak klinik olarak konulmaktadır. İPH'nın kesin tanısı için günümüzde 1992 yılında oluşturulan "Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri" kullanılmaktadır. Buna göre tanı için bradikineziye ek olarak rijidite, istirahat tremoru veya postüral dengesizlikten en az birinin bulunması, hastalığın asimetrik başlaması ve Levodopa yanıtının olması gereklidir (Tablo 2.5.).

Tablo 2.5. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri	Dışlama Kriterleri	Destekleyici Kriterler
Bradikineziye eşlik eden aşağıdaki bulgulardan en az biri	•Parkinsonyen bulguların basamaklı olarak ilerlemesi ve tekrarlayıcı stroke anamnezi	(Kesin İPH tanısı için en az 3 tanesinin olması gereklidir)
• Rijidite	•Tekrarlan kafa travması	•Unilateral başlangıç
• İstirahat tremoru	•Anamnezi	•İstirahat tremoru varlığı
• Postural refleks bozukluğu (vizüel, vestibüler, serebellar veya proprioseptif disfonksiyon bağlı olmayan)	•Ansefalit anamnezi	•İlerleyici seyir
	•Okülojirik krizler	•Başlayan tarafta belirgin olarak asimetrinin devam etmesi
	•Semptomların başlangıcında nöroleptik tedavi kullanımı	•Levodopaya çok iyi yanıt (%70-100)
	•Hastalığın birkaç akrabada birden bulunuyor olması	•Levodopaya ilişkili diskinezi
	•İlerleme olmaması	•Levodopa yanıtının 5 yıl veya daha uzun sürmesi
	•3 yıldan sonra bulguların hala unilateral olarak kalması	•Klinik seyrin 10 yıl veya daha uzun sürmesi

Tablo 2.5. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri (devam)

•Supranükleer bakış felci •Serebellar bulgular •Otonomik tutulumun erken evrede başlaması •Hafıza, lisan ve beceri bozukluklarıyla erken evrede ağır demans izlenmesi •Babinski pozitifliği •Bilgisayarlı Tomografide beyin tümörü veya komünikan hidrocefali olması •Yüksek dozda Levodopaya yanıt alınamaması (eğer malabsorpsiyon dışlandıysa) •MPTP’ ye maruz kalma

2015 yılında Hareket Bozuklukları Cemiyeti (Movement Disorders Society – MDS) tarafından Parkinson hastalığı için yeni tanı kriterleri önerilmiştir. Bu kriterlere göre motor bulgular temel bulgular olarak kalırken non-motor bulgular da hastalığın tanı kriterlerine dahil edilmiştir. Ayrıca Parkinson hastalığı derneği beyin bankası kriterlerinde yer alan postural instabilite de ana bulgular arasından çıkartılmıştır (Tablo 2.6.) (Postuma ve ark., 2015; Tarakad ve Jankovic, 2017).

Tablo 2.6. Hareket Bozuklukları Cemiyeti Parkinson Hastalığı Klinik Tanı Kriterleri

Parkinsonizm – bradikineziye eşlik eden rijidite ve/veya istirahat tremoru saptandığında;
<u>Klinik Kesin Parkinson Hastalığı tanısı için:</u>
1- Kesin dışlama kriterlerinin bulunmaması
2- En az iki destekleyici kriterin eşlik etmesi
3- Kırmızı bayrak bulgularının bulunmaması olmaması
<u>Klinik Olası Parkinson Hastalığı tanısı için:</u>
1- Kesin dışlama kriterlerinin bulunmaması
2- Destekleyici bulgularla dengelenebilen kırmızı bayrak bulgularının bulunması

Tablo 2.6. Hareket Bozuklukları Cemiyeti Parkinson Hastalığı Klinik Tanı Kriterleri (devam)

-Eğer bir kırmızı bayrak varsa, mutlaka en az bir adet destekleyici bulgu olması gerekmektedir. -Eğer iki kırmızı bayrak varsa, en az iki adet destekleyici bulgu olması gerekmektedir. -İkiden fazla kırmızı bayrak mevcut ise klinik olası Parkinson Hastalığı tanısı konulamaz.
Destekleyici Kriterler 1. Dopaminerjik tedaviye belirgin yanıt olması Tedavinin ilk döneminde hastanın fonksiyonel olarak normal ya da normale yakın denebilecek düzeye dönmesi. Eğer başlangıç tedavisi yanıtı hakkında yeterli bilgi edinilemiyorsa dramatik cevap şu şekilde sınıflandırılabilir: a) Doz yükseltme ile belirgin düzelme ya da doz düşürme ile belirgin kötüleşme. Hafif değişiklikler değerlendirilmeye alınmamalıdır. Belirgin olarak MDS-UPDRS (MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale) II'te %30'dan fazla düzelme ya da subjektif olarak güvenilir hasta ya da hasta yakınından belirgin değişiklik izlendiğine dair dökümanite bilgi olması şeklinde belirtilmeli. b) Tahmin edilebilir doz sonu kötüleşmeleri gibi net ya da belirgin on/off dönem dalgalanmaları olması. 2. Levodopaya bağlı diskinezi görülmesi 3. Nörolojik muayenede ekstremitelerde istirahat tremoru olması (geçmişte ya da o sıradaki muayenede) 4. Hiposmi-anosmi ya da MIBG sintigrafide kardiyak sempatik tutulumun saptanması
Kesin Dışlama Kriterleri: Herhangi birinin varlığı Parkinson hastalığı tanısını dışlamaktadır: 1. Serebellar yürüyüş, ekstremitate ataksisi veya serebellar okülomotor bozukluklar (devamlı bakışla tetiklenen nistagmus, hipermetrik sakkadlar, makro kare dalga jerkleri gibi) gibi belirgin serebellar bulguların muayenede saptanması 2. Aşağı bakışta vertikal supranükleer bakış felci veya seçici olarak aşağı bakışta vertikal sakkadlarda yavaşlama görülmesi 3. Hastalığın ilk 5 yılı içerisinde konsensus tanı kriterlerini (Rascovsky K, 2011) dolduran olası davranışsal varyant frontotemporal demans ya da primer progresif afazi tanısının olması 4. Alt ekstremiteye sınırlı parkinsonyen bulguların üç seneden uzun devam etmesi 5. İlaçla ilişkili parkinsonizmle uyumlu zaman süreci içerisinde dopamin reseptör blokörü ya da dopamin tüketen ilaç kullanılmış olunması 6. Ilımlı hastalığa rağmen yüksek doz Levodopaya belirgin bir yanıt alınamaması 7. Belirgin kortikal duyu defisiti (grafestezi, primer duyu modaliteleri sağlam olmasına karşın astereognozi olması), ekstremitelerde belirgin ideomotor apraksi veya progresif afazi olması

Tablo 2.6. Hareket Bozuklukları Cemiyeti Parkinson Hastalığı Klinik Tanı Kriterleri (devam)

8. Presinaptik dopaminerjik sisteme ait fonksiyonel nörogörüntülemelerde patoloji olmaması 9. Hastanın bulguları ile uyumlu, parkinsonizm yapan belgelenmiş, başka alternatif tanı olması veya uzman hekim tarafından yapılan muayenede İPH'den daha başka bir hastalık olduğunu düşündüren bulgu/bulgular olması
Kırmızı Bayraklar 1. Başlangıçtan sonraki ilk beş sene içerisinde tekerlekli sandalyeye gereksinim duyacak bir yürüme bozukluğunun gelişmesi 2. Tedavi altında ilerleme görülmemesinin haricinde hastalığa ait motor bulgularının beş sene ya da daha uzun süre boyunca herhangi bir ilerleme göstermemesi 3. Erken bulber bozukluk: Hastalığın ilk beş senesi içerisinde ileri disfoni ya da dizartri (zamanın çoğunda konuşmanın anlaşılabilmesi) veya ileri disfaji (yumuşak gıda gereksinimi, nazogastrik tüp ya da gastrostomiden beslenme) gelişmesi 4. İspiratuar solunum bozukluğu: Diurnal ya da nokturnal inspiratuar stridor ya da sık inspiratuar iç çekmelerin görülmesi 5. Hastalığın ilk 5 senesinde ileri otonom sinir sistemi etkilenimine ait bulgular bulunması. a) Ortostatik hipotansiyon–dehidratasyon, medikasyon veya otonomik bozukluğa sebep olacak başka bir tanı olmamasına rağmen üç dakika ayakta durma ile beraber sistolik kan basıncında 30 mmHg ve diastolik kan basıncında 15 mmHg ortostatik düşme olması veya b) Hastalığın ilk beş senesinde ileri üriner retansiyon ya da üriner inkontinans olması (kadınlardaki uzun süreli ya da hafif stres inkontinansı dışında). Erkeklerde izlenen üriner retansiyon prostat hastalığı ile ilişkili olmamalı, erektil disfonksiyonla ilişkili olarak görülmelidir. 6. Hastalık başlangıcının ilk üç senesinde denge problemleri sebebi ile senede en az bir tekrarlayan düşmelerin görülmesi 7. Hastalık başlangıcının ilk on senesinde orantısız anterokollis (distonik) ya da ellerde-ayaklarda kontraktürlerin gelişmesi 8. 5 senelik hastalık sürecine rağmen non-motor bulguların tabloya eklenmemesi. Bunlar uyku bozukluğu (uykuyu sürdürememe, artmış gündüz uykululuğu, RUDB), otonom bozukluk (kabızlık, gün içi üriner problemler, semptomatik ortostaz), hiposmi-anosmi veya psikiyatrik bozuklukları (depresyon, anksiyete, apati, halüsinasyonlar, ilüzyonlar) içermektedir. 10. Açıklanamayan piramidal güçsüzlük veya patolojik refleks (hafif refleks asimetrisi ve izole ekstansör plantar cevap haricinde) gibi piramidal bulguların tabloya eşlik etmesi 11.İki taraflı simetrik parkinsonizm. Hasta ya da yakınının taraf baskınlığı olmadan iki taraflı aynı anda başlangıç fark etmesi ve nörolojik muayenede taraf baskınlığının görülmemesi.

Tablo 2.6. Hareket Bozuklukları Cemiyeti Parkinson Hastalığı Klinik Tanı Kriterleri (devam)

Kriter Uygulaması:
1. Hastada MDS kriterleri tarafından tanımlanmış parkinsonizm bulguları var mıdır? Hayır ise, olası ya da klinik kesin Parkinson Hastalığı tanısı konulamaz. Evet ise:
2. Herhangi bir kesin dışlama kriteri bulunmakta mıdır? Evet ise, olası ya da klinik kesin Parkinson Hastalığı tanısı konulamaz. Hayır ise:
3. Mevcut kırmızı bayrakların sayısı: _____
4. Mevcut destekleyici kriterlerin sayısı: _____
5. En az 2 destekleyici kriter var ve hiç kırmızı bayrak yok mu? Evet ise, hasta klinik kesin Parkinson Hastalığı ölçütünü karşılar. Hayır ise:
6. İki kırmızı bayraktan daha fazla var mı? Evet ise, olası Parkinson Hastalığı tanısı konulamaz. Hayır ise:
7. Kırmızı bayrakların sayısı destekleyici kriterlerin sayısına eşit ya da daha az mı? Evet ise, hasta olası Parkinson Hastalığı ölçütünü karşılar.

2.8. İdiyopatik Parkinson Hastalığı Tedavisi

İPH'in tedavisi semptomatik olup büyük çoğunlukta dopaminerjik yola odaklanmaktadır. Halihazırda tedavide nöroprotektif özelliğe sahip bir molekül yoktur. Tedavideki temel amaç hastanın mümkün olan en uzun süre bağımsız bir şekilde hayatına devam edebilmesini sağlamaktır (Fox ve ark., 2018). Farmakolojik tedaviler, cihaz destekli tedaviler, cerrahi tedavi ve fizik tedavi günümüzdeki tedavi seçeneklerindendir.

2.8.1. Farmakolojik tedavi seçenekleri

En yaygın farmakolojik tedavi substantia nigradaki dopamin eksikliğini yerine koyma tedavisidir. Bu amaçla kullanılan ilaçlar dopamin seviyesini artırarak ve/veya dopamini taklit ederek İPH semptomlarını hafifletmektedirler. Oral medikal tedaviler Levodopa, DA, MAO B inhibitörleri, amantadine ve antikolinergik ajanlardan oluşmaktadır.

İPH'in altın standart tedavi seçeneği Levodopadır. Dopamin molekülü BBB'ni geçemediğinden tedavide dopaminin metabolik öncüsü olan Levodopa preparatı kullanılmaktadır. Levodopa, dopaminerjik nöronlarda dopa-dekarboksilaz ile dopamin dönüşmektedir. SSS'ne ulaşmadan periferde metabolize olmasını engellemek için dopa dekarboksilazın periferik inhibitörleri olan karbidopa veya benserazid ile kombinasyon halinde kullanılır. Periferik dopa dekarboksilaz inhibitörleri BBB'ni geçemezler, böylece Levodopanin SSS'ne daha yüksek oranda geçmesi sağlanmış olur. Levodopa nötral bir aminoasittir ve hem bağırsaktan emilimi esnasında hem de BBB'ni geçişi esnasında diğer aminoasitlerle yarışır. Bu nedenle proteinli gıdalarla birlikte alınmaması gerekmektedir ve en iyi etkinliğini aç karnına alındığında sağlar. Levodopanin maksimum dozu 2000 mg/gün'dür (Çakmur, 2010). Levodopa İPH semptomlarında belirgin bir düzelme sağlamaktadır. Aynı zamanda Levodopa yanıtı İPH tanısında yardımcı bir test olarak da kullanılmaktadır (Balestrino ve Schapira, 2020). Levodopanin yüksek dozlarda ve uzun süre kullanımlarında motor dalgalanmalar, doza bağlı veya doz bağımsız olarak gelişen on-off periyodları ve diskineziler görülebilmektedir. Günümüzde bu yan etkileri geciktirmek için erken dönemde Levodopa preparatları yerine diğer preparatlarla tedaviye başlanma eğilimi vardır (Fahn ve ark., 2004). Levodopa tedaviye eklendiği ilk 3-5 yıllık süreçte motor semptomlar üzerinde belirgin iyileşme sağlar. Bu dönem, "balayı dönemi" olarak adlandırılır (Abeliovich ve ark., 2000). Levodopanin en sık görülen yan etkileri bulantı ve kusmadır, ancak ilaç dozu yavaş titre edildiğinde sıklıkla iyi tolere edilmektedir. Hipomani, depresyon, halüsinasyon, deliryum gibi erken nöropsikiyatrik problemler de Levodopaya bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir.

Dopaminerjik etkinliği artırmaya yönelik olarak kullanılan diğer bir ilaç grubu DA'dır. Bu grup non-ergo agonistler ve ergo türevi agonistler olarak ikiye ayrılmaktadır. Ergo türevi agonistler olan pergolide, kabergolin ve bromokriptin uzun süreli kullanıma bağlı yan etki olarak retroperitoneal ve pulmoner fibrozise neden oldukları için artık kullanılmamaktadırlar. Non-ergo türevi agonistler olan pramipeksol, piribedil ve ropinirol ise özellikle genç başlangıçlı İPH hastlarında monoterapide ilk tercih tedavi seçeneğini oluşturmaktadırlar. Bu ilaçlar dopamin reseptörlerine bağlanarak dopaminin etkisini taklit ederler. Dopamin reseptörlerinden özellikle D2 reseptörüne olan agonistik etki semptomatik anti-parkinsonyen etkiden sorumlu tutulmaktadır.

Tüm DA'lar D2 reseptörlerini uyarırlar, ancak bir kısmı değişen oranlarda D3 reseptörlerine de bağlanmaktadır. D3'e en yüksek afinitesi olan DA pramipeksoldur. D3 reseptörü mezolimbik yolak üzerinde bulunduğundan aktivasyonu ile apati ve depresyon üzerine olumlu etkiler görülmektedir (Çakmur, 2010). DA'ların en belirgin tremor olmak üzere tüm motor semptomlar üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır. Hastalığın erken döneminde tek başına kullanıldıklarında Levodopa tedavisini 3-5 yıl kadar geciktirirler. Bulantı, gündüz uyku hali ve bacak ödemi gibi yan etkiler DA'nde Levodopaya kıyasla daha sık görülebilmektedirler. Bunun dışında patolojik derecede kumar oynama, aşırı yemek yeme, hiperseksüalite gibi patolojik dürtü kontrol bozuklukları ve halüsinasyonlar da DA'nde daha sık görülür ve tedaviye başlarken hasta ve hasta yakınları bu konuda bilgilendirilmelidir. Bir başka DA olan Apomorfine ise sadece subkutan uygulanabilmesi ve yarı ömrünün kısa olması nedeniyle motor dalgalanmaların olduğu ileri evre İPH'da kullanılmaktadır (Aarsland ve ark., 1999).

Dopamin replasman tedavisi kullanan hastalarda akılda bulundurulması gereken durumlardan biri dopamin disregülasyon sendromudur. Dopamin disregülasyon sendromu, İPH hastalarının doktordan daha yüksek dozlarda dopamin replasman tedavisi talep etmesi veya ilaç dozlarını doktor onayı olmadan yükseltmeleri ile karakterize bir tablodur. Bunun en önemli nedenlerinden biri hastaların dopamin replasman tedavilerinin saati ile off periyodu dönemlerinin birbiri ile uyumsuz olmasıdır. Sık ve fazla dopamin replasman tedavisi alımına bağlı olarak hastalarda diskineziler ve hiperseksüalite, patolojik kumar, kompulsif bulgular gibi patolojik davranışlar ortaya çıkabilir. Dopamin disregülasyon sendromu fark edildiğinde DA tedavisini kesmek ve Levodopa tedavisinin dozunu azaltmak gereklidir (O'sullivan ve ark., 2009).

Tedavide kullanılan bir diğer ilaç grubu olan MAO B inhibitörleri, Monoamin oksidaz B enzimini inhibe ederek dopamin yıkımını bloke edip beyinde endojen dopaminin etkinliğinin artmasını sağlarlar. Günde tek doz olarak kullanılırlar ve doz titrasyonu gerekmemektedir. Erken evre ve bulguları hafif olan hastalarda monoterapi ile ilk tercih ilaçlardır. Bunun temel nedenlerinden biri de yapılan bazı çalışmalarda MAO B inhibitörlerinin İPH'nın seyrinde hastalık modifiye edici etkileri olduğunun gösterilmiş olmasıdır (Olanow ve ark., 2009; Parkinson Çalışma Grubu, 2002). MAO

B inhibitörleri olan Selejilin ve Rasajilinden günümüzde tedavide en sık olarak Rasajilin kullanılmaktadır. Rasajilin, Selejilinden farklı olarak amfetamin ve metaftemanine metabolize olmaz ve semptomimetik etki ortaya çıkarmaz. Bu nedenle yan etkisi daha azdır ve daha iyi tolere edilmektedir (Nayak ve Henchcliffe, 2008). Non-selektif M.A.O. enzim inhibisyonu tiramin içeren besinler alındığında hipertansif krize ve serotonin sendromuna neden olabilmektedir. Selektif MAO B inhibisyonu ile bu yan etki azalmıştır. Ayrıca MAO B inhibitörlerinin serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile birlikte kullanımı konusunda da dikkatli olunmalıdır. Özellikle Selejilin ve SSRI birlikte kullanımında serotonin sendromu riski artar (Çakmur, 2010).

Amantadin, diğer dopamin replasman tedavileri ile kıyaslandığında daha zayıf etkilidir ve etki mekanizması da tam olarak anlaşılmamıştır. Dopamin salınımını artırarak ve sinaptik aralıktan dopamin geri salınımını engelleyerek indirekt bir etkiyle semptomlar üzerine etkisinin olduğu düşünülmektedir. Amantadin özellikle ileri evre İPH'da Levodopa ile oluşan diskinezilerin tedavisinde etkili olmaktadır (Rajput ve ark., 1997). Erken evrede ve hafif olgularda kısa süre monoterapi olarak da kullanılabilse de sıklıkla Levodopa ve DA tedavilerine ek olarak kullanılmaktadır. Yan etki olarak livedo retikularis, ayak bileği ödemi ve görsel halüsinasyonlara sebep olabilmektedir. Stimülan etkisi nedeni ile uykusuzluk yapabileceği için akşam saatlerinde alınması önerilmemektedir (Çakmur, 2010).

Antikolinerjik ajanlar olan biperiden, bornaprin, triheksifenidil özellikle genç başlangıçlı ve tremor baskın İPH hastalarında tedavide tercih edilmektedirler. Özellikle DA ve Levodopa ile baskılanamayan tremor durumunda tedaviye ek olarak antikolinerjik ajanlar tercih edilebilir. Dopamin azalması ile ortaya çıkan striatal dopamin ve asetil kolin düzeyleri arasında oluşan dengesizliği ortadan kaldırarak etkili oldukları düşünülmektedir. Santral yan etkileri olan unutkanlık, bilişsel fonksiyonlarda yavaşlama, psikotik bozukluklar nedeni özellikle yaşlı hastalarda çok tercih edilmemektedir. Periferik yan etki olarak ise ağız kuruluğu, kabızlık ve akomodasyon kusuruna bağlı bulanık görmeye sebep olabilirler (Çakmur, 2010).

2.8.2. Cihaz destekli tedaviler

DBS ve diğer cerrahi yöntemler, Apomorfin infüzyonu, Levodopa-karbidopa intestinal jel infüzyonu İPH'nin cihaz destekli tedavi seçenekleridir. Bu tedavi seçenekleri genel olarak ileri evre İPH tedavisinde kullanılır. İPH tanılı hastada şiddetli ve sık motor ve non-motor dalgalanmaların olması, yürüme ve denge sorunları, kognitif etkilenmeler olması ve bu semptomların uygun dopaminerjik medikal tedaviye yanıt vermemesi durumu ileri evre İPH olarak kabul edilmektedir (Ossig ve Reichmann, 2015) . İleri evre İPH'da tercih edilen bu cihaz destekli tedavilerde temel endikasyon uygun farmakolojik tedaviye rağmen devam etmekte olan doz sonu kötüleşmesi ve/veya tepe dozu diskinezisilerinin olmasıdır. Bu tedaviler arasında seçim hastanın demografik, nöropsikiyatrik durumu ve komorbid hastalıklarına göre yapılır.

Uygulaması en kolay olan yöntem apomorfin infüzyonudur. Apomorfin D1 ve D2 reseptörleri üzerine affinitesi olan bir DA'dir. Yarı ömrü 45 dakikadır ve etkisi hızlı başlar. Hastalığın erken dönemlerinde apomorfin, off dönemlerinde kurtarma tedavisi olarak subkutan enjeksiyon şeklinde kullanılmaktadır. İleri evrede ise ortaya çıkan doz sonu kötüleşmesi ve/veya tepe dozu diskinezi gibi motor dalgalanmalarda sürekli apomorfin infüzyonu olarak kullanılabilir (Carbone ve ark., 2019; Ostergaard ve ark., 1995). Ancak subkutan nodüller gibi yan etkileri olması nedeniyle uzun süreli tedavi yöntemi olarak sık kullanılmamaktadır. DA'leri içerisinde nöropsikiyatrik yan etki profili en düşük olan ilaçtır, ancak yine de halüsinasyon ve psikoza açısından dikkatli olunmalı ve özellikle 70 yaş üzerinde dikkatli uygulanmalıdır. Ağır demans hastalarında ise apomorfin önerilmemektedir (Carbone ve ark., 2019).

Diğer bir ileri evre cihaz destekli tedavi seçeneği olan Levodopa-karbidopa intestinal jel tedavisinde öncelikle hastaya perkütan endoskopik gastrotomi (PEG) açıldıktan sonra jejenuma özel bir katater yerleştirilir ve gastrik bypass sağlanmış olur. Böylece İPH'da görülen gastrik motilite kaybına bağlı ortaya çıkan Levodopa yanıtının azalmasının önüne geçilmiş olur. Kana sürekli ve kontrollü Levodopa infüzyonu sağlanarak beyindeki dopamin salgısı taklit edilmiş olur (Devos ve Fransız DUODOPA Çalışma Grubu, 2009). Cihaz ve gastrotomi ile ilişkili minor komplikasyonlar dışında yan etki sık değildir. Levodopa preparatlarına iyi yanıt veren

ileri evre İPH hastalarında ve ileri yaşta da uygulanabilmektedir. Kanama, pıhtılaşma bozuklukları gibi cerrahiye engel durumlarda ve ağır demansta kontrendike iken orta ve hafif demanslı hastalarda kullanılabilmesi ve yaş sınırı olmaması ile diğer cihaz destekli tedavilerden ayrılmaktadır.

DBS bu üç tedavi yöntemi arasında etkinliği ve güvenilirliği pek çok çalışma ile kanıtlanmış bir cerrahi tedavi seçeneğidir. DBS'te beynin belirli bölgelerine elektrodlar yerleştirilir ve bu elektrodlar impuls üreten bir cihaza bağlıdır. Oluşturulan yüksek frekanslı impulslar, bazal ganglionlardaki nöronların ateşleme hızını, modelini ve talamokortikal yollardaki nöronal aktiviteyi düzenleyerek etki ederler (Okun, 2012). Elektrodlar yerleştirildikten sonra voltaj, frekans ve amplitüd değiştirilerek hastanın semptomlarının iyileştirilmesi ve yan etkilerin azaltılması sağlanır. DBS tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Hareket bozuklukları alanında uzmanlaşmış bir nörolog, deneyimli bir beyin cerrahi uzmanı ve deneyimli bir hemşireden oluşan bir ekip gerektirir. İşlem öncesinde ayrıntılı bir kranial magnetik rezonans görüntüleme ve uygun hasta seçimi tedavinin etkili olabilmesi için çok önemlidir. Optimal medikal tedaviye ragmen devam eden doz sonu kötüleşmesi ve/veya tepe dozu diskinezisi gibi motor dalgalanmaları ve dirençli tremoru olan hastalarda DBS tercih edilmektedir. DBS için kesin kontrendikasyon bulunmamakla beraber sıklıkla 65 yaşından genç, hastalık süresi en az 5 yıl olan, kranial magnetic rezonans görüntülemeye kanama, multiple enfarkt, atrofi vb. bulguları olmayan, kognitif problemleri ve psikiyatrik yakınmaları olmayan hastalar tedavi için uygun grubu oluşturmaktadır. Cerrahi prosedür ile ilişkili olarak intrakranial kanama, enfarkt, enfeksiyon, yabancı cisim reaksiyonu ve ağrı gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (Malek, 2019). Tedaviye dirençli tremoru olan hastalarda talamik ventrointermediyal çekirdeğe (VİM), parkinsonizm bulguları belirgin olanlarda STN'e, distoni ve ilaca bağlı diskinezisi olanlarda ise GPi'ye elektrot yerleştirilir (Ossig ve Reichmann, 2015). STN DBS'de antiparkinsonyen ilaçlarda azalma GPi DBS uygulananlara göre daha belirginken GPi DBS'de yan etki profili daha az olarak izlenmektedir (Varanese ve ark., 2010).

2.9. Zonulin

Zonulin, 47 kDa ağırlığında bir sinyal proteindir. İntestinal epitelde, f tal ve erişkin beyin dokusunda ve kalp dokularında eksprese edilir (Wang ve ark., 2000). Yapılan çalışmalarda bir prehaptoglobulin 2 proteini olduğu gösterilmiştir. Zonulinin özellikle bağırsak geçirgenliği üzerinde önemli görevleri vardır. Sıkı bağlantıların yapısında yer alarak proksimal bağırsağın bakteriyel kolonizasyona karşı korunmasını ve özellikle makromoleküllerin bağırsak lümeninden geçişinin engellenmesini sağlar. İnce bağırsak epiteli üzerinde mikroorganizmaların mevcudiyeti Zonulin salınımını uyarır, Zonulinin etkisi ile sıkı bağlantılar açılır, su lümene salgılanarak bağırsak lümenini bakterilerden temizlenir. Zonulin, jejunum ve distal ileum epitel yüzeyindeki epidermal büyüme faktör reseptörlerine bağlanarak hücre içinde protein kinaz C'yi active eder. Protein kinaz C ise hedef proteinleri fosforile eder ve aktin liflerini birbirine bağlayarak sıkı bileşkelerin fonksiyonu üzerine etkili olur. Zonulinin reseptörlere bağlanması ile hücre içerisinde bir dizi olay kaskatı aktiflenir. Zonula Occludens 1 proteinin (ZO-1) yer değiştirmesi ile de hücrelerin arası hızlı ve reversibil olarak açılır (Fasano, 2001a; Fasano, 2012b). Zonulinin salınımını uyarıcı esas iki faktör bulunmaktadır: glüten ve mikroorganizmalar. Mikroorganizmanın cinsi veya vir lansından bağımsız olarak ince bağırsak mukozası ile teması sonucu Zonulin salınımı artar. Zonulin salınımı da bağırsak geçirgenliğinin artışı ile sonuçlanır (Fasano, 2012b). Gluten ise buğdayın depo proteinlerinin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Gluten proteinleri suda     nmez niteliktedirler. Monomerik gliadinler ve polimerik gluteninler olmak üzere iki fraksiyondan oluşurlar. Gliadin de mikroorganizmalar ile benzer şekilde davranarak Zonulin salınımını artırmaktadır. Fizyolojik durumlarda sıkı bileşkeler glüten gibi büyük yapılı maddelerin geçişine izin vermezken duyarlı kişilerde ince bağırsak mukozasının gliadinle karşılaşması sonucunda Zonulin salgılanması uyarılır ve ince bağırsak geçirgenliği artar. Gliadinin bu etkisini bir kemokin reseptörü olan CXCR3 üzerinden gerçekleştirdiği düşünülmektedir (Türksoy ve  zkaya, 2006). Zonulin artmış bağırsak geçirgenliği için bir biyobelirteç görevi görmektedir. Uzun zamandır yapılan pek çok çalışma artmış gastrointestinal sistem ile nörolojik hastalıklar arasında ilişki olabileceğini göstermektedir (Avşar ve ark., 2021). Bağırsak epitelindeki etkilerinin yanında Zonulin BBB'nin geçirgenliğini de regüle etmektedir. Kanser, otoimmün hastalıklar

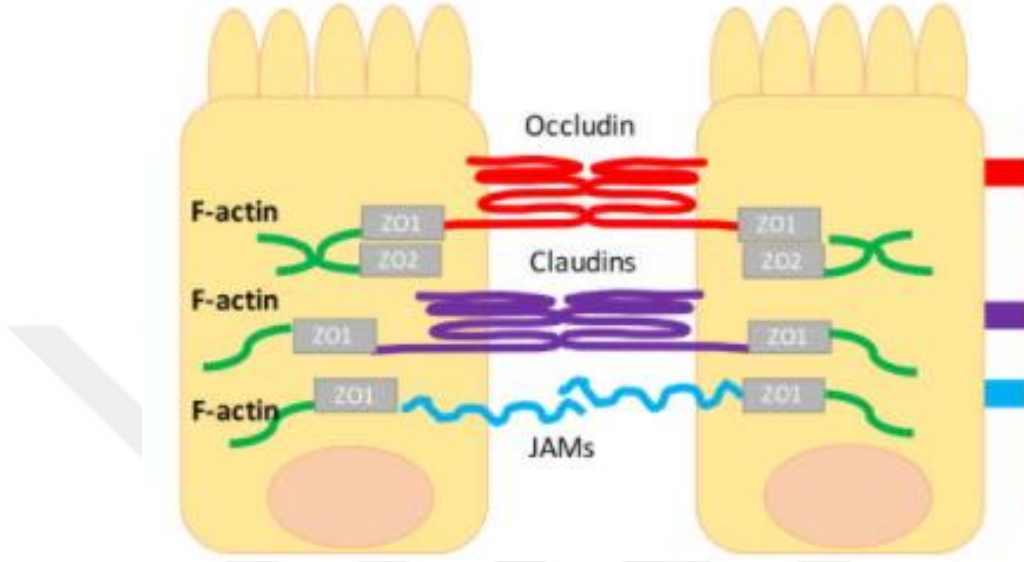
ve bazı SSS hastalıkları ile de ilişkisinin olduğu gösterilmiştir ve obezite, insulin direnci, diabetes mellitus tip 1-2, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve şizofrenide serum Zonulin seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur (Kılıç ve ark., 2020).

2.10. Claudinler

Claudinler, epitel hücrelerindeki sıkı bağlantılarda bulunan hücre-hücre adezyon molekülleridir. 22 kDa ağırlığındadırlar ve toplam 27 tane üyeye sahip dört transmembran proteininden meydana gelirler. Sıkı bağlantıların komşu hücreyle temas ettiği bağlantılarda bulunurlar. Claudinler epitelyal hücrelerin seçici geçirgenliğinde doğrudan görev alırlar ve böbrek epiteli, gastrointestinal sistem, beyin ve karaciğer gibi çok sayıda epitelyal dokuda seçici geçirgenlikte görev alırlar (Van Itallie ve Anderson, 2006; Matter ve ark., 2005).

Claudin-5 geni insanda 22. kromozom üzerinde yerleşmiştir. Claudin-5 özellikle beyin, akciğer, karaciğer, böbrek ve derideki endotel hücre tabakasına lokalizedir ve en çok akciğer ve beyinde olmak üzere pekçok dokuda yer alır (Rahner ve ark., 2001). 22q11 delesyon sendromu (22q11DS/velokardiyofasiyal sendrom) olan bireylerde, 22q11.21 kromozomal bölgesindeki mikrodelsyonlar sebebiyle, şizofreni ve diğer nöropsikiyatrik bozuklukların görülme riski artmaktadır (Kılıç ve ark., 2020). İnsanlarda, fetal gelişim sırasında, Claudin-5 başlangıçta endotel hücrelerinin sitoplazmasında diffüz olarak saptanır ve postnatal dönemde de artmaya devam eder. Beyin kapillerlerinin endotel hücrelerinde, Claudin-5 ile birlikte Claudin-1, 3 ve 12'nin mRNA'ları da tespit edilmiştir ancak Claudin-5'in mRNA seviyeleri diğerleri ile karşılaştırıldığında yaklaşık 600 kat daha yüksektir (Ohtsuki ve ark., 2008). Claudin-5 BBB'de 800 Da'dan küçük moleküllerin geçişini kontrol etmekle görevlidir. Kaybı ya da parsiyel eksikliğinde BBB geçirgenliğinin bozulduğu gösterilmiştir. Claudin-5'in post-translasyonel modifikasyonu, manipülasyonu, inhibisyonu gibi yöntemlerin BBB geçirgenliğini kontrol etmede kullanabileceğini söyleyen çalışmalar mevcuttur (Hashimoto ve ark., 2021). Disfonksiyonu ise Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarla ve depresyon, şizofreni gibi bazı psikiyatrik hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir (Kılıç ve ark., 2020). Claudin-5 geni olmayan mutant farelerde BBB ile ilişkili kusurların görüldüğü, geçirgenlikte artış olduğu ve doğumdan sonra saatler içinde öldükleri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir

(Nitta ve ark., 2003). Epitelyal hücrelerdeki Zonulin, Claudinler ve diğer sıkı bağlantı molekülleri Şekil 2.2.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2.: Epitelyal hücredeki sık bağlantı molekülleri (Rios-Arce ve ark., 2017)
(ZO1: Zona occludens 1, ZO2: zona occludens 2, JAMs: Junctional adezyon molekülleri)

Zonulin ve Claudin-5'in sıkı bağlantılarda aldıkları bu görevler ve BBB geçirgenliğindeki görevleri daha önce nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir, ancak bildiğimiz kadarıyla İPH ile ilişkilerini değerlendiren bir çalışma daha önce yapılmamıştır. Bu çalışma ile İPH tanılı hastalarla, sağlıklı kontrol grubunda Zonulin ve Claudin-5 serum düzeylerinin incelenmesi ve Zonulin ve Claudin-5 düzeyleri ile İPH'nin prodromal evre semptomları, hastalık başlangıç yaşı, hastalık tipi, hastalık evresi ve cinsiyet arasında bir ilişki olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hareket bozuklukları polikliniğine başvuran ve Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterlerine göre İPH tanısı almış olan ve en az 1 yıldır düzenli olarak uygun doz ve sürede ilaç tedavisi gören, yazılı onam verebilecek 18-89 yaş arası hastalar dahil edilmiştir. Çalışmamızın örneklem büyüklüğü literatürdeki benzer çalışmalar örnek alınarak ve G-Power programı kullanılarak hesaplanmıştır. Yapılan güç analizi ile etki büyüklüğü: 0,389, α : 0,05, güç (1- β): 0,95 olarak alınıp toplam örneklem büyüklüğü en az her grup için 30 olmak ve 30 kontrol grubu olmak üzere 4 grup için 120 olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya katılan hastalar hafif, orta ve ileri evre İPH olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. 34 hafif evre, 33 orta evre, 39 ileri evre İPH hastası ve 33 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere çalışmaya toplam 139 gönüllü dahil edilmiştir. Gönüllü hasta ve kontrol gruplarına ekte sunulan bilgilendirme formu okutulup yazılı onam alınmıştır (Ek-1). Çalışma, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.01.2021 tarihli ve 01 sayılı etik kurul kararı ile yürütülmüştür (Ek-2). Çalışmanın finansal kaynağı Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Ofisi tarafından 2021-7-25-18 proje numarası ile 2021 yılında sağlamıştır. Hasta grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1- 18-89 yaş arasında olmak

2- Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterlerine göre İPH tanısı almış olmak ve en az 1 yıldır düzenli olarak uygun doz ve sürede ilaç tedavisi görüyor olmak

3- Yazılı onam verebilecek durumda olmak

Hasta grubunun çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ise aşağıda belirtildiği gibidir:

1- 18 yaş altı olmak

2- Sekonder Parkinsonizmi tanısı almış olmak

3- Son 1 yıldır düzenli kontrole gelmemek ve düzenli ilaç kullanmamak

4- Kronik kalp hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, malignite, romatolojik hastalık ve ileri evre demans tanısı almış olmak

5- Okuma yazması olmayanlar

6- Hamilelik, loğusalık sürecinde olanlar

Çalışmaya kontrol grubu olarak da Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji genel polikliniğe baş dönmesi şikayeti ile başvuran ve herhangi bir nörolojik rahatsızlık saptanmayan 33 sağlıklı gönüllü alınmıştır.

Çalışmaya alınan tüm hastaların dosyaları incelenmiş, daha sonra hastanın yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastalık tipi (1- Tremor baskın tip, 2-Akinetik rijid tip, 3- Mikst tip) ve kullandıkları ilaçlar not edilmiştir. Hastaların ayrıntılı nörolojik muayeneleri yapılarak UPDRS ve H&Y ölçekleri değerlendirilmiştir (Ek-3). UPDRS ve H&Y skorlarına göre hastalar hafif evre, orta evre ve ileri evre olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. UPDRS skoru 20'nin altında olanlar ve H&Y evre 1 olanlar hafif evre, UPDRS skoru 20-30 arasında olanlar ve H&Y evre 1 ve 2 olanlar orta evre ve UPDRS skoru 30 ve üstü olup H&Y evre 3 ve üzeri olanlar da ileri evre olarak değerlendirilmiştir. Hastaların prodromal evre semptomları olan RUDB, kabızlık, hiposmi-anosmi varlığı sorgulanmış ve hasta dosyasına not edilmiştir. Apendektomi öyküsünün varlığı sorgulanmıştır. NMS'lerden aşırı gündüz uykuluğu, depresyon, ortostatik hipotansiyon, anksiyete, apati, unutkanlık, hayaller görme, görme sorunu, uyku sorunu, ağrı, halsizlik, baş dönmesi, sık idrara çıkma ve dopamin disregülasyon sendromu sorgulanmış ve sonuçlar hasta dosyasına kayıt edilmiştir. Daha sonra poliklinik kontrolünde rutin kan tetkikleri yapılması amacı ile hastalardan alınan venöz kandan elde edilen serumdan serum Zonulin ve Claudin-5 düzeyleri çalışılmış ve çalışma için hastalardan ayrıca kan alınmamıştır.

İlgili hasta grubundan alınan kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrılarak çalışma gününe kadar -80°C de saklanmıştır. Çalışma gününde tüm örnekler aynı anda çözülerek çalışmaya alınmıştır. Zonulin düzeyleri Bioassay Technology Laboratory (Zhejiang, China) kitleri kullanılarak ELİSA yöntemi ile ölçülmüştür. Kite ait ölçüm içi varyasyon katsayısı (CV) <%8, ölçümler arası varyasyon katsayısı <%10 idi. Üretici firma protokollerine uyularak manuel ELİSA yöntemi ile çalışılan örneklerin Zonulin düzeyleri Biotek ELX800(USA) ELİSA okuyucusu kullanılarak okutulmuş ve hesaplanmıştır. Claudin-5 düzeyleri

Bioassay Technology Laboratory (Zhejiang, China) kitleri kullanılarak ELİSA yöntemi ile ölçülmüştür. Kite ait ölçüm içi varyasyon katsayısı (CV) $<8\%$, ölçümler arası varyasyon katsayısı $<10\%$ idi. Üretici firma protokollerine uyularak manuel ELİSA yöntemi ile çalışılan örneklerin Claudin-5 düzeyleri Biotek ELX800(USA) ELİSA okuyucusu kullanılarak okutulmuş ve hesaplanmıştır.

3.1. İstatistik

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, Kruskal-wallis, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılanların yaşları 32-89 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $64,0 \pm 10,3$ 'tü. Çalışmaya katılanların %51,8'i (72) erkek cinsiyet, %48,2'si (67) kadın cinsiyetti. Hasta grubunun eğitim durumlarına bakıldığında %66,0'ı (70) ilkokul mezunu, %11,3'ü (12) lise mezunu, %10,4'ü (11) ortaokul mezunu, %7,5'i (8) okur yazar değil, %2,8'i (3) okur yazar ve %1,9'u (2) üniversite mezunu olarak saptandı. Çalışmaya katılan tüm katılımcıların Zonulin düzeyleri 3,80-53,62 aralığında değişmekte olup ortalama $14,82 \pm 9,64$, Claudin-5 düzeyleri ise 2,94-29,62 aralığında olup ortalama $7,92 \pm 5,16$ olarak saptandı (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Gönüllülerin demografik verileri ve Zonulin ve Claudin-5 düzeyleri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
Yaş		32,0 - 89,0	66,0	$64,0 \pm 10,3$	
Cinsiyet	Erkek			72	51,8%
	Kadın			67	48,2%
Eğitim Durumu	Okur Yazar Değil			8	7,5%
	Okur Yazar			3	2,8%
	İlkokul			70	66,0%
	Ortaokul			11	10,4%
	Lise			12	11,3%
	Üniversite			2	1,9%
Zonulin Düzeyi		3,80 - 53,62	11,90	$14,82 \pm 9,64$	
Claudin-5 Düzeyi		2,94 - 29,62	6,48	$7,92 \pm 5,16$	

Hasta grubunun hastalık başlama yaşlarına bakıldığında hastalığı 50 yaş altında başlayanlar %23,6 (25), hastalığı 50-70 yaş arasında başlayanlar %62,3 (66) ve 70 yaş ve üzerinde başlayanlar %14,2 (15) olarak görüldü. Hasta grubunun hastalık başlangıç yaşları 37-83 arasında değişmekte olup ortalaması $58,2 \pm 10,1$ 'di. Hastalık süresine bakıldığında en kısa 1 yıl, en uzun 26 yıldır ve ortalama $6,65 \pm 5,33$ olarak saptandı. Hastalık süresi 1 ile 5 yıl arasında olanlar %43,4 (46), 5-10 yıl arasında olanlar %30,2 (32) ve 10 yıldan uzun olanlar %26,4 (28) oranındaydı. Hasta grubunda yapılan

UPDRS ve H&Y değerlendirmelerinde UPDRS değerleri 5-76 arasında değişmekte olup ortalama UPDRS skoru $26,41 \pm 16,01$ 'di. H&Y değerleri ise 1-5 arasında değişmekte olup ortalama H&Y $2,01 \pm 0,99$ olarak saptandı. UPDRS ve H&Y skorlarına göre hastalık evresine bakıldığında hastaların %32,1'i (34) hafif evre, %31,1'i (33) orta evre ve %36,8'i (39) ileri evre olarak değerlendirildi. Hastalık tipi açısından bakıldığında hasta grubunun %50,9'u (54) akinetik rijid tip, %39,6'sı (42) tremor baskın tip ve %9,4'ü (10) mixt tipti. Hastaların günlük total Levodopa dozlarına bakıldığında değerler 138 mg/gün ile 1600 mg/gün arasında değişmekteydi ve ortalama günlük total Levodopa dozu $705,4 \pm 376,6$ ' idi.

Hasta grubunun %13,2'si (14) daha önce apendektomi ameliyatı geçirmişti. Prodromal evre semptomları açısından bakıldığında hastaların %64,2'sinde (68) RUDB, %63,2'sinde (67) kabızlık, %32,1'inde (34) anosmi mevcuttu. NMS açısından değerlendirildiğinde %64,2'sinde (68) sık idrara çıkma, %63,2'sinde (67) aşırı gündüz uykuçululuğu, %62,3'ünde (66) halsizlik, %60,4'ünde (64) uyku sorunu, %60,4'ünde (64) anksiyete, %57,5'inde (61) apati, %57,5'inde (61) ağrı, %38,7'sinde (41) unutkanlık, %25,5'inde (27) baş dönmesi, %24,5'unda (26) hayaller görme, %10,4'ünde (11) ortostatik hipotansiyon, %5,7'sinde (6) depresyon, %0,9'unda (1) görme sorunu ve yine %0,9'unda (1) dopamin disregölasyon sendromu saptandı (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Hasta grubunda hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, UPDRS, H&Y skorları, günlük total Levodopa dozu, hastalık tipi, hastalık evresi ve non-motor semptomların oranları

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
Hastalık Başlama Yaşı	< 50 Yaş		25	23,6%
	50-70 Yaş		66	62,3%
	≥ 70 Yaş		15	14,2%
Hastalık Başlangıç Yaşı	37,0 - 83,0	59,0	58,2 ± 10,1	
Hastalık Süresi	< 5 Yıl		46	43,4%
	5-10 Yıl		32	30,2%
	> 10 Yıl		28	26,4%
Hastalık Süresi	1,00 - 26,00	5,00	6,65 ± 5,33	
UPDRS	5,00 - 76,00	21,00	26,41 ± 16,01	
H&Y	1,00 - 5,00	2,00	2,01 ± 0,99	
Günlük Total Levodopa Dozu	138,0 - 1600,0	687,5	705,4 ± 376,6	

Tablo 4.2. Hasta grubunda hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, UPDRS, H&Y skorları, günlük total Levodopa dozu, hastalık tipi, hastalık evresi ve non-motor semptomların oranları (devam)

Hastalık Tipi	Tremor Baskın Tip	42	39,6%
	Akinetik Rijid Tip	54	50,9%
	Mixt Tip	10	9,4%
Evre	Hafif	34	32,1%
	Orta	33	31,1%
	İleri	39	36,8%
Günlük Total Levodopa Dozu Kat Sayı	< 400 mg	26	24,5%
	400-800 mg	38	35,8%
	800-1200 mg	32	30,2%
	1200-2000 mg	10	9,4%
Apendektomi		14	13,2%
RUDB		68	64,2%
Kabızlık		67	63,2%
Anosmi		34	32,1%
Aşırı Gündüz Uykululuğu		67	63,2%
Depresyon		6	5,7%
Ortostatik Hipotansiyon		11	10,4%
Görme Sorunu		1	0,9%
Unutkanlık		41	38,7%
Hayaller Görme		26	24,5%
Anksiyete		64	60,4%
Apati		61	57,5%
Dopamin Disregülasyon Sendromu		1	0,9%
Uyku Sorunu		64	60,4%
Ağrı		61	57,5%
Sık İdrara Çıkma		68	64,2%
Baş Dönmesi		27	25,5%
Halsizlik		66	62,3%

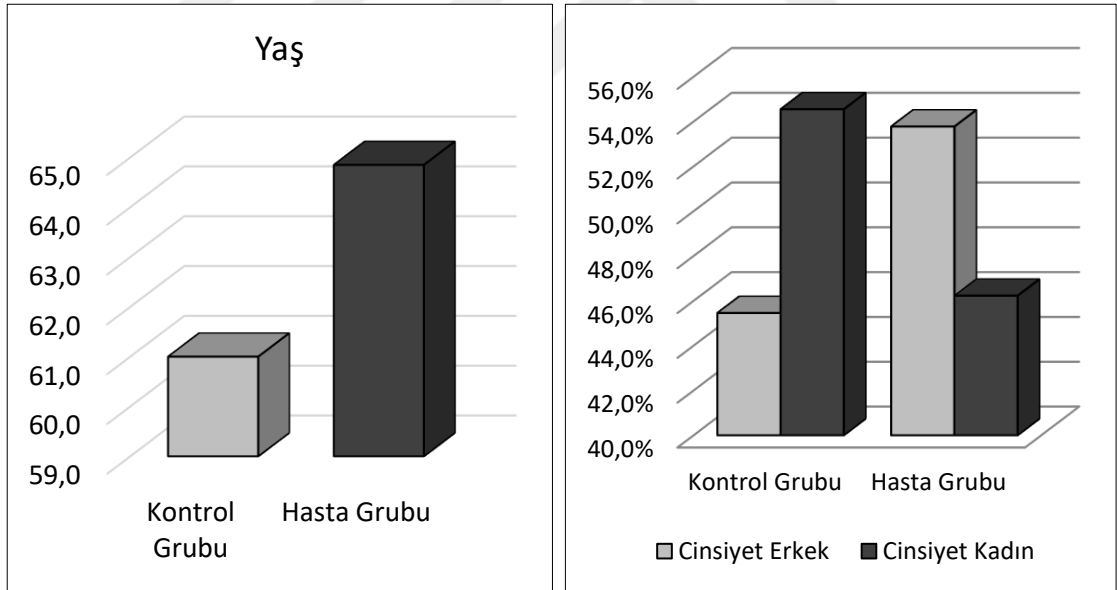
Hasta grubu yaş ortalaması $64,8 \pm 10,1$ ile kontrol grubu yaş ortalaması $61,0 \pm 10,8$ karşılaştırıldığında yaş dağılımı arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılık görülmemiştir. Hasta grubunun cinsiyet dağılımına bakıldığında %53,8'i (57) erkek, %46,2'si (49) kadın cinsiyetteydi. Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı ise %45,5'i (15) erkek, %54,5'i (18) kadın cinsiyette olup hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı ($p > 0,05$) farklılık saptanmamıştır. Zonulin değerlerine bakıldığında hasta grubunda ortalama Zonulin değeri $16,0 \pm 10,5$ iken kontrol grubunda ortalama Zonulin değeri $11,1 \pm 4,3$ saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubunun Zonulin değerleri

karşılaştırıldığında hasta grubunun Zonulin değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) daha yüksek bulunmuştur. Yine hasta grubunda ortalama Claudin-5 değeri $8,4 \pm 5,5$ iken kontrol grubunun ortalama Claudin-5 değeri $6,2 \pm 3,4$ saptanmış olup hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksek izlenmiştir (Tablo 4.3., Şekil 4.1. ve 4.2).

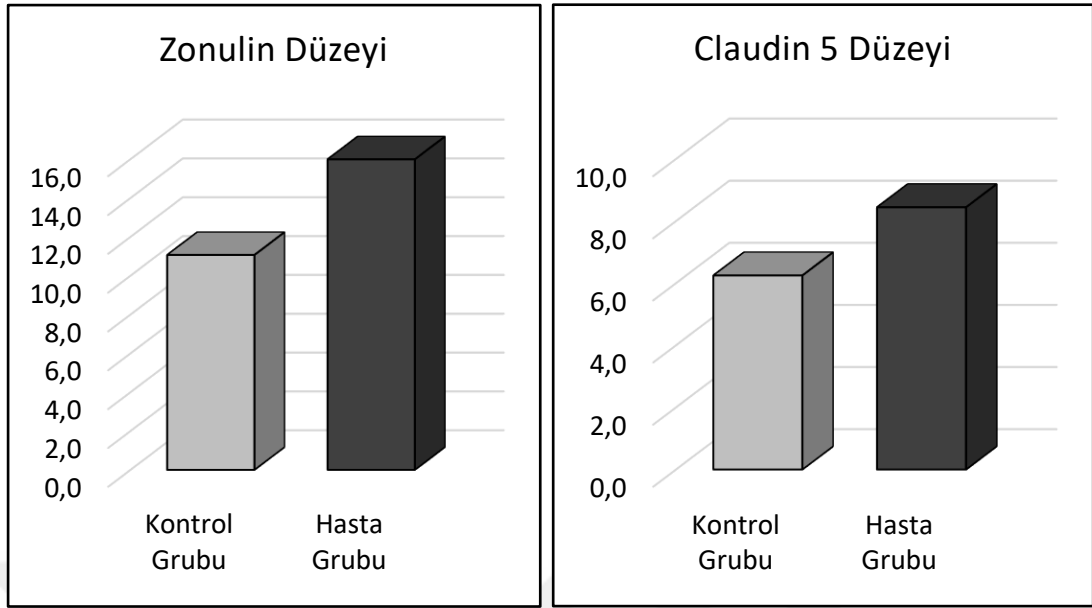
Tablo 4.3. Kontrol ve hasta grubunun demografik verileri ve ortalama Zonulin ve Claudin-5 düzeyleri

		Kontrol Grubu		Hasta Grubu		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		61,0 ± 10,8	65,0	64,8 ± 10,1	66,0	0,069 ^m
Cinsiyet	Erkek	15	45,5%	57	53,8%	0,404 ^{x²}
	Kadın	18	54,5%	49	46,2%	
Zonulin Düzeyi		11,1 ± 4,3	9,5	16,0 ± 10,5	12,2	0,012^m
Claudin-5 Düzeyi		6,2 ± 3,4	5,4	8,4 ± 5,5	6,8	0,003^m

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test



Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubu yaş ortalaması (solda), hasta ve kontrol grubu kadın-erkek cinsiyet oranları (sağda)



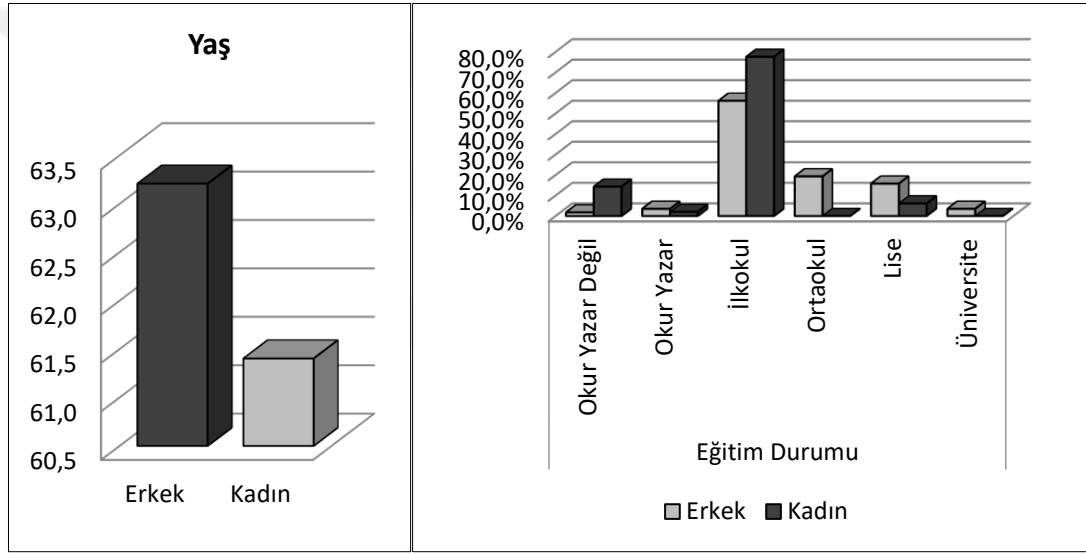
Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubu ortalama zonulin değerleri (solda), ortalama claudin-5 değerleri (sağda)

Hasta grubunun yaş ortalamalarına bakıldığında erkek cinsiyette yaş ortalaması $63,2 \pm 11,3$, kadın cinsiyette yaş ortalaması $61,4 \pm 12,2$ olup erkek ve kadınlar arasında yaş dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Cinsiyetlere göre eğitim durumlarına bakıldığında erkek cinsiyetin %56,1'i (32) ilkokul mezunu, %19,3'ü (11) ortaokul mezunu, %15,8'i (9) lise mezunu, %3,5'i (2) üniversite mezunu, %3,5'i (2) okur yazar ve %1,8'i (1) okur yazar değil olarak saptandı. Kadın cinsiyetin %77,6'sı (38) ilkokul mezunu, %14,3'ü (7) okur yazar değil, %6,1'i (3) lise mezunu, %2,0'ı (1) okur yazardı ve ortaokul ve üniversite mezunu mevcut değildi. Kadınlarda eğitim durumu erkeklerden anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşük olarak izlendi (Tablo 4.4., Şekil 4.3.).

Tablo 4.4. Hasta grubunda erkek ve kadın cinsiyete göre yaş ortalaması ve erkek ve kadın cinsiyet eğitim durumu oranları

	Erkek		Kadın		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş	63,2 ± 11,3	65,0	61,4 ± 12,2	62,0	0,440 ^m
Eğitim Durumu					
Okur Yazar Değil	1	1,8%	7	14,3%	0,000 ^{x2}
Okur Yazar	2	3,5%	1	2,0%	
İlkokul	32	56,1%	38	77,6%	
Ortaokul	11	19,3%	0	0,0%	
Lise	9	15,8%	3	6,1%	
Üniversite	2	3,5%	0	0,0%	

^m Mann-whitney u test / ^{x2} Ki-kare test(Fischer test)



Şekil 4.3. Hasta grubu erkek ve kadın cinsiyet için yaş ortalamaları (solda), hasta grubu erkek ve kadın cinsiyetin eğitim durumu oranları (sağda)

Hastalık başlangıç yaşları değerlendirildiğinde erkek cinsiyette ortalama 57,9±10,4, kadın cinsiyette ortalama 58,6±9,9 olarak saptanmıştır. Erkeklerde hastalığı 50 yaş altında başlayanların oranı %24,6 (14), 50-70 yaş arasında başlayanların oranı %63,2 (36), 70 yaş ve üzerinde başlayanların oranı ise %12,3 (7)'tü. Kadınlarda hastalığı 50 yaş altında başlayanlar %22,4 (11), 50-70 yaş arasında başlayanlar %61,2 (30), 70 yaş ve üzerinde başlayanlar ise %16,3 (8) oranında saptandı. Erkek ve kadınlar arasında hastalık başlangıç yaşı ve hastalık başlangıç yaş dağılımı arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılık görülmemiştir. Hastalık süresine bakıldığında erkek cinsiyette hastalık süresi 1-5 yıl olanlar %47,4 (27), 5-10 yıl arası olanlar %33,3 (19), 10 yıldan uzun olanlar

%19,3 (11) olup ortalama hastalık süresi $6,3 \pm 5,0$ dı. Kadın cinsiyette hastalık süresine bakıldığında 1-5 yıl arası olanlar %38,8 (19), 5-10 yıl arası olanlar %26,5 (13), 10 yıldan uzun olanlar %34,7 (17) olup hastalık süresi ortalama $7,1 \pm 5,7$ idi. Erkek ve kadınlar arasında hastalık süresi ve hastalık süre dağılımı açısından anlamlı ($p > 0,05$) farklılık görülmemiştir.

Hastalık tipi değerlendirilmesinde erkek cinsiyette hastaların %49,1'i (28) akinetik rijid tip, %35,1'i (20) tremor baskın tip ve %15,8'i (9) mixt tipti. Kadın cinsiyette ise %53,1'i (26) akinetik rijid tip, %44,9'u (22) tremor baskın tip ve %2,0'ı (1) mixt tipti. Erkek ve kadın cinsiyetleri arasında hastalık tipi dağılımı açısından anlamlı ($p > 0,05$) farklılık görülmemiştir. Hastalık evresi değerlendirmesinde erkek cinsiyetin %31,6'sı (18) hafif evre, %31,6'sı (18) orta evre ve %36,8'i (21) ileri evre, kadın cinsiyetin ise %32,7'si (16) hafif evre, %30,6'sı (15) orta evre ve %36,7'si (18) ileri evreydi. Hastalık evreleri bakımından erkek ve kadın cinsiyetleri arasında anlamlı ($p > 0,05$) farklılık görülmemiştir. Günlük total Levodopa dozları değerlendirildiğinde erkek cinsiyette günlük ortalama total Levodopa dozu $698,1 \pm 402,1$, kadın cinsiyette ise günlük ortalama total Levodopa dozu $713,9 \pm 348,4$ olarak saptandı. Erkek ve kadınlar arasında günlük total Levodopa dozu ve günlük total Levodopa dozu dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.5., Şekil 4.4. ve 4.5.).

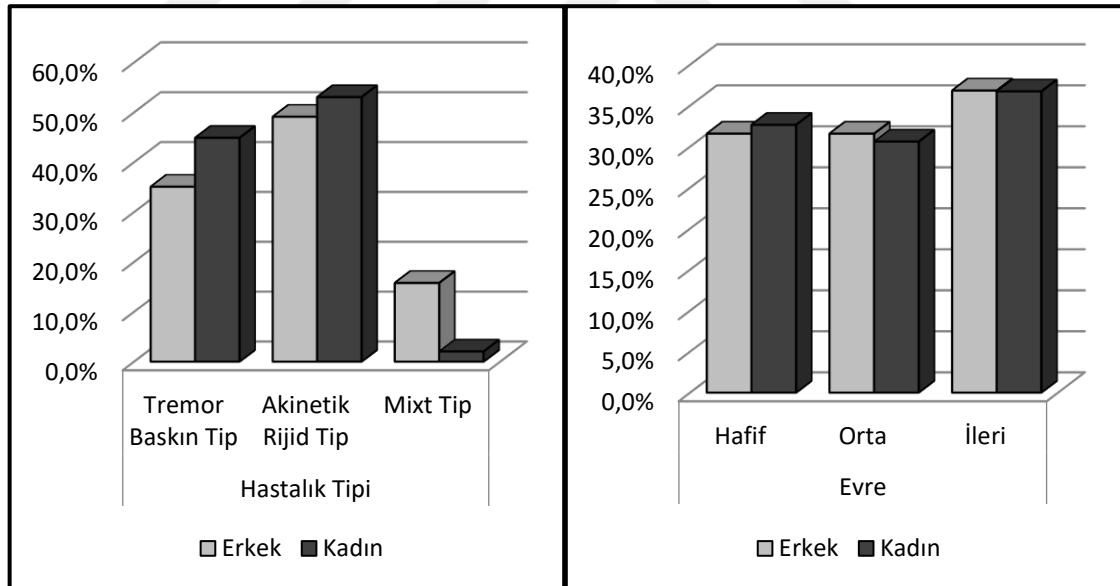
Tablo 4.5. Hasta grubunda erkek ve kadın cinsiyete göre hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastalık tipi, hastalık evresi ve günlük total Levodopa dozu oranları

	Erkek			Kadın		P
	Ort. $\pm$ ss/n-%	Medyan		Ort. $\pm$ ss/n-%	Medyan	
Hastalık Başlangıç Yaşı	57,9 $\pm$ 10,4	60,0		58,6 $\pm$ 9,9	58,0	0,726 ^t
Hastalık Başlama Yaşı	< 50 Yaş	14	24,6%	11	22,4%	0,831 ^{X²}
	50-70 Yaş	36	63,2%	30	61,2%	
	$\geq$ 70 Yaş	7	12,3%	8	16,3%	
Hastalık Süresi	< 5 Yıl	27	47,4%	19	38,8%	0,200 ^{X²}
	5-10 Yıl	19	33,3%	13	26,5%	
	> 10 Yıl	11	19,3%	17	34,7%	
Hastalık Süresi	6,3 $\pm$ 5,0	5,0		7,1 $\pm$ 5,7	5,0	0,707 ^m

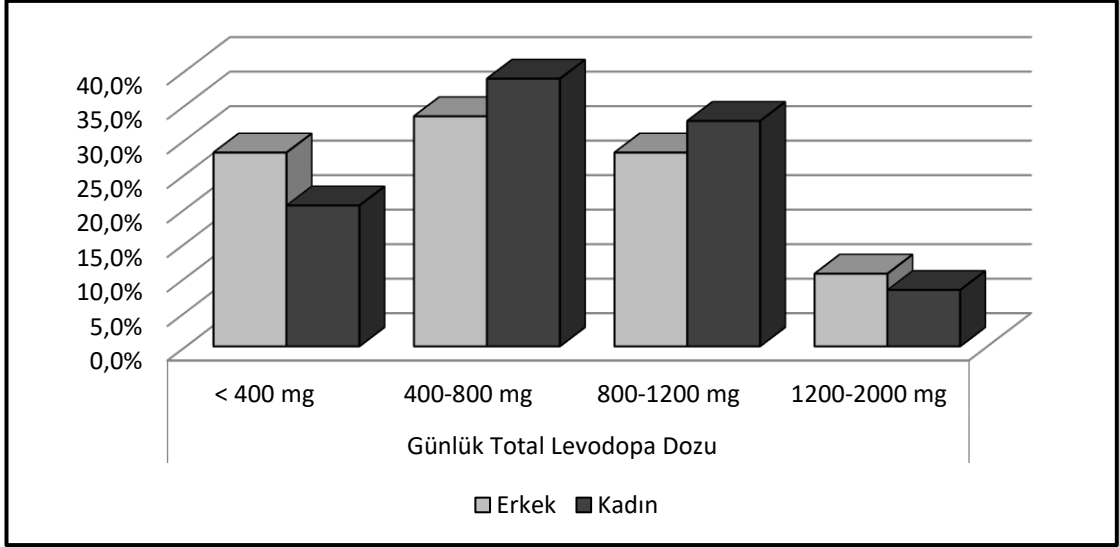
Tablo 4.5. Hasta grubunda erkek ve kadın cinsiyete göre hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastalık tipi, hastalık evresi ve günlük total Levodopa dozu oranları (devam)

Hastalık Tipi						
Tremor Baskın Tip	20	35,1%	22	44,9%	0,050 ^{x2}	
Akinetik Rijid Tip	28	49,1%	26	53,1%		
Mixt Tip	9	15,8%	1	2,0%		
Evre	Hafif	18	31,6%	16	32,7%	0,991 ^{x2}
	Orta	18	31,6%	15	30,6%	
	İleri	21	36,8%	18	36,7%	
Günlük Levodopa Dozu	698,1 ± 402,1	675,0	713,9 ± 348,4	700,0	0,830 ^t	
Günlük Total Levodopa Dozu Kat Sayı						
< 400 mg	16	28,1%	10	20,4%	0,756 ^{x2}	
400-800 mg	19	33,3%	19	38,8%		
800-1200 mg	16	28,1%	16	32,7%		
1200-2000 mg	6	10,5%	4	8,2%		

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{x2} Ki-kare test(Fischer test)



Şekil 4.4. Erkek ve kadın cinsiyette hastalık tipi oranları (solda), erkek ve kadın cinsiyette hastalık evresi oranları (sağda)



Şekil 4.5. Erkek ve kadın cinsiyette günlük total Levodopa dozlarının oranları

UPDRS skorlarına bakıldığında erkek cinsiyette UPDRS skoru ortalama $26,5 \pm 15,0$, kadın cinsiyette $26,3 \pm 17,3$ olarak saptandı. Erkek ve kadın cinsiyet arasında UPDRS skoru anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Yine hasta grubunda erkek cinsiyette H&Y skoru $2,01 \pm 0,89$, kadın cinsiyette $2,01 \pm 1,10$ olarak saptanmıştır. Erkek ve kadın cinsiyet arasında H&Y skoru anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir.

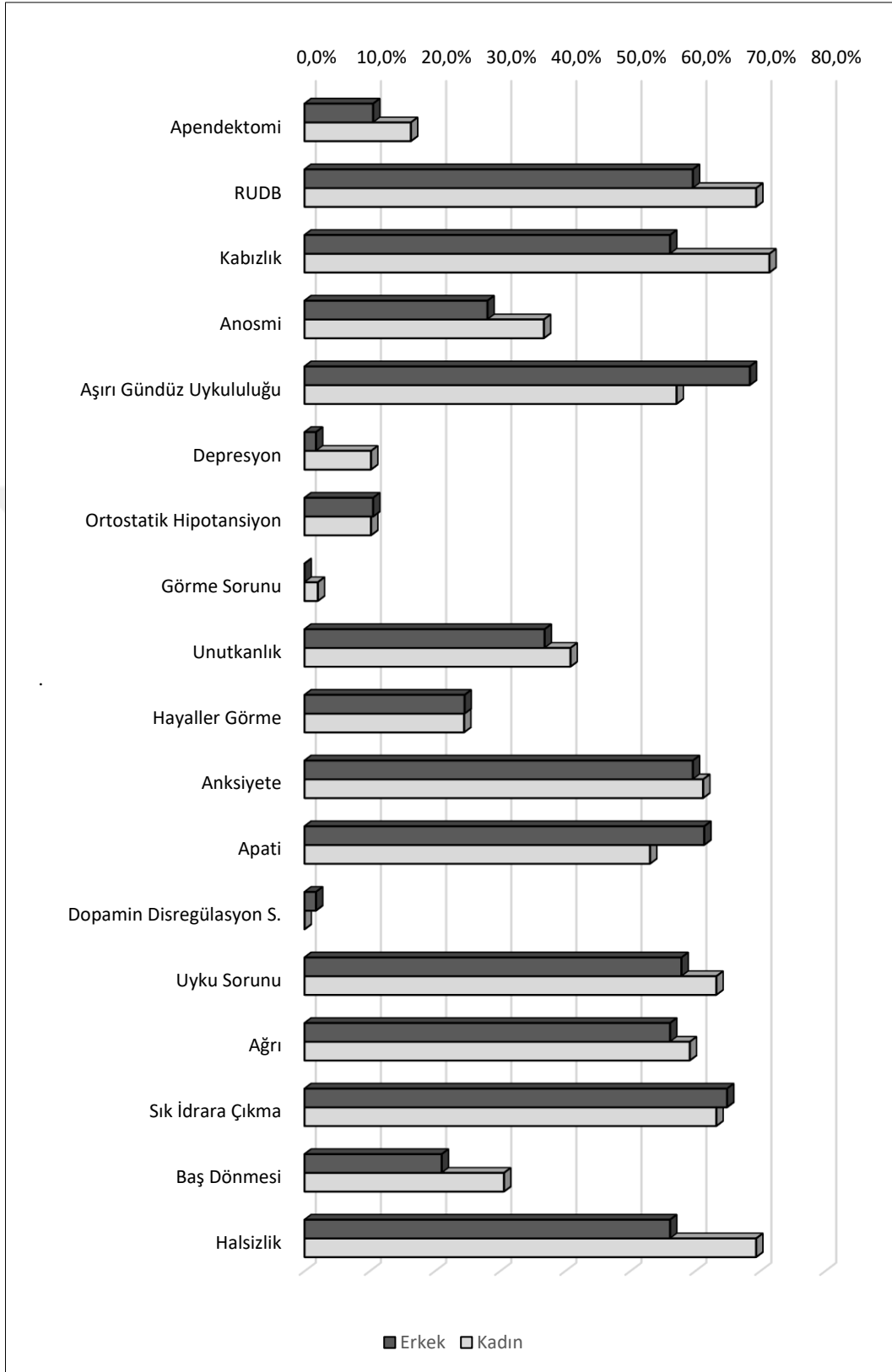
Hasta grubunda erkek cinsiyette apendektomi oranı %10,5 (6) idi. Prodromal evre semptomlarına bakıldığında erkek cinsiyette RUDB oranı %59,6 (34), kabızlık oranı %56,1 (32), anosmi oranı %28,1 (16) olarak saptandı. NMS değerlendirilmesinde erkek cinsiyette aşırı gündüz uykululuğu oranı %68,4 (39), sık idrar çıkma oranı %64,9 (37), apati oranı %61,4 (35), anksiyete oranı %59,6 (34), uyku sorunu oranı %57,9 (33), ağrı oranı %56,1 (32), halsizlik oranı %56,1 (32), unutkanlık oranı %36,8 (21), hayaller görme oranı %24,6 (14), baş dönmesi oranı %21,1 (12), ortostatik hipotansiyon oranı %10,5 (6), depresyon oranı %1,8 (1), dopamin disregülasyon sendromu oranı %1,8 (1) ve görme sorunu oranı %0,0 olarak saptandı. Yine hasta grubunda kadın cinsiyette apendektomi oranı %16,3 (8) idi. Prodromal evre semptomlarına bakıldığında kadın cinsiyette RUDB oranı %69,4 (34), kabızlık oranı %71,4 (35), anosmi oranı %36,7 (18) olarak saptandı. NMS değerlendirilmesinde kadın cinsiyette halsizlik oranı %69,4 (34), sık idrar çıkma oranı %63,3 (31), uyku sorunu oranı %63,3 (31), anksiyete oranı %61,2 (30), ağrı oranı %59,2 (29), aşırı gündüz uykululuğu oranı %57,1 (28), apati oranı %53,1 (26), unutkanlık oranı %40,8

(20), baş dönmesi oranı %30,6 (15), hayaller görme oranı %24,5 (12), depresyon oranı %10,2 (5), ortostatik hipotansiyon oranı %10,2 (5), görme sorunu oranı %2,0 (1) ve dopamin disregülasyon sendromu oranı %0,0 olarak saptandı. Erkek ve kadın cinsiyetler arasında apendektomi oranı, RUDB oranı, kabızlık oranı, anosmi oranı, aşırı gündüz uykululuğu oranı, depresyon oranı, ortostatik hiptansiyon oranı, görme sorunu oranı, unutkanlık oranı, hayaller görme oranı, anksiyete oranı, apati oranı, dopamin disregülasyon sendromu oranı, uyku sorunu oranı, ağrı oranı, sık idrara çıkma oranı, baş dönmesi oranı, halsizlik oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.6., Şekil 4.6.).

Tablo 4.6. Hasta grubunda erkek ve kadın cinsiyette ortalama UPDRS ve H&Y skorları ve cinsiyetlere göre apendektomi, prodromal evre semptomları ve non-motor semptomların oranları

	Erkek		Kadın		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
UPDRS	26,5 ± 15,0	21,0	26,3 ± 17,3	20,0	0,699 ^m
H&Y	2,01 ± 0,89	2,00	2,01 ± 1,10	2,00	0,739 ^m
Apendektomi	6 10,5%		8 16,3%		0,379 ^{X²}
RUDB	34 59,6%		34 69,4%		0,297 ^{X²}
Kabızlık	32 56,1%		35 71,4%		0,104 ^{X²}
Anosmi	16 28,1%		18 36,7%		0,341 ^{X²}
Aşırı Gündüz Uykululuğu	39 68,4%		28 57,1%		0,230 ^{X²}
Depresyon	1 1,8%		5 10,2%		0,061 ^{X²}
Ortostatik Hipotansiyon	6 10,5%		5 10,2%		0,957 ^{X²}
Görme Sorunu	0 0,0%		1 2,0%		0,462 ^{X²}
Unutkanlık	21 36,8%		20 40,8%		0,675 ^{X²}
Hayaller Görme	14 24,6%		12 24,5%		0,993 ^{X²}
Anksiyete	34 59,6%		30 61,2%		0,869 ^{X²}
Apati	35 61,4%		26 53,1%		0,386 ^{X²}
Dopamin Disregülasyon S.	1 1,8%		0 0,0%		1,000 ^{X²}
Uyku Sorunu	33 57,9%		31 63,3%		0,573 ^{X²}
Ağrı	32 56,1%		29 59,2%		0,752 ^{X²}
Sık İdrara Çıkma	37 64,9%		31 63,3%		0,860 ^{X²}
Baş Dönmesi	12 21,1%		15 30,6%		0,260 ^{X²}
Halsizlik	32 56,1%		34 69,4%		0,161 ^{X²}

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test(Fischer test)



Şekil 4.6. Erkek ve kadın cinsiyette apendektomi oranları, prodromal evre ve non-motor semptomların oranları

Hasta grubunun eğitim durumuna göre ortalama Zonulin düzeylerine bakıldığında okur yazar olmayan grupta $21,8 \pm 17,3$, okur yazar olan grupta $15,2 \pm 8,8$, ilkokul mezunu olan grupta $15,2 \pm 9,5$, ortaokul mezunu olan grupta $17,2 \pm 14,8$, lise mezunu olan grupta $15,3 \pm 6,3$, üniversite mezunu olan grupta ise $17,4 \pm 13,2$ olarak saptanmıştır. Eğitim durumuna göre Zonulin düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Hastalık başlama yaşına göre ortalama Zonulin düzeylerine bakıldığında hastalığı 50 yaş altında başlayan grupta ortalama Zonulin düzeyi $13,7 \pm 5,9$, 50-70 yaş arası başlayan grupta ortalama Zonulin düzeyi $16,8 \pm 11,7$, 70 yaş ve üzeri başlayan grupta ise ortalama Zonulin düzeyi $16,2 \pm 11,2$ olarak saptanmıştır. Hastalık başlama yaşına göre ortalama Zonulin düzeyleri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Hastalık tipine göre ortalama Zonulin düzeylerine bakıldığında tremor baskın tipte $18,1 \pm 11,9$, akinetik rijid tipte $14,2 \pm 8,7$, mixt tipte ise $16,8 \pm 12,9$ olarak saptanmıştır. Hastalık tipine göre Zonulin düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Hastalık süresine göre Zonulin düzeyine bakıldığında ortalama Zonulin düzeyleri 1-5 yıl arası hasta olan grupta $15,3 \pm 9,4$, 5-10 yıl arası hasta olan grupta $16,0 \pm 11,0$, 10 yıldan uzun süredir hasta olan grupta $17,1 \pm 11,9$ olarak saptanmıştır. Hastalık süresine göre Zonulin düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Hastalık evresine göre Zonulin düzeyine bakıldığında ortalama Zonulin düzeyleri hafif evrede $15,6 \pm 10,3$, orta evrede $14,4 \pm 9,1$, ileri evrede ise $17,6 \pm 11,8$ olarak saptanmıştır. Hastalık evre dağılımına göre Zonulin düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Günlük total Levodopa dozuna göre Zonulin düzeyleri değerlendirildiğinde ortalama Zonulin düzeyleri 400 mg/gün altında Levodopa alan grupta $14,3 \pm 8,7$, 400-800 mg/gün Levodopa alan grupta $18,2 \pm 11,4$, 800-1200 mg/gün Levodopa alan grupta $16,8 \pm 11,5$, 1200-2000 mg/gün Levodopa alan grupta ise $9,5 \pm 3,5$ olarak saptanmıştır. Günlük total Levodopa dozuna göre Zonulin düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Hasta grubunda eğitim durumuna, hastalık başlama yaşı, hastalık tipi, hastalık süresi, hastalık evresi ve günlük total Levodopa dozuna göre ortalama Zonulin düzeyleri

		Zonulin Düzeyi			P
		Ort.±ss	Medyan	Min-Mak	
Eğitim Durumu	Okur Yazar Değil	21,8 ± 17,3	15,2	6,5 - 53,6	0,885 ^k
	Okur Yazar	15,2 ± 8,8	14,8	6,7 - 24,2	
	İlkokul	15,2 ± 9,5	11,9	4,7 - 49,4	
	Ortaokul	17,2 ± 14,8	12,3	3,8 - 52,5	
	Lise	15,3 ± 6,3	15,4	6,3 - 25,8	
	Üniversite	17,4 ± 13,2	17,4	8,1 - 26,8	
Hastalık Başlama Yaşı	< 50 Yaş	13,7 ± 5,9	12,1	6,3 - 29,1	0,868 ^k
	50-70 Yaş	16,8 ± 11,7	12,2	3,8 - 53,6	
	≥ 70 Yaş	16,2 ± 11,2	12,8	4,7 - 40,8	
Hastalık Tipi	Tremor Baskın Tip	18,1 ± 11,9	14,9	3,8 - 53,6	0,151 ^k
	Akinetik Rijid Tip	14,2 ± 8,7	11,9	4,7 - 44,0	
	Mixt Tip	16,8 ± 12,9	11,3	8,1 - 40,8	
Hastalık Süresi	< 5 Yıl	15,3 ± 9,4	12,0	3,8 - 49,4	0,850 ^k
	5-10 Yıl	16,0 ± 11,0	12,0	5,5 - 52,5	
	> 10 Yıl	17,1 ± 11,9	14,6	4,7 - 53,6	
Evre	Hafif	15,6 ± 10,3	12,1	3,8 - 52,5	0,606 ^k
	Orta	14,4 ± 9,1	11,6	4,7 - 49,4	
	İleri	17,6 ± 11,8	14,3	6,5 - 53,6	
Günlük Total Levodopa Dozu Kat Sayı	< 400 mg	14,3 ± 8,7	12,1	3,8 - 49,4	0,075 ^k
	400-800 mg	18,2 ± 11,4	14,5	6,7 - 52,5	
	800-1200 mg	16,8 ± 11,5	11,9	5,9 - 53,6	
	1200-2000 mg	9,5 ± 3,5	9,1	4,7 - 14,8	

^k Kruskal-wallis / ^m Mann-whitney u test

Apendektomi öyküsü ile Zonulin düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında apendektomi olmayan grupta ortalama Zonulin düzeyi 15,9±10,4, olan grupta 16,9±11,8'dir. Apendektomi olan ve olmayan gruplarda Zonulin düzeyi anlamlı (p >0,05) farklılık göstermemiştir. Prodromal evre semptomları ile Zonulin düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında RUDB olmayan grupta ortalama Zonulin düzeyi 15,4±7,2, olan grupta 16,3±12,0'dır. RUDB olan ve olmayan gruplarda Zonulin düzeyi anlamlı (p >0,05) farklılık göstermemiştir. Kabızlık olmayan grupta ortalama Zonulin düzeyi 15,1±8,0, olan grupta 16,5±11,8'dir. Kabızlık olan ve olmayan gruplarda Zonulin düzeyi anlamlı (p >0,05) farklılık göstermemiştir. Anosmi olmayan grupta ortalama Zonulin düzeyi 16,0±11,1, olan grupta 16,1±9,3'tür. Anosmi olan ve

olmayan gruplarda Zonulin düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. NMS ile Zonulin düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında aşırı gündüz uykululuğu olmayan grupta ortalama Zonulin düzeyi $17,3 \pm 12,7$, olan grupta $15,2 \pm 9,0$ 'dır. Aşırı gündüz uykululuğu olan ve olmayan gruplarda Zonulin düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Depresyon olmayan grupta ortalama Zonulin düzeyi $15,9 \pm 10,7$, olan grupta $17,0 \pm 6,4$ 'tür. Depresyon olan ve olmayan gruplarda Zonulin düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Ortostatik hipotansiyon olmayan grupta ortalama Zonulin düzeyi $15,3 \pm 9,8$, olan grupta $22,0 \pm 14,9$ 'dur. Ortostatik hipotansiyon olan ve olmayan gruplarda Zonulin düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Görme sorunu olmayan grupta ortalama Zonulin düzeyi $16,0 \pm 10,6$, olan grupta $10,2$ 'dir. Görme sorunu olan ve olmayan gruplarda Zonulin düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Unutkanlık olmayan grupta ortalama Zonulin düzeyi $15,5 \pm 9,8$, olan grupta $16,7 \pm 11,6$ 'dır. Unutkanlık olan ve olmayan gruplarda Zonulin düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Hayaller görme olmayan grupta ortalama Zonulin düzeyi $15,4 \pm 9,4$, olan grupta $17,8 \pm 13,5$ 'tur. Hayaller görme olan ve olmayan gruplarda Zonulin düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Anksiyete olmayan grupta ortalama Zonulin düzeyleri $16,2 \pm 10,7$, olan grupta $15,9 \pm 10,5$ 'tur. Anksiyete olan ve olmayan gruplarda Zonulin düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Apati olmayan grupta ortalama Zonulin düzeyi $16,9 \pm 10,3$, olan grupta $15,3 \pm 10,7$ 'dir. Apati olan ve olmayan gruplarda Zonulin düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Dopamin disregülasyon sendromu olmayan grupta ortalama Zonulin düzeyi $16,1 \pm 10,5$, olan grupta $7,9$ 'dur. Dopamin disregülasyon sendromu olan ve olmayan gruplarda Zonulin düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Uyku sorunu olmayan grupta ortalama Zonulin düzeyi $15,0 \pm 8,7$, olan grupta $16,6 \pm 11,6$ 'dır. Uyku sorunu olan ve olmayan gruplarda Zonulin düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Ağrı yakınması olmayan grupta ortalama Zonulin düzeyi $15,7 \pm 9,2$, olan grupta $16,2 \pm 11,4$ 'tür. Ağrı yakınması olan ve olmayan gruplarda Zonulin düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Sık idrara çıkma olmayan grupta ortalama Zonulin düzeyi $17,7 \pm 10,9$, olan grupta $15,0 \pm 10,3$ 'tür. Sık idrara çıkma olan grupta Zonulin düzeyi sık idrara çıkma olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Baş dönmesi olmayan grupta ortalama Zonulin düzeyi $14,5 \pm 8,1$, olan grupta $20,4 \pm 14,9$ 'dur. Baş dönmesi olan ve olmayan gruplarda Zonulin düzeyi anlamlı (p

>0,05) farklılık göstermemiştir. Halsizlik yakınması olmayan grupta ortalama Zonulin düzeyi $15,5 \pm 8,9$, olan grupta $16,3 \pm 11,4$ 'tür. Halsizlik olan ve olmayan gruplarda Zonulin düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Ortalama Zonulin düzeylerinin hasta grubunda apendektomi öyküsü, prodromal evre semptomları ve non-motor semptomların varlığı ile karşılaştırılması

		Zonulin Düzeyi			p
		Ort.±ss	Medyan	Min-Mak	
Apendektomi	(-)	15,9 ± 10,4	12,1	3,8 - 53,6	0,572 ^m
	(+)	16,9 ± 11,8	14,8	4,7 - 52,5	
RUDB	(-)	15,4 ± 7,2	12,6	3,8 - 35,3	0,336 ^m
	(+)	16,3 ± 12,0	12,1	4,7 - 53,6	
Kabızlık	(-)	15,1 ± 8,0	12,3	5,9 - 49,4	0,661 ^m
	(+)	16,5 ± 11,8	12,1	3,8 - 53,6	
Anosmi	(-)	16,0 ± 11,1	11,9	4,7 - 53,6	0,424 ^m
	(+)	16,1 ± 9,3	13,6	3,8 - 41,1	
Aşırı Gündüz Uykululuğu	(-)	17,3 ± 12,7	12,1	5,9 - 53,6	0,914 ^m
	(+)	15,2 ± 9,0	12,4	3,8 - 52,5	
Depresyon	(-)	15,9 ± 10,7	12,1	3,8 - 53,6	0,325 ^m
	(+)	17,0 ± 6,4	15,9	10,2 - 25,0	
Ortostatik Hipotansiyon	(-)	15,3 ± 9,8	12,1	3,8 - 53,6	0,129 ^m
	(+)	22,0 ± 14,9	17,8	6,7 - 52,5	
Görme Sorunu	(-)	16,0 ± 10,6	12,3	3,8 - 53,6	0,524 ^m
	(+)	10,2 ±	10,2	10,2 - 10,2	
Unutkanlık	(-)	15,5 ± 9,8	12,1	3,8 - 52,5	0,753 ^m
	(+)	16,7 ± 11,6	12,8	5,5 - 53,6	
Hayaller Görme	(-)	15,4 ± 9,4	12,1	3,8 - 52,5	0,933 ^m
	(+)	17,8 ± 13,5	13,6	4,7 - 53,6	
Anksiyete	(-)	16,2 ± 10,7	12,5	4,7 - 53,6	0,854 ^m
	(+)	15,9 ± 10,5	12,1	3,8 - 52,5	
Apati	(-)	16,9 ± 10,3	14,3	3,8 - 52,5	0,093 ^m
	(+)	15,3 ± 10,7	11,6	4,7 - 53,6	
Dopamin Disregülasyon S	(-)	16,1 ± 10,5	12,3	3,8 - 53,6	0,220 ^m
	(+)	7,9 ±	7,9	7,9 - 7,9	
Uyku Sorunu	(-)	15,0 ± 8,7	12,1	3,8 - 40,8	0,739 ^m
	(+)	16,6 ± 11,6	12,6	4,7 - 53,6	
Ağrı	(-)	15,7 ± 9,2	12,3	3,8 - 44,0	0,774 ^m
	(+)	16,2 ± 11,4	12,1	4,7 - 53,6	
Sık İdrara Çıkma	(-)	17,7 ± 10,9	14,3	6,3 - 53,6	0,041^m
	(+)	15,0 ± 10,3	11,3	3,8 - 52,5	
Baş Dönmesi	(-)	14,5 ± 8,1	12,1	3,8 - 41,1	0,143 ^m
	(+)	20,4 ± 14,9	14,8	6,7 - 53,6	
Halsizlik	(-)	15,5 ± 8,9	12,2	3,8 - 41,1	0,840 ^m
	(+)	16,3 ± 11,4	12,3	4,7 - 53,6	

^m Mann-whitney u test

Hasta grubunun eğitim duruma göre ortalama Claudin-5 düzeylerine bakıldığında okur yazar olmayan grupta $10,6 \pm 10,2$, okur yazar grupta $7,8 \pm 1,8$, ilköğretim mezunu grupta $8,3 \pm 4,7$, ortaokul mezunu grupta $8,7 \pm 7,6$, lise mezunu grupta $8,1 \pm 5,1$, üniversite

mezunu grupta ise $5,5 \pm 2,0$ olarak saptanmıştır. Eğitim durumuna göre Claudin-5 düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Hastalık başlama yaşına göre ortalama Claudin-5 düzeylerine bakıldığında hastalığı 50 yaş altında başlayan grupta $7,2 \pm 1,8$, 50-70 yaş arasında başlayan grupta $8,9 \pm 6,5$, 70 yaş ve üzerinde başlayan grupta ise $8,4 \pm 4,5$ olarak saptanmıştır. Hastalık başlama yaşına göre Claudin-5 düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Hastalık tiplerine göre ortalama Claudin-5 düzeylerine bakıldığında tremor baskın tipte $9,0 \pm 6,0$, akinetik rijid tipte $8,1 \pm 5,2$, mixt tipte ise $8,2 \pm 5,2$ olarak saptanmıştır. Hastalık tipine göre Claudin-5 düzeyinde anlamlı ($p > 0,05$) farklılık izlenmemiştir. Hastalık süresine göre Claudin-5 düzeylerine bakıldığında ortalama Claudin-5 düzeyi hastalık süresi 1-5 yıl arası olan grupta $8,3 \pm 5,1$, 5-10 yıl arası olan grupta $8,3 \pm 5,2$, 10 yıldan uzun olan grupta $8,8 \pm 10,6$ olarak saptanmıştır. Hastalık süresine göre Claudin-5 düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Hastalık evresine göre Claudin-5 düzeylerine bakıldığında ortalama Claudin-5 düzeyi hafif evrede $8,0 \pm 5,6$, orta evrede $8,2 \pm 4,4$, ileri evrede ise $9,0 \pm 6,3$ olarak saptanmıştır. Evre dağılımına göre Claudin-5 düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Günlük total Levodopa dozuna göre ortalama Claudin-5 düzeyi değerlendirildiğine 400 mg/gün altında Levodopa alan grupta $7,2 \pm 4,2$, 400-800 mg/gün Levodopa alan grupta $9,1 \pm 5,3$, 800-1200 mg/gün Levodopa alan grupta $9,5 \pm 7,0$, 1200-2000 mg/gün Levodopa alan grupta ise $5,8 \pm 1,5$ olarak saptanmıştır. Günlük total Levodopa dozuna göre Claudin-5 düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Hasta grubunda eğitim durumuna, hastalık başlama yaşı, hastalık tipi, hastalık süresi, hastalık evresi ve günlük total Levodopa dozuna göre ortalama Claudin-5 düzeyleri

		Claudin-5 Düzeyi			P
		Ort.±ss	Medyan	Min-Mak	
Eğitim Durumu	Okur Yazar Değil	10,6 ± 10,2	5,5	3,9 - 29,6	0,633 ^K
	Okur Yazar	7,8 ± 1,8	7,0	6,6 - 9,8	
	İlkokul	8,3 ± 4,7	7,0	3,2 - 27,7	
	Ortaokul	8,7 ± 7,6	6,1	2,9 - 26,1	
	Lise	8,1 ± 5,1	6,5	4,2 - 23,9	
	Üniversite	5,5 ± 2,0	5,5	4,1 - 6,9	
Hastalık Başlama Yaşı	< 50 Yaş	7,2 ± 1,8	7,0	4,0 - 13,3	0,760 ^K
	50-70 Yaş	8,9 ± 6,5	6,5	2,9 - 29,6	
	≥ 70 Yaş	8,4 ± 4,5	7,3	4,1 - 19,2	

Tablo 4.9. Hasta grubunda eğitim durumuna, hastalık başlama yaşı, hastalık tipi, hastalık süresi, hastalık evresi ve günlük total Levodopa dozuna göre ortalama Claudin-5 düzeyleri (devam)

Hastalık Tipi	Tremor Baskın Tip	9,0 ± 6,0	7,0	2,9 - 29,6	0,643 ^K
	Akinetik Rijid Tip	8,1 ± 5,2	6,7	3,2 - 27,7	
	Mixt Tip	8,2 ± 5,2	6,4	3,9 - 19,2	
Hastalık Süresi	< 5 Yıl	8,3 ± 5,1	7,0	2,9 - 27,7	0,806 ^K
	5-10 Yıl	8,3 ± 5,2	6,3	3,3 - 26,1	
	> 10 Yıl	8,8 ± 6,6	6,5	3,2 - 29,6	
Evre	Hafif	8,0 ± 5,6	6,7	2,9 - 26,1	0,614 ^K
	Orta	8,2 ± 4,4	6,8	3,3 - 25,5	
	İleri	9,0 ± 6,3	6,9	3,3 - 29,6	
Günlük Total Levodopa Dozu Kat Sayı	< 400 mg	7,2 ± 4,2	6,7	2,9 - 25,5	0,166 ^K
	400-800 mg	9,1 ± 5,3	7,0	3,9 - 26,1	
	800-1200 mg	9,5 ± 7,0	6,5	3,3 - 29,6	
	1200-2000 mg	5,8 ± 1,5	6,1	3,2 - 7,4	

^K Kruskal-wallis / ^m Mann-whitney u test

Apendektomi öyküsü ile Claudin-5 düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında apendektomi olmayan grupta ortalama Claudin-5 düzeyi $8,3 \pm 5,2$, olan grupta $9,6 \pm 7,5$ 'tur. Apendektomi olan ve olmayan gruplarda Claudin-5 düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Prodromal evre semptomları ile Claudin-5 arasındaki ilişkiye bakıldığında RUDB olmayan grupta ortalama Claudin-5 düzeyi $8,3 \pm 4,6$, olan grupta $8,5 \pm 6,0$ 'dır. RUDB olan ve olmayan gruplarda Claudin-5 düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Kabızlık olmayan grupta ortalama Claudin-5 düzeyi $7,8 \pm 4,5$, olan grupta $8,8 \pm 6,0$ 'dır. Kabızlık olan ve olmayan gruplarda Claudin-5 düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Anosmi olmayan grupta ortalama Claudin-5 düzeyi $8,8 \pm 6,1$, olan grupta $7,7 \pm 3,9$ 'dur. Anosmi olan ve olmayan gruplarda Claudin-5 düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. NMS ile Claudin-5 düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında aşırı gündüz uykululuğu olmayan grupta ortalama Claudin-5 düzeyi $9,0 \pm 5,9$, olan grupta $8,1 \pm 5,3$ 'tür. Aşırı gündüz uykululuğu olan ve olmayan gruplarda Claudin-5 düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Depresyon olmayan grupta ortalama Claudin-5 düzeyi $8,5 \pm 5,6$, olan grupta $7,5 \pm 3,2$ 'dir. Depresyon olan ve olmayan gruplarda claudin-5 düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Ortostatik hipotansiyon olmayan grupta ortalama Claudin-5 düzeyi $8,2 \pm 5,2$, olan grupta $10,4 \pm 7,8$ 'dir. Ortostatik hipotansiyon olan ve olmayan gruplarda Claudin-5 düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Görme sorunu olmayan grupta ortalama Claudin-5 düzeyi $8,5 \pm 5,5$, olan grupta $5,3$ 'tür. Görme sorunu olan ve olmayan gruplarda Claudin-5 düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık

göstermemiştir. Unutkanlık olmayan grupta ortalama Claudin-5 düzeyi $8,0 \pm 4,9$, olan grupta $9,1 \pm 6,3$ 'tür. Unutkanlık olan ve olmayan gruplarda Claudin-5 düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Hayaller görme olmayan grupta ortalama Claudin-5 düzeyi $8,0 \pm 4,9$, olan grupta $9,7 \pm 7,1$ 'dir. Hayaller görme olan ve olmayan gruplarda Claudin-5 düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Anksiyete olmayan grupta ortalama Claudin-5 düzeyi $8,6 \pm 6,7$, olan grupta $8,3 \pm 4,7$ 'dir. Anksiyete olan ve olmayan gruplarda Claudin-5 düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Apati olmayan grupta ortalama Claudin-5 düzeyi $8,6 \pm 4,7$, olan grupta $8,3 \pm 6,1$ 'dir. Apati olan ve olmayan gruplarda Claudin-5 düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Dopamin disregülasyon sendromu olmayan grupta ortalama Claudin-5 düzeyi $8,5 \pm 5,5$, olan grupta $6,3$ 'tür. Dopamin disregülasyon sendromu olan ve olmayan gruplarda Claudin-5 düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Uyku sorunu olmayan grupta ortalama Claudin-5 düzeyi $7,5 \pm 4,6$, olan grupta $9,1 \pm 6,0$ 'dir. Uyku sorunu olan grupta Claudin-5 düzeyi uyku sorunu olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Ağrı yakınması olmayan grupta ortalama Claudin-5 düzeyi $8,1 \pm 5,1$, olan grupta $8,7 \pm 5,8$ 'dir. Ağrı yakınması olan ve olmayan gruplarda Claudin-5 düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Sık idrara çıkma olmayan grupta ortalama Claudin-5 düzeyi $8,1 \pm 5,3$, olan grupta $8,6 \pm 5,6$ 'dır. Sık idrara çıkma olan ve olmayan gruplarda Claudin-5 düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Baş dönmesi olmayan grupta ortalama Claudin-5 düzeyi $7,8 \pm 4,3$, olan grupta $10,4 \pm 7,9$ 'dur. Baş dönmesi olan ve olmayan gruplarda Claudin-5 düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Halsizlik yakınması olmayan grupta $7,7 \pm 5,0$, olan grupta $8,9 \pm 5,8$ 'dir. Halsizlik olan ve olmayan gruplarda Claudin-5 düzeyi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Ortalama Claudin-5 düzeylerinin hasta grubunda apendektomi öyküsü, prodromal evre semptomları ve non-motor semptomların varlığı ile karşılaştırılması

		Claudin-5 Düzeyi			p
		Ort.±ss	Medyan	Min-Mak	
Apendektomi	(-)	$8,3 \pm 5,2$	6,8	2,9 - 29,6	0,797 ^m
	(+)	$9,6 \pm 7,5$	6,5	3,9 - 26,1	
RUDB	(-)	$8,3 \pm 4,6$	7,0	2,9 - 27,7	0,264 ^m
	(+)	$8,5 \pm 6,0$	6,5	3,2 - 29,6	
Kabızlık	(-)	$7,8 \pm 4,5$	6,5	3,9 - 25,5	0,614 ^m
	(+)	$8,8 \pm 6,0$	6,9	2,9 - 29,6	

Tablo 4.10. Ortalama Claudin-5 düzeylerinin hasta grubunda apendektomi öyküsü, prodromal evre semptomları ve non-motor semptomların varlığı ile karşılaştırılması (devam)

Anosmi	(-)	8,8 ± 6,1	6,6	3,2 - 29,6	0,989 ^m
	(+)	7,7 ± 3,9	7,1	2,9 - 21,0	
Aşırı Gündüz Uykululuğu	(-)	9,0 ± 5,9	7,0	3,3 - 29,6	0,387 ^m
	(+)	8,1 ± 5,3	6,7	2,9 - 27,7	
Depresyon	(-)	8,5 ± 5,6	6,8	2,9 - 29,6	0,995 ^m
	(+)	7,5 ± 3,2	7,1	4,0 - 13,3	
Ortostatik Hipotansiyon	(-)	8,2 ± 5,2	6,8	2,9 - 29,6	0,517 ^m
	(+)	10,4 ± 7,8	6,7	3,3 - 26,1	
Görme Sorunu	(-)	8,5 ± 5,5	6,8	2,9 - 29,6	0,319 ^m
	(+)	5,3 ±	5,3	5,3 - 5,3	
Unutkanlık	(-)	8,0 ± 4,9	6,9	2,9 - 27,7	0,624 ^m
	(+)	9,1 ± 6,3	6,7	3,9 - 29,6	
Hayaller Görme	(-)	8,0 ± 4,9	6,9	2,9 - 27,7	0,909 ^m
	(+)	9,7 ± 7,1	6,6	3,3 - 29,6	
Anksiyete	(-)	8,6 ± 6,7	6,4	3,3 - 29,6	0,205 ^m
	(+)	8,3 ± 4,7	7,0	2,9 - 26,1	
Apati	(-)	8,6 ± 4,7	7,1	2,9 - 26,1	0,183 ^m
	(+)	8,3 ± 6,1	6,5	3,3 - 29,6	
Dopamin Disregülasyon S	(-)	8,5 ± 5,5	6,8	2,9 - 29,6	0,707 ^m
	(+)	6,3 ±	6,3	6,3 - 6,3	
Uyku Sorunu	(-)	7,5 ± 4,6	6,4	2,9 - 27,7	0,047^m
	(+)	9,1 ± 6,0	7,1	3,2 - 29,6	
Ağrı	(-)	8,1 ± 5,1	7,0	2,9 - 27,7	0,969 ^m
	(+)	8,7 ± 5,8	6,7	3,2 - 29,6	
Sık İdrara Çıkma	(-)	8,1 ± 5,3	6,7	4,0 - 29,6	0,688 ^m
	(+)	8,6 ± 5,6	6,8	2,9 - 27,7	
Baş Dönmesi	(-)	7,8 ± 4,3	6,7	2,9 - 27,7	0,438 ^m
	(+)	10,4 ± 7,9	6,9	3,3 - 29,6	
Halsizlik	(-)	7,7 ± 5,0	6,3	2,9 - 27,7	0,082 ^m
	(+)	8,9 ± 5,8	7,0	3,2 - 29,6	

^m Mann-whitney u test

Zonulin düzeyi ile yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, UPDRS skoru, H&Y skoru, günlük total Levodopa dozu arasında anlamlı (p >0,05) korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 4.11.).

Claudin-5 düzeyi ile yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, UPDRS skoru, H&Y skoru, günlük total Levodopa dozu arasında anlamlı (p >0,05) korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. Zonulin ve Claudin-5 düzeyleri ile yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, UPDRS, H&Y skorları ve günlük total Levodopa dozunun karşılaştırılması

		Yaş	Hastalık Başlangıç Yaşı	Hastalık Süresi	UPDRS	H&Y	Günlük Levodopa Dozu
Zonulin Düzeyi	r	0,136	0,024	0,043	0,003	-0,015	-0,153
	p	0,109	0,808	0,661	0,975	0,875	0,117
Claudin-5 Düzeyi	r	0,154	-0,013	-0,005	0,047	-0,014	-0,075
	p	0,071	0,895	0,961	0,632	0,889	0,442

Spearman Korelasyon

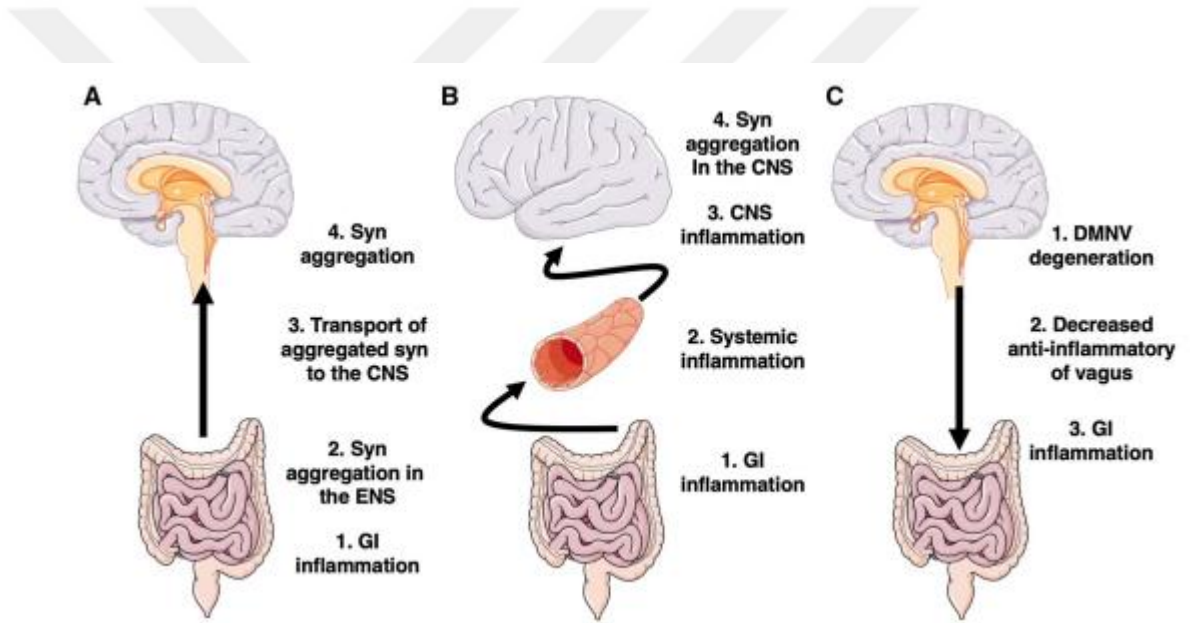
5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İPH, ikinci en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır. Dünya genelinde prevalansı 6 milyonunun üzerindedir (Tolosa ve ark., 2021). Nedeni tam olarak bilinmese de son birkaç dekattır İPH'nın prevalansı hızla artmaktadır. Dünya genelinde şu an 6 milyondan fazla İPH hastası bulunmaktadır ve 2016 yılında yapılan küresel hastalık yükü çalışmasına göre bu rakamın 2040 yılında ikiye katlanarak 12 milyona ulaşacağı ön görülmektedir (Bloem ve ark., 2021; Bougea, 2020; Dorsey ve ark., 2018; GBD 2016 Neurology Collaborators, 2019).

İPH geniş bir yelpazeye sahip heterojen bir nörodejeneratif hastalıktır. Hastalığın başlangıç yaşı, motor ve non-motor semptomları, prodromal bulguları, hastalığın ilerleme şekli, tedaviye yanıtı ve prognozu bireyler arasında ciddi farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle hastalık ve semptomları daha karmaşık bir hale gelmekte ve tanı koymakta zorluklarla karşılaşmaktadır. Ayrıca tanı konulduğu esnada substantia nigradaki dopaminerjik hücrelerin kaybı da %60-80'lere ulaşmış olmaktadır (Andrejack ve Sonia, 2020; Bougea, 2020). Günümüzdeki mevcut yöntemlerle İPH'nın tanısının semptomlar ortaya çıkmadan yaklaşık 20 yıl önce başlayan substantia nigradaki dopaminerjik hücre kaybının erken döneminde saptanması olası gözükmemektedir. Aynı zamanda mevcut tedavi yöntemlerinin de nöroprotektif bir etkisi bulunmamaktadır. Tedavi edici etkileri semptomları iyileştirmekle ve semptom gelişmesini yavaşlatmakla sınırlı kalmaktadır (Bougea, 2020). Günlük uygulamada İPH tanısı iyi bir anamnez ve ayrıntılı bir nörolojik muayene ile konulabilmektedir. Tanıyı kesinleştirebilecek ve diğer nörodejeratif hastalıklardan ayrılmasını sağlayacak herhangi bir görüntüleme yöntemi, laboratuvar testi ve biyomarker bulunmamaktadır (Bloem ve ark., 2021; Tolosa ve ark., 2021). Bu nedenle İPH tanısında yardımcı olabilecek bir biyomarker geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Beyin ile bağırsak arasında beyin-bağırsak aksı olarak adlandırılan ve iki yönlü olarak işlediği düşünülen bir sistem bulunmaktadır (Acar ve ark., 2018; Quigley, 2017). Son yıllarda bağırsakta bulunan mikrobiyaya da bu sisteme dahil edilerek mikrobiyaya-bağırsak-beyin aksı olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Bu aks üzerindeki bozuklukların İPH, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar ve

nöropsikiyatrik hastalıklar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Quigley, 2017). Bu teoriyi destekleyecek şekilde bazı çalışmalarda hayvan modellerinde kimyasal aracılı kolit oluşturulması sonucunda substantia nigra dopaminerjik nöron kaybı olduğu gösterilmiştir (Rolli-Derkinderen ve ark., 2020). Gastrointestinal sistemdeki (GİS) infalamasyonun İPH ilişkisini açıklayan hipotezler şu şekildedir: GİS inflamasyonu sonucu alfa-sinüklein patolojisi oluşmaktadır ve vagus siniri aracılığı ile beyine yayılmaktadır; GİS'te meydana gelen inflamasyon sistemik inflamasyonu tetiklemektedir, o da SSS'de inflamasyonu tetiklemektedir; son olarak da SSS'deki dejenerasyon vagus aracılığı ile GİS inflamasyonuna neden olmaktadır (Rolli-Derkinderen ve ark., 2020) (Şekil 5.1.).



Şekil 5.1. GİS infalamasyonu ve İPH arasındaki ilişkiyi açıklayan olası hipotezler (Rolli-Derkinderen ve ark., 2020) (Syn: alfa-sinüklein, CNS: Santral Sinir Sistemi, ENS: Enterik Sinir Sistemi, GI: Gastrointestinal, DMNV: Vagusun dorsal motor nukleusu)

Son yıllarda yayınlanan pek çok çalışma İPH'nın sadece SSS'ni etkileyen bir hastalık olmadığı aynı zamanda gastrointestinal sistemi de etkilediğini göstermiştir. Özellikle post mortem çalışmalarda enterik sinir sisteminde alfa sinüklein agregatlarının gösterilmesi bu hipotezi desteklemektedir. İPH tanılı hastaların çok büyük bir kısmında da prodromal evre de dahil olmak üzere hastalık seyri boyunca GİS ilişkili semptomlar mevcuttur (Rolli-Derkinderen ve ark., 2020).

Zonulin intestinal geçirgenliği göstermekte güvenilir bir marker olarak kabul edilmektedir. Aynı zamanda BBB üzerinde de etkilerinin olması ve hem beyin hem GİS geçirgenliği ile ilişkili bir biyomarker olabileceğini düşündürmektedir. Bugüne kadar yüksek Zonulin seviyelerinin obezite, tip 2 diabetes mellitus, atopik dermatit, irritabl bağırsak sendromu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Az sayıda çalışma ise nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar ile ilişkisini ortaya koymaktadır (Işık ve ark., 2020; Usta ve ark., 2021).

Claudin-5, Claudin ailesinin bir üyesidir ve BBB'deki sıkı bağlantıları oluşturan en önemli proteinlerden biridir. Sıkı bağlantılardaki epitelyal ve endotelyal geçişleri düzenler ve santral sinir sistemini dışardan gelebilecek patojenlere karşı korur. Eğer Claudin-5 disfonksiyonu ya da kaybı olursa santral sinir sistemi zararlı etkenlere karşı daha savunmasız hale gelebilir. Literatürde Claudin-5 düzeyinin hem yükseliği hem de düşüklüğünün çeşitli otoimmün, nörolojik, psikiyatrik hastalıklar ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (Avşar ve ark., 2021; Usta ve ark., 2021).

İPH'da hem motor hem non-motor semptomları öngörebilecek, erken tanıyı kolaylaştırabilecek biyomarkerların elde edilmesine ihtiyaç vardır (Lawton ve ark., 2020). Nöroinflamatuvar moleküllerin belirlenmesi aynı zamanda yeni tedavi stratejileri için de hedef oluşturabilir (Bougea, 2020).

Bildiğimiz kadarıyla bugüne kadar İPH ile serum Zonulin ve serum Claudin-5 düzeyleri arasındaki ilişkiyi birlikte araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızın öne çıkan sonucu hem serum Zonulin hem de Claudin-5 seviyelerinin İPH tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptanmasıdır.

Zonulin ve Claudin-5 düzeylerinin nörodejeneratif hastalıklarla ilişkisini araştıran çalışmalar oldukça sınırlıdır. Son yıllarda yapılan birkaç çalışmada bu biyobelirteçlerin psikiyatrik hastalıklar ile ilişkisi araştırılmıştır. Kılıç ve arkadaşlarının yaptığı bipolar bozukluk ile Zonulin, Claudin-5 düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada 41 bipolar bozukluk tanılı hasta ve 41 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir (Kılıç ve ark., 2020). Şizofreni ile ilişkisini araştıran bir çalışmada 50 şizofreni tanılı hasta ve 50 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir (Usta ve ark., 2021). Yine başka bir çalışmada ise 24 obsesif kompulsif bozukluk tanılı çocuk hasta ve 24 sağlıklı kontrolde Zonulin ve Claudin-5 düzeyleri bakılmıştır (Işık

ve ark., 2020). Bizim çalışmamızda ise 106 İPH tanılı hasta ve 33 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir ve örneklem büyüklüğünün literatürdeki çalışmalar ile benzer olduğu söylenebilir. Yine benzer çalışmalarda çalışmaya dahil edilen gönüllülerin yaş ortalamasının 30-40 aralığında olduğu görülmektedir (Kılıç ve ark., 2020; Usta ve ark., 2021). Bizim çalışmamızda ise hasta grubunun yaş ortalaması 64.8 ± 10.1 olup literatürden farklı olarak yüksekti. Bahsedilen biyobelirteçlerin daha önce İPH'da çalışılmamış olması ve İPH'ın daha ileri yaşlarda ortaya çıkan bir hastalık olması ile bu durum açıklanabilir.

Daha önce de belirttiğimiz gibi çalışmamızda hem serum Zonulin hem de Claudin-5 seviyeleri İPH tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Kılıç ve arkadaşlarının yaptığı 2020 yılında yayımlanan çalışmada bipolar bozukluk tanılı hastalarda serum Zonulin ve Claudin-5 düzeylerine bakılmış ve sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Kılıç ve ark., 2020). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanılı çocuklarda yapılan başka bir çalışmada ise Claudin-5 düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup Zonulin düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (Avşar ve ark., 2021). Yine şizofreni tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada ise Zonulin düzeyleri sağlıklı kontrollerden yüksek bulunurken Claudin-5 düzeyleri ise hasta grubunda kontrol grubundan düşük olarak saptanmıştır (Usta ve ark., 2021). Lasek-Bal ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı ve akut inme hastalarında inmenin lokalizasyonu ile serum Zonulin, Claudin-5 düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada serum Claudin-5 düzeyleri parsiyel anterior sistem inmesi olan hasta grubunda posterior sistem inmesi olan hasta grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmış olup Zonulin düzeyleri ile inme lokalizasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Lasek-Bal ve ark., 2020). 2018 yılında Schwiertz ve arkadaşlarının yaptığı ve İPH hastalarında fekal biyomarkerların değerlendirildiği bir çalışmada da fekal Zonulin seviyesi İPH grubunda istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Schwiertz ve ark., 2018). Yüksek Zonulin düzeyleri GİS geçirgenliğinin artmasının bir göstergesi olarak kabul edildiğinden çalışmamızda hasta grubunda Zonulin düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olması bağırsak-beyin aksının etkilendiğinin ve İPH patogenezinin GİS'in de katıldığı bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Aynı zamanda Zonulin BBB'de de geçirgenlikten sorumlu bir moleküldür ve yine İPH

hastalarında saptanan yüksek Zonulin düzeyleri BBB’nde geçirgenliğin bozulduğunun bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Claudin-5 BBB’deki endotelial ve epitelyal disfonksiyonun önemli bir belirteçidir. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde amiotrofik lateral skleroz ve travmatik beyin hasarında Claudin-5 düzeylerinin düşük olarak izlendiği görülmektedir (Doherty ve ark., 2016; Zhong ve ark., 2008). Ancak yukarıda da belirttiğimiz gibi psikiyatrik hastalıklar ile Claudin-5 düzeyinin arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların bazılarında ise Claudin-5 düzeylerinin hasta grubunda yüksek olarak saptandığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde Claudin-5 düzeyleri hasta grubunda daha yüksekti. Daha önce nörodejeneratif hastalıklarda Claudin-5 düzeyleri ile ilgili kapsamlı bir çalışmanın yapılmamış olması mevcut sonuçları tartışmayı zorlaştırırsa da Claudin-5 düzeylerinin yüksekliği de belki de düşüklüğü gibi Claudin-5’in disfonksiyonunu ve BBB geçirgenliğinin bozulduğunu gösteriyor olabileceği düşüncesindeyiz.

Hasta grubunda Zonulin düzeyleri ile yaş, hastalık başlama yaşı ve hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Aynı şekilde Claudin-5 düzeyleri ile de yaş, hastalık başlama yaşı, hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Akut inme hastalarında yapılan bir çalışmada Zonulin düzeyleri 65 yaş üzerindeki hastalarda 65 yaş altı hasta grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuş, Claudin-5 düzeylerinde ise yaşa göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir (Lasek-Bal ve ark., 2020). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ile ilgili yapılan çalışmada da serum Zonulin düzeyleri ile hasta yaşı arasında pozitif korelasyon saptanmış, Claudin-5 düzeyi ile yaş arasında ise anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (Avşar ve ark., 2021). İPH hastalarında fekal Zonulin düzeyini değerlendiren çalışmada ise fekal Zonulin düzeyi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (Schwiertz ve ark., 2018). Bizim çalışmamızda da hasta yaşı ile Zonulin ve Claudin-5 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Zonulin ve Claudin-5 düzeyleri ile hastaların hastalık evresi, hastalık tipi, UPDRS skorları, H&Y skorları ve günlük total Levodopa dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bildiğimiz kadarı ile literatürde Zonulin ve Claudin-5 düzeylerini birlikte bu parametreler ile karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Schwiertz ve arkadaşlarının yaptığı fekal biyomarker düzeylerini değerlendiren

çalışmada fekal Zonulin düzeyi hastalık süresi, H&Y evresi ve günlük total Levodopa dozu ile karşılaştırılmış ve hastalık süresi, günlük total Levodopa dozu ve fekal Zonulin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon izlenmiştir. Yine aynı çalışmada fekal Zonulin düzeyi ile H&Y skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Schwartz ve ark., 2018). Birkaç çalışmada antipsikotik ilaç alımı olan hastalarda Claudin-5 düzeylerinin yüksek saptandığından bahsedilmekte olup başka bir çalışmada ise antipsikotik ilaç tedavisi alan ve almayan hastalar arasında Zonulin ve Claudin-5 düzeyleri açısından anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir (Işık ve ark., 2020; Kılıç ve ark., 2020). Ancak Levodopa kullanımı ile serum Zonulin ve Claudin-5 düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığı net olarak bilinmemektedir.

Prodromal evre semptomlarından RUDB, kabızlık ve hiposmi-anosmi olan ve olmayan hasta gruplarında serum Zonulin ve serum Claudin-5 düzeylerinde anlamlı farklılık görülmemiştir. Schwartz ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılan çalışmada İPH hastalarında fekal Zonulin düzeyi ile kabızlık karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark görmediklerini belirtmişlerdir. Ancak diğer prodromal evre semptomlarına değinilmemiştir. Yine aynı çalışma İPH hastalarında apendektomi öyküsü olan ve olmayan gruplarda fekal zonulin düzeyleri açısından da anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (Schwartz ve ark., 2018). Biz de çalışmamızda benzer şekilde apendektomi olan ve olmayan İPH hastalarında serum Zonulin ve serum Claudin-5 düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptamadık.

İPH'in sadece motor semptomlardan oluşan bir hastalık olmadığı ve çok sayıda non-motor semptomun da görülebildiği bilinmektedir. Biz çalışmamızda İPH hastalarında NMS'lerden aşırı gündüz uykululuğu, depresyon, ortostatik hipotansiyon, görme sorunu, unutkanlık, hayaller görme, anksiyete, apati, dopamin disregülasyon sendromu, uyku sorunu, ağrı, sık idrara çıkma, baş dönmesi ve halsizliği sorguladık ve NMS olan ve olmayan gruplarda serum Zonulin ve serum Claudin-5 düzeylerini karşılaştırdık. Bunlar içerisinde sık idrar çıkma olan grupta Zonulin düzeyleri sık idrara çıkma olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşük bulundu. Claudin-5 düzeylerine bakıldığında ise uyku sorunu olan grupta Claudin-5 düzeyi uyku sorunu olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. İncelenen diğer NMS'ler ile serum Zonulin ve Claudin-5 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki

saptanmadı. 2014 yılında He J. ve arkadaşları tarafından yapılan ve farelerde kronik uyku kısıtlanması modelinin oluşturulduğu bir çalışmada 6 günlük uyku kısıtlanması sonrası fare beyinde yapılan incelemede sıkı bağlantı moleküllerinden Occludin, Claudin-1 ve Claudin-5 düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak düşük izlendiği belirtilmiştir (He ve ark., 2014). Bizim çalışmamızda uyku sorunu olan grupta olmayan gruba göre Claudin-5 düzeyleri yüksek izlenmişti, ancak hastalarda kronik uyku kısıtlanmasından farklı olarak uykuya dalmakta zorlanma ve gece sık sık uyanma yakınmaları mevcuttu.

Sonuç olarak, İPH sık görülen nörodejeneratif hastalıklardandır ve insidansı giderek artmaktadır. Erken tanıyı ve prognozu ön görmede herhangi bir testin olmaması ise klinisyenlerin işini zorlaştırmaktadır. Hem GİS hem de BBB’ndeki inflamasyonla ilişkili biyomarkerlar İPH’da beyin-bağırsak aksının etkilendiğini söyleyen hipotezler mevcut olduğundan erken tanı açısından faydalı olabilir. Serum Zonulin ve Claudin-5 düzeylerinin birlikte değerlendirilmesinin beyin-bağırsak aksının iki yönünde de inflamasyon ve geçirgenlik artışı ile ilgili fikir verebileceği kanısındayız. Biz çalışmamızda hasta grubunda serum Zonulin ve Claudin-5 düzeylerini sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptadık, ancak prodromal evre semptomları, hastalık tipi, hastalık süresi, yaş, cinsiyet, UPDRS skorları, H&Y skorları, NMS’ler ve total Levodopa dozu açısından Zonulin ve Claudin-5 düzeylerinde anlamlı bir fark saptamadık. İPH’da Zonulin ve Claudin-5 düzeylerinin birer biyomarker olarak kullanılıp kullanılamayacağı konusunda net bir karara varabilmek için örneklem büyüklüğünün genişletilmesi, daha büyük ve çok merkezli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, Cummings JL. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(4):492-6.

Abeliovich A, Schmitz Y, Fariñas I, Lundberg D, Ho W, Castillo PE, Shinsky N, Verdugo JMG, Armanini M, Ryan A, Hynes M, Phillips H, Sulzer D, Rosenthal A. Mice Lacking α -Synuclein Display Functional Deficits in the Nigrostriatal Dopamine System. *Neuron*. 2000;25(1):239-252

Acar BA, Acar MAG, Acar T, Varım C, Alagöz AN, Demiryürek EB, Doğan Güngen B, Güzey Aras Y. Patients with Primary Restless Legs Syndrome Have Higher Prevalence of Autonomic Dysfunction and Irritable Bowel Syndrome. *Singapore Med J*. 2018;59(10): 539–44.

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1986;9(1).

Akbayır E, Şen M, Ay U, Şenyer S, Tüzün E, Küçükali Cİ. Parkinson Hastalığının Etyopatogenezi. *Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*. 2017;7(13):1-23.

Akbostancı MC. Klinik Pratikte Hareket Bozuklukları Kitabı. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara. 2018;72-6

Andrejack J, Soania M. What People with Parkinson's Disease Want. *J Parkinsons Dis*. 2020;10(1):5–10.

Arias P, Cudeiro J. Effects of Rhythmic Sensory Stimulation (Auditory, Visual) on Gait in Parkinson's Disease Patients. *Exp Brain Res*. 2008;186(4):589-601.

Ashour R, Jankovic J. Joint and Skeletal Deformities in Parkinson's Disease, Multiple System Atrophy, and Progressive Supranuclear Palsy. *Mov Disord*. 2006;21(11):1856-63.

Ashour R, Tintner R, Jankovic J. Striatal Deformities of the Hand and Foot in Parkinson's Disease. *Lancet Neurol*. 2005;4(7):423-31.

Askenasy JJM. Sleep Disturbances in Parkinsonism. *J Neural Transm*. 2003;110(2):125-150.

Avşar PA, Işık Ü, Aktepe E, Kılıç F, Doğuç DK, Büyükbayram Hİ. Serum Zonulin and Claudin-5 Levels in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2021;25(1): 49–55.

- Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson Disease. *Eur J Neurol* 2020;27(1):27-42.
- Beitz JM. Parkinson's Disease a Review. *Front Biosci.* 2014;6:65-74.
- Bhidayasiri R, Tarsy D. Parkinson's Disease: On Off Phenomenon. *Mov Disord.* 2012;14-15
- Björklund A, Dunnett SB. Dopamine Neuron Systems in the Brain: An Update. *Trends Neurosci.* 2007;30(5):194-202.
- Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and Freezing of Gait in Parkinson's Disease: A Review of Two Interconnected, Episodic Phenomena. *Mov Disord.* 2004;19(8):871-84.
- Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's Disease. *Lancet Neurol.* 2021;397:2284–2303.
- Bloem BR. Postural Instability in Parkinson's Disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 1992;94:41-5.
- Boghen D. Apraxia of Lid Opening. *Neurology.* 1997;48(6):1491-4.
- Bougea A. New Markers in Parkinson's Disease. *Adv Clin Chem.* 2020;137–78.
- Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence and Distribution of Parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology.* 1999;52(6):1214-20.
- Braak H, Tredici KD, Rüb U, de Vos RA, Steur ENJH, Braak E. Staging of Brain Pathology Related to Sporadic Parkinson's Disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(2):197-211.
- Brodsky H, Vuong KD, Thomas M, Jankovic J. 2004. Glabellar and Palmomental Reflexes in Parkinsonian Disorders. *Neurology.* 2004;63(6):1096-8.
- Bronner G, Royter V, Korczyn AD, Giladi N. Sexual Dysfunction in Parkinson's Disease. *J Sex Marital Ther.* 2004;30(2):95-105.
- Broussolle E, Krack P, Thobois S, Xie-Brustolin J, Pollak P, Goetz CG. Contribution of Jules Froment to the Study of Parkinsonian Rigidity. *Mov Disord.* 2007;22(7):909-14.
- Carbone F, Djamshidian A, Seppi K, Poewe W. Apomorphine for Parkinson's Disease: Efficacy and Safety of Current and New Formulations. *CNS Drugs.* 2019;33(9): 905–18.
- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease: Diagnosis and Management. *Lancet Neurol.* 2006;5(3):235-45.

Chaudhuri KR, Schapira AHV. Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease: Dopaminergic Pathophysiology and Treatment. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):464-74.

Çakmur R. Parkinson Hastalığı ve Medikal Tedavisi. *Klinik Gelişim*. 2010;53-60

Çakmur R. Parkinsonizm: Klinik özelliklerine göre ayırıcı tanı ve sınıflama. *Hareket Bozuklukları Kitabı*. Elibol B. (ed.), 2011;5:61-78

DeKosky ST, Marek K. Looking Backward to Move Forward: Early Detection of Neurodegenerative Disorders. *Science*. 2003;302(5646):830-4.

Deng H, Wang P, Jankovic J. The Genetics of Parkinson Disease. *Ageing Res Rev*. 2018;42:72-85.

Devine MJ, Gwinn K, Singleton A, Hardy J. Parkinson's Disease and α -Synuclein Expression. *Mov Disord*. 2011;26(12):2160-8.

Devos D., Fransız DUODOPA Çalışma Grubu. Patient Profile, Indications, Efficacy and Safety of Duodenal Levodopa Infusion in Advanced Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2009;24(7):993-1000.

Dietz MA, Goetz CG, Stebbins GT. Evaluation of a Modified Inverted Walking Stick as a Treatment for Parkinsonian Freezing Episodes. *Mov Disord*. 1990;5(3):243-7.

Doherty CP, O'Keefe E, Wallace E, Loftus T, Keaney J, Kealy J, Humphries MM, Molloy MG, Meaney JF, Farrell M, Campbell M. Blood-Brain Barrier Dysfunction as a Hallmark Pathology in Chronic Traumatic Encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2016;75(7): 656–62.

Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. 2018. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis*. 2018;8(1):3–8.

Elibol B. Hareket Bozuklukları. *Nöroloji Temel Kitabı*. Emre M. (ed.) 2013;794-935

Emre M, Hanağası HA, Şahin HA, Yazıcı J. Hareket Bozuklukları. *Nöroloji*. Öge AE, Baykan B, Bilgiç B. (ed.) 2022;4.basım:665-90

Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Marek K; Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2498-508.

Fahn S. The History of Dopamine and Levodopa in the Treatment of Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2008;23(3):497-508.

Fasano A. Intestinal Zonulin: Open Sesame! *Gut*. 2001;49(2):159-162.

Fasano A. Intestinal Permeability and Its Regulation by Zonulin: Diagnostic and Therapeutic Implications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(10):1096-100.

Fayyad M, Salim S, Majbour N, Erskine D, Stoops E, Mollenhauer B, El-Agnaf OMA. Parkinson's disease biomarkers based on α -synuclein. *J Neurochem*. 2019;150(5):626-636.

Fernandez HH, Lapane KL. Predictors of Mortality among Nursing Home Residents with a Diagnosis of Parkinson's Disease. *Med Sci Monit*. 2002;8(4):241–46.

Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, Coelho M, Sampaio C; Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(8):1248-1266.

GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):459-480.

Giladi N, McDermott MP, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M, Tanner C; Parkinson Study Group. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology*. 2001;56(12):1712-21.

Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L; Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*. 2004;19(9):1020-8.

Gupta A, Dawson VL, Dawson TM. What Causes Cell Death in Parkinson's Disease? *Ann Neurol*. 2009;64(2):3-15.

Ha AD, Jankovic J. Pain in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2012;27(4):485-91.

Hashimoto Y, Campbell M, Tachibana K, Okada Y, Kondoh M. Claudin-5: A Pharmacological Target to Modify the Permeability of the Blood-Brain Barrier. *Biol Pharm Bull*. 2021;44(10):1380-1390.

Hanağası HA. Parkinson Hastalığında Epidemiyoloji ve Çevresel Faktörler. *Hareket Bozuklukları Kitabı*. Elibol B. (ed.) 2011;7:91-100.

He J, Hsueh H, He Y, Kastin AJ, Wang Y, Pan W. Sleep restriction impairs blood-brain barrier function. *J Neurosci*. 2014;34(44):14697-706.

Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*. 2005;20(2):190-9.

Hunker CJ, Abbs JH, Barlow SM. The relationship between parkinsonian rigidity and hypokinesia in the orofacial system: a quantitative analysis. *Neurology*. 1982;32(7):749-54.

Işık Ü, Avşar PA, Aktepe E, Doğuç DK, Kılıç F, Büyükbayram Hİ. Serum Zonulin and Claudin-5 Levels in Children with Obsessive–Compulsive Disorder. *Nord J Psychiatry*. 2020;74(5):346-351.

Jankovic J. Parkinson's Disease: Clinical Features and Diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):368-76.

Jankovic J. 2010. Camptocormia, Head Drop and Other Bent Spine Syndromes: Heterogeneous Etiology and Pathogenesis of Parkinsonian Deformities. *Mov Disord*. 2010;25(5):527.

Jankovic J, Tan EK. Parkinson's Disease: Etiopathogenesis and Treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(8):795-808.

Jankovic J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and Signs. *Handbook of Parkinson's Disease*. Pahwa R, Lyons KE, Koller WC. (ed.) Marcel Dekker, Inc., New York- Basel, U.S.A., Switzerland, 2003;71- 107.

Kalia L, Lang AE. Parkinson's Disease. *Lancet Neurol*. 2015;386(9996):896-912.

Kempster PA, Hurwitz B, Lees AJ. A new look at James Parkinson's Essay on the Shaking Palsy. *Neurology*. 2007;69(5):482-5.

Kılıç F, Işık Ü, Demirdaş A, Doğuç DK, Bozkurt M. Serum zonulin and claudin-5 levels in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2020;266:37-42.

Kızıltan G. Parkinson Hastalığının Hareketle İlişkili ve İlişkisiz Belirti ve Bulgular. *Hareket Bozuklukları Kitabı*. Elibol B. (ed.), 2011;9:113-128

Klein C, Schneider SA, Lang AE. Hereditary parkinsonism: Parkinson disease look-alikes--an algorithm for clinicians to "PARK" genes and beyond. *Mov Disord*. 2009;24(14):2042-58.

Kwon KY, Kang SH, Kim M, Lee HM, Jang JW, Kim JY, Lee SM, Koh SB. Nonmotor Symptoms and Cognitive Decline in de novo Parkinson's Disease. *Can J Neurol Sci*. 2014;41(5):597-602.

Lasek-Bal A, Kokot A, Gendosz de Carrillo D, Student S, Pawletko K, Krzan A, Puz P, Bal W, Jędrzejowska-Szypułka H. Plasma Levels of Occludin and Claudin-5 in Acute Stroke Are Correlated with the Type and Location of Stroke but Not with the Neurological State of Patients-Preliminary Data. *Brain Sci*. 2020;10(11):831.

Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(6):525-35.

Lawton M, Baig F, Toulson G, Morovat A, Evetts SG, Ben-Shlomo Y, Hu MT. Blood biomarkers with Parkinson's disease clusters and prognosis: The oxford discovery cohort. *Mov Disord*. 2020;35(2):279-287.

Malek N. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neurol India*. 2019;67(4):968-978.

Marchese R, Diverio M, Zucchi F, Lentino C, Abbruzzese G. The role of sensory cues in the rehabilitation of parkinsonian patients: a comparison of two physical therapy protocols. *Mov Disord*. 2000;15(5):879-83.

Marder K, Tang MX, Mejia H, Alfaro B, Côté L, Louis E, Groves J, Mayeux R. Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: A community-based study. *Neurology*. 1996;47(1):155-60.

Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Mario Alvarez, Arakaki T, Arillo VC, Chaná P, Fernández W, Garretto N, Martínez-Castrillo JC, Rodríguez-Violante M, Serrano-Dueñas M, Ballesteros D, Rojo-Abuin JM, Chaudhuri KR, Merello M. Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(1):50-4.

Masters CL, Kril JJ, Halliday GM, Pamphlett R, Collins S, Hill AF, McLean C. Overview and recent advances in neuropathology. Part 2: Neurodegeneration. *Pathology*. 2011;43(2):93-102.

Matter K, Aijaz S, Tsapara A, Balda MS. Mammalian tight junctions in the regulation of epithelial differentiation and proliferation. *Curr Opin Cell Biol*. 2005;17(5):453-8.

Möller JC, Unger M, Stiasny-Kolster K, Oertel WH. Restless Legs Syndrome (RLS) and Parkinson's disease (PD)-related disorders or different entities? *J Neurol Sci*. 2010;289(1-2):135-7.

Muzerengi S, Lewis H, Edwards M, Kipps E, Bahl A, Martinez-Martin P, Chaudhuri KR. Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease: An Underdiagnosed Problem. *Aging Health*. 2006;2(6):967-982.

Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res*. 2002;43(2):111-7.

Nayak L, Henchcliffe C. Rasagiline in treatment of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4(1):23-32.

Negida A, Elminawy M, El Ashal G, Essam A, Eysa A, Abd Elalem Aziz M. Subthalamic and Pallidal Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Cureus*. 2018;10(2):2232.

Nitta T, Hata M, Gotoh S, Seo Y, Sasaki H, Hashimoto N, Furuse M, Tsukita S. Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice. *J Cell Biol*. 2003;161(3):653-60.

Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, Schrag A. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2012;72(6):893-901.

Ohtsuki S, Yamaguchi H, Katsukura Y, Asashima T, Terasaki T. mRNA expression levels of tight junction protein genes in mouse brain capillary endothelial cells highly purified by magnetic cell sorting. *J Neurochem*. 2008;104(1):147-54.

Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1529-38.

Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, Langston W, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E; ADAGIO Study Investigators. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1268-78

Ossig C, Reichmann H. Treatment strategies in early and advanced Parkinson disease. *Neurol Clin*. 2015;33(1):19-37.

Ostergaard L, Werdelin L, Odin P, Lindvall O, Dupont E, Christensen PB, Boisen E, Jensen NB, Ingwersen SH, Schmiegelow M. Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(6):681-7.

O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs*. 2009;23(2):157-70.

Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(2):223-36

Parkinson Çalışma Grubu. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol*. 2002;59(12):1937-43.

Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, Woods SP, Tröster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2006;5(7):578-88.

Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, Johnson WG, Ide SE, Di Iorio G, Sanges G, Stenroos ES, Pho LT, Schaffer AA, Lazzarini AM, Nussbaum RL, Duvoisin RC. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science*. 1996;274(5290):1197-9.

Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, Seppi K, Compta Y, Katzenschlager R, Mas N, Hofneder D, Brücke T, Bayés A, Wenzel K, Infante J, Zach H, Pirker W, Posada IJ, Álvarez R, Ispierto L, De Fàbregues O, Callén A, Palasí A, Aguilar M, Martí MJ, Valldeoriola F, Salamero M, Poewe W, Tolosa E. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov Disord*. 2015;30(2):229-37.

Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(12):1591-601.

Potulska A, Friedman A, Królicki L, Spychala A. Swallowing disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003;9(6):349-53.

Quigley EMM. Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(12):94.

Quinn NP. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 1998;51(2):25-9.

Rahner C, Mitic LL, Anderson JM. Heterogeneity in expression and subcellular localization of claudins 2, 3, 4, and 5 in the rat liver, pancreas, and gut. *Gastroenterology*. 2001;120(2):411-22.

Rajput AH, Uitti RJ, Lang AE, Kumar R, Galvez-Jimenez N. Amantadine ameliorates levodopa induced dyskinesia. *Neurology*. 1997;48:328

Reijnders JS, Ehrt U, Lousberg R, Aarsland D, Leentjens AF. The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(5):379-82.

Riley D, Lang AE, Blair RD, Birnbaum A, Reid B. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52(1):63-6.

Rios-Arce ND, Collins FL, Schepper JD, Steury MD, Raehtz S, Mallin H, Schoenherr DT, Parameswaran N, McCabe LR. Epithelial Barrier Function in Gut-Bone Signaling. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1033:151-183.

Rolli-Derkinderen M, Leclair-Visonneau L, Bourreille A, Coron E, Neunlist M, Derkinderen P. Is Parkinson's disease a chronic low-grade inflammatory bowel disease? *J Neurol*. 2020;267(8):2207-2213.

Romito LM, Contarino MF, Vanacore N, Bentivoglio AR, Scerrati M, Albanese A. Replacement of dopaminergic medication with subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: long-term observation. *Mov Disord*. 2009;24(4):557-63.

Ropper AH, Samuels MA. Adams and Victor's Principles of Neurology. McGraw-Hill 9. ed, Ohio, 2009;1033-1045

Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2004;363(9423):1783-93.

Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, Chaudhuri KR. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;22(1):41-6.

Schwartz A, Spiegel J, Dillmann U, Grundmann D, Bürmann J, Faßbender K, Schäfer KH, Unger MM. Fecal markers of intestinal inflammation and intestinal permeability are elevated in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;50:104-107.

Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13(2):67-76.

Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord.* 2000;15(4):669-77.

Shill H, Stacy M. Respiratory function in Parkinson's disease. *Clin Neurosci.* 1998;5(2):131-5.

Shulman LM, Singer C, Bean JA, Weiner WJ. Internal tremor in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1996;11(1):3-7.

Spalletta G, Robinson RG, Cravello L, Pontieri FE, Pierantozzi M, Stefani A, Long JD, Caltagirone C, Assogna F. The early course of affective and cognitive symptoms in de novo patients with Parkinson's disease. *J Neurol.* 2014;261(6):1126-32.

Stamey W, Davidson A, Jankovic J. Shoulder pain: a presenting symptom of Parkinson disease. *J Clin Rheumatol.* 2008;14(4):253-4

Stoker TB, Greenland JC, editors. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications. 2018.

Tarakad A, Jankovic J. Diagnosis and Management of Parkinson's Disease. *Semin Neurol.* 2017;37(2):118-126.

Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurol.* 2014;71(4):499-504.

Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2021;20(5):385-397.

Türksoy S, Özkaya B. "Gluten ve Çölyak Hastalığı." Türkiye 9. Gıda Kongresi; 24-26 Mayıs 2006, Bolu.

Usta A, Kılıç F, Demirdaş A, Işık Ü, Doğuç DK, Bozkurt M. Serum zonulin and claudin-5 levels in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021 Jun;271(4):767-773.

Van Itallie CM, Anderson JM. Claudins and epithelial paracellular transport. *Annu Rev Physiol.* 2006;68:403-29.

Varanese S, Birnbaum Z, Rossi R, Di Rocco A. Treatment of advanced Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2011;2010:480260.

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.

Villarejo A, Camacho A, García-Ramos R, Moreno T, Penas M, Juntas R, Ruiz J. Cholinergic-dopaminergic imbalance in Pisa syndrome. *Clin Neuropharmacol.* 2003;26(3):119-21.

Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *J Cell Sci.* 2000;113(24):4435-40.

Wenning GK, Ebersbach G, Verny M, Chaudhuri KR, Jellinger K, McKee A, Poewe W, Litvan I. Progression of falls in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. *Mov Disord.* 1999;14(6):947-50.

Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(4):468-73.

Yanagisawa, Nobuo. Functions and Dysfunctions of the Basal Ganglia in Humans. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2018;94(7):275–304.

Zhong Z, Deane R, Ali Z, Parisi M, Shapovalov Y, O'Banion MK, Stojanovic K, Sagare A, Boillee S, Cleveland DW, Zlokovic BV. ALS-causing SOD1 mutants generate vascular changes prior to motor neuron degeneration. *Nat Neurosci.* 2008;11(4):420-2.

7. EKLER

7.1. EK-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istediğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz. Sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmaya Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Parkinson ve Hareket Hastalıkları polikliniğinde idiyopatik Parkinson hastalığı tanısıyla takip ve tedavide olan hastalar alınacaktır. Çalışmaya 150 idiyopatik Parkinson hastası ile 50 sağlıklı gönüllü alınacaktır. Çalışma alına tüm gönüllülerin dosyaları incelenecek hastalık başlama yaşı, hastalık tipi, hastalık süresi ve kullandıkları ilaçlar kayıt edilecek, ayrıntılı nörolojik muayeneleri yapıp hastalık evresi saptanacaktır. Daha sonra tüm katılımcılardan rutin poliklinik kontrolü amacı ile rutin alınan kan tetkiklerinden arta kalan serumdan zonulin ve claudin 5 düzeyleri ölçülecektir. Araştırma için hastalardan ayrıca kan alınmayacaktır. Parkinson hastalığı, evresi, tipi, başlangıç yaşı ve cinsiyet ile kan zonulin, claudin-5 düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı araştırılacaktır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için 18 yaş üstü ve 89 yaş altı olmanız ve bu çalışmaya katılmak istiyor olmanız gerekir. Ayrıca İdiyopatik Parkinson Hastalığı tanısı ile Hareket hastalıkları polikliniğinde takip ediliyor olmanız gerekmektedir.

NELER UYGULANACAK VE NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAK?

Kliniğimize başvurduğunuzda, öncelikle dosyanızda daha önceden kayıt edilen bilgilerinizden prodromal evre semptomlarından olan rem uykusu davranış bozukluğu, depresyon, psikiyatrik hastalıklara, obsesif kompulsif bozukluk, hiposmi-anosmi ve kabızlık ile hastalık başlama yaşı, hastalık tipi, kullanılan ilaçlar ve cinsiyet bilgileriniz kayıt edilecektir. Daha sonra ayrıntılı nörolojik muayeneleriniz yapılacak 2 adet muayene formu UPDRS ve H&Y evreleme ölçekleri formu doldurulacaktır. Bu formlar doldurulurken sizin yüz ifadenize, konuşmanıza ve ellerinizdeki titreme durumuna bakılacak daha sonra sizden ellerinizi sağa sola çevirmeniz, oturduğunuz yerden kalkmanız, yürümeniz istenecek ve bu muayenelerin sonuçlarına göre size puan verilecektir. Daha sonra tüm puanlar toplanacak aldığınız toplam puan hastalığın şiddetini(evresini) belirlemede kullanılacaktır. Daha sonra rutin kan tetkikleriniz istenecek ve bu amaçla alınan kan biyokimya laboratuvarında santrüfuj edilecek ve elde edilen serumdan bir miktar ayrılarak bu çalışmada kullanılmak üzere zonulin ve claudin-5 isimli iki molekülün düzeyine bakılacaktır. Bu çalışma için sizden ayrıca kan alınmayacaktır. Bu çalışma sonuçları bize, kandaki zonulin ve claudin-5 düzeyleri ile Parkinson hastalığının evresi, tipi, başlangıç yaşı ve cinsiyet arasında bir ilişki olup olmadığını gösterecektir. Yapılan muayene ve tetkikler sonrasında herhangi bir anormallik yoksa çalışmaya isterseniz dahil edilebilirsiniz.

KATILIMCI SAYISI VE ÇALIŞMA SÜRESİ NEDİR?

Araştırmada yer alacak hasta sayısı 200 kişidir. Çalışmanın 6 ay sürmesi planlanmaktadır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu çalışmanın sonuçları ile ilerleyen dönemde zonulin ve claudin-5'in Parkinson hastalığı tanısı ve tedavisinde yardımcı birer molekül olabileceği düşünülmektedir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Bu çalışmaya katılma ile herhangi bir risk beklenmemektedir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE BİRLİKTE KULLANILMASI SAKINCA OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/ BESİNLER

Araştırmayı etkileyecek ilaç ya da besin bulunmamaktadır.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca sorumlu araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için Nöroloji Kliniğinden Doç Dr. Yeşim Güzey Aras ve Asistan Dr. Sena Boncuk Ulaş başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Araştırma kapsamında yapılacak tetkikler, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kurulaşa ödetilmeyecektir. Rutin poliklinik kontrolü için gerekli tetkikler güvencesi olduğunuz kurum tarafından karşılanacaktır.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?

YOKTUR.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada gönüllü yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılamayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMAYI KABUL ETMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vaz geçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır. Çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılmayacaktır.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir, ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır, yazılı BGOF' un imzalanması ile söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız. Bilgiler kamuoyuna açıklanmayacak; araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacak araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

“İdiyopatik Parkinson Hastalarında Zonulin ve Claudin 5 Düzeyleri ile Prodromal Evre Semptomları, Hastalık Başlangıç Yaşı, Hastalık Tipi, Hastalık Evresi ve Cinsiyet Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi” KONULU ÇALIŞMA

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve aşağıda adı belirtilen hekimden sözlü olarak dinledim. Ayrıca aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Bu koşullar altında bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN	İMZASI
------------	--------

ADI SOYADI:
ADRESİ
TEL& FAKS:
TARİH:

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VEYA VASİSİNİN İMZASI
--

ADI SOYADI:
ADRESİ:
TEL& FAKS:
TARİH:

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACI İMZA
ADI SOYADI:
TARİH:

GEREKİĞİ DURUMLARDA TANIK	İMZA
ADI SOYADI:	
GÖREVİ:	
TARİH:	

7.2. EK-2: Etik Kurul Onayı



7.3. EK-3: UPDRS ve H&Y Ölçekleri

Bölüm 3: Motor Muayene	
Genel bilgi: Ölçeğin bu bölümü Parkinson hastalığının motor bulgularını değerlendirir. Bölüm 3'ü uygularken değerlendiren kişi aşağıdaki yönergeyi kullanmalıdır: Sayfanın en üst bölümünde hastanın Parkinson hastalığı semptomatik tedavisi için ilaç kullanıp kullanmadığını işaretleyin, eğer levodopa kullanıyorsa, son dozun üzerinden ne kadar zaman geçtiğini yazın. Ayrıca eğer hasta Parkinson hastalığı semptomatik tedavisi için ilaç kullanıyorsa şu tanımlamaları kullanarak hastanın klinik durumunu belirtin: • ON hastanın tedavi aldığı ve tedaviye iyi cevap verdiği tipik fonksiyonel durum. • OFF hastanın tedavi almasına rağmen tedaviye cevabının kötü olduğu tipik fonksiyonel durum. Muayene eden kişi gördüğü şeyi değerlendirmeli. Kuşkusuz; inme, paralizisi, artrit, kontraktür, kalça veya diz replasmanı gibi ortopedik problemler ve skolyoz motor muayenenin ayrı ayrı kısımlarını etkileyebilir. Muayenenin tamamen imkansız olduğu durumlarda (amputasyon, pleji, ekstremitenin alçıda olması) "değerlendirilemedi" D ibaresini kullanın. Bunun dışında hastanın komorbiditesiyle birlikte söylenen hareketleri yaparkenki performansını değerlendirin. Bütün maddelerin değeri tam sayı olmalıdır (yarım puan, eksik puan olmamalı). Her maddenin değerlendirilmesi için özel yönergeler verilmiştir. Bunlara her zaman uyulmalıdır. Değerlendiren kişi hastaya yapması gereken hareketi açıklarken gösterir ve yaptıktan hemen sonra fonksiyonu değerlendirir. Global Spontan Hareket ve İstirahat Tremoru maddeleri (3.14 ve 3.17)'ne göre, hastanın skoruna uygun klinik bilgi bütün muayenenin sonunda elde edileceği için bu maddeler özellikle ölçeğin en sonuna yerleştirilmiştir. Değerlendirmenin sonunda muayene esnasında diskinezi (kore veya distoni) olup olmadığını ve eğer olduysa bu hareketlerin motor muayeneyi etkileyip etkilemediğini belirtin.	
3a Hasta Parkinson hastalığının semptomatik tedavisi için ilaç kullanıyor mu? ☐ Hayır ☐ Evet	
3b Eğer hasta Parkinson hastalığı semptomatik tedavisi için ilaç kullanıyorsa şu tanımlamaları kullanarak hastanın klinik durumunu belirtin: ☐ ON: On hastanın tedavi aldığı ve iyi bir cevap verdiği tipik fonksiyonel durum. ☐ OFF: Off hastanın tedavi almasına rağmen tedaviye cevabının kötü olduğu tipik fonksiyonel durum.	
3c Hasta levodopa kullanıyor mu? ☐ Hayır ☐ Evet 3c1 Eğer kullanıyorsa son dozun üzerinden kaç dakika geçmiş?: _____	
Official MDS Translation Last Updated April 16, 2021 Copyright © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). All rights reserved.	

3.1 KONUŞMA <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Hastanın normal konuşmasına ve eğer gerekiyorsa konuşmayı sürdürmesine kulak verin. Önerilen konu başlıkları: Hastanın işiyle, hobileriyle, yaptığı egzersizlerle ilgili sorular sorun veya doktora nasıl geldiğini öğrenin. Sesin şiddetini, vurgu (prozodi=modülasyon) ve anlaşılabilirliğini; kelimeleri ağızda yuvarlama, palilali (heceleri tekrarlama) ve takifemi (hızlı konuşma, hecelerin birbirinekarışması)yi de içerecek şekilde, değerlendirin. 0: Normal: Konuşmada sorun yok. 1: Silik: Modülasyon, diksiyonda kayıp veya ses şiddetinde azalma; ancak bütün kelimeler yine de anlaşılıyor. 2: Hafif: Modülasyon, diksiyonda kayıp veya ses şiddetinde azalma; anlaşılmayan birkaç kelime var ancak genel olarak bütün cümleler anlaşılabilir. 3: Orta: Çoğu olmasa da bazı cümlelerin çok az anlaşılabilir anlamakta zorlanılan konuşma. 4: Şiddetli: Konuşmanın çoğu anlaşılabilir veya anlamsız.	SKOR
3.2 YÜZ İFADESİ <u>Değerlendiren için yönerge:</u> En az 10 saniye hasta otururken konuşmadan ve konuşma sırasında gözlemleyin. Göz kırpma frekansı, maske yüz veya yüz ifadesinde kayıp, spontan gülümseme ve dudakların ayrılmasını gözlemleyin. 0: Normal: Normal yüz ifadeleri. 1: Silik: Sadece göz kırpma frekansında azalmayla görülen minimal maske yüz. 2: Hafif: Azalmış göz kırpma frekansına ek yüzün alt yarısında maske yüz (spontan gülümseme gibi; ama dudaklar ayrı değil, ağız etrafında azalmış hareket). 3: Orta: Ağız dinlenimdayken dudakların bazen ayrık durmasıyla görülen maske yüz. 4: Şiddetli: Ağız dinlenimdayken dudakların çoğu zaman ayrık durmasıyla görülen maske yüz.	SKOR

3.3 RİJİDİTE <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Rijidite, gevşek halde duran büyük eklemlerin yavaş pasif hareketleri ile muayene eden kişinin ekstremiteleri ve boynu oynatması şeklinde değerlendirilir. Önce, aktivasyon manevrası olmadan test edin. Her ekstremitayı ve boynu ayrı ayrı muayene edip değerlendirin. Kollar için, el bileği ve dirsek eklemini aynı anda muayene edin. Bacaklar için kalça ve diz eklemini aynı anda muayene edin. Eğer rijidite saptanmadıysa muayene yapılmayan ekstremitelerde parmak hareketleri, yumruk yapıp açma veya topuk vurma gibi aktivasyon manevrası kullanın. Hastaya rijidite için muayenenizi yaparken kendisini mümkün olduğu kadar gevşek bırakmasını söyleyin. 0: Normal: Rijidite yok. 1: Silik: Sadece aktivasyon manevrasıyla rijidite var. 2: Hafif: Aktivasyon manevrası olmadan rijidite var; ancak hareketin tamamı kolayca yapılıyor. 3: Orta: Aktivasyon manevrası olmadan rijidite var, hareketin tamamı eforla yapılıyor. 4: Şiddetli: Aktivasyon manevrası olmadan rijidite var, hareketin tamamı yapılamıyor.	SKOR Boyun ☐ SaÜE ☐ SoÜE ☐ SaAE ☐ SoAE ☐
3.4 PARMAK HAREKETLERİ <u>Değerlendiren için yönerge:</u> İki eli ayrı ayrı muayene edin. Hareketi gösterin; ancak hasta yaparken siz de yapmaya devam etmeyin. Hastaya baş parmağıyla işaret parmağını olabildiğince hızlı ve iki parmağın arasını olabildiğince fazla açarak 10 kere vurması gerektiğini anlatın. Hızı, amplitüdü, duraksamaları, şaşımaları ve amplitüde azalmayı göz önünde bulundurarak her iki eli ayrı değerlendirin. 0: Normal: Herhangi bir sorun yok. 1: Silik: Bunlardan biri; a) hareketin düzenli ritmi bir veya iki duraksama veya kesintiyle bozuluyor b) belli belirsiz yavaşlama c) amplitüd 10. vuruşun sonuna doğru düşüyor. 2: Hafif: Bunlardan biri; a) hareket sırasında 3-5 kesinti b) hafif yavaşlama c) 10 vuruşluk dizinin ortasında amplitüd düşüyor. 3: Orta: Bunlardan biri; a) hareket sırasında beşten fazla kesinti veya harekete devam ederken en az bir kere donma (daha uzun kesinti) b) orta yavaşlama c) ilk vuruştan sonra amplitüd düşüyor. 4: Şiddetli: Yavaşlama, kesinti ve amplitüdün düşmesi nedeniyle hareketi çok zor yapıyor veya yapamıyor.	SKOR SAĞ ☐ SOL ☐

3.5 EL HAREKETLERİ <u>Değerlendiren için yönerge:</u> İki eli ayrı ayrı muayene edin. Hareketi gösterin; ancak hasta yaparken siz de yapmaya devam etmeyin. Hastaya avuç içi muayene eden kişiye bakacak şekilde dirseğini büküp elini sıkıca yumruk yapmasını anlatın. Hastaya elini 10 kere tam olarak olabildiğince hızlı açtırın. Eğer hasta elini sıkıca yumruk yapmayı veya tamamen açmayı başaramazsa, onu bunu yapması gerektiğini hatırlatın. Hızı, amplitüdü, duraksamaları, şaşımaları ve amplitüdde azalmayı göz önünde bulundurarak her iki eli ayrı değerlendirin. 0: Normal: Herhangi bir sorun yok. 1: Silik: Bunlardan biri; a) hareketin düzenli ritmi bir veya iki duraksama veya kesintiyle bozuluyor b) belli belirsiz yavaşlama c) amplitüd hareketin sonuna doğru düşüyor. 2: Hafif: Bunlardan biri; a) hareket sırasında üç beş kesinti b) hafif yavaşlama c) hareketin ortasında amplitüd düşüyor. 3: Orta: Bunlardan biri; a) hareket sırasında beşten fazla kesinti veya harekete devam ederken en az bir kere donma b) orta yavaşlama c) İlk yumruk yapıp açmadan sonra amplitüd düşüyor. 4: Şiddetli: Yavaşlama, kesinti ve amplitüdün düşmesi nedeniyle hareketi çok zor yapıyor veya yapamıyor.	SKOR SAĞ SOL
3.6 ELİN PRONASYON VE SUPİNASYONU <u>Değerlendiren için yönerge:</u> İki eli ayrı ayrı muayene edin. Hareketi gösterin; ancak hasta yaparken siz de yapmaya devam etmeyin. Hastaya avuç içleri yere bakacak şekilde kollarını vücudunun ön tarafında uzatmasını ve sonra avuç içini arka arkaya 10 kere olabildiğince hızlı ve tam olarak yukarı ve aşağı çevirmesini söyleyin. Hızı, amplitüdü, duraksamaları, şaşımaları ve amplitüdde azalmayı göz önünde bulundurarak her iki eli ayrı değerlendirin. 0: Normal: Herhangi bir sorun yok. 1: Silik: Bunlardan biri; a) hareketin düzenli ritmi bir veya iki duraksama veya kesintiyle bozuluyor b) belli belirsiz yavaşlama c) amplitüd hareketin sonuna doğru düşüyor. 2: Hafif: Bunlardan biri; a) hareket sırasında üç beş kesinti b) hafif yavaşlama c) hareketin ortasında amplitüd düşüyor. 3: Orta: Bunlardan biri; a) hareket sırasında beşten fazla kesinti veya harekete devam ederken en az bir kere donma b) orta yavaşlama c) İlk pronasyon-supinasyon dizisinden sonra amplitüd düşüyor. 4: Şiddetli: Yavaşlama, kesinti ve amplitüdün düşmesi nedeniyle hareketi çok zor yapıyor veya yapamıyor. Official MDS Translation Last Updated April 16, 2021 Copyright © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). All rights reserved.	SKOR SAĞ SOL

3.7 AYAK PARMAĞI VURMA <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Hastayı iki ayağı yerde olacak şekilde kolları olan düz arkalıklı bir sandalyeye oturtun. İki ayağı ayrı ayrı muayene edin. Hareketi gösterin; ancak hasta yaparken siz de yapmaya devam etmeyin. Hastaya topuğunu rahat hissettiği bir pozisyonda yere koymasını ve sonra parmaklarını 10 kere olabildiğince hızlı ve kaldırabildiği kadar yukarı kaldırarak vurmasını söyleyin. Hızı, amplitüdü, duraksamaları, şaşımaları ve amplitüde azalmayı göz önünde bulundurarak her iki ayağı ayrı değerlendirin. 0: Normal: Herhangi bir sorun yok. 1: Silik: Bunlardan biri; a) hareketin düzenli ritmi bir veya iki duraksama veya kesintiyle bozuluyor b) belli belirsiz yavaşlama c) amplitüd hareketin sonuna doğru düşüyor. 2: Hafif: Bunlardan biri; a) hareket sırasında üç beş kesinti b) hafif yavaşlama c) hareketin ortasında amplitüd düşüyor. 3: Orta: Bunlardan biri; a) hareket sırasında beşten fazla kesinti veya harekete devam ederken en az bir kere donma b) orta yavaşlama c) ilk vuruştan sonra amplitüd düşüyor. 4: Şiddetli: Yavaşlama, kesinti ve amplitüdün düşmesi nedeniyle hareketi çok zor yapıyor veya yapamıyor.	SKOR SAĞ SOL
3.8 BACAK HAREKETLERİ <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Hastayı kolları olan düz arkalıklı bir sandalyeye oturtun. Hastanın iki ayağının rahat bir şekilde yere değmesi gerekiyor. İki bacağı ayrı ayrı muayene edin. Hareketi gösterin; ancak hasta yaparken siz de yapmaya devam etmeyin. Hastaya ayağını yere rahat bir şekilde koymasını ve sonra ayağını 10 kere olabildiğince hızlı ve yükseğe kaldırıp yere vurmasını söyleyin. Hızı, amplitüdü, duraksamaları, şaşımaları ve amplitüde azalmayı göz önünde bulundurarak her iki bacağı ayrı değerlendirin. 0: Normal: Herhangi bir sorun yok. 1: Silik: Bunlardan biri; a) hareketin düzenli ritmi Bir veya iki duraksama veya kesintiyle bozuluyor b) belli belirsiz yavaşlama c) amplitüd hareketin sonuna doğru düşüyor. 2: Hafif: Bunlardan biri; a) hareket sırasında üç beş kesinti b) hafif yavaşlama c) hareketin ortasında amplitüd düşüyor. 3: Orta: Bunlardan biri; a) hareket sırasında beşten fazla kesinti veya harekete devam ederken en az bir kere donma b) orta yavaşlama c) ilk vuruştan sonra amplitüd düşüyor. 4: Şiddetli: Yavaşlama, kesinti ve amplitüdün düşmesi nedeniyle hareketi çok zor yapıyor veya yapamıyor. Official MDS Translation Last Updated April 16, 2021 Copyright © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). All rights reserved.	SKOR SAĞ SOL

3.9 SANDALYEDEN KALKMA <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Hastayı iki ayağı yerde olacak şekilde kolları olan düz arkalıklı bir sandalyeye oturtun ve arkasına yaslanmasını söyleyin(eğer hasta çok kısa değilse). Hastadan kollarını göğsünde kavuşturmasını ve sonra ayağa kalkmasını isteyin.Eğer hasta başarılı olmazsa bu hareketi en fazla iki kere denetin. Eğer hala başarılı olmadıysa hastaya kolları göğsü üzerinde kavuşturulmuş şekilde sandalyeden öne kayarak kalkmasına şans tanıyın. Bu şekilde sadece bir denemeye şans tanıyın. Eğer başarılı olmazsa ellerini kullanarak sandalyenin kollarından destek alarak kalkmasına şans tanıyın. Destek alarak kalkmasına en fazla üç kere şans tanıyın. Eğer hala başarılı olmuyorsa hastaya kalkması için yardım edin. Hasta kalktıktan sonra 3.13. madde için hastanın postürünü inceleyin. 0: Normal: Herhangi bir sorun yok. Duraksamadan hızlıca kalkabiliyor. 1: Silik: Normalden yavaş kalkıyor veya bir kereden fazla denemesi gerekebiliyor veya kalkmak için sandalyede öne kayması gerekebiliyor. Sandalyenin kollarından destek almasına gerek kalmıyor. 2: Hafif: Sandalyenin kollarından destek alarak zorlanmadan kalkıyor. 3: Orta: Destek alması gerekiyor; ancak geri düşmeye meyilli veya bir kereden fazla destek alarak denemesi gerekebiliyor; ancak yardım almadan kalkabiliyor. 4: Şiddetli: Yardım almadan kalkamıyor.	SKOR
3.10 YÜRÜYÜŞ <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Yürüyüş değerlendirmesi en iyi vücudun hem sağ hem de sol tarafının aynı anda incelenebilmesi için hastanın muayene eden kişiye doğru ve ondan uzağa doğru yürümesi ile yapılır. Hasta en az 10 metre (30 feet) yürümeli ve sonradönüp muayene eden kişiye doğru yürümelidir. Bu madde pek çok davranışı ölçer: adım amplitüdü, adım hızı, ayağın kaldırıldığı yükseklik, yürürken ve dönerken topuk adımı vekolları sallama; ancak donma değil. Hasta yürürken "yürürken donma"yı da değerlendirin(bir sonraki madde, 3.11). Madde 3.13 için postürü gözlemleyin. 0: Normal: Herhangi bir sorun yok. 1: Silik: Minimal yürüyüş bozukluğuyla bağımsız yürüyüş.2: Hafif: Belirgin yürüme bozukluğuyla bağımsız yürüyüş. 3: Orta: Güvenli yürüyebilmek için yardımcı alet (baston, walker) gereksinimi duyuyor; ancak başka bir insanın yardımına ihtiyacı yok. 4: Şiddetli: Başka birinin yardımı olmadan yürüyemiyor. Official MDS Translation Last Updated April 16, 2021 Copyright © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). All rights reserved.	SKOR

3.11 YÜRÜRKEN DONMA <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Yürüyüşü değerlendirirken yürüyüşte donma epizodları olup olmadığını da değerlendirin. Başlarken duraksama ve özellikle dönerken ve hareketin sonuna gelirken harekette tutukluğa bakın. Hastalar sensory trick kullanmamalı, ancak güvenlik nedeniyle (düşme) buna izin verilebilir. 0: Normal: Donma yok. 1: Silik: Başlarken, dönerken veya kapı aralığından geçerken tek bir duraksamayla donuyor; ancak sonrasında donma olmadan rahatça düz zeminde yürümeye devam ediyor. 2: Hafif: Başlarken, dönerken veya kapı aralığından geçerken birden fazla duraksamayla donuyor; ancak sonrasında donma olmadan rahatça düz zeminde yürümeye devam ediyor. 3: Orta: Düz zeminde yürürken bir kez donuyor. 4: Şiddetli: Düz zeminde yürürken pek çok kez donuyor.	SKOR
3.12 POSTURAL STABİLİTE <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Bu test hasta gözleri açık, ayakları rahat bir şekilde aralanmış ve birbirine paralel, dik bir şekilde ayakta dururken omuzlarından ani, güçlü bir çekmeyle oluşturulan ani yer değişimine karşı vücudun verdiği cevabı inceler. Geriye adım atmayı gözlemleyin. Hastanın arkasında durup hastaya ne yapacağını anlatın. Düşmeyi engellemek için arkaya doğru bir adım atabileceğini söyleyin. Geriye kaç adım atıldığını görebilmek için muayene eden kişinin en az bir iki metre arkasında sağlam bir duvar olmalı. İlk çekme eğitici bir canlandırma ve özellikle daha hafif olup değerlendirmeye alınmaz. İkinci seferde muayene eden kişi hastanın arkaya doğru bir adım atmak zorunda kalmasına sebep olacak kadar yerçekimi merkezinin yerini değiştirecek güçte omuzları hızlı ve şiddetli bir şekilde kendine çekmeli. Muayene eden kişi hastayı tutmaya hazırlıklı olmalı; ancak hastanın dengesini sağlamak için geriye birkaç adım atmasına izin verecek kadar yer bırakacak uzaklıkta durmalı. Hastanın çekmenin korkusuyla vücudunu anormal şekilde öne doğru gevşetmesine izin vermeyin. Geriye atılan adım sayısını veya düşmeyi inceleyin. Dengeyi sağlamak için iki adıma kadar geri adım normal kabul edilir; yani anormal ölçüm üç adımla başlar. Eğer hasta bu testi anlamazsa, muayene eden kişi hastanın anlamamasına veya hazırlıksız yakalanmasına bağlı olmasından ziyade kısıtlılığını yansıtan bir ölçüm olduğunu düşünene kadar testi tekrar edebilir. Madde 3.13 için ayakta durma postürünü inceleyin. 0: Normal: Herhangi bir sorun yok: Bir veya iki adımla dengesini sağlıyor. 1: Silik: Üç beş adım atıyor, ancak yardıma ihtiyaç duymadan dengesini sağlıyor. 2: Hafif: Beş adımdan fazla atıyor; ancak yardıma ihtiyaç duymadan dengesini sağlıyor. 3: Orta: Güvenli bir şekilde ayakta duruyor, ancak postural cevabı yok; muayene eden kişi yakalamazsa düşüyor. 4: Şiddetli: Çok dengesiz, spontan veya omuzlarına küçük bir dokunuşla dengesini kaybetmeye meyilli. Official MDS Translation Last Updated April 16, 2021 Copyright © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). All rights reserved.	SKOR

3.16 ELLERDE KİNETİK TREMOR <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Bu, parmak- burun testiyle değerlendirilir. Kol uzatılmış olarak başlanmalıdır. Doktor, hastanın parmağa dokunabileceği en uzak mesafede durmalıdır. En az üç kere parmak- burun manevrası yaptırın. Parmak- burun testi çok hızlı kol hareketleriyle oluşabilecek herhangi bir tremoru gizlemeyecek yavaşlıkta yapılmalıdır. İki eli ayrı ayrı değerlendirerek diğer elle tekrar edin. Tremor hareketin başından sonuna veya hedefe ulaşırken (burun veya parmak) görülebilir. Görülen en yüksek amplitüdü ölçün. 0: Normal: Tremor yok. 1: Silik: Tremor var; ancak maksimal amplitüdü 1 cm'den küçük. 2: Hafif: En yüksek tremor amplitüdü ≥ 1 cm ; ancak < 3 cm'den küçük. 3: Orta: En yüksek tremor amplitüdü ≥ 3 cm; ancak < 10 cm'den küçük. 4: Şiddetli: En yüksek tremor amplitüdü en az 10 cm.	SKOR SAĞ SOL
3.17 İSTİRAHAT TREMORU AMPLİTÜDÜ <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Bu ve sonraki madde değerlendiren kişinin muayenesinin herhangi bir anında olabilecek, sakın sakın otururken, yürürken ve bazı vücut bölümlerinin hareket edip geri kalanının istirahatte olduğu zamanlar dahil, istirahat tremoruna dair gözlemlerini toparlamasına imkan tanımak için özellikle muayenesinin sonuna yerleştirilmiştir. Son skor olarak herhangi bir anda görülen en yüksek amplitüdü ölçün. Tremorun sürekliliği veya aralıklı olmasını değil, sadece tremorun amplitüdünü değerlendirin. Bu değerlendirmenin bir parçası olarak hasta 10 saniye boyunca başka bir yönlendirme olmaksızın kolları sandalyenin kollarına yerleştirilmiş (kucağında olmayacak) ve ayaklar rahatça yere değecek şekilde sakince oturmalı. İstirahat tremoru dört ekstremitte için ve dudak/çene için ayrı ayrı değerlendirilir. Son skor olarak herhangi bir anda görülen en yüksek amplitüdü ölçün. Ekstremitte skorlaması 0: Normal: Tremor yok. 1: Silik: En yüksek amplitüd < 1 cm. 2: Hafif: En yüksek amplitüd ≥ 1 cm; ancak < 3 cm. 3: Orta: En yüksek amplitüd ≥ 3 cm; ancak < 10 cm. 4: Şiddetli: En yüksek amplitüd ≥ 10 cm. Dudak/çene skorlaması 0: Normal: Tremor yok. 1: Silik: En yüksek amplitüd < 1 cm. 2: Hafif: En yüksek amplitüd ≥ 1 cm; ancak < 2 cm. 3: Orta: En yüksek amplitüd ≥ 2 cm; ancak < 3 cm. 4: Şiddetli: En yüksek amplitüd ≥ 3 cm. Official MDS Translation Last Updated April 16, 2021 Copyright © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). All rights reserved.	SKOR SaÜE SoÜE SaAE SoAE Dudak/ Çene

3.18 TREMORUN DEVAMLILIĞI <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Bu madde bütün bölgeler için tek bir skorlamaya sahiptir ve muayene periyodu sırasında, değişik vücut bölümleri farklı zamanlarda izlenirken, istirahat tremorunun sürekliliğine odaklanır. Ölçek süresince gözlem yapıp değerlendirmeye eklenebilmesi için özellikle muayenenin sonunda skorlanır.0: Normal: Tremor yok. 1: Silik: Tremor bütün muayene süresinin $\leq 25\%$ lik diliminde mevcut. 2: Hafif: Tremor bütün muayene süresinin 26-50% lik diliminde mevcut. 3: Orta: Tremor bütün muayene süresinin 51-75% lik diliminde mevcut. 4: Şiddetli: Tremor bütün muayene süresinin $> 75\%$ lik diliminde mevcut.	SKOR
BÖLÜM 3 SKORLAMASINA DİSKİNEZİNİN ETKİSİ A. Muayene sırasında diskinezi (kore veya distoni) mevcut muydu? ☐ Hayır / ☐ Evet B. Eğer evetse, bunlar muayene bulgularınızı etkiledi mi? ☐ Hayır / ☐ Evet	
HOEHN- YAHR EVRELEMESİ Evre 0- Hastalık bulgusu yok. Evre 1- Tek taraflı hastalık. Evre 2- Bilateral hastalık, denge bozulduğu yok. Evre 3- Hafif orta bilateral hastalık ve bir miktar postural kararsızlık, fiziksel olarak bağımsız.Çekme testinde toparlanmak için yardıma ihtiyaç duyuyor. Evre 4- Şiddetli özürülük, yarımsız ayakta durabilir ve yürüyebilir. Evre 5- Yardımcı tekerlekli sandalyeye ya da yatağa bağımlı.	SKOR

Official MDS Translation | Last Updated April 16, 2021
Copyright © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). All rights reserved.

