



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

KALITSAL PARKİNSON HASTALIĞININ GENETİK VE FENOTİPİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

Dr. İnci Emekli

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Haşmet A. Hanağası

İSTANBUL – 2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini, bilgi ve birikimlerini benden esirgemeyen, rasyonel düşünmenin esas, öğrenmenin süreğen bir süreç olduğunu her seferinde yeniden hatırlatan başta Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Betül Baykan olmak üzere tüm İTF Nöroloji Anabilim dalının tüm değerli öğretim üyelerine,

Nöroloji deryasında ilgi alanımı belirlememde ve rotamın şekillenmesinde en büyük rolü olan, çok iyi bir klinisyen ve araştırmacı olabilmenin mümkün olduğunu gösteren saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Haşmet Ayhan Hanağası'na,

Tezimin şekillenme ve gelişme aşamasındaki her türlü yardımlarından dolayı, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Z. Oya Uyguner ve Fatih Tepgeç'e,

Engin bilgileri ile öğrenmeye ve üretmeye yönlendiren, geçirilen zamanı değerli hale getiren Prof. Dr. Murat Emre, Prof. Dr. Ali Emre Öge, Prof. Dr. Oğuzhan Çoban, Prof. Dr. Mefkure Eraksoy, Prof. Dr. Yeşim Parman, Prof. Dr. Hakan Gürvit, Prof. Dr. Başar Bilgiç, Prof. Dr. Nerses Bebek, Prof. Dr. Zuhal Yapıcı, Prof. Dr. Murat Kürtüncü, Prof. Dr. Barış Baslo, Prof. Dr. Nilüfer Yeşilot, Prof. Dr. Elif Kocasoy Orhan, Doç. Dr. Hacer Durmuş Tekçe, Doç. Dr. Pınar Tektürk, Doç. Dr. Esme Ekizoğlu, Uzm. Dr. Bedia Samancı, Uzm. Dr. Arman Çakar, Uzm. Dr. Tuncay Gündüz, Uzm. Dr. Görkem Şirin, Uzm. Dr. Zeynep Tüfekçioğlu, Uzm. Dr. Mine Sezgin ve Uzm. Dr. Ayşe Deniz Elmalı'ya,

Dr. Erdi Şahin ve Dr. Çağla Akı başta olmak üzere birlikte çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Ve en yakın arkadaşıma, Serkan'a sonsuz sevgimle,

Teşekkür ederim.

Dr. İnci Emekli

İstanbul - 2020

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
TABLO LİSTESİ.....	VIII
KISALTMALAR	IX
ÖZET	1
SUMMARY	3
1. GİRİŞ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Parkinson Hastalığı.....	7
2.1.1 Parkinson Hastalığının Kısa Tarihçesi	7
2.1.2. Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi, Çevresel ve Genetik Faktörler	7
2.1.3. Parkinson Hastalığının Patofizyolojisi.....	8
2.1.4. Parkinson Hastalığının Histopatolojisi ve Nöroanatomi.....	10
2.1.5. Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri	12
2.1.6. Parkinson Hastalığı Tanı Kriterleri.....	15
2.1.7. Parkinson Hastalığının Prognozu.....	20
2.1.8. Parkinson Hastalığında Görüntüleme	21
2.1.9. Parkinson Hastalığında Tedavi	22
2.2. Genetik Geçişli Parkinson Hastalığı ve Klinik Özellikleri.....	24
2.2.1. Otozomal Dominant Kalıtılan Genler, Patofizyolojisi ve Klinik Özellikleri	27
2.2.2 Otozomal Resesif Kalıtılan Genler, Patofizyolojisi ve Klinik Özellikleri	31
2.2.3. X'e Bağlı Kalıtılan Genler, Patofizyolojisi ve Klinik Özellikleri.....	38
2.2.4. Parkinson Hastalığı Riskini Arttıran Genler	38

2.2.5. Parkinson Hastalığı için Aday Genler	39
3. AMAÇLAR.....	44
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
4.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Grubu.....	45
4.2. Verilerin Toplanması.....	45
4.2.1. Klinik Görüşme ve Standardize Mini Mental Test/Mini Mental Durum Değerlendirmesi Testi.....	45
4.2.2. Hareket Bozuklukları Cemiyeti'nin Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (HBC-BPHDÖ)	46
4.3. Genetik Hastalıkların Tanısında Kullanılan Moleküler Yöntemler	46
4.3.1. DNA Dizileme Yöntemleri.....	46
4.3.2. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Yöntemi	47
4.4. Genetik Analiz.....	47
4.4.1. Moleküler Analizler	47
5. BULGULAR.....	56
5.1. Demografik Veriler	56
5.2. Genetik Analiz.....	59
5.3. Klinik Sorgulama ve Klinik Değerlendirme Sonuçları	61
5.3.1. Sinüklein (SNCA) gen mutasyonu saptanan hastaların ayrıntılı değerlendirilmesi.....	61
5.3.2. Parkin gen mutasyonu saptanan hastaların değerlendirilmesi	67
5.3.3. Onkogen DJ1 Gen (PARK7) mutasyonu saptanan hastaların ayrıntılı değerlendirilmesi.....	91
5.3.4. F-Box Protein 7 geni (PARK15) mutasyonu saptanan hastaların ayrıntılı değerlendirilmesi	93
5.3.5. Glukoserebrosidaz geninde mutasyon saptanan hastaların ayrıntılı değerlendirilmesi.....	
5.3.6. Mutasyon saptanan diğer hastaların ayrıntılı değerlendirilmesi.....	106
6. TARTIŞMA.....	109

6.1. Sinüklein Gen Mutasyonları Saptanan Hastaların Değerlendirilmesi	109
6.2. Parkin Gen Mutasyonları Saptanan Hastaların Değerlendirilmesi.....	112
6.2.1. Mutasyonun Görülme Sıklığı ve Hastalık Başlangıç Yaşı	113
6.2.2. Saptanan mutasyonlar.....	114
6.2.3. Tanıya kadar geçen süre	116
6.2.4. Başlangıç bulgusu	116
6.2.5. Motor bulgular	117
6.2.6. Nonmotor bulgular	117
6.2.7. Eşlik eden diğer bulgular	121
6.2.8. Tedaviye yanıt	121
6.2.9. Uygulanan testlerin değerlendirilmesi.....	121
6.3. DJ-1 Gen Mutasyonu Saptanan Hastanın Değerlendirilmesi.....	122
6.4. FBXO7 Gen Mutasyonları Saptanan Hastaların Değerlendirilmesi	124
6.5. Mutasyon Saptanan Diğer Hastaların Değerlendirilmesi.....	127
6.5.1. Heterozigot PRKN ve LRRK2 Gen Mutasyonları Saptanan Hastaların Değerlendirilmesi.....	127
6.5.2. Glukoserebrosidaz Gen Mutasyonu Saptanan Hastaların Değerlendirilmesi	130
6.6. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları.....	132
7. SONUÇ VE �NER�LER.....	133
8. KAYNAKLAR	135
9. EKLER	150
EK 1. Akademik Kurul Kararı.....	150
EK 2. Standardize Minimental Test.....	151
EK 3. Hareket Bozuklukları Cemiyeti’nin Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme �l�eği	153
EK 4. Beck Depresyon �l�eği	186
10. �ZGE�M�ş	188

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Parkinson hastalığı patogenezinde genlerin muhtemel etki mekanizmaları.. ...	26
Şekil 2. Örneklem grubunda mutasyon saptananlar ile saptanan mutasyonların dağılımı.	57
Şekil 3. İndekse (III-3) ait MLPA testinde saptanan SNCA ekzon 1-6 heterozigot duplikasyon mutasyonunun görüntüsü ve aile ağacı.	62
Şekil 4. İndekse (II-4) ait MLPA testinde saptanan SNCA ekzon 1-6 homozigot duplikasyon mutasyonunun görüntüsü.	63
Şekil 5. İndekse (III-1) ait MLPA testinde saptanan SNCA ekzon 1-6 homozigot duplikasyon mutasyonunun görüntüsü ve aile ağacı.	65
Şekil 6. Parkin mutasyonu saptanan hastalarda nonmotor bulguların görülme sıklıkları.....	69
Şekil 7. İndekse (III-3) ait MLPA testinde saptanan PRKN ekzon 3 homozigot delesyon mutasyonunun görüntüsü ve aile ağacı.	71
Şekil 8. İndekse (II-4) ait YND panel-gen testinde saptanan PRKN ekzon 2; c.167T>A; p.V56E homozigot mutasyonunun görüntüsü ve aile ağacı.	73
Şekil 9. İndekse (III-6) ait YND panel-gen testinde saptanan PRKN ekzon 8’de homozigot c.931C>T (p.Q311*) mutasyonunun görüntüsü ve aile ağacı.	75
Şekil 10. İndekse (II-4) ait YND panel-gen testinde saptanan PRKN intron 9’da homozigot c.1083+1delG delesyon mutasyonunun görüntüsü ve Sanger doğrulama görüntüsü ile aile ağacı.	76
Şekil 11. İndekse (II-5) ait MLPA testinde saptanan PRKN ekzon 3-4’te homozigot delesyon mutasyonunun görüntüsü ve aile ağacı.....	78
Şekil 12. İndekse (II-2) ait YND panel-gen testinde saptanan PRKN ekzon 2’de homozigot c.79_81delAAG (p.K27del) delesyon mutasyonunun görüntüsü ve Sanger doğrulama görüntüsü ile aile ağacı.	80
Şekil 13. İndekse (IV-2) ait MLPA testinde saptanan PRKN ekzon 2 homozigot delesyon mutasyonunun görüntüsü.....	81

Şekil 14. İndekse (III-4) ait YND panel-gen testinde saptanan PRKN ekzon 2’de hemizigot c.125G>C (p.R42P) mutasyonu ve MLPA testinde ekzon 2-4 heterozigot delesyon mutasyonunun görüntüsü ve aile ağacı.....	83
Şekil 15. Yeni nesil dizileme panel-gen testinde saptanan PRKN ekzon 2’de hemizigot c.125G>C (p.R42P) mutasyonu ve MLPA testinde ekzon 5 heterozigot delesyonu (birleşik heterozigot) saptanan olgunun aile ağacı.	84
Şekil 16. Yeni nesil dizileme panel-gen testinde PARK2 geninde ekzon 4’te homozigot c.491_491delT (p.V164Dfs*13) mutasyonu saptanan olgunun aile ağacı.	86
Şekil 17. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification testinde PRKN ekzon 5 homozigot delesyon mutasyonu saptanan olgunun aile ağacı.	87
Şekil 18. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification testinde PRKN ekzon 5 homozigot delesyon mutasyonu saptanan olgunun aile ağacı.	88
Şekil 19. Yeni nesil dizileme panel-gen testinde PARK2 geninde ekzon 4’te homozigot c.491_491delT (p.V164Dfs*13) mutasyonu saptanan olgunun aile ağacı.	90
Şekil 20. İndekse (III-6) ait MLPA testinde saptanan DJ1 ekzon 1-5 homozigot delesyon mutasyonunun görüntüsü ve aile ağacı.....	91
Şekil 21. İndekse (II-4) ait YND panel-gen testinde saptanan FBXO7 ekzon 9’da homozigot c.1492C>T (p.R498*) mutasyonunun görüntüsü ve aile ağacı.	93
Şekil 22. İndekse (III-4) ait YND panel-gen testinde saptanan FBXO7 ekzon 1’de homozigot c.101T>G (p.L34R) mutasyonunun görüntüsü ve aile ağacı.....	95
Şekil 23. Glukoserebrosidaz geninde ekzon 10’da heterozigot c.1301G>C; p.R434P mutasyonu saptanan olgunun aile ağacı.....	99
Şekil 24. Glukoserebrosidaz geninde heterozigot ekzon 8; c.882T>G (rs367968666; p.H294Q) ve heterozigot ekzon 10; c.1342G>C (rs1064651; p. D448H) mutasyonları saptanan olgunun aile ağacı.	100
Şekil 25. Glukoserebrosidaz geninde ekzon 10’da heterozigot c.1301G>C; p.R434P mutasyonu saptanan olgunun aile ağacı.....	101
Şekil 26. Glukoserebrosidaz geninde ekzon 7’de heterozigot c.721G>A (rs398123534; p.G241R) mutasyonu saptanan olgunun aile ağacı.....	103
Şekil 27. Glukoserebrosidaz geninde ekzon 7’de heterozigot c.681T>G (rs381418; p. N227K) mutasyonu saptanan olgunun aile ağacı.	105
Şekil 28. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification testinde PRKN ekzon 2 heterozigot delesyon mutasyonu saptanan olgunun aile ağacı.	106

Şekil 29. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification yöntemiyle PRKN geninde ekzon 2’de heterozigot delesyon mutasyonu ve YND panel-gen testinde LRRK2 geninde ekzon 36’da heterozigot c.5178A>G(rs200185983;p.Ala1726=) mutasyonu saptanan olgunun aile ağacı..... 107



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Cemiyeti Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri (1988).....	16
Tablo 2. Hareket Bozuklukları Cemiyeti Tanı Kriterleri (2015)	17
Tablo 3. Parkinson hastalığında Mendelyan Lokuslar	25
Tablo 4. Yeni Nesil Dizileme panelindeki gen listesi.....	49
Tablo 5. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification gen ve ekzon bilgileri...	52
Tablo 6. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification gen ve ekzon bilgileri...	53
Tablo 7. Örneklem grubunda mutasyon saptanan gen ve başlangıç yaşlarına göre grupların değerlendirilmesi.....	57
Tablo 8. Mutasyon saptanan hastaların demografik verileri.	58
Tablo 9. Mutasyon saptanan tüm hastaların analiz sonuçları.	60
Tablo 10. Patojenik mutasyon saptanan genlere göre uygulanan ölçeklerin ortalama skorları ve skor aralıkları.	61
Tablo 11. Parkin gen mutasyonu saptanan hastaların ilk muayenedeki klinik değerlendirilmesi.	68
Tablo 12. Parkin gen mutasyonu saptanan hastaların son kontrol muayenelerindeki klinik bulguların değerlendirilmesi.....	69
Tablo 13. Parkin gen mutasyonu saptanan hastaların diskinezi varlığı ve nonmotor bulguların dağılımı.....	70
Tablo 14. Glukoserebrosidaz gen mutasyonu saptanan hastaların demografik özelliklerinin değerlendirilmesi.	97
Tablo 15. Glukoserebrosidaz gen mutasyonu olan hastaların ilk muayenesindeki motor bulgularının değerlendirilmesi.....	97
Tablo 16. Glukoserebrosidaz gen mutasyonu olan hastaların son kontrol muayenesindeki motor bulgularının değerlendirilmesi ve levodopa eşdeğer tedavi dozları.	98
Tablo 17. Glukoserebrosidaz gen mutasyonu olan hastalarda nonmotor bulguların değerlendirilmesi.	98

KISALTMALAR

ALS	Amiyotrofik Lateral Skleroz
ATP	Adenozin Trifosfat
ATP13A2	ATPaz Tip 13A2 Geni
BDÖ	Beck Depresyon Ölçeği
CHCHD2	Coiled-Coil-Heliks Bölgesi İçeren Protein 2 Geni
CNV	Kopya Sayısı Değişimi
DBS	Derin Beyin Stimülasyonu
DJ1	Onkojen DJ1 Geni
DKB	Dürtü Kontrol Bozukluğu
DMV	Vagus Sinirinin Dorsal Motor Nükleusu
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DNAJC6	DNAJ Homolog, C Altailesi, 6. Üye Geni
DNAJC13	DNAJ Homolog, C Altailesi, 13. Üye Geni
EIF4G1	Ökaryotik Translasyon Başlatıcı Faktör 4G1 Geni
FBXO7	F-Box Protein 7 Geni
GBA	Asit Beta-Glukozidaz Geni
GCH1	Guanozin Trifosfat Siklohidrolaz 1 Geni
GIGYF2	Grb10-Etkileşimli Gyf Protein Geni
GPI	Globus Pallidus Interna
GPe	Globus Pallidus Eksterna
GTPaz	Guanozin Trifosfat Hidrolaz
GYAÖ	Günlük Yaşam Aktivitesi Ölçeği
HBC	Hareket Bozuklukları Cemiyeti
HBC-BPHDÖ	Hareket Bozuklukları Cemiyeti'nin Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği
HGMD	The Human Gene Mutation Database
HTRA2/Omi	Htra Serin Peptidaz 2 Geni
iPH	İdiopatik Parkinson Hastalığı
LC	Lewy Cisimciği

LCD	Lewy Cisimcikli Demans
LN	Lewy Nöritleri
LRRK-2	Lösinden Zengin Tekrar Kinaz 2 Geni
MAO-B	Monoamin Oksidaz B
MAPT	Mikrotübül İlişkili Protein Tau Geni
MLPA	Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSA	Multisistem Atrofi
OD	Otozomal Dominant
ODPH	Otozomal Dominant Parkinson Hastalığı
OH	Ortostatik Hipotansiyon
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OR	Otozomal Resesif
ORPH	Otozomal Resesif Parkinson Hastalığı
PD	Parkinson's Disease
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PH	Parkinson Hastalığı
PINK1	PTEN-İlişkili Kinaz 1 Geni
PLA2G6	Fosfolipaz A2 Geni
PRKN	Parkin Geni
PSP	Progresif Süpranükleer Palsi
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RAB39B	Ras-İlişkili Protein Geni
REM-UDB	REM Uykusu Davranış Bozukluğu
RNA	Ribonükleik Asit
SLC6A3	Çözünür Taşıyıcı Aile 6 Üye 3 Geni
SMMT	Standardize Minimental Test
SN	Substansia Nigra
SNCA	Sinüklein Alfa Geni
SNr	Substansia Nigra Pars Retikularis
SPECT	Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
STN	Subtalamik Nükleus
SYNJ1	Sinaptojanin 1 Geni

TMEM230	Transmembran Protein 230 Geni
UCHL1	Ubiquitin-Karboksil-Terminal Esteraz L1 Geni
VPS13C	Vakuolar Protein Sınıflandırması ile İlişkili Protein 13 Geni
VPS35	Vakuolar Protein Sınıflandırması ile İlişkili Protein 35 Geni
YND	Yeni Nesil Dizileme



ÖZET

Tez tanıtımı: Emekli İ, Kalıtsal Parkinson Hastalığının Genetik ve Fenotipik Özelliklerinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Nöroloji Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2020.

Giriş ve Amaç: Parkinson Hastalığı (PH)'nın yüksek oranda idiyopatik olduğu bilinmektedir. Son dönemde genetik alanındaki ilerlemelerle birlikte hastalığın karanlık yüzü olan genetik altyapısı aydınlanmaya başlamıştır. Hastalığa neden olan genetik mekanizmaların bilinmesinin hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına imkan sağlayacağı düşünülmektedir. Ülkemizde akraba evliliği sık görüldüğünden hastalığın gelişiminde genetik özelliklerin büyük rolü olduğu bilinmektedir. Daha önce ülkemizde bu alanda yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda kalıtsal PH olduğu düşünülen ve moleküler incelemeler sonucunda nedensel gen mutasyonlarının saptandığı hastaların ayrıntılı değerlendirilmesi, toplumumuzda sık görülen mutasyonların belirlenmesi ve literatürle benzer veya farklı yönlerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada, kliniğimizde Parkinson hastalığı tanısı ile takip edilen, erken başlangıç yaşı, ailede akraba evliliği öyküsü olması veya benzer kliniğe sahip hasta birey bulunması kriterlerini karşılayan 72 farklı aileden 75 hasta belirlenerek moleküler analiz yapılmıştır. Hastalardan alınan kan örneklerinde Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA) yöntemiyle PH ile ilişkili olan 8 büyük gen, Yeni Nesil Dizileme (YND) yöntemiyle 33 gen çalışılmıştır. Mutasyon saptanan hastaların klinik özellikleri ayrıntılı incelenmiş olup hastalara açık dönemlerinde Hareket Bozuklukları Cemiyeti-Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (HBC-BPHDÖ) uygulanmıştır. Ayrıca kognitif değerlendirme açısından Standardize Minimental Test (SMMT), depresyon taraması için Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) testleri yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda, değerlendirmeye alınan 75 hastadan 26'sında (%34,8) mutasyon saptandı. Hastaların 13'ünde (%17,3) Parkin, 3'ünde (%4) SNCA, 2'sinde (%2,7) FBXO7 ve bir hastada (%1,3) DJ1 gen mutasyonu vardı. Ayrıca 5 hastada (%6,7) heterozigot GBA gen mutasyonu, bir hastada heterozigot Parkin mutasyonu ve bir hastada da heterozigot Parkin ve heterozigot LRRK2 mutasyonu saptandı. Parkin geninde

5 farklı nokta mutasyonu, 4 büyük delesyon mutasyonu ve 2 farklı birleşik heterozigot mutasyon vardı. Aynı aileden olan 2 hastada daha önce tanımlanmamış olan homozigot ekzon 4 c.491_491delT (V164Dfs*13) mutasyonu saptandı. Sinüklein geninde ekzon 1-6 duplikasyonu, FBXO7 geninde homozigot (ekzon 9; c.1492C>T) p.R498* ve homozigot (ekzon 1; c.101T>G) p.L34R mutasyonları, DJ1 geninde homozigot ekzon 1-5 delesyon mutasyonu vardı. Ayrıca, glukoserebrosidaz geninde heterozigot p.H294Q, p.R434P, p.D448H, p.G241R ve p.N227K mutasyonları, Parkin geninde heterozigot ekzon 2 delesyonu ve LRRK2 geninde heterozigot ekzon 36; c.5178A>G(rs200185983; p.Ala1726=) mutasyonu saptandı.

Tartışma: Otozomal resesif Parkinson hastalığının (ORPH) dünya üzerinde en sık görülen genetik nedeni Parkin gen mutasyonlarıdır. Çalışmamızda da benzer şekilde Parkin gen mutasyonu en sık saptanan mutasyondur. Ülkemizde akraba evliliği sık görüldüğünden otozomal resesif (OR) geçişli gen mutasyonları çalışmamızda daha sık bulunmuştur ancak otozomal dominant (OD) geçiş gösteren SNCA genindeki gibi (penetransı her zaman tam olmayan) nadir mutasyonların saptanabileceği unutulmamalıdır. Bu çalışma ülkemizde Parkinson hastalığındaki genetik faktörlerin sık görülebileceğine ve önemine dikkat çekmektedir.

Anahtar kelimeler: Parkinson hastalığı, genetik, Parkin, SNCA, FBXO7, DJ1, GBA

SUMMARY

Dissertation Information: Emekli I, Evaluation of Genetic and Phenotypical Features of Hereditary Parkinson's Disease. Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Neurology, Neurology Dissertation, Istanbul, 2020.

Introduction and Objective: It is known that Parkinson's disease (PD) is highly idiopathic. Recently, with the advances in the field of genetics, the genetic infrastructure, which is the dark side of the disease, has started to be enlightened. It is thought that knowing the genetic mechanisms that cause the disease will provide a better understanding of the pathophysiology of the disease. Since consanguineous marriage is common in our country, it is known that genetic characteristics play a major role in the development of the disease. There are few studies in this field in our country before. In our study, it was aimed to evaluate patients who were thought to have hereditary PD and who had causative gene mutations as a result of molecular examinations, to identify common mutations in our society and to reveal their similar or different aspects with the literature.

Method: In this study, molecular analysis was performed by determining 75 patients from 72 different families who were followed up with a diagnosis of PD in our clinic, who met the criteria of early onset age, having a family history of consanguineous marriage or having a patient with a similar clinic. 8 large genes associated with PD and 33 genes with Next Generation Sequencing (NGS) were studied in blood samples taken from patients by the MLPA method. The clinical characteristics of the patients with mutations were examined in detail, and HBC-UPDRS was applied to the patients during their on periods. In addition, Standardized Minimental Test (SMMT) for cognitive evaluation and Beck Depression Scale tests for depression screening were performed.

Findings: In our study, mutations were found in 26 (34.8%) of 75 patients who were evaluated. Parkin gene mutation was detected in 13 (17.3%) patients, SNCA in 3 (4%), FBXO7 in 2 (2.7%) and DJ1 gene mutation in 1 patient (1.3%). In addition, heterozygous GBA gene mutation was found in 5 patients (6.7%), heterozygous Parkin mutation in one

patient, and heterozygous Parkin and heterozygous LRRK2 mutation in one patient. 5 different point mutations, 4 large deletion mutations and 2 different compound heterozygous mutations were found in the parkin gene. The homozygous exon 4 c.491_491delT (V164Dfs * 13) mutation detected in 2 patients from the same family has not been previously reported. Exon 1-6 duplication in the synuclein gene, homozygous (exon 9; c.1492C> T) p.R498 * and homozygous (exon 1; c.101T> G) p.L34R mutations in the FBXO7 gene, homozygous exons 1-5 deletion in the DJ1 gene were detected. Heterozygous p.H294Q, p.R434P, p.D448H, p.G241R and p.N227K mutations in the glucocerebrosidase gene, heterozygous exon 2 deletion in the Parkin gene and heterozygous c.5178A>G(rs200185983; p.Ala1726=) mutation in the LRRK2 gene were detected.

Discussion: Parkin gene mutations are the most common genetic cause of autosomal recessive PD in the world. Similarly, Parkin gene mutation is the most common mutation in our study. Since consanguineous marriage is common in our country, gene mutations with autosomal recessive (OR) inheritance were found more frequently in our study, but it should be kept in mind that rare mutations (with incomplete penetrance) can be detected, such as in the autosomal dominant (OD) inherited SNCA gene. This study draws attention to the frequent occurrence and importance of genetic factors in Parkinson's disease in our country.

Keywords: Parkinson's Disease, genetics, Parkin, SNCA, FBXO7, DJ1, GBA

1. GİRİŞ

Parkinson Hastalığı (PH), dopamin içeren nigrostriatal nöronlarda başta olmak üzere yaygın şekilde nörodejenerasyonun olduğu, yavaş ilerleyici bir hastalıktır. Hastalığın patolojisiyle ilgili yapılmış olan çalışmalar temel mekanizmanın sinüklein patolojisi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Hastalık ilk olarak James Parkinson tarafından 1817 yılında tanımlanmıştır (Obeso JA ve ark., 2017). Başlıca klinik belirtileri bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru ve postüral denge bozukluğudur (Draoui A ve ark., 2020). Prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir ve hastalık genel popülasyonda %0,3, 60 yaş üzerinde %1 ve 80 yaş üzerinde ise %3 oranında görülmektedir (Draoui A ve ark., 2020). Ayrıca PH erkeklerde ılımlı bir risk artışıyla birlikte (Balestrino R ve ark., 2020).

Parkinson hastalığı klinik olarak yavaş başlayıp yavaş ilerler ancak motor ve nonmotor sistemleri etkileyerek multisistem tutulum gösterir. Hastalığın tanısı klinik bulgularla konulmaktadır. Tanıda motor bulgular çoğu zaman ön plandadır ancak yapılan nöropatolojik ve klinik çalışmalarda motor bulguların yıllar öncesinde patolojik değişimlerin ortaya çıktığı ve nonmotor bulguların motor bulgulardan önce görülebildiği kanıtlanmıştır. Motor bulgulardan önceki bu döneme “premotor evre” ismi verilmektedir. Bu evrede hiposmi, REM Uykusu Davranış Bozukluğu (REM-UDB), konstipasyon, depresyon, gün içi uyukluluk gibi bulgular veya yorgunluk görülebilir. Klinikte temel bulgu bradikinezidir. Hastalık asimmetrik başlangıç gösterir ve progresyonu boyunca da genellikle asimetriyi koruyarak yayılır. Motor bulgulardan yürüme bozukluğu, motor blok, donma, konuşma bozukluğu, distoni ve disfaji kliniğe eşlik edebilmektedir. Nonmotor semptomlar arasında ağrı, ortostatik hipotansiyon (OH), konstipasyon, idrar yapma ilgili bozukluklar, cinsel işlev bozuklukları, siyalore, terlemede artış, ciltte yağlanma artışı, depresyon, psikoz, unutkanlık, uyku bozuklukları, gündüz uyuklama, REM-UDB, hiposmi ve huzursuz bacak sendromu sayılabilir (Zesiewicz TA, 2019).

Parkinson hastalığının büyük oranda idiopatik olduğu ve %10-15 oranında ise ailesel geçiş gösterdiği bilinmektedir (Ball N ve ark., 2019). Hastalığın Otozomal Dominant (OD), Otozomal Resesif (OR) ve X'e bağlı geçiş gösterebildiği kanıtlanmıştır. Hastalar etkilenen genlere göre değişik klinik bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Otozomal resesif geçiş görülen genlerde hastalığın idiopatik Parkinson hastalığı (iPH)'na

göre daha erken yaşta başladığı, OD kalıtılan hastalıkta ise idiopatik hastalığa benzer yaşta klinik etkilenme olduğu dikkati çekmektedir. Otozomal resesif geçişli genler arasında PRKN, PINK1, DJ1, FBOX7, ATP13A2, DNAJC6, SYNJ1, PLA2G6 yer alırken, OD kalıtım gösteren genlere örnek olarak SNCA, LRRK2, VPS35 ve DNAJC13 genleri verilebilir (Del Rey NL-G ve ark., 2018). Mutasyonların hücresel mekanizmaları ve kliniğe yansması etkilenen gene göre değişmektedir. Bazı genlerde mitokondriyal sistemde aksama hastalığa neden olurken bazı genlerde lizozomal yolak etkilenmiştir (Kalia LV ve ark., 2015 ve Kumaran R ve ark., 2015).

Ülkemizde akraba evliliğinin yaygın görülmesine bağlı olarak OR geçişli gen mutasyonlarının daha sık görülebileceği düşünülmektedir. Akraba evliliği öyküsü klinisyenleri OR kalıtmıli hastalığa yöneltse de OD geçişli genlerin arka plana atılmaması ve mutlaka hastaların bu açıdan da taranması gerektiği çalışmamızda vurgulanmak istenen noktalardan biridir. Ülkemizde daha önce PH'nin genetik zemini ve mutasyon görülme sıklığının incelendiği az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada Hareket Bozuklukları birimimizde kalıtsal PH tanısı ile takip ettiğimiz hastaların klinik ve demografik özelliklerinin ayrıntılı incelenmesi, genotip fenotip ilişkilendirilmesi yapılması, literatürle benzer ve farklı yönlerin belirlenmesi ve hastalığa neden olabilecek olası yeni genlerin bulunması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinson Hastalığı

2.1.1 Parkinson Hastalığının Kısa Tarihçesi

James Parkinson 1817 yılında 'An Essay on the Shaking Palsy' isimli 66 sayfalık monografını yayınlamış olup istirahat tremoru, fleksör postürü ve festinasyonu tanımlamıştır (Obeso JA ve ark., 2017). Ardından 1888 yılında Jean Martin Charcot bradikinezi ve rijiditesi olan bir olguyu bildirmiş ve tremorun tipik ancak varlığının kesin gerekli olmadığından bahsetmiştir (Obeso JA ve ark., 2017). Hücre içi inklüzyon cisimcikleri, Parkinson hastalarında 1912 yılında Friedrich Heinrich Lewy tarafından tanımlanmış ve 1919 yılında Constantin Trétiakoff tarafından substantia nigra (SN) dejenerasyonu ile birlikteliği gösterilmiştir (Riederer P ve ark., 2019). Devamında Arvid Carlsson dopaminin beyindeki rolünü tanımlamış ve Oleh Hornykiewicz SN'deki dopaminerjik nöronlardan ve nükleus kaudatusa uzanan sonlanımlarından bahsetmiştir (Obeso JA ve ark., 2017). Yine aynı tarihlerde (1957 yılında) Arvid Carlsson ve arkadaşları katekolaminlerin prekürsörü olan L-dopa'yı keşfetmiş ve deneysel çalışmalara başlamışlardır. Ancak tedavide yüksek doz levodopa ile başarılı klinik yanıtların elde edilmesi 1967 yılında George Cotzias tarafından gerçekleştirilmiştir (Fahn S, 2018).

2.1.2. Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi, Çevresel ve Genetik Faktörler

Parkinson hastalığı, mekanizmasında genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı nörodejeneratif bir hastalıktır. Dünya genelinde nörodejeneratif hastalıklar arasında ikinci sıklıkta görülmektedir (Pirtošek Z ve ark., 2020, Zesiewicz TA, 2019).

Parkinson hastalığının prevalansı genel popülasyonda %0,3, 60 yaş üzerinde %1 ve 80 yaş üzerinde ise %3 oranında saptanmış olup, insidansı 8-18/100.000 kişi/yıl olarak bulunmuştur (Draoui A. ve ark., 2020). Ülkemizde PH'nin prevalansının 202/100.000 olduğu bildirilmiştir (Durmuş H ve ark., 2015). Ortalama hastalık başlangıç yaşı 60 yaş, ortalama hastalık süresi (tanıdan ölüme kadar) 15 yıldır (Draoui A ve ark., 2020). Hastalığın gelişiminde en önemli risk faktörü yaştır ve erkek cinsiyet de ılımlı bir risk artışıyla birliktedir (Balestrino R ve ark., 2020).

İlk olarak 1983 yılında 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) dopaminerjik nöronlarda seçici olarak hasar yaptığının gösterilmesiyle birlikte çevresel etmenlerin parkinsonizme neden olabileceği fikri ortaya çıkmıştır. Kırsal yaşam ve kuyu suyu maruziyeti risk faktörü olarak kabul edilmiş olup kullanılan pestisid ve herbisitler suçlanmıştır (Breckenridge CB ve ark., 2016). Pestisid (paraquat ve rotenon MPTP benzeri etki yapmakta) ve herbisidlerin yanı sıra solventler, poliklorinli bifenil gibi nörotoksik maddelerin ve toksik miktarda manganez ve karbonmonoksit maruziyetinin de PH etyolojisinde rol oynayabileceği gösterilmiştir (Deeb W ve ark., 2019, Balestrino R ve ark., 2020). Ciddi kafa travmasının PH’de risk faktörü olduğu bildirilmiştir ancak bazı çalışmalarda bu bilgi desteklenmemiştir (Simon DK ve ark., 2020). Özellikle genetik yatkınlığı olan kişilerde kafa travmasının PH riskini arttırabileceği belirtilmiştir (Elbaz A ve ark., 2016).

Sigara kullanımı PH riskini henüz tam olarak bilinmeyen nedenlerle azaltmaktadır. Çay ve kahve tüketmek de (kafein tüketimine bağlı) PH riskini azaltan nedenler arasında yer almaktadır (Obeso JA ve ark., 2017). Her çalışmada tutarlılık göstermemekle beraber hastalık riskini azaltacak diğer faktörler arasında fiziksel aktivite, dengeli beslenme, kalsiyum kanal blokerleri, B2-adrenoreseptör agonistleri ve statin kullanımı gösterilmiştir (Obeso JA ve ark., 2017). Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve ürik asit seviyeleri ile ilgili çelişkili veriler bulunmaktadır (Obeso JA ve ark., 2017).

Aile öyküsü olması PH için risk faktörüdür ve birinci derece akrabalarında Parkinson hastası olan kişilerde risk yaklaşık olarak 3 kat artmaktadır (Mastrangelo L ve ark., 2017). Genetik geçişli hastalık toplumdan topluma değişmekle beraber hastalığın %10-15’ini oluşturmaktadır (Ball N ve ark., 2019).

2.1.3. Parkinson Hastalığının Patofizyolojisi

Bazal ganglia fonksiyonlarını gösteren döngü modelinde uyarılar serebral korteksten (motor, assosiyatif ve limbik) çıkar, korteks ve talamus üzerinden bazal ganglia yapılarına iletilir. Çıktı nükleusları olan globus pallidus interna (GPi) ve substansia nigra pars retikülaris (SNr), talamusun intralaminar ve ventral motor nükleusuna tonik ateşleme yapar ve bilgi serebral korteksin hareketle ilişkili alanlarına geri iletilir. Böylece istemli ve istemsiz hareketler düzenlenir. Direkt yol striatumdan GPi/SNr’ye bilgi taşır, GABAerjik inhibitor projeksiyonlar aracılığıyla selektif olarak

GPi/SNr aktivitesinde azalmaya yol açar ve talamokortikal nöronların ateşlemesini kolaylaştırır. Striatuma giden ilk sinyal ile serebral korteks etraftaki motor paternleri baskılar. Bu aktivite indirekt ve hiperdirekt yollarla düzenlenmektedir. Serebral korteks glutamaterjik uyarılarla eksite olduğunda striatal D2 reseptörleri (medium spiny-orta boy yosunsu-nöronlarda) striatal matriks hücrelerinden, subtalamik nükleus (STN) üzerinde tonik GABAerjik inhibisyon yapan globus pallidus eksternaya (GPe) inhibitor sinyal gönderilmesini sağlar. Subtalamik nükleusun glutamaterjik nöronları, GPi/SNr'yi eksite eder ve serebral korteks üzerindeki talamik aktivite baskılanır, böylece üst motor nöron üzerindeki inhibitor etkilerinde artış meydana gelir. Glutamaterjik hiperdirekt yol motor, asosiasyon ve limbik beyin bölgelerinden STN'ye eksitatuvar uyarıları iletir ve indirekt yol atlanılarak GPi/SNr aktivitesi tetiklenmiş olur. Talamokortikal projeksiyonların inhibisyonu hiperdirekt yolda önemli rol oynamaktadır (Milardi D ve ark., 2019).

Son dekatta yapılan bazı çalışmalarda bazal ganglianın doğrudan yaygın kortikal alanlara ve serebellumun da dahil olduğu diğer ağlara sinyal gönderdiği saptanmıştır. Buna göre doğrudan 3 sistem serebral korteks ve bazal ganglia (STN, GPi, SNr) arasında yer alır, striatum ve talamusu geçerek hızlı bir bağlantı sağlar. Ayrıca serebral korteksten bazal gangliaya ve bazal gangliadan serebelluma uzanan yollar ile serebellar çıktı çekirdeklerinden bazal gangliaya ve oradan da serebral kortekse dönen sinyaller olduğu gösterilmiştir (Milardi D ve ark., 2019).

Yine yakın tarihte 'kortikal-bazal ganglia-serebellar yolak' terimi ortaya çıkmıştır. Yapılan traktografik çalışmalarda serebral korteks, GPi, GPe ve SN arasındaki yeni ağlar ve dentat nükleusun da içinde yer aldığı tamamlayıcı döngüler ön plana çıkmaktadır (Milardi D ve ark., 2019).

Serebellar döngüdeki değişiklikler ve serebellum-bazal ganglia ilişkisinin PH patogenezinde, özellikle parkinsonian tremorda önemli olduğu öne sürülmüştür (Obeso JA ve ark., 2017).

Asosiyatif ve limbik devrelerdeki dopamin kaybının, motor dışı fonksiyon bozuklukları oluşturabileceğini ve dopamine yanıt vermeyen PH bulgu ve semptomlarının yaygın kortikal ve subkortikal patolojilerden kaynaklandığını bilmek de önem arz etmektedir (Obeso JA ve ark., 2017). Ayrıca PH'nin patofizyolojisinde

dopaminerjik sistem dışında kolinerjik ve glutamaterjik nörotransmitterler de görev almaktadır.

2.1.4. Parkinson Hastalığının Histopatolojisi ve Nöroanatomi

Alfa sinüklein, 140 rezidüsü olan, özellikle beyinde olmak üzere vücudun hemen her yerinde üretilen bir proteindir. Bazı sinaptik terminallerde ve presinaptik bölgede yerleşmektedir. Sitozolda, monomerik ve katlanmamış halde bulunmaktadır, beta yaprak şeklinde katlanmış oligomerlere dönüşerek (protofibril) patojenite kazanmaktadır (Burre J ve ark., 2015). Ayrıca son dönemdeki postmortem kanıtlarla alfa sinükleinin küçük fibril formlarının daha patojenik olduğu gösterilmiştir (Mazursky A ve ark., 2019).

Sinapsın fizyolojik fonksiyonunun sürdürülmesi alfa sinükleinin multimerizasyonu ve membrana bağlanmasıyla sağlanmaktadır. Alfa sinükleinin sinaptaki görevleri arasında vezikül membranının yeniden düzenlenmesi, dopamin (DAT) ve veziküler monoamin (VMAT2) taşıyıcılarının modülasyonu, sinaptik veziküllerin kümelenmesi ve vezikül havuzlarının korunması, SNARE (SNAP Receptor) komplekslerinin desteklenmesi ve sinaptik veziküllerin salınım döngüsünün ayarlanması gösterilmektedir (Burre J ve ark., 2015).

Anormal fosforile alfa sinüklein birikimi Lewy cisimciği (LC) ve distrofik Lewy nöritleri (LN) patolojisine neden olmaktadır. Lewy cisimciği içerisinde başta alfa sinüklein, ubiquitin ve nörofilamen dahil pek çok materyal bulunmaktadır (Giráldez-Pérez RM ve ark., 2014). Elektron mikroskopik incelemede içerisinde mitokondriyal fragmanlar dahil olmak üzere hasarlı organellerle dolu bir sitoplazma olduğu gösterilmiştir (Singleton A ve ark., 2019). Lewy cisimciklerinin progresif artması ile normal nöronal fizyoloji etkilenmekte, hücre hasarı ve ardından hücre ölümü meydana gelmektedir. Diğer yandan, LC formasyonunun toksik alfa sinüklein agregatlarını sekestre ederek agrezom benzeri bir mekanizmayla hücresel koruyucu bir rol oynadığı da savunulmuştur (Visanji NP ve ark., 2013).

Alfa sinüklein patolojisi santral, periferik ve enterik sinir sisteminin bazı bölümlerini, adrenal bez, retina, kalp ve cilt gibi organları etkilemektedir. Parkinson hastalarında Lewy patolojisinin bölgesel yayılımını 2003 yılında ilk olarak Braak ve arkadaşları göstermiştir (Braak H ve ark., 2003).

Braak evrelemesine göre hastalık alt beyinsapı yapılarında (vagus sinirinin dorsal motor nükleusu-DMV) ve anterior olfaktör yapılarda oluşmaya başlar, yayılımı DMV'den medullanın diğer bölümlerine, pons tegmentumuna, mezensefalon, bazal ön beyin ve son olarak serebral korteks yapılarına doğru olmaktadır (Visanji NP ve ark., 2013). Özellikle uzun, ince, miyelinsiz veya ince miyelinli ve çok dallı aksonlarda lezyonların ilerlediği gösterilmiştir (Visanji NP ve ark., 2013). Braak evrelemesiyle evre 1'de medulla oblongata ve olfaktör bulbus, evre 2'de medulla oblongata ve pontin tegmentum, evre 3'te ortabeyin, evre 4'te bazal prozensefalon ve mezokorteks, evre 5'te neokorteks ve evre 6'da gelişmiş neokorteks (evre 5'e ilave olarak neokorteksin birinci derece duysal assosiasyon alanları ve premotor alanlar) etkilenimi olduğu gösterilmiştir (Jellinger KA ve ark., 2019).

Alfa sinükleinin yayılımında bir grup çalışmacı dual-hit hipotezini ortaya atmıştır. Dual-hit hipotezinde, alfa sinüklein agregatı beyin dışında, olfaktör bulbus nöronlarının terminal sonlanmalarında ve DMV'nin preganglionik parasempatik nöronlarında oluşmaktadır. Bu hipotezi destekleyen noktalardan ilki, hastalığın stereotipik yayılım paternidir ve spesifik nöronal bağlantıların var olduğunu düşündürür. İkincisi, transgenik sıçan modellerindeki alfa sinüklein agregatlarının periferde doğru sentripedal yayılımı gösterilmiştir. Üçüncü nokta, yapılmış olan çoğu çalışmada Parkinson hastalarında periferik organlarda patolojik alfa sinüklein varlığının gösterilmiş olmasıdır (Borghammer P ve ark., 2018).

Erken, orta ve geç dönem PH'de gastrointestinal traktta Lewy patolojisinin olduğu bilinmektedir (Visanji NP ve ark., 2013). Yapılan bazı çalışmalarda, vagal sinir alfa-sinüklein yayılımında majör bir yol olarak düşünülmüş ve tartışmalı olmakla beraber başka nedenlerle vagotomi yapılan hastalarda retrograd yayılımın önlenemediği savunulmuştur (Borghammer P ve ark., 2018). Bilindiği üzere vagus siniri önemli ölçüde kolinerjik anti-inflamatuvar yolaklarla lokal ve sistemik inflamasyonu baskılamaktadır (Schneider SA ve ark., 2017).

Alfa sinükleinin tüm bu bilgilere ek olarak hücreler arasında prion benzeri bir yayılım gösterdiği düşünülmektedir. Parkinson ve Lewy Cisimcikli Demans (LCD) hastalarının beyinlerinden alınan alfa sinüklein agregatları maymun ve farelere verildiğinde uzak beyin bölgelerinde de inklüzyon formasyonlarına rastlandığı bildirilmiş ve bu hipotezin desteklendiği gösterilmiştir (Riederer P ve ark., 2019). Ama sonuç olarak

patolojinin bu şekilde bir yayılımla mı olduğu yoksa bu yayılımın sadece bir eşlikçi mi olduğu henüz netleşmemiştir (Riederer P ve ark., 2019).

2.1.5. Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri

Parkinson hastalığı, motor ve nonmotor bulguların birlikte görüldüğü bir hastalıktır. Nonmotor bulguların bir kısmı motor bulgulardan yıllarca önce ortaya çıkabilmektedir ancak hastaların tanı alması motor etkilenmenin belirlenmesiyle olmaktadır. Ayrıca nonmotor semptomların çoğu PH'ye spesifik olmamakla birlikte, kliniğe birden fazla sayıda eşlik etmesi PH gelişim riskini artırmaktadır (Rees RN ve ark., 2019).

Motor bulgular arasındaki temel semptomlar akinezi/bradikinezi, rijidite ve istirahat tremorudur (Draoui A ve ark., 2020).

Akinezi/bradikinezi, kişinin hareketi başlatmakta ve devam ettirmekte zorlanması anlamına gelmektedir. Parkinson hastalığı kliniğinde görülen ve tanı için bulunması gereken kardinal motor bulgudur. Hareketlerdeki yavaşlama hastanın yürüyüşünü, dengesini, yüz ifadesini ve konuşmasını etkilemektedir.

Rijidite, pasif eklem hareketine karşı kaslarda görülen direnç olarak tanımlanmaktadır. Muayenede 'dişli çark' bulgusunun saptanmasına neden olur. Eklem açıklığının azalmasıyla, klinikte katılık olarak karşımıza çıkmaktadır. Bazen hafif olduğunda karşı ekstremitenin hareketiyle ortaya çıkarılabilir. Rijidite, Parkinson hastalarında ekstremitelerde ve aksiyel kaslarda yaygın olarak görülebilmektedir. (Draoui A ve ark., 2020). Parkinson hastalığında, fleksör kaslarda fonksiyon artışı meydana gelir ve kaslar hipertoni görülür. Hipertoni çoğu hastada görülen öne eğik, kollar gövdeye bitişik pozisyonda, dirsekler ve dizler bükülmüş görünümle karakteristik bir postür almaya sebep olur (Draoui A ve ark., 2020).

İstirahat tremoru, hastaların %75-80'inde görülebilmektedir (Draoui A ve ark., 2020). Genellikle üst ekstremitenin distalinde ve istirahat halinde iken görülür. İstirahat halinde kasların gevşemesi ile birlikte ortaya çıkan, düşük frekanslı (4-6 Hz), elde ve parmaklarda abduksiyon-adduksiyon hareketine sebep olan ritmik hareketlerdir. Alt ekstremitelerde, çenede ve dudakta da görülebilmektedir (Draoui A ve ark., 2020).

Hastaların yaşam kalitesini en fazla etkileyen bulgulardan biri yürüme ve denge bozukluklarıdır. Hastalığın ilerlemesiyle hastanın postürü değişir ve adım aralığı giderek küçülür. Yürürken eşlik eden kol hareketleri azalır. Ayrıca hastalar yürürken eldeki istirahat tremorunda belirginleşme de izlenebilmektedir. Postüral instabilite ve yürüme bozukluğunun birlikte görülmesi hastanın mobilitesini belirgin oranda kısıtlamaktadır. Hastalar yürürken donabilirler, dönüşlerde veya yürümeye başladıklarında bu özellik daha fazla izlenebilmektedir (Zesiewicz TA, 2019). Diğer motor bulgular arasında motor bloklar, konuşma bozukluğu ve yutma güçlüğü görülebilmektedir.

Motor dalgalanmalar genelde hastalığın orta-ileri evresinde ortaya çıkmaktadır. Motor komplikasyonlar arasında levodopa ilişkili diskineziler de yer almaktadır. Levodopa ilişkili diskineziler kore ve balistik hareketlerdir. Ayrıca miyoklonus ve distoni de görülebilir.

Gastrointestinal sistem etkilenimi PH'ye yüksek oranda eşlik etmektedir. Orofarengeal disfajinin santral dopamin yetersizliği ile ilişkili olarak bradikinezi ve dilin kötü motor kontrolüne bağlı olduğu düşünülmektedir. Parkinson hastalarının %10-81'inde ağızdan salya akması görülmektedir (Metzger JM ve ark., 2018). Ayrıca hastaların %70-100'ünde gastrik boşalmada gecikme ve buna bağlı olarak bulantı, kusma, erken doyumluk hissi ve şişkinlik ortaya çıkmaktadır. Hastaların %50-80'i PH semptomları gelişmeden veya geliştikten sonra kabızlık yaşamaktadır (Metzger JM ve ark., 2018).

Braak'ın hipoteziyle birlikte alfa sinükleinin sadece enterik sistemde değil, olfaktör bulbusta da biriktiği gösterilmiştir. Olfaktör trakt hastalığın erken dönemlerinde tutulmaktadır. Hiposmi/anosminin motor semptomlardan yıllar veya dekatlar öncesinde görülebileceği bildirilmiştir. Olfaktör disfonksiyonun PH progresyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca PH gelişme riskini 3,84 kat artırdığı gösterilmiştir (De Rui M ve ark., 2020).

Parkinson hastalığında uyku bozuklukları yüksek oranda (%40-90) görülebilmektedir (Deeb W ve ark., 2019). Primer olarak PH patolojisiyle ilişkili olabileceği gibi kullanılan tedavilere bağlı olarak, motor/nonmotor noktürnal semptomlara sekonder veya primer uyku bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Sık olarak insomnia, aşırı gündüz uykululuğu, huzursuz bacak sendromu

ve REM-UDB görülmektedir. REM uykusu davranış bozukluğu, uykunun REM fazında olması gereken kas atonisinin olmaması ile karakterize bir hastalıktır. Genel popülasyonda %0,5 sıklığında görülüyorken, 70-89 yaş grubunda görülme sıklığı %6'ya kadar artmaktadır (Deeb W ve ark., 2019). Hastaların yaklaşık %80'i 10-20 yıl sonra PH veya başka bir sinükleopati hastalığı geliştirmektedir (Deeb W ve ark., 2019). Parkinson hastalarında insomnia %30-%80 oranında, aşırı gündüz uykululuğu %20-70 oranında görülmektedir (Gros P ve ark., 2020). Ayrıca huzursuz bacak sendromu %14 sıklığında kliniğe eşlik edebilmektedir (Gros P ve ark., 2020).

Hastalarda depresyon, anksiyete, halüsinasyon, delüzyon, apati, anhedoni, impulsif ve kompulsif davranışlar gibi psikiyatrik bulgular görülebilmektedir. Depresyonun PH'de görülme sıklığı %20-35, anksiyetenin %60 olduğu bildirilmiştir. Psikoz çoğunlukla ilaçlarla ilişkilidir, erken ve geç dönem hastalarda görülebilmektedir, halüsinasyon ve delüzyonlarla şekillenmektedir. Dürtü kontrol bozuklukları (DKB) özellikle dopamin agonisti ilaçları kullanan hastalarda sık görülmektedir ve hastalarda kompulsif kumar oynama, alışveriş yapma, seksüel ilgide ve iştahta belirgin artış ile karakterizedir. Dürtü kontrol bozuklukları için risk faktörleri arasında erken yaş, dopamin agonisti tedavisi, alkolizm veya kumar oynama öyküsünün olması, depresyon ve anksiyete varlığı gösterilmiştir. (Han JW ve ark., 2018)

Kognitif etkilenme PH'nin en fazla özüllülük yaratan semptomlarından biridir (McGregor MM ve ark., 2019). Parkinson hastalığında hafif kognitif bozukluk (HKB) görülme sıklığı hastanın yaşı ve hastalığın süresi arttıkça fazlalaşmaktadır (Deeb W ve ark., 2019). Parkinson hastalığı demansı, hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülmektedir (Emre M ve ark., 2007). Kognitif etkilenmenin risk faktörleri arasında ileri yaş, hastalık süresinin uzun olması, psikotik bulguların erken dönemde görülmesi, REM-UDB varlığı, otonomik değişiklikler ve komorbid vasküler hastalıklar (diyabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi) yer almaktadır (Weintraub D ve ark., 2019).

Ortostatik hipotansiyon Parkinson hastalarının %40'ını etkilemektedir. Hastalarda sersemlik, senkop ve buna bağlı olarak düşme ve yaralanma riski artmaktadır. (Metzger JM ve ark., 2019)

İdrar yetiştirememe, idrarın aniden bastırması (urgency), sık idrara çıkma ve noktüri PH'de sık görülebilmektedir (Margolesky J ve ark., 2020). Cinsel işlev

bozukluklarının etyolojisi multifaktöryeldir ve PH'de daha sık gözlenmektedir. Erkeklerin yaklaşık %79'unda erektil disfonksiyon, ejakülasyon problemleri ve orgazm olmada zorluk, kadınların %75'inde libidoda azalma ve vajinal kuruluk görülebilmektedir (Palma J-A ve ark., 2018).

Hastalar etkilenen ekstremitenin ağrısıyla veya çeşitli ağrı türleri ile karşımıza gelebilmektedir (Hanağası HA ve ark., 2011). Ayrıca hastalarda aşırı terleme, ciltte yağlanmanın artması, yorgunluk ve kilo kaybı da görülebilmektedir (Zesiewicz TA, 2019).

2.1.6. Parkinson Hastalığı Tanı Kriterleri

Parkinson hastalığının tanısı, klinik muayene bulguları ve hasta/hastabakıcıdan alınan bilgiler ışığında konulmaktadır. Günümüzde PH tanısı koymak için en sık kullanılan kriterlerden biri Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Cemiyeti Beyin Bankası'na (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria) aittir (Tablo 1). Daha yakın tarihte Hareket Bozuklukları Cemiyeti (HBC) PH tanısı için yeni klinik kriterler belirlemiştir (Tablo 2).

Tablo 1. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Cemiyeti Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri (1988)

Parkinson semptomları	Dışlama kriterleri	Destekleyici kriterler (3 tane gerekli)
Bradikineziye ek olarak aşağıdakilerden en az 1 tane kriterin bulunması	Tekrarlayan inmeler ve basamaklı kötüleşme	Unilateral başlangıç
Rijidite	Tekrarlayan kafa travması	İstirahat tremoru olması
İstirahat tremoru (4-6 Hz)	Okülojirik kriz	Progresyonun olması
Postüral instabilite (primer vestibüler, görsel veya derin duyu ile ilgili bir bozukluk dışında)	Süreğen remisyon	Asimetrinin sürekli olması
	Babinski bulgusu	Levodopa tedavisine iyi yanıt
	Levodopaya yanıtızsızlık (yüksek doz, malabsorbsiyon olmamalı)	Levodopa ilişkili ağır diskinezi
	MPTP maruziyeti olması	Levodopa yanıtının 5 yıl ve daha uzun sürmesi
	Serebellar bulgular	Hastalık süresinin 10 yıl ve üzerinde olması
	Ensefalit öyküsü	
	Supranükleer bakış parezisi	
	Erken, ağır otonomik tutulum	
	Semptom başlangıcında nöroleptik kullanım öyküsü	
	Birden fazla akrabada etkilenme	
	Erken ağır demans (dil, bellek ve praksi bozuklukları ile birlikte)	
	Beyin görüntülemesinde serebral tümör veya komünikan hidrosetalinin olması	
	Üç yıl sonrasında belirtilerin tek taraflı devam etmesi	

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

Tablo 2. Hareket Bozuklukları Cemiyeti Tanı Kriterleri (2015) (Postuma RB ve ark., 2015)

Parkinson Hastalığı tanısı koymak için gerekli olan parkinsonizm bulgularının varlığıdır. Bu bulgular bradikinezi ile birlikte rijidite ve istirahat tremorundan en az birinin eşlik etmesine dayanmaktadır. Kardinal bulguların değerlendirilmesi Hareket Bozuklukları Cemiyeti'nin Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği'nde (HBC-BPHDÖ) belirtildiği gibi yapılmalıdır. Parkinsonizm teşhis edildiğinde;	
Klinik olarak kesin PH tanısı için gerekenler	Kesin dışlama kriterlerinin olmaması
	En az iki destekleyici kriterin olması
	Kırmızı bayrak kriterlerinin eşlik etmemesi
Klinik olarak muhtemel PH tanısı için gerekenler	Kesin dışlama kriterlerinin olmaması
	Kırmızı bayrak kriterlerinin olması durumunda ona eşlik eden destekleyici kriterlerin bulunması
	Bir kırmızı bayrak kriteri varsa, en az 1 tane destekleyici kriter olmalı
	İki kırmızı bayrak kriteri varsa, en az 2 destekleyici kriter olmalı
	Kırmızı bayrak kriterinin ikiden fazla olması bu kategoride yer almaz
Destekleyici Kriterler	Dopaminerjik tedavilerle net ve dramatik fayda görülmesi. Tedavinin başlamasıyla birlikte, hasta fonksiyonel olarak normal veya normale yakın hale gelmeli. Başlangıç yanıtının net bir dökümantasyonu yoksa dramatik yanıt şu şekilde sınıflandırılabilir:
	Doz artışıyla birlikte anlamlı düzelme veya doz azaltılması ile birlikte anlamlı kötüleşmenin görülmesi. Hafif değişiklikler kabul edilmez. Bu değişikliklerin objektif olarak (tedavi ile BPHDÖ bölüm III'te >%30 değişiklik) veya subjektif olarak saptanması (hasta veya hastabakıcı tarafından net bir şekilde değişikliğin dökümente edilmiş olması)
	Öngörülebilir doz sonu kötüleşmeleri gibi net veya belirgin açık/kapalı fluktuasyonlarının görülmesi
	Levodopa ilişkili diskinezilerin varlığı
	Bir ekstremitede istirahat tremorunun olması ve muayenede dökümente edilmiş olması (geçmişte veya şimdiki muayenede)
	Koku duyusu kaybı veya MIBG (metaiodobenzyguanidine) sintigrafisinde kardiyak sempatik denervasyon olması

Tablo 2. devamı	
Kesin dışlama kriterleri (Bu kriterlerden herhangi birinin eşlik etmesi PH tanısından uzaklaştırır.)	Aşıkâr serebellar bulgular; serebellar yürüyüş, ekstremitate ataksisi veya serebellar okülomotor bulgular (devamlı bakışla uyarılan nistagmus, makro kare dalga jerkler ve hipermetrik sakkadların görülmesi gibi)
	Aşağı doğru vertikal supranükleer bakış paralizisi veya vertikal sakkadlardan selektif olarak aşağıya bakışın yavaşlaması
	Hastalığın ilk 5 yılı içerisinde, uzlaşma kriterlerine göre belirlenmiş olası davranışsal varyant frontotemporal demans veya primer progresif afazi tanısı konulması
	Parkinsonizm bulgularının 3 yıldan daha uzun süre alt ekstremitelerde sınırlı kalması
	Dopamin reseptör blokajı yapan veya dopamin seviyesini azaltan ilaçların kullanılması ve ilaç ilişkili parkinsonizm ile zamansal benzerlik göstermesi
	Hastalığın en az orta şiddette yüksek doz levodopa tedavisine izlenebilir bir yanıtın olmaması
	Kortikal duyu kaybı bulguları (primer duysal modalitelerin korunmasıyla birlikte grafestezi, stereognozi bulunması gibi), aşıkâr ekstremitate ideomotor apraksisi veya progresif afazi bulgularının olması
	Presinaptik dopaminerjik sistemin fonksiyonel nörogörüntülemesinin normal olması
	Parkinsonizme sebep olabilecek alternatif durumların dökümantasyonu ve PH'den daha uygun bir tanının olması
Kırmızı bayrak kriterleri	Hastalığın ilk 5 yılı içerisinde hızlı ilerleyen yürüme bozukluğu ve tekerlekli sandalye kullanımının olması
	Beş yıl ve üzerinde motor semptom ve bulgularda ilerleme olmaması (stabilite tedavi ile ilgili değilse)
	Erken dönemde bulber disfonksiyon gelişmesi; ilk 5 yıl içerisinde ciddi disfoni, dizartri (konuşma çoğu zaman anlaşılmaz) veya disfaji (yumuşak gıda, nazogastrik gereksinimi olması veya gastrostomi ile beslenme) ortaya çıkması
	İnspiratuvar solunum disfonksiyonu; diüurnal/noktürnal inspiratuvar stridor veya sık inspiratuvar çekilme
	Hastalığın ilk 5 yılında ciddi otonomik yetersizlik olması;

Tablo 2. devamı

	Ortostatik hipotansiyon; (kişinin 3 dakika ayakta durmasıyla sistolik kan basıncında 30 mmHg, diyastolik kan basıncında 15 mmHg düşme olması (dehidratasyon, medikasyon veya otonomik disfonksiyonu açıklayabilecek başka bir neden olmamalı) veya
	Hastalığın ilk 5 yılı içerisinde ağır üriner retansiyon veya üriner inkontinans olması (kadınlarda uzun süreli ya da hafif stres inkontinansı dışındaki durumlar, erkeklerde üriner retansiyon prostat hastalıklarına bağlı olmamalı ve erektil disfonksiyonla ilişkili olmalıdır)
	Başlangıçtan ilk 3 yıl içerisinde denge bozukluğu nedenli rekürren (>1/yıl) düşmelerin olması
	İlk 10 yılda orantısız anterokollis (distonik) veya elde/ayakta kontraktür gelişmesi
	Nonmotor semptomlarının 5 yıllık hastalık sürecine rağmen ortaya çıkmaması; uyku bozukluğu (artmış günüçi uykululuk, uykuyu sürdürmemesi, REM-UDB), otonomik disfonksiyon (kabızlık, gün boyu üriner sıkışma, semptomatik ortostaz), hiposmi veya psikiyatrik semptomlar (depresyon, anksiyete veya halüsinasyon)
	Başka türlü açıklanamayan piramidal sistem bulguları, piramidal güçsüzlük veya patolojik hiperrefleksi (hafif refleks asimetrisi ve izole ekstansör plantar yanıt dışında)
	Bilateral simetrik parkinsonizm. Hasta veya hastabakıcı semptomların bilateral başladığını, taraf baskınlığının olmadığını bildirir veya objektif muayenede taraf predominansı yoksa

HBC: Hareket Bozuklukları Cemiyeti, BPHDÖ: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği, PH: Parkinson Hastalığı, REM-UDB: REM Uykusu Davranış Bozukluğu.

Hareket Bozuklukları Cemiyeti Kriter Uygulaması
a. Hastada HBC kriterleriyle belirlenmiş parkinsonizm bulguları mevcut mudur?
Hayır ise, olası veya klinik kesin PH tanısı alamaz
Evet ise,
b. Herhangi bir dışlama kriteri var mıdır?
Evet ise, olası veya klinik kesin PH tanısı konamaz
Hayır ise,
c. Mevcut kırmızı bayrak kriterlerinin sayısı: ____
d. Mevcut destekleyici kriterlerin sayısı: ____
e. En az 2 destekleyici kriter mevcut ancak hiç kırmızı bayrak kriteri yok mu?
Evet ise, hasta klinik kesin PH kriterlerini doldurur
Hayır ise,
f. İki kırmızı bayrak kriterinden daha fazla mevcut mu?
Evet ise, olası PH tanısı alamaz
Hayır ise,
g. Kırmızı bayrak kriterlerinin sayısı destekleyici kriterlerin sayısına eşit veya daha az mı?
Evet ise, hasta olası PH kriterini doldurur.

HBC: Hareket Bozuklukları Cemiyeti, PH: Parkinson Hastalığı.

2.1.7. Parkinson Hastalığının Prognozu

Parkinson hastalığı ilerleyici nörodejenerasyonla seyrederek ve semptom yükü giderek artar. Postmortem bir meta analizde hastaların tanı aldıktan sonra 6,9-14,3 yıl yaşadıkları bildirilmiştir (Macleod AD ve ark., 2014). Ancak bu süre bakım ve tedavi olanaklarının artması ile daha uzamaktadır.

Hastalık progresyonu bir çalışmada klinik ve patolojik olarak değerlendirilip 3 alt tipe ayrılmıştır. Bunlardan diffüz malign grupta tanıdan engelliliğe (düşme, destekle yürüme, demans veya bakım ihtiyacının olması) kadar geçen sürenin ortalama 3,5 yıl olduğu, orta hızlı ilerleyen grupta bu sürenin 8,2 yıla, hafif motor baskın grupta ise 14,3 yıla kadar uzadığı gösterilmiştir (Armstrong MJ ve ark., 2020). Hastaların ortalama yaşam süreleri diffüz malign grupta 8,1 yıl, orta hızlı grupta 13,2 yıl, hafif motor baskın grupta ise 20,2 yıl olarak belirlenmiştir. Diffüz malign grup hastalarda, hastalığın daha

erken başladığı ve daha ağır semptomlarının olduğu, medikasyona yanıtın kötü olduğu ve hızlı bir hastalık progresyonu olduğu belirtilmiştir (Armstrong MJ ve ark., 2020).

Parkinson hastalığına bağlı ölümler yaşla birlikte artmaktadır. Hastalarla sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında ölüm sebepleri benzer bulunmuştur (Moscovich M ve ark., 2017). Hastalık ile ilişkili ölüm nedenleri içinde en sık pnömoni gösterilmiştir (Armstrong MJ ve ark., 2020).

2.1.8. Parkinson Hastalığında Görüntüleme

Parkinson hastası klinik bulgular ile tanı alır ve klinik pratikte tanı için herhangi bir nörogörüntüleme tekniğinin rutin kullanımının özel bir yeri bulunmamaktadır. Yapısal beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile beyin atrofisi değerlendirilebilir, serebrovasküler hasar ve parkinsonizme sebep olabilecek yapısal lezyonlar saptanabilir. Bazı MRG sekanslarıyla PH ve Parkinson-artı sendromların ayrımı mümkün olabilmektedir (Pagano G ve ark., 2016). Difüzyon ağırlıklı MR görüntülemeleri, nöromelanin duyarlı görüntülemeler, spektroskopi, arteryal spin labelling ve dinlenim durumundaki fonksiyonel MRG, PH'nin tanısında veya diğer parkinsonizm nedenlerinden ayrımında yardımcı olabileceği bildirilmiştir (Politis M, 2014, Pagano G ve ark., 2016).

Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi'de (SPECT- Single Photon Emission Computerized Tomography) sinyal kaybı genelde asimetriktir, posterior putamende izlenir ve klinik olarak etkilenen tarafın kontralateralinde görülür (Pagano G ve ark., 2016). Dopamin taşıyıcı SPECT (DaT-SPECT) yüksek sensitivite (%87-98) ve spesifiteyle (%80-100) parkinsonian sendromlarla, esansiyel tremor ve sağlıklı bireyleri ayırbilmektedir. Metabolik incelemelerden olan Pozitron Emisyon Tomografi (PET) ile, ¹⁸F-FDG (fluoro-2-deoksi-glikoz) kullanımıyla glukoz metabolizması değerlendirilmekte ve klasik PH, Multisistem Atrofi (MSA), Progresif Supranükleer Palsi (PSP) ve Kortikobazal Dejenerasyon (KBD) değişen derecelerde sınıflandırılabilir (Politis M, 2014).

Transkranyal ultrasonografi, PH'de kullanılabilen noninvaziv bir görüntüleme tekniğidir (Politis M, 2014). Ayrıca kardiyak ¹²³I-MIBG SPECT görüntülemesi de PH ile PSP ve MSA-Parkinsonizm (MSA-P) ayrımında yardımcı olmaktadır (Pagano G ve ark., 2016).

2.1.9. Parkinson Hastalığında Tedavi

Motor bulguların tedavisinde levodopa preparatları, dopamin agonistleri, monoamin oksidaz B (MAO-B) ve katekol-O-metil-transferaz (COMT) inhibitörleri, amantadin ve antikolinergik tedaviler kullanılmaktadır.

Levodopa preparatları, gastrointestinal yan etkilerini azaltmak ve etkiyi artırmak için periferik dopa dekarboksilaz inhibitörleri (benserazid yada karbidopa) ile birlikte kullanılır. Levodopa, ayrıca levodopa-karbidopa intestinal jel şeklinde kateter yardımıyla ileri evre hastalarda doğrudan jejunuma da verilebilmektedir (Balestrino R ve ark. 2019). Parkinson hastalığında motor semptomların tedavisinde her evrede kullanılmaktadır (Deeb W ve ark., 2019). Ancak levodopa kullanımıyla ortaya çıkabilen levodopa ilişkili motor dalgalanmalar ve diskinezilere dikkat edilmesi gerekir. Levodopa tedavisinin yan etkileri arasında bulantı, kusma, hipotansiyon, uykululuk, konfüzyon, halüsinasyon ve dürtü kontrol bozuklukları (DKB) (hiperseksüalite, kompulsif alışveriş yapmak, eşya istiflemek vb.) görülebilmektedir (Balestrino R ve ark. 2019).

Dopamin agonistleri striatumdaki postsinaptik dopamin D₁₋₃ reseptörlerini etkilemektedirler. Erken dönem hastalarda monoterapide kullanılabilir veya levodopa tedavisine eklenebilirler. Apomorfin, akut “kapanma” (off) epizotlarında subkutan olarak aralıklı veya ileri dönem hastalıkta devamlı infüzyon (apomorfin pompası) şeklinde verilerek motor dalgalanmaları azaltabilir (Balestrino R ve ark. 2019). Bu grup tedavinin yan etkileri levodopaya benzemekle beraber daha fazla ayak bileği ödemi, DKB, konfüzyon, hipotansiyon, aşırı gün içi uykululuğu ve uyku atakları görülebilmektedir.

Katekol-O-metil-transferaz inhibitörleri levodopanin 3-O-metildopa’ya dönüşümünü azaltır ve levodopanin santrale geçişini artırır. Levodopa ile kombine olarak kullanılır ve doz sonu kötüleşmelerini azaltmaya yardımcı olurlar (Zesiewicz TA, 2019).

MAO-B inhibitörleri beyinde levodopanin yıkılmasını önler ve geri alımını sınırlar. Monoterapi veya ek tedavi olarak kullanılabilirler (Zesiewicz TA, 2019). Serotoninerjik tedavilerle kullanılırken, serotonin sendromu gelişimi açısından dikkat etmek gerekmektedir. Dopaminerjik yan etkilerin (bulantı, hipotansiyon, diskineziye artış) yanısıra insomnia ve ajitasyon da yapabilirler.

N-metil-D-aspartat reseptör antagonisti amantadin, 1960’lı yıllarda antiviral

olarak kullanılmıştır. Parkinson hastalığının bulguları yanında levodopa ilişkili diskinezi olan hastaların tedavisinde de kullanılabilir. (Zesiewicz TA, 2019). Uykusuzluk, artmış aşırı gün içi uykululuğu, psikoz ve halüsinasyon (özellikle böbrek yetersizliği olan kişilerde), alt ekstremitte ödemi, livedo retikularis, kalp yetersizliği ve OH gelişmesi gibi yan etkiler yapabilir (Deeb W ve ark., 2019).

Antikolinerjik tedaviler, tremor baskın olan genç hastalarda kullanılabilir. Etkilerini dopaminin azalmasıyla ortaya çıkan striatal dopamin ve asetilkolin arasındaki dengesizliği düzelterek gösterdiği düşünülmektedir. Yan etkileri arasında unutkanlık, konfüzyon, kuru ağız, taşikardi, bulanık görme, üriner retansiyon ve kabızlık görülmektedir (Zesiewicz TA, 2019).

İleri dönem PH'de derin beyin stimülasyonu (DBS) da sık kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Hastanın klinik özelliklerine göre STN (genelde PH'de kullanılır), GPi veya talamus hedeflenmektedir. Subtalamik nükeusa (STN) yapılan DBS'de motor sistemin, motor komplikasyonların ve bazı nonmotor semptomların daha iyi kontrol altına alınabildiği ve böylece antiparkinson tedavi dozlarında ve özürllükte azalma olduğu gösterilmiştir (Eisinger RS ve ark., 2019). Derin beyin stimülasyonunun yan etkilerine bakıldığında intraoperatif yan etkiler, kognitif fonksiyonlarda kötüleşme, psikiyatrik semptomlar, denge ve konuşma bozuklukları dikkati çekmektedir. Ayrıca levodopaya yanıtsız motor bulgulardan olan konuşma bozukluğu, düşme ve aksiyel bulgularda DBS tedavisiyle iyileşme görülmemektedir (Balestrino R ve ark. 2019).

Nonmotor bulguların tedavilerinde, çeşitli tedaviler kullanılmaktadır. Parkinson hastalığına bağlı kognitif etkilenmede asetilkolinesteraz inhibitörleri, depresyonda seçici serotonin geri alım inhibitörleri, seçici noradrenalin geri alım inhibitörleri ve trisiklik antidepressanlar kullanılabilir. Psikoz görülen hastalarda bu duruma yol açabilecek tedaviler veya metabolik durum değerlendirilmelidir. Psikoz dirençliyse atipik nöroleptik (klozapin veya ketiapin) tedavileri başlanabilir. Henüz ülkemizde olmayan pimavanserin, selektif serotonin 5-HT_{2A} reseptörlerinin ters agonistidir ve PH psikozu için FDA'dan onay alan tek tedavidir. İnsomnia için melatonin kullanımı önerilebilir. Melatonin ve klonazepam tedavileri REM-UDB'de verilebilmektedir. Fludrokortizon, midodrin ve droksidopa tedavileri OH'nin tedavisinde uygun olabilmektedir. Kabızlığı olan hastalara probiyotikler, makrogol, lubiproston, prokinetikler ve laksatifler önerilmektedir. Siyalore için botulinum toksin enjeksiyonu, glikopirolat ve sublingual atropin tedavileri

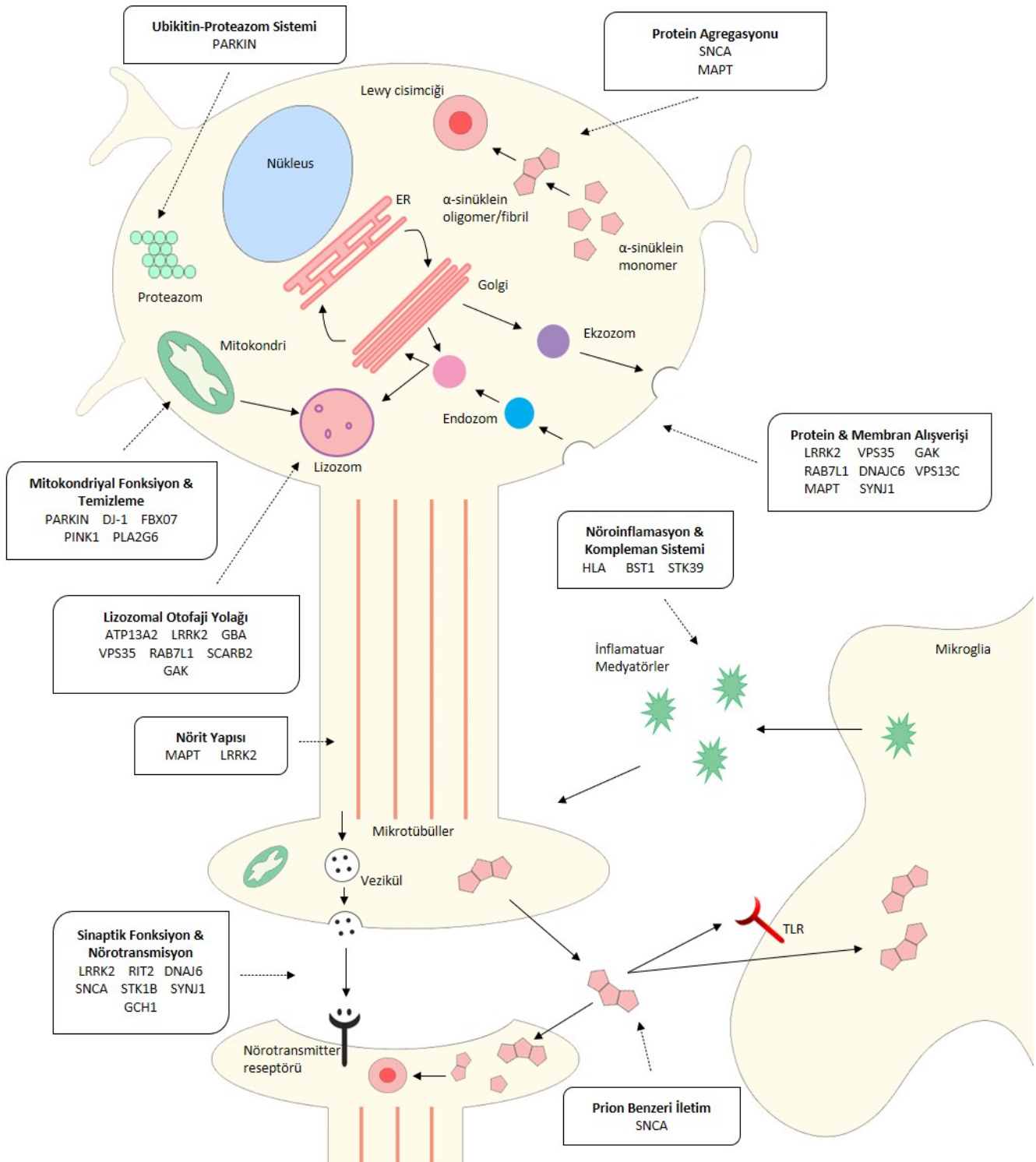
kullanılabilmektedir (Armstrong MJ ve ark., 2020).

2.2. Genetik Geçişli Parkinson Hastalığı ve Klinik Özellikleri

Günümüze kadar PH ilişkili 23 gen lokusu ve 19 adet hastalığa neden olan gen saptanmıştır. Fenotipler, başlangıç yaşı (juvenil veya erişkin başlangıç) ve kalıtım modeli (OD, OR veya X'e bağlı) ile ilgili değişik derecelerde heterojenite bulunmaktadır. Bu ilişkili gen lokuslarından bazıları (PARK3, PARK10, PARK12 ve PARK16) henüz tanımlanamamıştır. Birkaç PH ilişkili gen ise (UCHL1, GIGYF2, EIF4G1, TMEM230 ve CHCHD2) yakın zamanda tanımlandığından veya sonraki çalışmalarda tekrarlanamadığından patojenitesi kanıtlanamamıştır (Del Rey NL-G ve ark., 2018). Tablo 3'te PH ile ilişkilendirilmiş olan genler, kalıtım paternleri ve genlerin etki mekanizmaları (Şekil 1) gösterilmiştir.

Tablo 3. Parkinson hastalığında Mendelyan Lokuslar (Singleton A ve Hardy J, 2019)

Lokus	Kalıtım	Başlangıç (yaş)	Gen	Fonksiyonu
<i>PARK1/4</i>	Dominant	30-70	SNCA	Vezikül füzyonu
<i>PARK2</i>	Resesif	Jüvenil	PRKN	Mitofaji
<i>PARK6</i>	Resesif	Jüvenil	PINK1	Mitofaji
<i>PARK7</i>	Resesif	Jüvenil	DJ1	Mitofaji
<i>PARK8</i>	Dominant	50-70	LRRK2	Otofaji kontrol?
<i>PARK9</i>	Resesif	Jüvenil	ATP13A2	Lizozomal
<i>PARK14</i>	Resesif	Jüvenil	PLA2G6	Net değil
<i>PARK15</i>	Resesif	Jüvenil	FBX07	Mitofaji
<i>PARK17</i>	Dominant	50-70	VPS35	Endozomal
<i>PARK19</i>	Resesif	Genç	DNAJC6	Endozomal
<i>PARK20</i>	Resesif	Jüvenil	SYNJ1	Endozomal
<i>PARK21</i>	Dominant	30-70	DNAJC13	Endozomal
<i>Belirlenmemiş</i>	X'e bağlı	30-50	RAB39B	Net değil
<i>Belirlenmemiş</i>	Yüksek risk	30-70	GBA	Lizozomal



Şekil 1. Parkinson hastalığı patogenezinde genlerin muhtemel etki mekanizmaları. ER: endoplazmik retikulum. TLR: Toll benzeri reseptör.

(Kalia LV ve ark., 2015 ve Kumaran R ve ark., 2015'ten uyarlanmıştır)

2.2.1. Otozomal Dominant Kalıtılan Genler, Patofizyolojisi ve Klinik Özellikleri

2.2.1.1. Sinüklein Alfa Geni (SNCA, PARK1/4, 4q21)

Normal nöronal fonksiyonu henüz net olarak bilinmeyen alfa sinüklein proteini (çözünen monomerler ve çözünmeyen fibriller şeklinde) patolojik olarak hücre içine çöker, birikir ve nörotoksik fonksiyon kazanır (Poewe W ve ark., 2017). Sinüklein gen mutasyonu taşıyan hastaların otopsi sonuçlarında beyinde LC gösterilmiş ve dopaminerjik nöron kaybıyla ilişkilendirilmiştir (Ikeuchi T ve ark., 2008).

Otozomal dominant geçişli ve sporadik PH'nin (Lunati A ve ark., 2018) oldukça nadir nedenlerinden olan SNCA gen mutasyonu ilk olarak 1997 yılında tanımlanmıştır (Polymeropoulos MH ve ark., 1997). Bu gende, hem patojenik yanlış anlamlı mutasyonlar (A53T, A30P, A53E, E46K, G51D ve H50Q; PARK1) hem de lokus amplifikasyonları (duplikasyon ve triplikasyon; PARK4) kliniğin ortaya çıkmasında rol oynamaktadır (Mochizuki H ve ark., 2018). Nokta mutasyon ve triplikasyon taşıyıcıları nerdeyse komplet penetrans gösterirken, duplikasyon taşıyıcılarında penetrans oranı %30-50 arasında değişebilmektedir (Schneider SA ve ark., 2017). Ayrıca doz etkisine bağlı olarak, SNCA triplikasyon taşıyıcılarında, hastalık başlangıç yaşının daha erken ve hastalık kliniğinin daha ağır olduğu, sıklıkla demans ve disotonominin eşlik ettiği bildirilmiştir (Lunati A ve ark., 2018, Koros C ve ark., 2017).

Sinüklein gen mutasyonu saptanan hastaların klinikleri, iPH ile karşılaştırıldığında, erken başlangıç, hızlı motor progresyon, levodopaya iyi yanıt veren motor bulgular ve erken dönemde motor dalgalanma olması dikkati çekmiştir. Bununla birlikte hastalarda demans, otonomik tutulum ve diğer non-motor semptomlar sık izlenmiştir (Schneider SA ve ark., 2017). Geniş bir çalışmada, SNCA duplikasyonu saptanan hastalarda diğer gruplardan farklı olarak distoni ve psikotik semptomlar, triplikasyon taşıyıcılarında depresyon sık görülmüştür. (Trinh J ve ark., 2018).

Ülkemizden ODPH hastalarında SNCA duplikasyonunun nokta mutasyonuna oranla daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Kessler C ve ark., 2018).

2.2.1.2. Lösinden Zengin Tekrar Kinaz 2 Geni (LRRK-2, PARK8, 12q12)

Lösinden zengin tekrar kinaz 2 geni, bir serin-treonin kinazdır. Guanozin trifosfat hidrolaz (GTPaz) ve adenozin trifosfat (ATP) bağımlı kinaz gibi iki farklı ancak birbiriyle ilişkili enzimatik bölgeler içermektedir (Domingos S ve ark., 2019). Çoğu patojenik LRRK2 gen mutasyonu ya enzimatik olarak aktif serin-treonin kinaz bölgesinde ya da GTPaz bölgesinde yerleşir (Domingos S. ve ark., 2019). Bu genin ekspresyonunun sadece beyinde değil, karaciğer, böbrek ve timusta da olduğu gösterilmiştir (Trabzuni D ve ark., 2013).

Lösinden zengin tekrar kinaz 2 gen mutasyonlarının ailesel ve sporadik PH ile önemli bir ilişkisi bulunmaktadır (Tolosa E ve ark., 2020). Diğer monogenik ODPH formlarının tersine (örneğin alfa sinüklein kodlayan gen) belirli etnik gruplarda daha yaygın görülmektedir (Tolosa E ve ark., 2020). Bu genin OD yanlış anlamlı mutasyonları tüm PH hastalarının %1-2'sini oluşturuyorken, belirli etnik gruplarda bu oran %30-40'a kadar çıkmaktadır (Hur EM ve ark., 2019). Gen polimorfizmlerinde sporadik PH gelişimi riski artmıştır (Tolosa E ve ark., 2020, Bliederhaeuser C ve ark., 2016). Lösinden zengin tekrar kinaz 2 geninin, otofaji, lizozomal maturasyon ve alışveriş, endozomal yolak, mitokondrial fonksiyonlar ve mikrotübül/hücre iskeleti dinamikleri gibi birçok hücrel fonksiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir ancak PH genetiğindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır (Bliederhaeuser C ve ark., 2016, Hur EM ve ark., 2019).

Hastalığın başlangıç yaş ortalaması tipik olarak 50'li ve 60'lı yaşlardır ve klinik progresyonu yavaştır (Saunders-Pullman R ve ark., 2019). LRRK2 mutasyonlarının penetransı tam değildir. Kadın ve erkek oranı neredeyse eşittir, ancak 2018 yılında yapılan bir çalışmada Tunus halkında erkek dominansı gösterilmiştir (Ben Romdhan S ve ark., 2018a). Klinik özellikler kadın ve erkekler arasında benzerlik göstermekte olup, kadınların tedaviyle daha fazla motor komplikasyon geliştirdiği bildirilmiştir (Ben Romdhan S ve ark., 2018a, Saunders-Pullman R ve ark., 2019). Postüral instabilite ve yürüme bozukluğu iPH'den daha fazla görülebilmekte ancak düşme risklerinin düşük oranlarda olduğu bildirilmiştir (Saunders-Pullman R ve ark., 2019). Ayrıca hastalarda kognitif etkilenme ve REM-UDB iPH ile benzer veya daha az (Saunders-Pullman R ve ark., 2019), kabızlık (Trinh J ve ark., 2014), olfaktör tutulum (Saunders-Pullman R ve

ark., 2019) ve depresyon bulguları (Marras C ve ark., 2016) daha az, uykuya dalma zorluğu (Pont-Sunyer C ve ark., 2015) ise iPH'ye göre daha sık görülmektedir.

Saptanan LRRK2 gen mutasyonları içinde en sık görüleni p.G2019S (rs34637584: c.6055G>A)'dir (Ben Romdhan S ve ark., 2018a). Günümüze kadar tanımlanmış olan, PH ilişkili patojenik diğer mutasyonlar ise şunlardır; N1437H, R1441C/G/H, Y1699C, S1761R ve I2020T (Domingos S ve ark., 2019). Daha sonra G2385R, R1628P ve S1647T de risk varyantları olarak bildirilmiştir (Saunders-Pullman R ve ark., 2018). Bilinen bütün mutasyonların penetransının inkomplet ve yaşa bağımlı olduğu gösterilmiştir (Kessler C ve ark., 2018). G2019S mutasyonu görülme sıklığı sporadik vakalarda %1-2 iken, ailesel vakalarda bu oran %5-6'ya kadar çıkmaktadır (Kessler C ve ark., 2018). Geçmiş yıllarda ülkemizde yapılan bir çalışmada Parkinson hastalarında LRRK2 geninde G2019S mutasyonu saptanmamış olup ailesel ve sporadik hastalık etyolojisinde ülkemizde bu mutasyonun sık görülmediği bildirilmiştir (Hanagasi HA ve ark., 2011b).

Klinik özelliklerine bakılacak olursa, LRRK2 gen mutasyonu taşıyıcıları ile sporadik PH genellikle benzer özellikler göstermektedir (Gunzler SA ve ark., 2018). Hatta bazı çalışmalarda daha ılımlı bir motor fenotip gösterdiği öne sürülmüştür (Gunzler SA ve ark., 2018). Uluslararası LRRK2 Birliği'nin yaptığı bir çalışmada G2019S mutasyon taşıyıcılarında, başlangıç semptomunun tremor olduğu, hastaların çoğuna distoni ve yavaş motor progresyonun eşlik ettiği ve düşük oranda kognitif tutulum gösterdikleri bildirilmiştir (Gunzler SA ve ark., 2018). Ayrıca taşıyıcılar mutasyon saptanmayanlarla kıyaslandığında, kadın cinsiyetin fazla olduğu, diskinezi ve distoninin sık görülebildiği, olfaktör disfonksiyon ve depresif bulguların ise daha az görüldüğü bildirilmiştir (Marras C ve ark., 2016). G2019S mutasyonunda hastalığın morbiditesi taşıyıcının yaşı ile korele olarak artmaktadır (Healy DG ve ark., 2018). G2385R, R1628P ve S1647T mutasyonlarının idiopatik hastalığa göre daha hızlı progresyon gösterdiği (Saunders-Pullman R ve ark., 2018), G2385R taşıyıcılarının ise daha fazla postüral instabilite-yürüyüş bozukluğu fenotipinde oldukları ve motor dalgalanmalara yatkınlık gösterdikleri saptanmıştır (Marras C ve ark., 2016).

2.2.1.3. Vakuolar Protein Sınıflandırması ile İlişkili Protein 35 Geni (VPS35, PARK17, 16q11.2)

Vakuolar protein sınıflandırması ile ilişkili protein 35, retromer olarak adlandırılan heteropentamerik kompleksin ana subunitini oluşturmaktadır (Seaman MN, 2012). Retromer, transmembran protein taşınmasının düzenlenmesini kolaylaştırmaktadır (Williams ET ve ark., 2017). Azalmış retromer seviyeleri alfa sinükleinin normal lizozomal degradasyonu bozarak uygunsuz birikmesine yol açmaktadır (Williams ET ve ark., 2017).

Mutant VPS35 geni, retromer kompleksi üzerinden nörodejenerasyona sebep olabilir (Deng H ve ark., 2013a). p.Asp620Asn mutasyonu endozomal membran yüzeyinde değişiklikler yaparak (McGough IJ ve ark., 2014, Zavodszky E ve ark., 2014, Tsuyoshi I ve ark., 2015) içinde alfa sinükleinin de bulunduğu bir çok protein birikimine neden olur (McGlinchey RP ve ark., 2015).

Klinik özellikler açısından hastalar idiyopatik hastalığa benzer şekilde görülür ancak hastalık başlangıç yaşı daha erkendir (Lunati A ve ark., 2018). Hastalar tremor baskın fenotipte, levodopaya iyi yanıtı ve atipik bulguların olmadığı bir klinikle görülebilirler. Hastalığın progresyonu yavaştır, kognitif tutulum veya psikiyatrik bulgular ön planda değildir (Sheerin UM ve ark., 2012). Hastalık tremor baskın (ilk bulgu bacak tremoru) fenotipte (Wider C ve ark., 2008) daha sık görülmesine rağmen bazı serilerde akinetik-rijit ve mikst alt tipleri geliştirebileceği bildirilmiştir (Lesage S ve ark., 2012, Sheerin UM ve ark., 2012). Ayrıca bazı bireylerde tremorun görülmediği gösterilmiştir (Lesage S ve ark., 2012, Sheerin UM ve ark., 2012). Asimetrik başlangıç tipiktir, diskinezi ve motor dalgalanmalar gelişebilir (Deuschländer A ve ark., 2017).

D620N mutasyonu (p.Asp620Asn) olan hastalar tipik iPH ile benzer klinik özellikler göstermektedirler (Ferreira M ve ark., 2017). Mutasyonun penetransı yüksek ve inkomplettir (Gambardella S ve ark., 2016). Bireylerde genotip fenotip korelasyonu kurulamadığı bildirilmiştir (Deuschländer A ve ark., 2017).

2.2.1.4. DNAJ homolog, C altailesi, 13. üye Geni (DNAJC13, 3q22.1, PARK21)

Otozomal dominant geçişli, geç başlangıçlı PH olan bireylerde saptanmıştır. Mutasyonun saptandığı hastalarda asimetric parkinsonizm ve levodopaya iyi yanıt izlendiği bildirilmiştir. Bu genin The Human Gene Mutation Database’de (HGMD) PH ile ilişkili olduğu bildirilen 8 nokta mutasyonu bulunmaktadır (08. 08. 2020). Literatürde DNAJC13 gen mutasyonlarının PH ile ilişkisini destekleyecek çok sayıda veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte daha önce bildirilmiş Parkinson hastaları göz önünde bulundurulursa bu genin PH gelişiminde rolü olduğu ancak çok az sayıda Parkinson hastasıyla ilişkili olduğu söylenebilir (Ross JP, 2016). Genin PH gelişimi için duyarlı (yatkınlığın artması?) olduğu bildirilmiştir (Puschmann A, 2017). Daha önce bildirilen varyantların başka popülasyonda gösterilememesi nedeniyle hastalık yapıcı nedensel rolü tam olarak gösterilememiştir (Lunati A ve ark., 2018).

2.2.2 Otozomal Resesif Kalıtılan Genler, Patofizyolojisi ve Klinik Özellikleri

2.2.2.1. Parkin Geni (PRKN, PARK2, 6q25-27)

Parkin geni, Parkin adı verilen E3 ubiquitini kodlar ve bu protein mitokondriyal işlevlerin kontrolünde görev alır (Arkinson C ve ark., 2018). Parkin proteininin esas rolü hücrel yolaklarda gerekli olan postranslasyonel modifikasyonda ubiquitine lizin rezidülerini bağlamaktır (Arkinson C ve ark., 2018).

Parkin gen mutasyonları ORPH’nin en sık sebebidir (Kilarski LL ve ark., 2012). Erken başlangıçlı (40 yaş altı, bazı vakalarda 50 yaş altı) ve OR kalıtmıli hastaların %40-50’sini oluştururken, aile öyküsü olmayan erken hastalık başlangıç yaşıli hastalarda da %10-20 oranında görülmektedir (Koros C ve ark., 2017). Homozigot ve birleşik (compound) heterozigot mutasyonlar, fonksiyonel kayıp yaparak hastalığa sebep olmaktadır (Noyce A ve ark., 2017). Kadın ve erkek hastalar eşit sıklıkla etkilenmiş görülmektedir ve başlangıç yaşı patojenik varyantlarda değişkendir. Örneğın bazı hastalarda hastalık 40 yaşıından erken başlayabiliyorken nadiren bazı hastalarda ise 60-70 yaşlara kadar hastalığın ortaya çıkması gecikebilir (Brüggemann N ve ark., 2013).

Parkin geni ekzon 3-7 homozigot delesyonu ilk olarak 1998 yılında Japon bir ailenin jüvenil başlangıçlı bir üyesinde saptanmıştır (Kitada T ve ark., 1998). Genin 12

ekzonunda da değişik etnik popölasyonlarda, çeşitli mutasyonlar saptanmıştır (Hernandez DG ve ark., 2016). Bu mutasyonlar nokta mutasyonu ve ekzonun yeniden düzenlenmesi (delesyon, duplikasyon ve nadiren triplikasyon) şeklinde görülebilmektedir (D. G. Hernandez ve ark., 2016). Günümüze kadar yaklaşık olarak 147 farklı ekzonik mutasyon saptanmıştır, bunların üçte biri tek nükleotid değişiklikleri, %13'ü minör delesyonlar ve %54'ü ise büyük delesyon ve duplikasyonlardır (Hernandez DG ve ark., 2016). Ekzonun yeniden düzenlenmesi ile gelişen varyantlarda patojenisite, tek nükleotid varyant veya küçük insersiyon/delesyon saptanan hastalara göre belirgin güçlüdür ve hastalığın erken yaşta ortaya çıkmasına sebep olur (Brüggemann N ve ark., 2013). Penetrans iki patojenik Parkin varyantı bulunan hastalarda tama yakın görülür (Brüggemann N ve ark., 2013). Ülkemizde 2012 yılında yapılan bir çalışmada ORPH'de Parkin mutasyonlarının sık görüldüğü ve saptanan mutasyonların homozigot delesyonlar, birleşik heterozigot delesyonlar ve nokta mutasyonlar olduğu gösterilmiştir (Lohmann E ve ark., 2012).

Klinik özellikleri içerisinde, yavaş progresyon, levodopa veya antikolinerjik tedavilere iyi yanıt, distoninin sık eşlik etmesi ve özellikle alt ekstremitayı etkilemesi, hastalığın seyrinde sık görülen diskinezi ve motor dalgalanmalar dikkati çekmektedir (Koros C ve ark., 2017). Ayrıca hastaların yarısına yakınında alt ekstremitelerde hiperrefleksi görülebilmektedir (Brüggemann N ve ark., 2013). Egzersiz ilişkili distoni görülebilir ve uyku iyiliği bu hastaların çoğunda karakteristiktir (Koros C ve ark., 2017). Depresyon ve panik atak gibi psikiyatrik bulgular sık görülebilir ancak hastaların kognisyonu uzun hastalık süresine rağmen normaldir (Koros C ve ark., 2017). Parkinson hastalarında tipik hiposmi gözlenirken, parkin mutasyonu olan hastalarda koku alma korunmuştur (Brüggemann N ve ark., 2013). REM uykusu davranış bozukluğu sıklığı iPH'den farklı bulunmamıştır (Koros C ve ark., 2017).

Hastalığın erken yaşta başlaması, atipik klinik gösterebilmesi, yavaş hastalık progresyonu, tremorun olmaması, alt ekstremitenin etkilenmesi ve distoninin eşlik edebilmesi gibi sebeplerle hastaların tanı alma yaşı gecikebilmektedir (Kempster PA ve ark., 2010, Ruiz-Lopez M ve ark., 2019).

Parkin mutasyonlu hastalarda substantia nigra dopaminerjik hücre kaybı esas patolojiyi oluşturmaktadır ve bu hastaların patolojik incelemelerinde LC patolojisi saptanmamıştır (Noyce A ve ark., 2017).

2.2.2.2. PTEN-İlişkili Kinaz 1 Geni (PINK1, PARK6, 1p36)

PTEN-ilişkili kinaz (PINK) 1, bir mitokondrial protein kinazdır ve yetersizliği OR PARK6 kliniğinin nedeni olarak gösterilmektedir (Zeng X-S ve ark., 2018). PTEN-ilişkili kinaz 1 proteini kaybı mitokondrial disfonksiyon üzerinden artmış kalsiyum salınımı ve iletimine neden olmaktadır (Huang E ve ark., 2017).

PTEN-ilişkili kinaz 1 gen mutasyonu ilk olarak Avrupa'daki bir ailede homozigot yanlış anlamlı mutasyon olarak saptanmıştır (Domingo A ve ark., 2018). Mutasyonlar ailesel ve sporadik erken başlangıçlı PH'de, homozigot ve birleşik heterozigot olarak görülmektedir. Otozomal resesif geçişli PH'nin %1-9 oranında görülen, ikinci en sık sebebidir (Domingo A ve ark., 2018). Ülkemizde PINK1 mutasyonunun OR PH'de Parkin'den sonra 2. sıklıkta (%2,6) görüldüğü bildirilmiştir (Lohmann E ve ark. 2012).

Anlamsız, yanlış anlamlı ve çerçeve kayması mutasyonları sık olarak görülmektedir. Heterozigot mutasyonların (birleşik heterozigot olmaksızın) da PH'ye neden olabileceği gösterilmiştir (Domingo A ve ark., 2018). Penetransı yaş bağımlıdır ancak bialelik PINK1 patojenik varyantı taşıyan bireylerde komplet penetrans görülmektedir (Koros C ve ark., 2017). Heterozigot PINK1 G411S mutasyonunun, PINK1 kinaz aktivitesinde belirgin azalmaya sebep olduğu ve PH gelişim riskini arttırdığı bildirilmiştir (Zeng X-S ve ark., 2018). PTEN-ilişkili kinaz 1 gen mutasyonlarının dopaminerjik nöronların yaşama sürelerinde değişiklik yaptığı PH modellerinde gösterilmiştir (J. F. Cooper ve ark., 2017). Bu gende PH ilişkili olarak I368N, Q456X, A168P, H271Q ve G309D mutasyonları tanımlanmıştır (Zeng X-S ve ark., 2018). Mutasyon tipleri ile hastalığın başlangıç yaşı, klinik gösterisi veya hastalığın progresyonu arasında henüz saptanabilmiş bir korelasyon bulunmamaktadır (Koros C ve ark., 2017).

Nöropatolojik çalışmalarda SN pars kompaktada LC'nin saptandığı ve nöronal kaybın olduğu, amigdala ve lokus seruleusun ise korunduğu gösterilmiştir (Samaranch L ve ark., 2010).

PTEN-ilişkili kinaz 1 gen mutasyonuna sahip hastaların klinik özellikleri Parkin mutasyonu kliniğine benzerdir. Hastalarda kliniğin erken yaşta başladığı ve tremor birlikteliğinin düşük olduğu bildirilmiştir (Schneider SA ve ark., 2018). Hastalık seyri çoğunlukla yavaştır ve nörolojik muayenede esas olarak akinetik-rijit sendrom dikkati çekmektedir (Schneider SA ve ark., 2018). Postüral instabilite ve hiperrefleksi görülebilir

(Koros C ve ark., 2017). Hastaların levodopa cevabı iyidir ancak tedavi ilişkili motor dalgalanmalar ve diskinezi hastalığın seyrinde sık ortaya çıkmaktadır (Schneider SA ve ark., 2018). Alt ekstremitte distonisi, anormal davranışsal-psikiyatrik bulgular, depresyon (%17) ve anksiyete (%10) bazen hastalığın başlangıç semptomu olabilir (Koros C ve ark., 2017). Kadın ve erkek etkilenme sıklığı yaklaşık olarak benzerdir ve hastalarda kognitif tutulum %14, psikotik semptomlar %9 oranında görülmektedir (Koros C ve ark., 2017). Hastalarda yürütücü işlev bozukluğu, psikoz ve demans görülebilir. Otonomik etkilenenin %14, hiposminin %6 oranında görülebildiği bildirilmiştir (Koros C ve ark., 2017). Hastalarda nonmotor semptomlar ve uyku bozukluğu iPH'den daha sık görülmektedir (Koros C ve ark., 2017).

2.2.2.3. Onkojen DJ1 Geni (DJ1, PARK7, 1p36.23)

Onkojen DJ1 geni, ilk olarak Avrupa'da tanımlanmıştır (Bonifati V ve ark., 2003). DJ1 proteininin seviyesi reaktif oksijen radikallerine yanıt olarak artmakta ve PH patogenezinde bu şekilde yer almaktadır (Fan H-C ve ark., 2013). Otozomal resesif tipik parkinsonizm sebepleri arasında daha az sıklıkta görülmektedir ve erken başlangıçlı PH hastalarının yaklaşık %1-2'sinden sorumludur (Niemann N ve ark., 2019). Genin homozigot ve birleşik heterozigot mutasyonları hastalığa sebep olmaktadır (OMIM; 602533).

Klinik ve nörogörüntüleme özellikleri açısından Parkin ve PINK1 gen mutasyonları ile benzerlik göstermektedir, ancak nonmotor semptomlar DJ1 gen mutasyonu olan hastalarda daha yüksek oranda (%57) görülmektedir (Niemann N ve ark., 2019). Fenotipik olarak yavaş seyirli ve levodopaya iyi yanıtli hastalıktan, distonik ve psikiyatrik bir klinik, hatta demans ve motor nöron hastalığının birlikte görüldüğü bir fenotipe kadar geniş bir farklılık gösterebilmektedir (Poulopoulos M ve ark., 2012). Ülkemizde levodopa yanıtli parkinsonizm bulguları, piramidal ve amiyotrofik bulguların eşlik ettiği DJ1 gen mutasyonu saptanan bir aile bildirilmiştir (Hanagasi HA ve ark., 2016 ve Giri A ve ark., 2016). Ayrıca hastalarda epileptik nöbetlerin görülebileceği (L. C. Shukla ve ark., 2019) ve tedavi süreçlerinde levodopa ilişkili diskinezilerin gelişebileceği bildirilmiştir (Abbas MM ve ark., 2016).

2.2.2.4. ATPaz Tip 13A2 Geni (ATP13A2, PARK9, Kufor-Rakeb Sendromu, 1p36)

ATPaz Tip 13A2 geni, ilk olarak 2006 yılında parkinsonizm nedeni olarak bildirilmiştir (Ramirez A ve ark., 2006). Lizozomal P5-tip ATPaz'ı kodladığı ve erken başlangıçlı OR geçişli parkinsonizme neden olduğu gösterilmiştir (Bento CF ve ark., 2016). Parkinson hastalığına otofaji-lizozomal yolak regülasyonunu bozarak neden olmaktadır (Bento CF ve ark., 2016).

Dünya genelinde en sık görülen mutasyonu c.3057delC mutasyonudur (Weissbach A ve ark., 2019). İlginç olarak heterozigot ATP13A2 mutasyonunun da gizli, atipik PH bulguları gösterebildiği bildirilmiştir (Weissbach A ve ark., 2019). Levodopa yanıtı parkinsonizm bulgularına ek olarak supranükleer bakış parezisi, piramidal bulgular ve demans ile birlikteliği görülmektedir (Sato S ve ark., 2017). Ayrıca hastalarda okülojirik distonik spazmlar, yüz ve parmakları etkileyen minimiyoklonus, spastisite, distoni (X. Yang ve ark., 2014) ve halüsinasyonlar görülebilmektedir (Sheerin U-M ve ark., 2014).

2.2.2.5. Fosfolipaz A2 Geni (PLA2G6, PARK14, 22q13.1)

Fosfolipaz A2 geni, glikolipitleri hidroliz eden bir enzim olan fosfolipaz A2 enzimini kodlar ve membran homeostazının sağlanmasında etkilidir. Gen mutasyonları OR geçişli, erken başlangıçlı, LC'nin bulunduğu distoni-parkinsonizm kliniğine sebep olmaktadır. Hastalık başlangıç yaşı 10-30 yaş arasında değişmektedir ve hastalar başlangıçta farklı klinik semptomatoloji gösterebilmektedir. Hastalarda hızlı kognitif kötüleşme, ataksi ve/veya distoni, piramidal ve psikiyatrik bulgular, üriner inkontinans, levodopaya iyi yanıt veren parkinsonizm bulguları ve tedaviyle erken dönemde diskinezilerin gelişebildiği gözlenebilmektedir. (Lunati A ve ark., 2018). Benzer olarak 2016 yılında bildirilmiş olan Türk bir hastada hastalığın erken yaşta başladığı ve fenotipin heterojen olduğu gösterilmiştir (Giri A ve ark., 2016).

2.2.2.6. F-Box Protein 7 Geni (FBXO7, PARK15, 22q12.3)

F-Box Protein 7 proteini ubiquitin protein ligazın dört alt ünitesinden biridir ve dopaminerjik nöronlarda yaşlanmayı hızlandırdığı gösterilmiştir (Deng H ve ark., 2013). Bu genin mutasyonları OR geçişli juvenil parkinsonizmin bir diğer sebebidir (Weissbach A ve ark., 2019). İlk olarak 2008 yılında, homozigot FBXO7 gen mutasyonu ve eşlik

eden klinik bulgular tanımlanmıştır (Shojaee S ve ark., 2008). Otozomal resesif erken başlangıçlı parkinsonian-piramidal sendrom ile ilişkilendirilmiştir (Di Fonzo A ve ark., 2009). Günümüze kadar 5 adet OR FBXO7 gen mutasyonu saptanmıştır (T22M, R378G, E470X, R498X, L34R) (Zhou ZD ve ark., 2018). T22M, R378G, R498X ve E470X mutasyonları Batı Asya ve Doğu Avrupa'dan, L34R mutasyonu ilk olarak Türkiye'den bildirilmiştir (Lohmann E ve ark., 2015, Zhou ZD ve ark., 2018). R378G mutasyonu ilk olarak İranlı bir ailede (Shojaee S ve ark., 2008), R498X mutasyonu İtalyan bir ailede daha sonra Türk bir ailede (Paisan-Ruiz C ve ark., 2010) ve IVS7+1G/T ve T22M birleşik heterozigot mutasyonu Hollanda'dan bir ailede (Di Fonzo A ve ark., 2009) tanımlanmıştır. Yakın zamanda anlamsız E470X mutasyonu ve yanlış anlamlı N51S mutasyonu, birleşik heterozigot mutasyon formunda Doğu Asya'da erken başlangıçlı PARK15 ile ilişkilendirilmiştir (Wei L ve ark., 2018). Son olarak Jin ve arkadaşları daha önce bildirilmemiş olan, anlamsız p.Trp134* mutasyonu ve IVS5-1G>A mutasyonunun birleşik heterozigot durumda bulunduğu infantil başlangıçlı parkinsonian-piramidal sendrom kliniğinde 2 kardeş bildirilmiştir (Jin X ve ark., 2020).

T22M, R378G, R498X, E470X mutasyonlarının erken başlangıçlı PH ile ilişkili olduğu ve levodopa tedavisiyle ciddi yan etkiler geliştiği bildirilmiştir (Zhou ZD ve ark., 2018, Gündüz A ve ark., 2014). L34R mutasyonu orta-yaş başlangıçlı ve levodopa yanıtı PH ile ilişkilendirilmiştir (Lohmann E ve ark., 2015, Zhou ZD ve ark., 2018). PARK15 hastaları heterojenik fenotipik özellikler göstermektedirler (Joseph S ve ark., 2018, Paisan-Ruiz C ve ark., 2010). Hastalığın başlangıç yaşı çocukluk (<10 yaş), adolesan veya erken erişkin dönemde olmaktadır ancak 40'lı ve 50'li yaşta ortaya çıkan olgular da bildirilmiştir (Joseph S ve ark., 2018). Bu hastalar arasındaki başlangıç yaşı farklılığının sebebi bilinmemektedir (Joseph S ve ark., 2018). Sadece tipik parkinsonian bulguların görüldüğü, parkinsonizm ve piramidal bulguların birlikte olduğu ve daha seyrek olarak yalnızca piramidal sistem bulgularının görüldüğü klinik örnekler bildirilmiştir (Joseph S ve ark., 2018). Bu hastalarda tipik parkinsonian bulgulara ek olarak spastisite, Babinski bulgusu, distoni, disfaji, dizartri de görülebilmektedir (Joseph S ve ark., 2018). Mental retardasyon, psikiyatrik bulgular, göz kapağı apraksisi, supranükleer göz hareket kusuru, kore ve tik gibi bulgular eşlik edebilmektedir (Weissbach A ve ark., 2019 ve Gündüz A ve ark., 2014). İlk dönemde levodopa tedavisine iyi yanıt neredeyse bütün hastalarda görülmekte ancak tedavinin erken dönemlerinde ciddi oranda tedavi ilişkili diskinezi,

psikoz ve davranışsal bozukluklar ortaya çıkmaktadır (Joseph S ve ark., 2018 ve Gündüz A ve ark., 2014).

2.2.2.7. DNAJ Homolog, C Alt ailesi, 6. Üye Geni (DNAJC6, PARK19, 1p31.3)

DNAJ homolog, C alt ailesi, 6. üye geni, klatrin ilişkili sinaptik vezikül endositozunda görev alan ‘auxilin’ proteinini kodlar (Deng H ve ark., 2018). Hastalığıdaki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Homozigot DNAJC6 gen mutasyonu ilk olarak 2012 yılında OR parkinsonizmi olan iki hastada tanımlanmıştır (Edvardson S ve ark., 2012). Bildirilen bütün mutasyonların homozigot olduğu ve heterozigot mutasyon taşıyıcılarında herhangi bir klinik bulgu veya semptom gelişmediği bildirilmiştir (Weissbach A ve ark., 2019).

Hastalık 3-4. dekatlar arasında başlayan, yavaş ilerleyici ve levodopa yanıtı parkinsonizm bulgularının eşlik ettiği bir klinik gösterebilmektedir. Nadiren juvenil başlangıçlı, hızlı ilerleyen, hiperrefleksi ve epileptik nöbet gibi atipik bulguların eşlik ettiği başka bir klinikle karşılaşılabilir (Puschmann A, 2017). Klinik fenotipler, proteinin etkisini ağır bir şekilde göstermesine bağlı olarak juvenil başlangıçlı ve daha ağır bir klinikle gidebileceği gibi, proteinin etkisinin ılımlı görülmesi ile birlikte daha ileri yaşta ve ek bulguların minimal eşlik ettiği bir klinikle de şekillenebilirler (Puschmann A, 2017). Daha önce mutasyon saptanan hastaların klinik özelliklerine bakıldığında hastalığın diğer Parkinson hastalarına göre daha erken başladığı, başlangıç bulgularının bradikinezi ve tremor olduğu, parkinsonizm bulgularına piramidal bulguların ve dizatri/anartrinin eşlik edebildiği dikkati çekmiştir (Weissbach A ve ark., 2019).

2.2.2.8. Sinaptojanin1 Geni (SYNJ1, PARK20, 21q22)

Sinaptojanin 1 geni ORPH’nin nadir görülen nedenlerindendir. İlk olarak 2013 yılında, İranlı bir aileden ve İtalyan başka bir aileden juvenil başlangıçlı hastalarda tanımlanmıştır (Krebs CE ve ark., 2013, Quadri M ve ark., 2013). Sinaptojanin 1 geni sinaptik vezikülün fosforilasyonu ve tekrar kullanılabilmesi üzerine etki eden ‘sinaptojanin 1’ proteinini kodlamaktadır (Ben Romdhan S ve ark., 2018b).

Bu proteinin iki majör izoformu (170 ve 145 kD) bulunmaktadır. İzofomların moleküler düzeydeki değişimleri ve mutasyonun tipine göre PARK20 kliniği veya

nöbetlerin eşlik ettiği ağır başka bir fenotiple ortaya çıkabilmektedir (Xie F ve ark. 2019). Mutasyon taşıyıcılarında erken başlangıçlı parkinsonizm bulgularına ek olarak distoni, supranükleer bakış felci, nöbetler (jeneralize tonik-klonik) ve demansın eşlik edebildiği gösterilmiştir (Chen K-H ve ark., 2015, De Rosa A ve ark., 2016). Levodopa tedavisine dramatik yanıt vardır ancak düşük dozlarda ciddi diskinezi, oromandibular veya ekstremitte distonisi ve hipotansiyon gelişmesi sebebiyle tedavinin kullanılabilirliği kısıtlıdır (De Rosa A ve ark., 2016). Hastalarda olfaktör sistem tutulumu ve REM-UDB izlenmemiş olup ciddi otonomik disfonksiyon görüldüğü bildirilmiştir (De Rosa A ve ark., 2016).

Daha önce tanımlanan hastaların aksine 2019 yılında bildirilmiş olan yeni bir SYNJ1 gen mutasyonunda tipik levodopa tedavisine yanıtı parkinsonizm bulgularının olduğu ve atipik semptomların eşlik etmediği görülmüştür (Xie F ve ark. 2019). Ayrıca bu ılımlı fenotipin görece yavaş bir progresyon gösterdiği bildirilmiştir (Xie F ve ark. 2019).

2.2.3. X'e Bağlı Kalıtılan Genler, Patofizyolojisi ve Klinik Özellikleri

2.2.3.1. Ras-ilişkili Protein Geni (RAB39B, xq28)

Parkinson hastalığına sebep olan genler içerisinde X'e bağlı kalıtılan tek genidir. RAB39B geni veziküler trafiği düzenlemektedir. Mutasyon ilk defa 2014 yılında Avustralyalı bir ailede tanımlanmıştır (Wilson GR ve ark., 2014). Oldukça nadir görülen bu mutasyonda hastaların erken başlangıçlı parkinsonizm ve entellektüel etkilenme gösterdikleri bildirilmiştir (Wilson GR ve ark., 2014). Hastaların levodopaya iyi yanıtı olduğu gösterilmiştir (Lunati A ve ark., 2018).

2.2.4. Parkinson Hastalığı Riskini Arttıran Genler

2.2.4.1. Asit Beta-Glukozidaz Geni (GBA, 1q21)

Asit B-glukozidaz gen mutasyonları PH'ye neden olan en sık genetik risk faktörlerinden biridir (Gan-Or Z ve ark., 2018). İlk vaka kontrol çalışması Aşkenazi Yahudileri'nde yapılmış olup, bu toplumda PH'nin %30'unun sebebinin GBA mutasyonları olduğu belirlenmiştir (Gan-Or Z ve ark., 2018). Gen glukoserebrosidaz enzimini kodlar ve glukozilseramid metabolizmasını düzenler (Riboldi GM ve ark., 2019). Mutant glukoserebrosidaz enzimi düzgün katlanamaz ve dopaminerjik nöronların

değişik hücre kompartmanlarında birikerek hücrelerde stres yanıtının oluşmasına sebep olur (Riboldi GM ve ark., 2019). Moleküler düzeydeki çalışmalar glukoserebrosidaz beta ve alfa sinüklein arasında pozitif bir geri besleme mekanizması olduğunu göstermiştir. Glukoserebrosidaz beta enziminin lizozomal aktivitesinin inhibisyonuna bağlı olarak toksik alfa sinüklein stabilizasyonu ve birikiminin olduğu bildirilmiştir (Domingo A ve ark., 2018).

Gendeki homozigot mutasyonlar Gaucher hastalığına neden olmakta, heterozigot mutasyonlar ise PH riskini arttırmaktadır (Domingo A ve ark., 2018). Gaucher hastalığının ortaya çıkabilmesi için taşıyıcının patojenik mutasyonu ya homozigot olarak ya da birleşik heterozigot olarak GBA geninin her iki alelinde taşınması gerekmektedir (Riboldi GM ve ark., 2019). Sporadik vakalarla karşılaştırıldığında GBA gen mutasyonları ailede PH öyküsü olan hastalarda daha sık görülmektedir (Domingo A ve ark., 2018). Ailesel olgularda mutasyonların yaşa bağlı olarak penetransının arttığı gösterilmiştir (Domingo A ve ark., 2018).

Glukoserebrosidaz geninin homozigot mutasyonlarında PH gelişimi riski 10-20 kat, heterozigot mutasyon taşıyıcılarında ise mutasyonun türüne göre 5-10 kat artmaktadır (Riboldi GM ve ark., 2019). Mutasyon taşıyıcılarında fenotip heterojen, semptomatoloji geniştir ve hastaların iPH'den ayrımı zor olabilmektedir (Gan-Or Z ve ark., 2018). İdiopatik PH ile karşılaştırıldığında motor progresyonun bu hastalarda daha hızlı olduğu; kognitif etkilenme, REM-UDB, hiposmi ve otonomik disfonksiyon gibi nonmotor bulguların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Gan-Or Z ve ark., 2018). Ayrıca doz etkisine ve mutasyonun türüne bağlı olarak homozigot veya birleşik heterozigot hastalarda erken başlangıç yaşı, hastalığın hızlı progresyonu ve daha fazla kognitif etkilenme görülebildiği bildirilmiştir (Gan-Or Z ve ark., 2018).

2.2.5. Parkinson Hastalığı İçin Aday Genler

2.2.5.1. PARK3 (2p13)

Sepiapterin redüktaz geninde (SPR) etkilenme olduğu (Karamohammed S ve ark., 2003) ve buna bağlı olarak dopamin biyosentezinin bozulduğu öne sürülmüştür (Sharma M ve ark., 2006). Otozomal dominant kalıtılmaktadır (OMIM:602404). Sporadik ve familial PH'ye yol açtığı ve hastalığın başlangıç yaşında etkili olduğu bildirilmiştir (Sharma M ve ark., 2006). Bu gen ile ilgili çok çalışma olmamasına rağmen 2011 yılında

Parkinson Hastalığının Genetik Epidemiyoloji Konsorsiyum'u (GEO-PD) ile yapılmış olan çok merkezli bir genetik çalışmada PARK3 geni polimorfizmlerinin (o tarihe kadar saptanmış olan 5 polimorfizm) PH'ye neden olmadığı gösterilmiştir (Sharma M ve ark., 2011).

2.2.5.2. Ubiquitin Karboksil-Terminal Esteraz L1 Geni (UCHL1, PARK5, 4p13)

Ubiquitin karboksil-terminal esteraz L1 geninin OD geçişli olduğu bildirilmiştir (Puschmann A, 2013). Mutasyon ilk olarak tipik PH kliniği gösteren bir ailede tanımlanmıştır (Leroy E ve ark., 1998). Ubiquitin karboksil-terminal esteraz L1 geni ubiquitini C-terminallerinden hidrolize eden bir gen ailesi üyesidir. Lewy cisimciklerinde bulunması ve proteazom yolağında yer alması PH için aday bir gen olmasına sebep olmaktadır. Bazı çalışmalarda UCHL1 geni hastalık için risk faktörü olarak bildirilmiş, daha sonra bir OR spastik parapleji hastasında gösterilmiştir ve sonuçta PH ile ilişkisi tam olarak doğrulanamamıştır (Lunati A ve ark., 2018).

2.2.5.3. PARK10 (1p32)

İlk olarak 2002 yılında PH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Li YJ ve ark., 2007). Sonraki yıllarda yapılan genetik incelemelerle PARK10 bölgesinde, PH duyarlılık genlerinin olup olmadığı konusunda önemli bir belirsizlik oluşmuştur (Wan JY ve ark., 2014). Bununla birlikte 2015 yılında yapılan nöropatoloji çalışmasında PARK10 lokusunun, LC'nin eşlik ettiği PH'de risk lokusu olabileceği gösterilmiştir (Beecham GW ve ark., 2015). Sonuçta PH için kesin bir risk faktörü olduğunun söylenebilmesi daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2.5.4. Grb10-etkileşimli Gyf Protein Geni (GIGYF2, PARK11, 2q37.1)

Grb10-etkileşimli Gyf Protein gen mutasyonunun insülin büyüme faktörü (IGF) yolağı üzerinden PH'ye neden olabileceği düşünülmektedir. Otozomal dominant PH'ye neden olduğu, tipik parkinsonian klinik gösterdikleri ve levodopa tedavisine iyi yanıt verdikleri bildirilmiştir (Lautier C ve ark., 2008). Takip eden çalışmalarda GIGYF2 geninin patojenitesi sorgulanmıştır ve bir PH geni olduğu net olarak kanıtlanamamıştır (Lunati A ve ark., 2018).

2.2.5.5. Htra Serin Peptidaz 2 Geni (HTRA2/Omi, PARK13, 2p13.1)

Htra serin peptidaz 2 geni ilk olarak 2005 yılında PH ile ilişkilendirilmiştir (Strauss KM ve ark., 2005). Otozomal dominant kalıtmıdır. Htra serin peptidaz 2 geninin proteaz aktivitesindeki bozukluğa bağlı olarak hastalık geliştirdiği öne sürülmüştür (Strauss KM ve ark., 2005). Ayrıca iPH hastalarının beyinlerindeki LC’de HTRA2’nin saptandığı gösterilmiştir (Strauss KM ve ark., 2005). Başka bir çalışmada ise daha önce saptanmış olan varyantlar doğrulanmamıştır ve HTRA2’nin PH’ye neden olmadığı öne sürülmüştür (Simon-Sanchez J ve ark., 2008, Lunati A ve ark., 2018).

2.2.5.6. Ökaryotik Translasyon Başlatıcı Faktör 4G1 Geni (EIF4G1, PARK18, 3q26-28)

Ökaryotik translasyon başlatıcı faktör 4G1 geni mitokondri, hücre sağ kalımı ve büyüme proteinlerini kodlayan mRNA’ların çeşitli streslere yanıtlarını düzenleyen bir sistemin bileşenidir. İlk olarak 2011 yılında OD, levodopa yanıtı, geç başlangıçlı parkinsonizm bulguları olan bir hastada tanımlanmıştır (Chartier Harlin M-C ve ark., 2011). Bazı çalışmalarda daha önce saptanmış olan mutasyonların normal bireylerde de saptanmasıyla birlikte EIF4G1 gen mutasyonlarının PH patogeneziindeki rolü şüpheli hale gelmiştir (Deng H ve ark., 2018).

2.2.5.7. Coiled-Coil-Heliks Bölgesi İçeren Protein 2 Geni (CHCHD2, PARK22, 7p11.2)

Coiled-coil-heliks bölgesi içeren protein 2 geni, mitokondrial solunum zincirinde yer alan bir proteinin aktive olması için transkripsiyon faktörünü kodlar. İlk olarak OD kalıtım gösteren 4 farklı Japon Parkinson hastası ailede saptanmıştır (Deng H ve ark., 2018). Mutasyon taşıyıcılarında tipik parkinsonizm bulgularına ek olarak değişken bir başlangıç yaşı aralığı (39-52) olduğu ve kliniğe depresyonun eşlik edebildiği bildirilmiştir (Lunati A ve ark., 2018). Mutasyonlarının PH ile ilişkisi tam olarak netleşmemiştir (Lunati A ve ark., 2018).

2.2.5.8. Vakuolar Protein Sınıflandırması ile İlişkili Protein 13 Geni (VPS13C, PARK23, 15q22.2)

Vakuolar protein sınıflandırması ile ilişkili protein 13 gen mutasyonu mitokondriyal aktivite ve veziküler alışverişin düzenlenmesinde değişikliğe yol

açmaktadır. Otozomal resesif geçişli olduğu ve erken başlangıçlı hastalıkla görüldüğü bildirilmiştir (Lesage S ve ark., 2016). Mutasyon saptanan hastalar asimetrik akinetik-rijit sendromla karakterize olmuşlardır (Puschmann A, 2017, Niemann N ve ark., 2019). Demans ve piramidal bulguların eşlik edebileceği, hastalık progresyonunun hızlı olduğu ve kliniğin ağır seyrettiği bildirilmiştir (Puschmann A, 2017, Niemann N ve ark., 2019). Nöropatolojik incelemede, bir hastada beyinsapı ve kortekste LC'nin saptandığı bildirilmiştir (Lesage S ve ark., 2016). Mutasyonların PH için patojenitelerinin kesinleştirilmesi gerekmektedir (Lesage S ve ark., 2016).

2.2.5.9. Transmembran Protein 230 Geni (TMEM230, 20p13-p12)

Transmembran protein 230 geni mutasyonları, 2016 yılında erken başlangıçlı PH olan ailelerin değerlendirildiği bir genetik çalışmada saptanmıştır. Otozomal dominant kalıtlı olduğu bildirilmiştir (Deng H-X ve ark., 2016). Transmembran protein 230 geni, sinaptik veziküllerin salınımı ve geri alımında görevlidir ve mutasyona uğramasıyla PH gelişebilmektedir. Nöropatolojik çalışmalarda, TMEM230 proteininin LC ve LN'nin yapısında yer aldığı saptanmıştır. (Deng H ve ark., 2018). Ancak genle ilişkili mutasyonların daha sonra yapılan çok sayıda çalışmada saptanmaması varyantların patojenitelerinin şüpheli olarak değerlendirilmelerine neden olmuştur (Puschmann A, 2017, Lunati A ve ark., 2018).

2.2.5.10. Çözünür Taşıyıcı Aile 6 üye 3 geni (SLC6A3, PKDYS1, 5p15)

Çözünür taşıyıcı aile 6 üye 3 geni, sinaptik dopaminin emilimini sağlayan bir dopamin taşıyıcısını kodlar (Robertson BD ve ark., 2018). Alfa sinüklein ile ilişkide olduğu ve bu yoldan dopaminerjik hücre ölümüne yol açtığı bildirilmiştir (Lu Q ve ark., 2016). Kliniğin çocukluk döneminde başladığı, dopamin taşıyıcısı eksikliği veya infantil parkinsonizm-distoni 1 gibi isimlerle de anılabildiği bildirilmiştir (Shukla LC ve ark., 2019). Bu genin saptanmış olan patojenik varyantları Fransız popülasyonda bildirilmiştir (Lu Q ve ark., 2016). Daha sonra Han Çinlilerinde, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan genetik çalışmalarında bu iki varyant desteklenememiştir (Lu Q ve ark., 2016). Sonuç olarak tüm ilişkilendirme çabalarına rağmen bu genin PH ile bağı kesin olarak ortaya konulamamıştır (Zhai D ve ark., 2014).

2.2.5.11. Guanozin trifosfat Siklohidrolaz 1 Geni (GCH1, 14q22.2)

Guanozin trifosfat siklohidrolaz 1 proteinini kodlar ve tetrahidrobiyopterin (dopamin sentezinde kofaktör) sentezinde rol oynamaktadır. Otozomal dominant geçişlidir ve mutasyonları dopa yanıtı distoni ve PH'ye neden olmaktadır (Lunati A ve ark., 2018). Hastaların çoğunda motor komplikasyonların görüldüğü ve kognitif etkilenme, hiposmi, otonomik tutulum ve uyku bozuklukları gibi nonmotor bulguların da eşlik ettiği bildirilmiştir (Lunati A ve ark., 2018).

2.2.5.12. Mikrotübül İlişkili Protein Tau Geni (MAPT, 17q21.31)

Sporadik PH için bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (Giráldez-Pérez RM ve ark., 2014). Mutasyonlarının hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Deng H ve ark., 2018). Esas olarak hastalığın başlangıç yaşına etkisinin olmadığı ve hastalarda kognisyonu etkilediği bildirilmiştir (Singleton A ve Hardy J, 2019). Tau birikiminin nöronda inflamatuvar medyatörleri tetiklediği, böylece nöroinflamasyon geliştirdiği düşünülmektedir (Kumaran R ve ark., 2015).

3. AMAÇLAR

Genetik alanındaki çalışmaların yaygınlaşması ile birlikte PH'nin de dahil olduğu çoğu nörodejeneratif hastalığın moleküler detayları daha iyi anlaşılmıştır. Genlerin mekanizmaları, etnik köken ve genetik çeşitlilik aydınlandıkça fenotipe yansımaların benzerlik ve farklılıkları gösterilebilmiş ve yeni tedavi çalışmalarının yolu açılmıştır. Çalışmamızdaki amaçlarımızdan biri ülkemizde PH'nin genetik altyapısına ışık tutabilmektir. Bu amaçla tanımlanmış genlerde yeni mutasyonların saptanmasının yanında literatürdeki benzer mutasyon pozitifliği saptanmış olan hastalarla klinik olarak benzer ve farklı yönlerinin değerlendirilmesi, varsa eşlik eden başka semptomların incelenmesi, hastaların prognozları açısından bilgi edinilmesi, depresyon ve kognitif açıdan değerlendirilmesi ve ailelere genetik danışmanlık verilebilmesi de diğer amaçlarımız arasında yer almaktadır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Grubu

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi'nde 2015-2017 yılları arasında değerlendirilip PH tanısı konulan, erken başlangıç yaşı, akraba evliliği öyküsünün olması veya ailesinde benzer klinikte bireylerin bulunması gibi genetik yatkınlığı düşündürebilecek 75 Parkinson hastası seçilmiş olup moleküler analiz incelemeleri Tıbbi Genetik Anabilim Dalı ile birlikte yapılmıştır.

Çalışmamızda bu tarihler arasında görülmüş ve moleküler analiz yapılmış hastaların genetik analiz sonuçları ve klinik özellikleri geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya sekonder parkinsonizm etyolojisi düşünülen hastalar alınmamıştır.

4.2. Verilerin Toplanması

4.2.1. Klinik Görüşme ve Standardize Mini Mental Test/Mini Mental Durum Değerlendirmesi Testi

Moleküler analizi pozitif sonuçlanan hastaların ayrıntılı anamnezleri alınmış, nörolojik ve kognitif muayeneleri yapılmış, Hareket Bozuklukları Cemiyeti-Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (HBC-BPHDÖ) ile motor ve nonmotor bulguları değerlendirilmiş ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ile hastaların depresif özellikleri taranmıştır (EK 4. Beck Depresyon Ölçeği).

Hastaların kognitif durum değerlendirmesi Standardize Minimental Test (SMMT) ile yapılmıştır (EK 2. Standardize Minimental Test). Bu test ilk defa 1975 yılında yayınlanmıştır (Folstein MF ve ark., 1975). Standardize Mini Mental Test, Türk toplumunda demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği gösterilmiş olan bir testtir (Güngen C ve ark., 2002). Klinik sendromların ayrımı açısından sınırlı bir özgüllüğe sahip olmakla birlikte, global olarak bilişsel düzeyin saptanmasında kullanılabilecek, kısa, kullanışlı ve standardize edilmiş bir yöntemidir.

4.2.2. Hareket Bozuklukları Cemiyeti'nin Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (HBC-BPHDÖ)

Hareket Bozuklukları Cemiyeti'nin Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği, ilk olarak 1980'li yıllarda geliştirilen Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği'nin (BPHDÖ) revizyonudur. Ölçek PH'nin günlük yaşam aktiviteleri, motor ve motor olmayan bulguları da dahil olmak üzere çeşitli yönlerini değerlendirmek için geliştirilmiştir. Hastalığın kapsamını ve yükünü karakterize etmekte yararlıdır. Puanlama sisteminde klinik normal (0), hafif (1), hafif-orta (2), orta (3) ve ağır (4) olmak üzere 5 bölüm olarak hesaplama yapılmıştır (Goetz CG ve ark., 2008). Ülkemizde bu testin geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (Akbostancı MC ve ark., 2017).

Test non-motor sorunlar, motor sorunlar, motor muayene ve motor komplikasyon olmak üzere 4 bölümden oluşmaktadır. Hasta-hasta yakını ve muayene eden hekimin işbirliği ile tamamlanabilen bir testtir ve hastanın klinik durumu hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlamaktadır (EK 3. HBC-BPHDÖ).

4.3. Genetik Hastalıkların Tanısında Kullanılan Moleküler Yöntemler

4.3.1. DNA Dizileme Yöntemleri

Deoksiribonükleik asit (DNA) zincirindeki nükleotid dizilim sırasının belirlenme işlemi "DNA dizilemesi" olarak tanımlanır. Sanger dizileme (zincir sonlandırma metodu) ve YND (veya ikinci nesil dizileme) yöntemleri kullanılmaktadır. Sanger dizileme yönteminin tüm genom dizilemede yetersiz kalmasından dolayı çok fazla sayıda klonun eş zamanlı çoğaltılması ve değerlendirilmesi imkanı sunan YND ön plana çıkmaktadır. Yeni nesil dizileme ile tüm genomun, ekzomun veya özelleştirilmiş panel gen testlerinin geliştirilmesine ve eş zamanlı bir çok hastanın incelenmesine olanak sağlamakta ve genetik altyapının daha hızla çalışılmasına yardımcı olmaktadır (Bainbridge MN ve ark., 2011, Ng SB ve ark., 2009).

4.3.1.1. Sanger Dizileme

Dideoksi veya Sanger dizileme, zincir sonlandırıcı dideoksinükleotitlerin DNA polimeraz tarafından seçici olarak dahil edilmesine dayanan bir DNA dizileme yöntemidir. DNA zincirini sonlandırması beklenmektedir. Elde edilen DNA fragmanları ısı ile denatüre edilir ve jel elektroforezi kullanılarak boyutlarına göre ayrılır. (Van Dijk EL ve ark., 2018).

4.3.1.2. Yeni Nesil Dizileme

Sentezle dizileme ilkesine dayanmaktadır. DNA örneğini mekanik veya enzimatik olarak ufak parçalara ayırarak veya çoğaltma ürünlerini kullanarak, aynı zamanda çok miktarda dizileme yapılabilmesi temeline dayanan bir yöntemdir. Bu tekniğin hastalık veya sendrom ilişkili birçok gende eşzamanlı dizileme amacıyla oluşturulan hedefe yönelik gen panelleri, tüm ekzom dizileme, tüm genom dizileme, ekspresyon çalışmaları için ribonükleik asit (RNA) dizilemesi gibi bir çok alanda kullanımı mümkündür (Su Z ve ark., 2011).

4.3.2. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Yöntemi

Bu yöntem aynı anda çok sayıda örneğin işlenebildiği ve sonucunun kısa sürede elde edilebildiği bir yöntemdir. Gen kopya sayısı, gen ifadesi, nokta mutasyon durumu ve DNA metilasyonundaki değişiklikleri değerlendirmek için kullanılmıştır. Bu yöntem sadece taze dondurulmuş materyallerden izole edilen DNA'yı işlemez, aynı zamanda formalinle sabitlenmiş, parafine gömülü örneklerdeki çok parçalı DNA için de uygundur (Moelans CB ve ark., 2017). Birçok olguda eş zamanlı 50'den fazla hedef bölgenin delesyonu ve duplikasyonunun taranabilmesi, düşük hata payı olması ve maliyetinin düşük olması MLPA'nın kullanımını özendirirken küçük nokta mutasyonları, çoğu inversiyon ve dengeli translokasyonları tespit edememesi ve kontaminasyona açık olması gibi dezavantajları da bulunmaktadır.

4.4. Genetik Analiz

4.4.1. Moleküler Analizler

4.4.1.1. Kan Örneklerinin Toplanması ve DNA İzolasyonu

Hastalardan genetik değerlendirme amacıyla kan örnekleri 2015-2017 yılları arasında toplanmıştır. Kan örnekleri mor kapaklı tüplere (2 ml K₃EDTA'lı) alınıp, periferik venöz kan örnekleri özgün kitlerle (Magnapure Large Volume KIT ve EZ1 DNA Blood 350 ml kit 154054059 ref no: 951054 QIAGENE) firma protokollerine uygun olarak DNA izolasyonu yapılmıştır.

4.4.1.2. Yeni Nesil Dizileme Uygulamaları

Bu çalışmada YND uygulamasında hastalıkla ilişkili genlerin bulunduğu özgün bir gen paneli testi için hedef bölgeler seçildi ve özgün primerler tasarlandı. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) ve HGMD veri tabanları, PH ile ilişkili olan genler ve mutasyonlar için tarandı. Yeni nesil dizileme platformunda (IonTorrent PGM) uygunsuz genomik düzeydeki büyük boyutlu indel mutasyonlar ve tekrar sayısında artış olan genler-mutasyonlar elendi. Nörodejeneratif hastalıklar için geniş kapsamlı bir panel ile hastalar değerlendirildi (Tablo 4). Sonrasında hedef bölgelerin “hot spot” dosyaları oluşturuldu ve YND için kütüphane hazırlandı. Taslak hazırlama aşaması, emPZR ve zenginleştirme aşamasını içeren taslak hazırlama aşamasında Ion PGM™ HiQ™ View OT2 kiti kullanıldı. Zenginleştirilmiş ürünler Ion PGM™ Hi-Q™ View Sequencing kiti kullanılarak dizilendi. Dizileme sonrasında veriler IonReporter yazılımına aktarılarak analiz edildi. Saptanan değişimlerin Sanger dizileme ile doğrulanması aşağıdaki işlemlerle yapıldı.

- Primer Tasarlanması

Değişimin saptandığı veya yakın olduğu ekzonun tümünü kapsayacak, dbSNP veritabanında tanımlı bir SNP (tekrarlayan dizi içermeyen, 18-24 baz boyutlarında, ileri-geri primerlerinin bağlanma ısıları birbirlerine yakın (en fazla +/- 2-5°C fark) ve nükleotidleri eşit miktarlarda içeren) özgün primerler tasarlandı. Tasarlanan primerler *UCSC Genome Bioinformatics* (<https://genome.ucsc.edu/index.html>)’den “*in silico* PZR” sistemi ile test edildi.

Tablo 4. Yeni Nesil Dizileme panelindeki gen listesi

ADAM10	CALHM1	EEF1D	GIGYF2	NPC1	PRKRA	SORL1
APOE	CLU	EIF4G1	GRN	PARK2	PSEN1	SYNJ1
APP	CP	FBXO7	HTRA2	PARK7	PSEN2	TH
ATP13A2	DCTN1	GAK	LRRK2	PINK1	SLC6A3	TREM2
ATP1A3	DNAJC1 3	GBA	MAPT	PLA2G6	SMPD1	UCHL1
C10orf2	DNAJC6	GCH1	NOTCH3	POLG	SNCA	VPS35

- Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ve Solüsyon Hazırlanması

Primer çiftlerine özel bir protokol hazırlanarak polimeraz zincir reaksiyonu işlemi gerçekleştirildi. Her bir reaksiyon için 1X tampon solüsyonu (10X (NH₄)₂SO₄) (Biomatik), %0-10 DMSO (Biomatik Corporation), 25 mM MgCl₂ (Biomatik), 0,1µM - 0,5µM ileri ve geri primerler ve 0,5 U Taq polimeraz enzimi (Biomatik), 200 µM dNTP (Thermo Scientific) ve 200 ng gDNA kullanıldı. Bidistile su (dH₂O) ile karışım 25 µl olacak şekilde hazırlandı. Çalışmalar buz üzerinde gerçekleştirildi. Polimeraz zincir reaksiyonunda çoğaltılan her bölge DNA içermeyen kontrol PZR (negatif kontrol) ile birlikte çalışıldı. Reaksiyon işlemleri sırasında 94°C'de 10 dakikalık ilk denatürasyon, takiben de 30-40 döngülük 94°C'de 30 saniye denatürasyon yapıldı. Ardından primerlerin erime sıcaklığına (temperature of melting) göre sıcaklık 64°C'den 52°C'ye kadar azaltılarak 30 saniye (sn) bağlanma ve 72°C'de 45-90 saniye (1 kb / 1 dk) uzama aşaması gerçekleştirildi. Son olarak 72°C'de 10 dakikalık uzama süresi protokolü ile termal döngü cihazında (MJ Research PTC-200 ve DNA Engine-BIORAD-T100) çalışıldı. İşlem sonrasında çoğaltılmış olan ürünlerden 5 µl alınarak, 50 bp'lik merdiven markörü (Sigma) ile 8 µg/ml etidyum bromür içeren %1.2'lik agaroz (Sigma) jelde, 130 V da, 1X TBE tamponunda, 20 - 25 dakika yürütüldü. Bantlar ultraviyole ışık altında görüntülenerek kaydedildi.

Jelde çoğaltılan ürünlere Exonuclease-I (Lot:00173016-Thermo Scientific ve Rapid Alkaline Fosfataz (04898133001-Roche) enzimleri kullanılarak enzimatik PZR saflaştırma yapıldı. Ürünler saflaştırıldıktan sonra dizi PZR reaksiyonuna kadar karanlıkta ve 4°C’de bekletildi.

- Dizi PZR Reaksiyonu

Termal döngü cihazında (MJ Research PTC-200 ve DNA Engine-BIORAD-T100) saflaştırılmış PZR ürünleri ile dizi PZR reaksiyonu yapıldı. Her bir reaksiyon için, PZR ‘ye gerekli olan kimyasal içerikli 5X tampon solüsyonu (BigDye buffer), BigDye v3.1 (ddNTP ve AmpliTaq DNA polimeraz içerir), dizileme için uygun PZR primeri, saflaştırılmış PZR ürünü ve bidistile su ilavesiyle toplamda hacmi 10µl olacak ürün-PZR karışımları plak (plate - USA Scientific-800-522-8477) üzerinde kendilerine özel kuyucuklara yerleştirildi. Plak, termal döngü (MJ Research PTC-200 ve DNA Engine-BIORAD-T100) cihazında 25 döngüde, 96°C’de 10 sn ile denatürasyon, 50°C’de 5 sn ile bağlanma ve 60°C’de 4 dk ile sonlanma olacak şekilde özgün bir program ile çalıştırıldı ve 4°C’ye gelen cihazdan dizi reaksiyon ürünleri alındı.

Ürünlerin karışımdan ayrıştırılması için plak içerisindeki kuyucuklarına, her bir ürüne 1 µl 125 mM EDTA, 1 µl 3M sodyum asetat ve 25 µl %100 etanol eklendi. Koruyucu bantla kapatılan plak oda ısısında 15 dk bekletildikten sonra 3810 rpm’de 45 dk santrifüj edildi. Plağın bandı çıkarıldı, kuyucuk ağızları üste gelecek biçimde çevrildi ve 1100 rpm’de 30 sn kısa santrifüj yapıldı. Kuyucukların herbirine 35 µl %70’lik etanol eklendi. Plak tekrar koruyucu yapışkan bant ile kapatılarak 3460 rpm’de 15 dk santrifüj edildi. Plağın koruyucu bandı açılarak hızlı vakum konsantratöründe (SpeedVac Concentrator/Thermo Scientific SAVANT DNA 120) yaklaşık 40 dakika alkol uzaklaştırılması yapıldı. Süre bitip alkolün tamamı uçurulduğunda, kuyucukların herbirine 10 µl injeksiyon buffer’ı (dH₂O yada HiDi formamid (Highly Deionized formamid)) eklendi ve son olarak örnekler 95 °C’de 5 dakika denatüre edilerek 2 dakika buz üzerinde bekletildi.

- Kapiller Elektroferez

Hazırlanan ve kuyucuklarda bekletilen örnekler ABI3500 cihazına yerleştirilerek yürütme işlemine geçildi. Cihaz yürütme işleminde kalibrasyonu yapılmış dizileme boya seti olan Dyeset seçildi. Yürütme voltajı: 13,4 kVolts, ön yürütme voltajı: 15 kVolts,

injeksiyon voltajı: 1,6 kVolts, yürütme süresi: 2.520 sn, ön yürütme süresi: 180 sn, injeksiyon zamanı: 8 sn ve veri gecikmesi (data delay): 250 sn olacak şekilde ayarlanarak ürünler kapiller elektroforezde yürütüldü.

-Kapiller Elektroforez Sonuçları ve Değerlendirmeleri

Kapiller elektroforezinde elde edilen piklerin rengine göre değerlendirmeler yapıldı. Piklerin rengi elektroferogramda adenin yeşil, timin kırmızı ve sitozin mavi renk ile gösterilmiştir. Pikler bilgisayar ortamında ABI Sequencing Analysis v5.4 ve SeqScape v2.7 (ABI) programları kullanılarak analiz edildi. Analiz sonuçları değerlendirilmesinde USCS (<https://genome.ucsc.edu/index.html>) ve Ensembl (<http://www.ensembl.org/index.html>) başta olmak üzere çeşitli web sitelerinden faydalanıldı.

SeqScape v2.7 programına bahsedilen sitelerden alınan referans diziler yüklendi ve bu dizilere ait transkriptlerin ekzon ve intron bölgeleri programa tanıtılarak analiz işlemi başlatıldı. Dizilerin her biri FASTA formatına alınmış ve referans diziler eşliğinde analizler yapılmıştır. Analiz esnasında hedef dizinin yeri, dizilendiği primerin yönü, saflaştırma kalitesi, analize giren piklerin kalitesi ve yüksekliği, dizilenmiş baz uzunluğu ve arka alan gürültüsü öncelikle değerlendirildi. Kontrollerde bir sorun saptanması halinde dizileme işlemi sorun aşamasının öncesinden tekrar dizileme işlemine alındı. Sorunsuz diziler veri tabanları eşliğinde değerlendirildi.

4.4.1.3. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Yöntemi

Çalışmada PH için özgün ticari SALSA MLPA Parkinson kiti ile gelen prob karışımı (P051-B1/P052-C1) kullanıldı (MRC-Holland). Kite bulunan genler ve ekzon bölgeleri Tablo 5 ve Tablo 6'da gösterilmiştir.

4.4.1.3.1. Denatürasyon ve Hibridizasyon Aşaması

İşlem öncesinde TE çözeltisinde (pH 8.0) DNA örnekleri yoğunlukları 25-30 ng/µl olacak şekilde seyreltildi. SALSA Prob karışımı ile MLPA tamponunun oda havasında çözölmeleri için beklendi. Her örnek için ilgili prob karışımına özgü, ayrı ayrı 200 µl'lik PZR tüpleri etiketlenerek hazırlandı. Bu tüplere yine herbirine ayrı hazırlanmış olan DNA çözeltisinden 5 µl eklendi ve sonrasında termal döngü cihazında MLPA için hazırlanmış protokolün ilk aşamasında 5 dakikada ve 98°C'de denatürasyon işlemi gerçekleştirildi. Bu esnada örnek başına 1,5 µl prob ve 1,5 µl Salsa Buffer (%10 pipetajda

olası kayıp için eklenerek) içeren master miks hazırlanıp pipetajla karıştırıldı. Her 20 hasta için 3 referans örnek çalışmaya eklendi. Denatürasyon sonrasında termal döngü cihazında 25°C lik aşamaya geçmiş tüplere, bu master miksten 3 µl eklenerek pipetaj yapıldı. Ardından PZR protokolü bir sonraki aşamaya aktarılarak hibridizasyon aşamasına geçildi.

Tablo 5. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification gen ve ekzon bilgileri

Uzunluk (nt)	SALSA MLPA probu	Kromozom Lokalizasyonu				
		Ref.	1p36	PARK2	SNCA	12q12
64-70-76-82	Q-bölgesi: DNA miktarı; sadece 100 ng'dan daha küçük DNA örneklerle görülebilir					
88-92-96	D-bölgesi: inkomplet denatürasyonu gösteren 88 veya 96 nt parçalarının düşük sinyali					
100	X-bölgesi: X kromozomuna spesifik					
105	Y-bölgesi: Y kromozomuna spesifik					
130	Referans probu 00797-L00463	5q31				
136±	PINK1 probu 03695-L03590		Ekzon5			
142	PINK1 probu 03691-L03106		Ekzon1			
151 § ¥	SNCA probu 02166-L24877 mutasyon-spesifik				Ekzon3	
157	SNCA probu 02168-L01665				Ekzon5	
166	PINK1 probu 03692-L03107		Ekzon2			
172	ATP13A2 probu 11715-L12486		Ekzon9			
178	SNCA probu 02169-L13410				Ekzon7	
184 ↯	LPA probu 04615-L03891			6q25.3		
193 §	LRRK2 probu 04575-L04006 mutasyon-spesifik					Ekzon41
202	PINK1 probu 12067-L12939		Ekzon3			
209 ¥	ATP13A2 probu 11716-L24879		Ekzon2			
214	Referans probu 07634-L14385	10p14				
221 + ¥	PINK1 probu 03694-L24880		Ekzon4			
229	PINK1 probu 03698-L03154		Ekzon7			
237	PARK2 probu 02178-L01676			Ekzon6		
247	SNCA probu 04616-L03892				Ekzon4	
258 ¥	PARK2 probu 03203-L24881			Ekzon1		
265	Referans probu 01649-L01226	3p25				
274	PARK2 probu 02179-L16298			Ekzon7		
283	PARK2 probu 02174-L05093			Ekzon2		
292	PARK2 probu 02180-L05094			Ekzon8		
301	Referans probu 00895-L00483	3p22				
310	PARK2 probu 03205-L02566			Ekzon3		
319 ¥	PARK2 probu 02181-L24882			Ekzon9		

Tablo 5. devamı						
328	PINK1 probu 14272-L15929		Ekzon6			
337	PARK2 probu 03363-L02747			Ekzon4		
346	PARK2 probu 02182-L03127			Ekzon10		
355	Referans probu 05665-L05117	8q13				
366 * ¥	PARK2 probu 02177-L24889			Ekzon5		
375 ¥	PARK2 probu 02183-L24890			Ekzon11		
384 ¥	Referans probu 01850-L24891	9q34				
391	PARK2 probu 02184-L01682			Ekzon12		
400 ¬	TNFRSF9 probu 02185-L01683		Ekzon3			
409	PARK7 probu 02187-L03592		Ekzon3			
418	Referans probu 08323-L08192	2p23				
427	PARK7 probu 03690-L03105		Ekzon1b			
436	PARK7 probu 02188-L01686		Ekzon5			
445	SNCA probu 04096-L03102				Ekzon2a	
454	PARK7 probu 02189-L02365		Ekzon7			
463	PINK1 probu 03697-L03153		Ekzon8			
479	SNCA probu 03689-L03104				Ekzon6	
490‡	Referans probu 09114-L09174	1p36				

Tablo 6. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification gen ve ekzon bilgileri.

Uzunluk (nt)	SALSA MLPA probu	Kromozom Lokasyonu					
		Ref.	GCH1	PARK2	UCHL1	LRRK2	Diğer
64-70-76-82	Q-bölgesi: DNA miktarı; sadece 100 ng'dan daha küçük DNA örneklerle görülebilir						
88-92-96	D-bölgesi: inkomplet denatürasyonu gösteren 88 veya 96 nt parçalarının düşük sinyali						
100	X-bölgesi: X kromozomuna spesifik						
100	Y-bölgesi: Y kromozomuna spesifik						
130	Referans probu 00797-L00463	5q31					
136	PACRG probu 03204-L02565			Ekzon1			
142	CAV2 probu 03357-L02741						7q31
149	UCHL1 probu 03680-L03095				Ekzon4		
154	PARK2 probu 03366-L02750			Ekzon7			
160	UCHL1 probu 03679-L03094				Ekzon1		
166 §	LRRK2 probu 04574-L04006					Ekzon41	
171	PARK2 probu 03361-L03999			Ekzon2			
177	UCHL1 probu 03681-L03096				Ekzon5		

Tablo 6. devamı							
184	LRRK2 probu 06134-L05587					Ekzon2	
193	Referans probu 01567-L01139	22q12					
200	UCHL1 probu 02937-L05095				Ekzon9		
208	GCH1 probu 04405-L03099		Ekzon3				
214	PARK2 probu 06135-L07959			Ekzon12			
220	LRRK2 probu 04282-L03686					Ekzon41	
226	ATP13A2 probu 11717-L12488						1p36
232	ATP13A2 probu 12581-L13662						1p36
238	PARK2 probu 03365-L02749			Ekzon6			
247 *	Referans probu 13174-L14493	3q29					
255	GCH1 probu 04618-L03894		Ekzon1				
265	PARK2 probu 05654-L05108			Ekzon3			
274	LRRK2 probu 04281-L03685					Ekzon27	
283	GCH1 probu 04404-L02610		Ekzon6b				
292	PARK2 probu 03367-L02751			Ekzon8			
301	Referans probu 03255-L02692	11p13					
310	GCH1 probu 03683-L03098		Ekzon2				
319	GCH1 probu 03685-L03100		Ekzon5				
328	LRRK2 probu 04283-L03687					Ekzon49	
336	PARK2 probu 02176-L01674			Ekzon4			
346	PARK2 probu 03369-L02753			Ekzon10			
355	Referans probu 04014-L03437	2q33					
364	PARK2 probu 03364-L02748			Ekzon5			
373	LRRK2 probu 04278-L03682					Ekzon1	
381	Referans probu 01136-L00694	4q35					
391	PARK2 probu 04614-L03890			Ekzon11			
400	CAV1 probu 03359-L02743						7q31
409	Referans probu 00963-L09340	2p16					
418	PARK2 probu 03368-L02752			Ekzon9			
426	LRRK2 probu 04279-L03683					Ekzon10	
436	Referans probu 02967-L02399	7q31					
445	Referans probu 01799-L01362	13q14					
454	SNCA probu 04092-L03103						4q22
463	LRRK2 probu 04280-L03684					Ekzon15	

4.4.1.3.2. Ligasyon Aşaması

Bu aşamada her bir örnek için 3 µl Ligaz Buffer A, 3 µl Ligaz Buffer B, 1 µl Ligaz 65 enzimi ve 27,6 µl dH₂O içeren ligasyon karışımı hazırlandı. Soğuk panelde korunan bu karışımdan 34,6 µl pipetaj yapılarak, hibridizasyon aşamasının ardından 54°C bekleme ısısına geçen termal döngü cihazındaki tüpe eklendi. Sonrasında tüpler 54°C’de 15 dakika bekletilerek PZR reaksiyonu için hazır hale getirildi.

4.4.1.3.3. MLPA PZR reaksiyonu

Örnek başına 2 µl ilişkili SALSA PZR primeri, 0,5 µl SALSA polimeraz enzimi ve 7,5 µl dH₂O olacak şekilde PZR karışımı hazırlandı. Hazırlanmış olan karışımın 10 µl’si pipetaj yoluyla termal döngü cihazında 60°C’de bekleyen tüplere aktarılıp PZR protokolü bir sonraki aşamaya aktarıldı ve PZR işlemi başlatıldı.

4.4.1.3.4. Kapiller Elektroforez ile Fragmanların Saptanması

PZR işlemi sonrasında termal döngü cihazında 4°C’de bekleyen ürünler -4°C’ye alındı. Örneklerin herbiri için 0,2 µl LIZ size standard (Liz-500, Lot:0904226, Applied Biosystems) ve 9,5 µl formamid (Highly Deionized - Hidi) içeren yükleme tamponu hazırlandı. ABI3500 cihazına uygun olan plakta (USA Scientific-800-522-8477), kuyu başına 9,7 µl yükleme tamponu ve 0,3 µl örnek eklendi. Plak uygun septa (AB Applied Biosystems-182901S9R) ile kapatıldı ve santrifüjde (BIOSAN LMC300) 1200RPM’de 2 dakika boyunca çevrildi. Ardından kapiller elektroforez cihazında yürütme voltajı 13,4 kVolts, ön yürütme voltajı 15 kVolts, injeksiyon voltajı 1,6 kVolts, yürütme süresi 2,520 sn, ön yürütme süresi 180 sn, injeksiyon zamanı 8 sn ve veri gecikmesi süresi (data delay) 250 sn olacak şekilde ayarlanarak yürütme işlemine geçildi. Kapiller sıcaklığı 60°C. fsa formatındaki ham veri Coffalyser.net (v.131211.0000) kullanılarak değerlendirildi.

4.4.1.3.5. Kapiller Elektroforezi Değerlendirilmesi

Fragmanlar verisi (.fsa formatında) Coffalyser.Net (v.131211.0000)(MRC-Holland) programıyla çalışıldı. Programın kite özgü ayarları yapıldı ve örnekler yüklendi. Değerlendirme kısmında referans örneklere göre pik şiddeti oranları 0,7 ve altı için delesyon anlamında, 1,30 ve üstü için duplikasyon anlamındaydı.

5. BULGULAR

5.1. Demografik Veriler

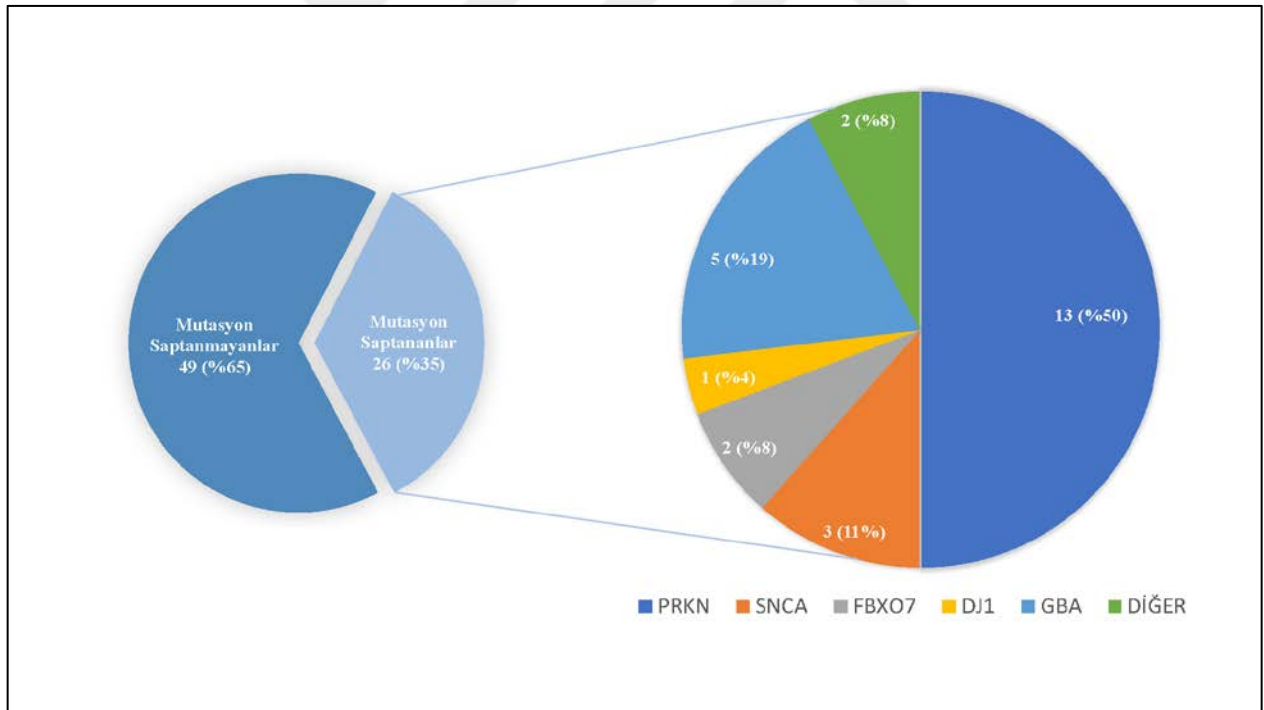
Çalışmamızda, Hareket Bozuklukları polikliniğimizde HBC tanı kriterlerine göre PH tanısı alan 72 farklı aileden 75 hastanın moleküler değerlendirilmesi MLPA ve YND tetkikleri kullanılarak yapıldı. Hastaların seçiminde genetik özellikleri öne çıkarmak için başlangıç yaşı, aile öyküsü, ailesinde benzer kliniğe sahip bireylerin bulunması gibi özelliklere öncelik tanındı. Değerlendirmeye alınan hastaların 34'ü (%45) kadın, 41'i (%55) erkekti. Hastaların ortalama başlangıç yaşı 39,4 (7-76) olarak hesaplandı. Çalışmaya alınan hastaların 8'i (%10,7) juvenil başlangıçlı (<20 yaş), 50'si (%66,7) erken başlangıçlı (<50 yaş) ve 17'si (%22,6) geç başlangıçlı PH (>50 yaş) tanısı almıştı.

Tablo 7 ve Şekil 2'de örneklem grubunda mutasyon saptanan genler ve başlangıç yaşlarına göre dağılım yüzdeleri gösterilmiştir. Hastalardan alınan kan örneklerinde MLPA yöntemiyle PH ile ilişkili olan 8 gen, YND yöntemiyle ise 33 gen incelenmiştir. Değerlendirme sonucunda 26 hastada genetik PH ile ilişkili olabilecek gen değişimleri saptandı. Tablo 8'de mutasyon saptanan hastaların demografik verileri gösterilmektedir.

Hastalığın başlangıç yaşına göre değerlendirilecek olursa, juvenil başlangıç yaşı olan hastaların 3'ünde (%37,5), erken başlangıç yaşı olan hastaların 15'inde (%30) ve geç başlangıçlı hastaların 1'inde (%5,9) mutasyon saptandı.

Tablo 7. Örneklem grubunda mutasyon saptanan gen ve başlangıç yaşlarına göre grupların değerlendirilmesi

Mutasyon Saptanan Gen	Hasta Grubu (n:75)			Saptanan Mutasyonların Genlere Göre Dağılımı (%)
	Jüvenil Başlangıçlı (<20 yaş, n: 8)	Erken Başlangıçlı (<50 yaş, n: 50)	Geç Başlangıçlı (>50 yaş, n: 17)	
PRKN	1	12	0	13 (%17,3)
SNCA	0	2	1	3 (%4)
FBXO7	1	1	0	2 (%2,7)
DJ-1	1	0	0	1 (%1,3)
GBA	0	4	1	5 (%6,7)
Diğer	1	1	0	2 (%2,7)



Şekil 2. Örneklem grubunda mutasyon saptananlar ile saptanan mutasyonların dağılımı.

Tablo 8. Mutasyon saptanan hastaların demografik verileri.

Temel Özellikler	n=26 (%)
Yaş (yıl)	44,8 ± 12,2
Cinsiyet	
Erkek	18 (%69,2)
Kadın	8 (%30,8)
Semptomların başlama yaşı (yıl)	32,9 ± 12,1 (7-59)
Tanı yaşı (yıl)	36,2 ± 10,5 (18-59)
Taniya kadar geçen süre (yıl)	3,3 ± 3,1 (0-13)
Hastalık süresi (yıl)	11,5 ± 9,1 (3-42)
Takip süresi (ay)	49,8 ± 38,1 (0-162)
Sigara kullanımı	5 (%20)
Özgeçmişte eşlik eden psikiyatrik bulgular	13 (%42,9)
Depresif duygudurum	10 (%38,4)
Psikotik bulgu	3 (%11,5)
Anksiyete	1 (%3,8)
Konversiyon bozukluğu	1 (%3,8)
İntihar girişimi	2 (%7,7)
Eğitim durumu	
Okur yazar değil	0
İlkokul mezunu	8 (%32)
Ortaokul mezunu	6 (%24)
Lise mezunu	4 (%16)
Üniversite mezunu	7 (%28)
Anne baba akraba evliliği	16 (%61,5)
Anne baba aynı köyden (muhtemel akrabalık)	7 (%26,9)
Ailede benzer hastalık	17 (%65,4)

Ortalama ± standart sapma (aralık).

5.2. Genetik Analiz

Değerlendirme sonucunda 26 hastada (%34,7) PH ile ilişkisi olduğu düşünülen veya daha önce PH ile ilişkisi net olarak belirlenmiş olan moleküler varyasyonlar bulundu. Mutasyon saptanan 26 hastadan 19'unda patojenik mutasyon saptandı, 7 hastada ise hastalık gelişimi için risk artıran genetik değişimler belirlendi. Patojenik mutasyon saptanan 19 hastanın 12'sinde (%63,2) anne baba akrabalığı, 14'ünde (%73,7) ailede hasta birey olduğu, 6 hastanın (%31,6) ise anne ve babasının aynı köyden olduğu belirlendi. Mutasyon saptanan hastaların sadece birinde anne baba akrabalığı veya ailede hasta birey bulunmamaktaydı.

Patojenik mutasyonu olan hastaların 13'ünde (%68,4) Parkin, 3'ünde (%15,8) SNCA, 2 hastada (%10,5) FBXO7 ve bir hastada (%5,3) DJ1 gen mutasyonu saptandı. Üç hasta juvenil başlangıçlı (%15,8), bir hasta (%5,3) geç başlangıçlıydı. Diğer hastaların (%78,9) başlangıç yaşları 20-50 yaş aralığındaydı.

Parkin geninde 5 farklı nokta mutasyonu, 4 farklı büyük delesyon mutasyonu ve iki farklı birleşik heterozigot mutasyon saptandı. Aynı aileden olan 2 hastada saptanan ekzon 4 homozigot c.491_491delT;p.V164Dfs*13 mutasyonu dışındakiler daha önce literatürde bildirilmişti. Ayrıca, FBXO7 geninde 2 farklı nokta mutasyonu, DJ1 geninde bir homozigot delesyon saptandı. Otozomal dominant geçiş gösteren sinüklein gen mutasyonu saptanan 3 hastanın birinde heterozigot duplikasyon, diğer ikisinde homozigot duplikasyon saptandı. Sinüklein, FBXO7 ve DJ1 geninde saptanmış olan mutasyonlar daha önce bildirilmiş olan mutasyonlardı.

Farklı ailelerden olan 5 hastada PH için yüksek riske neden olan heterozigot GBA gen mutasyonları bulundu. Son olarak 2 hastadan birinde Parkin geninde heterozigot delesyon ve diğer hastada Parkin geninde heterozigot delesyon ile LRRK2 geninde heterozigot bir değişim saptandı (Bu 2 hastadan Parkin mutasyonu grubunda bahsedilmeyecektir, olgu no.25 ve olgu no.26). Tablo 9'da mutasyon saptanan genler ve saptanan değişimlerin genlere göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 9. Mutasyon saptanan tüm hastaların analiz sonuçları

<i>Mutasyon saptanan gen</i>	<i>Hasta</i>	<i>Saptanan değişim</i>
PARK1/4 (SNCA)	Olgu no.1	het.Ekzon 1-6 duplikasyon
	Olgu no.2	hom.Ekzon 1-6 duplikasyon
	Olgu no.3	hom.Ekzon 1-6 duplikasyon
PARK2 (PRKN)	Olgu no.4	hom.Ekzon 3 delesyon
	Olgu no.5	hom.Ekzon 2; c.167T>A; p.V56E (rs137853059; p.Val56Glu)
	Olgu no.6	hom.Ekzon 8; c.931C>T (rs137853055; p.Q311*)
	Olgu no.7	hom.İntron 9; c.1083+1delG
	Olgu no.8	hom.Ekzon 3-4 delesyon
	Olgu no.9	hom.Ekzon2; c.79_81delAAG; p.K27del
	Olgu no.10	hom.Ekzon 2 delesyon
	Olgu no.11	hem.Ekzon 2; c.125G>C; p.R42P + het.Ekzon 2-4 delesyon
	Olgu no.12	hem.Ekzon 2; c.125G>C; p.R42P + het.Ekzon 5 delesyon
	Olgu no.13	hom.Ekzon 4; c.491_491delT; p.V164Dfs*13
	Olgu no.14	hom.Ekzon 5 delesyon
	Olgu no.15	hom.Ekzon 5 delesyon
	Olgu no.16	hom.Ekzon 4; c.491_491delT; p.V164Dfs*13
PARK7 (DJ1)	Olgu no.17	hom.Ekzon 1-5 delesyon
PARK15 (FBXO7)	Olgu no.18	hom.Ekzon 9; c.1492C>T; p.R498*
	Olgu no.19	hom.Ekzon 1; c.101T>G; p.L34R
GBA	Olgu no.20	het.Ekzon 10; c.1301G>C; p.R434P
	Olgu no.21	het.Ekzon 8; c.882T>G (rs367968666; p.H294Q) het.Ekzon 10; c.1342G>C (rs1064651; p. D448H)
	Olgu no.22	het.Ekzon 10; c.1301G>C; p.R434P
	Olgu no.23	het.Ekzon 7; c.721G>A (rs398123534; p.G241R)
	Olgu no.24	het.Ekzon 7; c.681T>G (rs381418; p. N227K)
Diğer	Olgu no.25	PRKN; het.Ekzon 2 delesyon
	Olgu no.26	PRKN; het.Ekzon 2 delesyon
		LRRK2; het.Ekzon 36; c.5178A>G (rs200185983; p.Ala1726=)

5.3. Klinik Sorgulama ve Klinik Değerlendirme Sonuçları

Moleküler değerlendirme yapılan ve mutasyon saptanan hastaların ayrıntılı demografik özellikleri, klinik bulguları, tedaviye yanıtları, zaman içerisindeki değişiklikleri değerlendirilmiş olup hastalara SMMT, BDÖ ve HBC-BPHDÖ uygulanmıştır. Tablo 10’da patojenik mutasyon saptanan hastaların SMMT, BDÖ, HBC-BPHDÖ, Hoehn-Yahr skoru ve Schwab-England Günlük Yaşam Aktivitesi Ölçeği (GYAÖ) ortalama skorları ve skor aralıkları ayrıntılı değerlendirilmiştir.

Tablo 10. Patojenik mutasyon saptanan genlere göre uygulanan ölçeklerin ortalama skorları ve skor aralıkları.

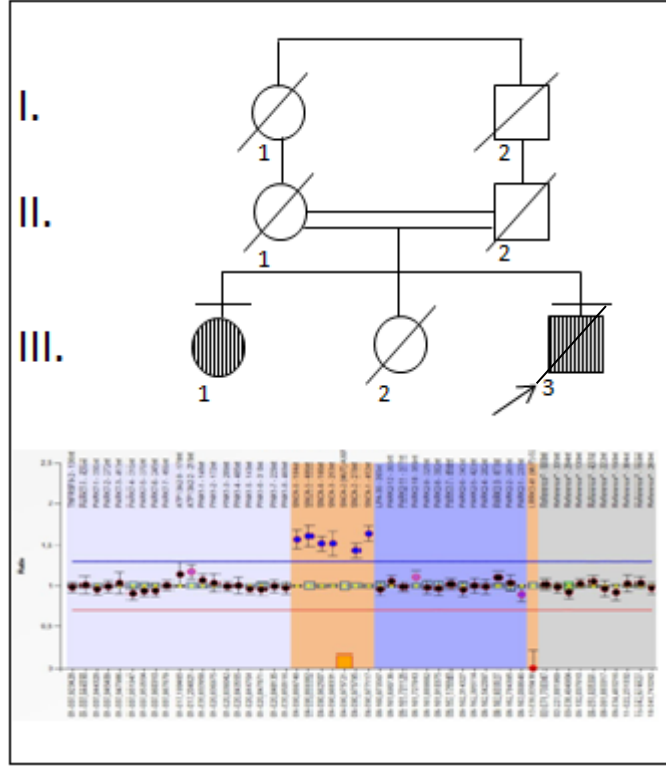
Mutasyon	SMMT	BDÖ	HBC-BPHDÖ				Hoehn - Yahr Skoru	Schwab - England GYAÖ
			Nonmotor (bölüm 1)	Motor (bölüm 2)	Motor muayene (bölüm 3)	Motor kompl. (bölüm 4)		
SNCA	13	9	12	10	55	10	2,5	%80
PRKN	27,5 (25-30)	11,1 (2-22)	10,8 (3-21)	8,8 (1-27)	25,5 (2-62)	3,8 (0-13)	2,3 (1-4)	%84 (60-100)
FBXO7	22,5 (19-26)	12,5 (7-18)	10,5 (7-14)	16,5 (14-19)	29,5 (20-39)	1 (0-2)	2	%80
DJ1	18	19	15	30	77	11	3	%60

SMMT: Standardize minimental test, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, HBC-BPHDÖ: Hareket Bozuklukları Cemiyeti-Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği, Motor kompl.: Motor komplikasyonlar

5.3.1. Sinüklein (SNCA) gen mutasyonu saptanan hastaların ayrıntılı değerlendirmesi

Çalışmamızda 3 hastada sinüklein gen mutasyonu saptanmıştır. Hastalardan birinde ekzon 1-6 heterozigot duplikasyon, diğer iki hastada ekzon 1-6 homozigot duplikasyon mutasyonu saptanmıştır. Bu bölümde Sinüklein gen mutasyonu saptanan hastaların sırasıyla aile ağaçları ve klinik özelliklerinden bahsedilecektir.

Olgu No.1: Sinüklein geninde ekzon 1-6 heterozigot duplikasyon mutasyonu saptanan ve 68 yaşında vefat eden erkek hasta



Şekil 3. İndekse (III-3) ait MLPA testinde saptanan SNCA ekzon 1-6 heterozigot duplikasyon mutasyonunun görüntüsü ve aile ağacı.

Akraba evliliği öyküsü bulunan ve bir ablasında ileri yaşta başlayan Parkinson hastalığı tanısı olan hastanın hipertansiyon ve prostat kanseri tanıları vardı. Şekil 3'te hastaya ait mutasyon görüntüsü ve aile ağacı gösterilmiştir.

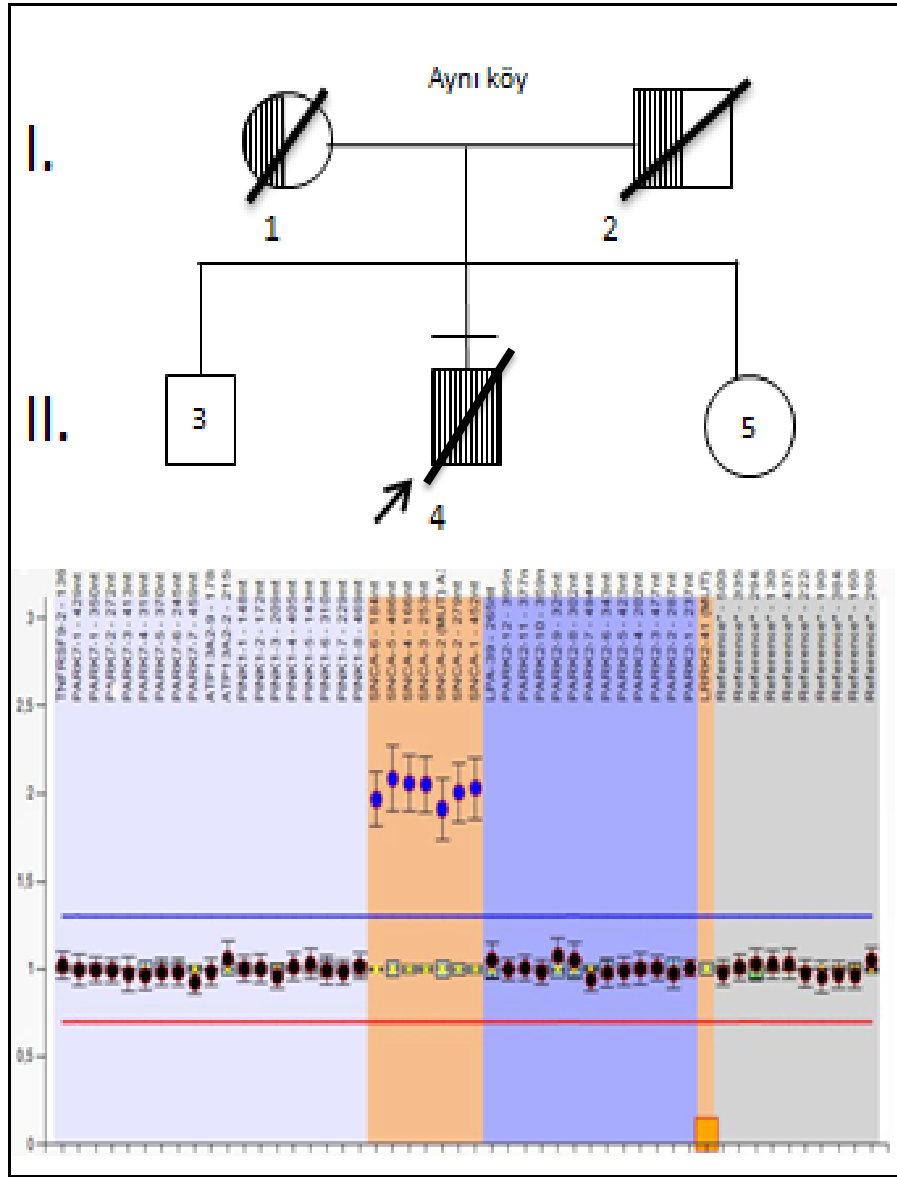
Hastanın ilk bulgusunun sol tarafında yavaşlama olduğu ve 61 yaşında ortaya çıktığı öğrenildi. Hastaya aynı yıl tanı konulup levodopa tedavisi başlandığı öğrenildi. Hastanın takibimizdeki ilk muayenesinde bradimimi, asimetrik bradikinezi ve rijidite saptandı, istirahat tremoru yoktu. Hasta küçük adımlarla öne eğik postürde yürüyordu ve postüral dengesi bozuktu. Kliniğin 5. yılında 562 mg/gün levodopa eşdeğer doz tedavisiyle diskinezi geliştiği izlendi. Takibimizdeki son muayenesi (semptomların 6. yılında) ilk kontrolü ile benzerdi. Hastanın yardımsız ayağa kalkıp birkaç adım ancak atabildiği görüldü. Postüral denge bozukluğu vardı, diskinezi ve motor dalgalanma olduğu izlendi. Hastada REM-UDB, unutkanlık, konstipasyon, aniden idrara sıkışma hissi ve ortostatik hipotansiyon (OH) varlığı dikkati çekti. Hastanın demans tablosu

sebebiyle günlük aktivitelerinde yönlendirilme gereksinimi olduğu ve halüsinasyonlar gördüğü öğrenildi.

Hastanın son kontrolündeki levodopa eşdeğer dozunun 669 mg/gün olduğu hesaplandı.

Hasta vefat etmiş olduğundan dolayı SMMT, BDÖ ve HBC-BPHDÖ uygulanamadı.

Olgu No.2: Alfa sinüklein geninde ekzon 1-6 homozigot duplikasyon mutasyonu saptanan ve 44 yaşında vefat eden erkek hasta



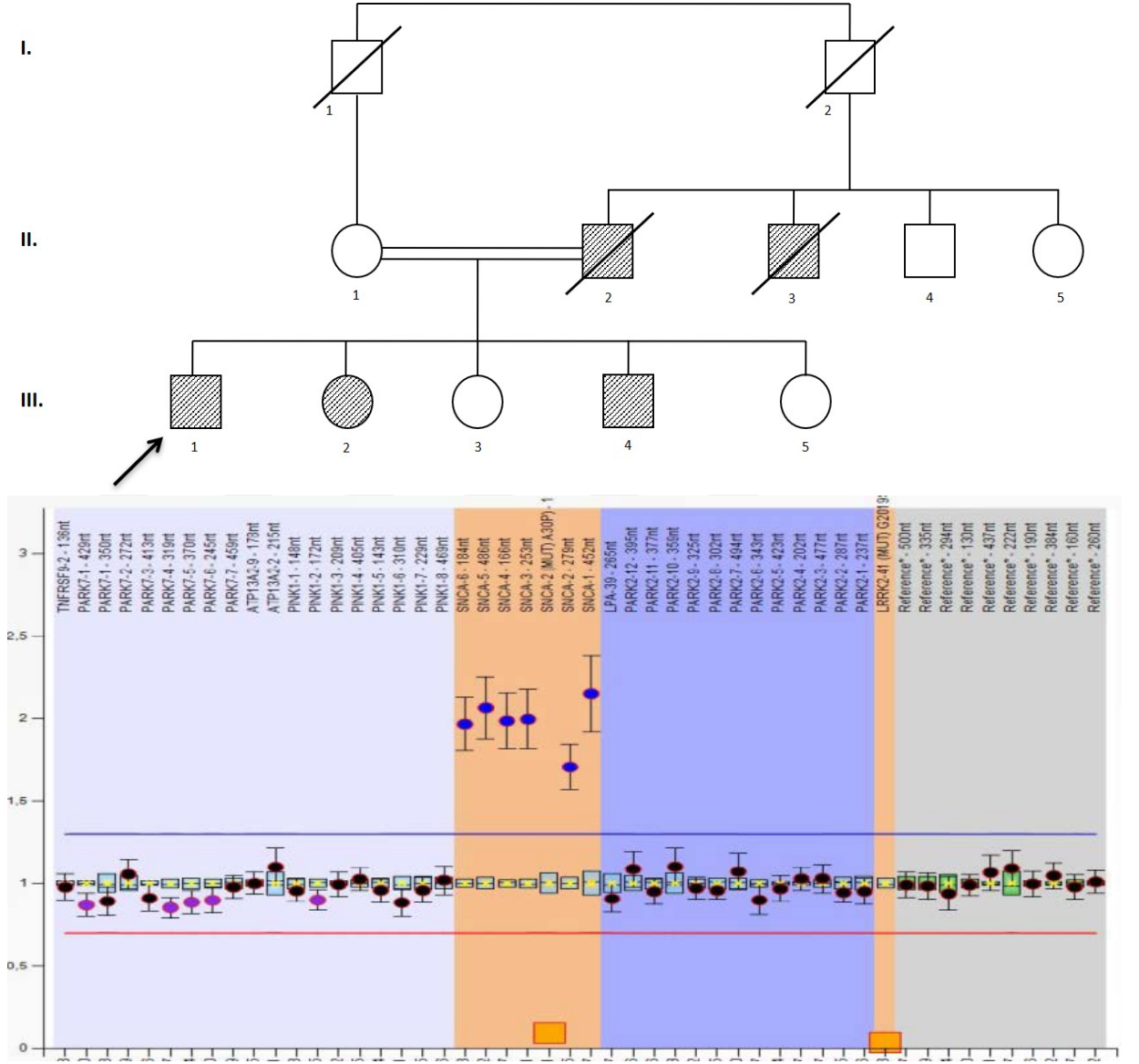
Şekil 4. İndekse (II-4) ait MLPA testinde saptanan SNCA ekzon 1-6 homozigot duplikasyon mutasyonunun görüntüsü.

Akraba evliliği öyküsü bulunmayan ancak anne ve babasının aynı köyden olduğu öğrenilen hastanın ailesinde benzer klinikte birey yoktu. Hastanın özgeçmişinde başka hastalığının olmadığı öğrenildi (Şekil 4).

Hastada yakınmaların 37 yaşında, sağ tarafında yavaşlama ve titreme ile başladığı öğrenildi. Hastanın yaklaşık olarak 6 yıl içerisinde desteksiz hareket edemez hale geldiği ve hiç konuşamadığı dikkati çekti. Yine aynı süre içerisinde kliniğe unutkanlığın eklendiği görüldü. Hastada REM-UDB ve üriner inkontinansın olduğu, konstipasyon ve ortostaz bulgularının kliniğe eşlik etmediği belirlendi. Semptomlarının başlangıcının 6. yılında yapılan son muayenesinde, ses çıkışı olduğu ancak kelime çıkışının olmadığı görüldü. Kooperasyonu kısıtlıydı ve anlamsız gülmeleri vardı. Ayrıca bilateral ağır rijiditesi olduğu ve derin tendon reflekslerinin alınamadığı dikkati çekti. Hastanın ilk dönemlerinde levodopa tedavisine yanıtının olduğu ancak sonraki dönemlerde fayda görmediği ve subkutan apomorfine de benzer şekilde yanıtsız olduğu görüldü.

Hasta vefat etmiş olduğundan dolayı SMMT, BDÖ ve HBC-BPHDÖ uygulanamadı.

Olgu No.3: Sinüklein geninde ekzon 1-6 homozigot duplikasyon mutasyonu saptanan, 43 yaşında erkek hasta



Şekil 5. İndekse (III-1) ait MLPA testinde saptanan SNCA ekzon 1-6 homozigot duplikasyon mutasyonunun görüntüsü ve aile ağacı.

Akraba evliliği öyküsü bulunan hastanın babasında, amcasında, bir kız ve bir erkek kardeşinde de benzer klinik bulgular vardı (Şekil 5). Kız kardeşinde 36, erkek kardeşinde 32 yaşında, babasında 25 ve amcasında da 35 yaşında Parkinson hastalığı bulgularının başladığı öğrenildi. Hastanın başka hastalığı yoktu.

Hastanın semptomları 34 yaşında ve sağ bacağına kasılma ile başlamıştı. Semptom başlangıcından 1 yıl sonra tanı alan hastanın ilk muayenesinde bradimimi, iki

yanlı asimetrik bradikinezi ve hafif rijidite izlendi. İstirahat tremoru yoktu ve postüral dengesi korunmuştu. Semptomların başlangıcından yaklaşık 4 yıl sonra motor dalgalanmaların ortaya çıktığı, distonik kasılmaların eklendiği ve hemen ardından 799 mg/gün levodopa eşdeğer dozuyla diskinezi geliştiği görüldü. Yaklaşık 6,8 yıl takip süresi sonunda yapılan kontrol muayenesinde hasta bradimimikti, sol tarafta daha belirgin olmak üzere bilateral bradikinezi ve simetrik sayılabilecek rijiditesi vardı. İstirahat tremorunun zaman içerisinde kliniğe eklendiği görüldü ancak son kontrol muayenesinde saptanmadı. Hasta belirgin bir yürüyüş bozukluğuyla yardımsız yürüyebiliyordu ve postüral dengesi korunmuştu. Hastada nonmotor bulgulardan konstipasyon, idrar inkontinansı, REM-UDB ve unutkanlık gibi bulguların kliniğe eşlik ettiği görüldü. Kliniğin ilk dönemlerinde depresif bulgular dikkati çekiyorken, son dönemlerde perseküsyon ve kıskançlık hezeyanlarının varlığı izlendi. Sabah katılığı kliniğe eşlik ediyordu ve hiposmi yoktu. Ayrıca hastanın klinik takibinde pramipeksol 4,5 mg/gün, rasajilin 1 mg/gün tedavileriyle dürtüsellik, aşırı para harcama gibi semptomların geliştiği (impuls kontrol bozukluğu) ve ilaca bağlı olarak psikotik bulguların ortaya çıktığı dikkati çekti. Parkinsonizm kliniğine ek olarak hastanın nörolojik muayenesinde ileri dizartri ve hipofonik konuşma vardı. Konuşması anlaşılmıyordu.

Duodopa intestinal jel tedavisi alan hastanın levodopa eşdeğer dozu 2480 mg/gün olarak hesaplandı.

Hastanın konuşması anlaşılamadığından son kontrolde SMMT yapılamadı. Yaklaşık 3 yıl önce (kliniğin 7. yılı) yapılabilen SMMT puanı 22/30 idi (oryantasyon 5, kayıt 3, dikkat 4, hatırlama 2 ve dil 8). Açık dönemde yapılan HBC-BPHDÖ skoru bölüm I 12, bölüm II 10, bölüm III 55, bölüm IV 10 olmak üzere toplam 87 olarak hesaplandı. Hoehn-Yahr skalası evre 2,5 ve Schwab-England GYAÖ % 80 olarak belirlendi. Ayrıca hastanın BDÖ skorunun 9 (minimal depresyon) olduğu belirlendi.

5.3.2. Parkin gen mutasyonu saptanan hastaların değerlendirmesi

Çalışmamızda 13 hastada patojenik Parkin gen mutasyonu saptandı. Aynı aileden olan iki hastada daha önce bildirilmemiş, yeni bir mutasyon bulundu (homozigot ekzon 4; c.491_491delT; p.V164Dfs*13 mutasyonu). Hastaların yaş ortalaması $46 \pm 10,6$ yaş (28-72) olarak hesaplandı. Bu hasta grubunda kadın sayısı 7 erkek sayısı 6 idi. Hastaların %92,3'ünde aile ağacı OR kalıtım özelliğine uygundu. Ailelerin 8'inde anne baba akrabalığı vardı ve 4 ailede anne ve baba aynı köydendi. Hastaların %76,9'unun ailesinde benzer klinikte hasta birey bulunmaktaydı. Semptomların ortalama başlangıç yaşı $31,2 \pm 7,8$ (16-42) olarak hesaplandı. Hastaların biri (%7,7) juvenil başlangıçlı (<20), diğerleri (%92,3) erken başlangıçlıydı. Geç başlangıçlı hasta bulunmamaktaydı. Aile öyküsü (ailede etkilenmiş birey veya akraba evliliği bulunması) bulunan 12 hastanın ortalama hastalık başlangıç yaşı $32,4 \pm 6,6$ (23-42) idi. Hastalarda tanıya kadar geçen süre $3,5 \pm 2,8$ yıl (0-8) ve hasta takip süresi ortalama $48,1 \pm 42,2$ (0-162) ay olarak hesaplandı.

Hastaların %61,5'inde başlangıç bulgusu ekstremitte tremoru, %30,8'inde ekstremitte yavaşlığı veya beceriksizliği ve %7,7'sinde yürüme bozukluğuydu. Başlangıçta hastaların %84,6'sında yakınmalar asimetrikti. İlk muayenede istirahat tremoru %30,8 hastada kliniğe eşlik ediyordu. Hastaların yalnızca bir tanesinde ılımlı postüral denge bozukluğu vardı ve bütün hastalar bağımsız yürüyebiliyordu. Hastaların %38,4'ünde ilk muayenede distoni varlığı dikkati çekiyordu. Yapılan son kontrol muayenelerinde hastaların tamamında asimetrik motor tutulumun olduğu görüldü. Distoni varlığı %53,8 oranındaydı ve distoni saptanan hastaların %71,4'ünde alt ekstremitenin etkilendiği görüldü. Hastaların %30,7'sinde postüral denge bozukluğu olduğu belirlendi. Tablo 11 ve Tablo 12'de Parkin gen mutasyonu saptanan hastalarda zaman içerisindeki motor sistem bulgularının değişimi ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Bu gruptaki hastaların nonmotor bulgularının ayrıntılı değerlendirilmesi Şekil 6'da ve Tablo 13'te gösterilmiştir.

Parkin gen mutasyonu saptanan hastaların ortalama levodopa eşdeğer tedavi dozları 629 mg/gün (225-1748) olarak hesaplandı. Son muayenelerinde hastaların %77'si dopamin agonisti, %43'ü levodopa preparatları, %62'si MAO-B inhibitörü, %15'i antikolinergik tedavi ve %46'sı amantadin tedavisi almaktaydı. Subtalamik çekirdek-DBS tedavisi bir hastaya uygulanmıştı. Levodopa tedavisi alan 6 hastadan 3'ünde doz sonu kötüleşmesi veya 'açık-kapalı' dönemler gibi motor dalgalanmalar vardı. Yine levodopa

kullanan 6 hastadan 5 tanesinde levodopa tedavisine bağıl tepe doz diskinezisi gözlemlendi ve hastalarda diskinezi geliştiren ortalama L-dopa dozu 420 mg/gün (150-600 mg) olarak hesaplandı.

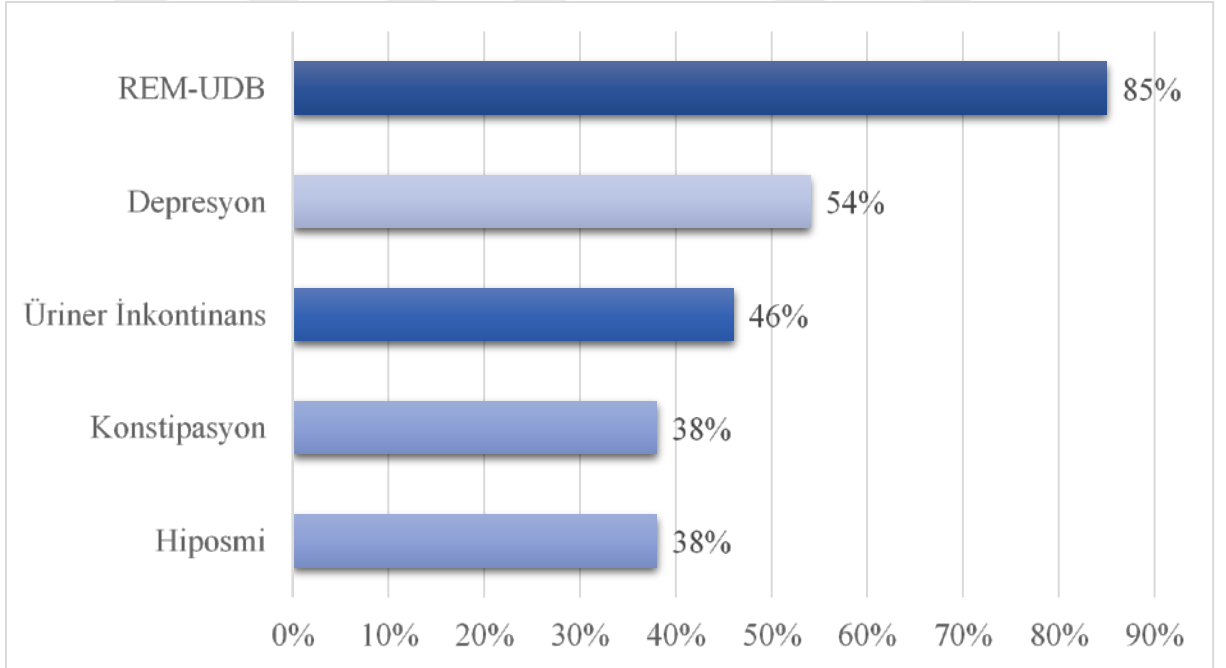
Tablo 11. Parkin gen mutasyonu saptanan hastaların ilk muayenedeki klinik değerlendirilmesi.

Olgu No	Başlangıç yaşı	İlk muayene								
		Başlangıç Bulgusu	Bradikinezi	Rijidite	İstirahat Tremoru	Postüral İnstabilite	İlkel refleksler	Asimetri	Distoni	Refleks canlılığı
4	26	Sağ elde titreme	+	+	+	-	M+, PM-/-	+	-	+
5	29	Bacaklarda titreme	+	+	+	-	M+	+	+	+
6	38	Sağ bacakta yavaşlık	+	+	-	-	M+, PM -/-	+	-	-
7	42	Yürümede bozulma	+	+	-	-	M+	-	+	+
8	30	Sol elde titreme	+	+	+	-	M+	+	-	-
9	33	Sol el parmaklarında güçsüzlük	+	+	-	-	-	+	+	+
10	31	Sol elde titreme	+	+	-	-	-	+	-	+
11	16	Sağ elde titreme	+	+	-	-	M+, PM -/-	+	-	-
12	30	Sol bacakta titreme	+	+	-	-	-	+	+	+
13	23	Sol tarafta yavaşlama	+	+	-	-	-	+	-	+
14	42	Sağ bacakta titreme	+	+	-	-	M+	+	-	-
15	40	Sağ elde titreme	+	+	+	+	-	-	-	-
16	25	Sağ bacakta kasilma	+	+	-	-	-	+	+	-

M: Myerson bulgusu, PM: Palmomental refleks.

Tablo 12. Parkin gen mutasyonu saptanan hastaların son kontrol muayenelerindeki klinik bulguların değerlendirilmesi.

Olgu No	Hasta yaşı	Son Kontrol Muayene					
		Bradikinezi	Rijidite	İstirahat Tremoru	Postüral İnstabilite	Asimetri	Distoni
4	46	+	-	+	+	+	+
5	41	+	+	+	-	+	+
6	45	+	+	-	-	+	-
7	46	+	+	-	-	+	+
8	72	+	+	-	+	+	-
9	40	+	+	-	-	+	+
10	50	+	+	-	-	+	+
11	50	+	+	-	+	+	-
12	36	+	+	-	-	+	+
13	38	+	+	-	-	+	-
14	53	+	+	-	-	+	-
15	53	+	+	-	+	+	-
16	28	+	+	-	-	+	+



Şekil 6. Parkin mutasyonu saptanan hastalarda nonmotor bulguların görülme sıklıkları (Depresyon: depresyon öyküsü olan veya BDÖ skoru 17 ve üzeri (orta-ağır depresyon) olan hastalar kabul edilmiştir) REM-UDB: REM Uykusu Davranış Bozukluğu.

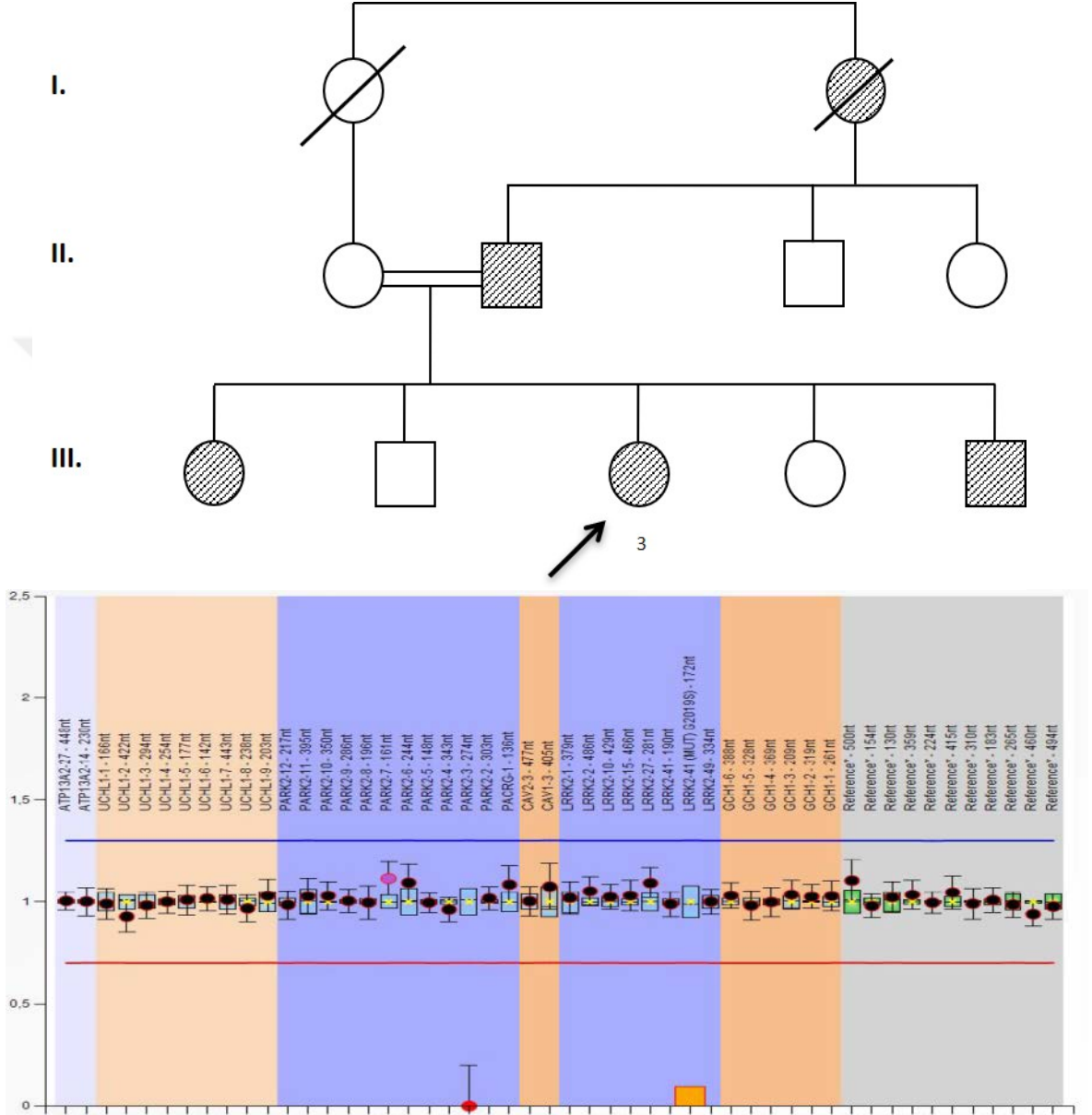
Tablo 13. Parkin gen mutasyonu saptanan hastaların diskinezi varlığı ve nonmotor bulguların dağılımı.

Olgu no	Hiposmi	Konstipasyon	Üriner inkontinans	REM UDB	Depresyon	İmpuls K. B.	Uyku İyiliği	L-Dopa ilişkili diskinezi	SMMT puanı
4	-	-	+	+	+	-	+	+	28/30
5	-	-	-	+	-	-	+	- (*)	28/30
6	-	-	-	+	+	-	?	- (*)	-
7	+	-	+	+	-	-	+	+	25/30
8	-	+	+	+	-	+	-	+	26/30
9	-	-	-	+	+	-	-	+	29/30
10	+	+	+	+	-	-	-	- (*)	29/30
11	+	+	+	-	+	-	+	+	26/30
12	+	+	+	-	-	-	+	+	25/30
13	-	-	-	+	-	-	-	- (*)	25/30
14	-	-	-	+	+	-	+	+	30/30
15	+	+	-	+	+	-	?	-	29/30
16	-	-	-	+	+	-	-	- (*)	29/30

*: L dopa almıyor, REM-UDB: REM Uykusu Davranış Bozukluğu, SMMT; Standardize minimental test, ? : bilinmiyor. İmpuls K. B. : İmpuls kontrol bozukluğu

Bu kısımda Parkin gen mutasyon saptanan hastaların sırasıyla aile ağaçları ve klinik özelliklerinden bahsedilecektir.

Olgu No.4: Parkin geni ekzon 3'te homozigot delesyon mutasyonu saptanan 45 yaşında kadın hastanın aile ağacı ve moleküler analiz sonuçları



Şekil 7. İndekse (III-3) ait MLPA testinde saptanan PRKN ekzon 3 homozigot delesyon mutasyonunun görüntüsü ve aile ağacı.

Ailede kuzen evliliği bulunan hastanın babasında ve babasının annesinde PH bulguları vardı. Aile ağacı ve mutasyon görüntüsü Şekil 7'de gösterilen hastanın bir ablasında 40 yaşında, bir erkek kardeşinde 33 yaşında başlayan Parkinson hastalığı

bulguları olduğu öğrenildi. Hastada PH'ye ek olarak gastrit ve oral aft öyküsü bulunmaktaydı.

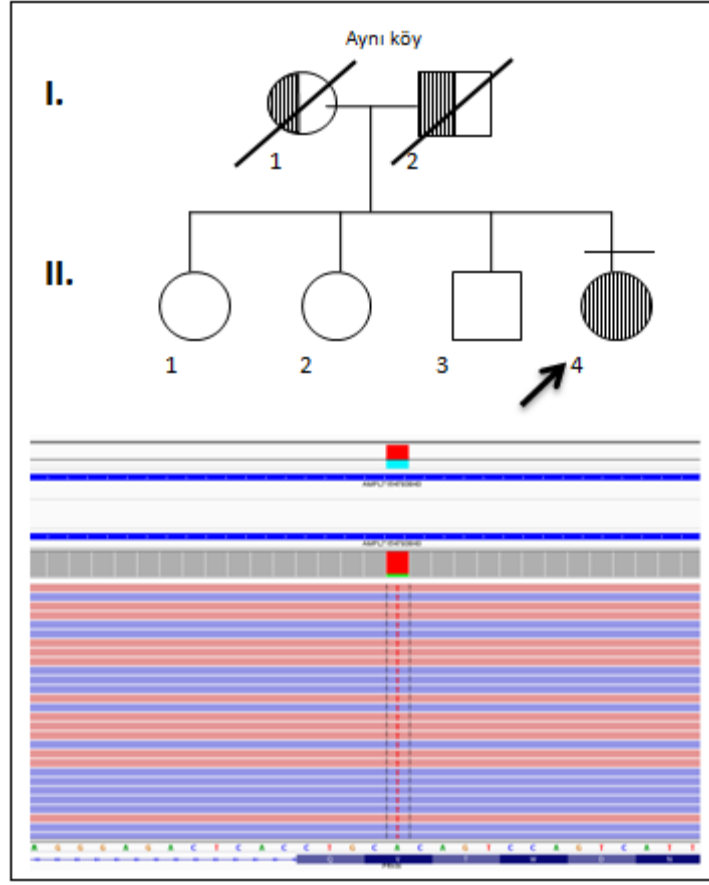
Hastada yakınmaların 26 yaşında ve sağ elinde titreme ile başladığı öğrenildi. Semptomların başlangıcından yaklaşık 2 yıl sonra PH tanısı alan hastanın yapılan ilk muayenesinde asimetrik parkinsonizm bulguları ile sağ üst ekstremitesinde istirahat tremorunun varlığı dikkati çekti. Postüral denge bozukluğu ve distoni yoktu. Semptomların başlangıcından yaklaşık 6 yıl sonra motor dalgalanmaların ortaya çıktığı izlendi. Hastanın 13,5 yıllık takibi sonrasında yapılan son kontrol muayenesinde sağda ve alt ekstremitede daha belirgin asimetrik bradikinezi vardı, rijidite saptanmadı ve sağ taraf ekstremitelerinde istirahat tremoru izlendi. Hasta bradimimikti ve postüral dengesi bozuktu. Sağ bacağına distoni vardı ve levodopa ilişkili tepe doz diskinezilerin varlığı dikkati çekti. Diskinezilerin, semptomların yaklaşık 12. yılında ve levodopa 500 mg/gün eşdeğer dozuyla ortaya çıktığı saptandı. Nonmotor bulgulardan REM-UDB, sık idrara çıkma, aniden idrara sıkışma ve bazen idrar inkontinansı olması gibi üriner sistem bulguları vardı. Konstipasyon, hiposmi ve unutkanlık yakınmalarının olmadığı öğrenildi. Hastada uyku iyiliği vardı. Depresif bulgularının kliniğe eşlik ettiği ve DBS tedavisi sonrasında ise intihar girişimi, şüphecilik ve cinsellikle ilgili hezeyanlarının ortaya çıktığı dikkati çekti. Hasta depresyonu için antidepresan tedavi almaktaydı ve Psikiyatri kliniğinden de takipli idi.

Levodopa tedavisine yanıtı başlangıçta iyi olan hastanın zamanla tedavi yanıtında bozulma olması üzerine yakınmalarının yaklaşık 18. yılında STN'ye DBS tedavisi uygulanmıştı. Hasta bu operasyondan belirgin fayda görmüştü. Hastanın son kontrolündeki levodopa eşdeğer tedavi dozu 600 mg/gün olarak hesaplandı.

Asimetrik parkinsonizm bulgularına ek olarak hastanın nörolojik muayenesinde konjuge bakışın 1-2 mm kısıtlı olduğu ve derin tendon reflekslerinin canlı olduğu dikkati çekti.

Hastanın SMMT puanı 28/30 idi (oryantasyon 10, kayıt 3, dikkat 5, hatırlama 2 ve dil 8 puan). Açık dönemde yapılan HBC-BPHDÖ skoru bölüm I 16, bölüm II 22, bölüm III 48, bölüm IV 9 olmak üzere toplam 95 olarak hesaplandı. Hoehn-Yahr skalası evre 3 ve Schwab-England GYAÖ %70 olarak belirlendi. Ayrıca hastanın BDÖ skorunun 22 (orta depresyon) olduğu belirlendi.

Olgu No.5: Parkin geni ekzon 2’de homozigot c.167T>A; p.V56E mutasyonu saptanan, 42 yaşında kadın hasta



Şekil 8. İndekse (II-4) ait YND panel-gen testinde saptanan PRKN ekzon 2; c.167T>A; p.V56E homozigot mutasyonunun görüntüsü ve aile ağacı.

Akraba evliliği öyküsü bulunmayan hastanın anne ve babasının aynı köyden olduğu ve ailesinde benzer kliniğe sahip birey bulunmadığı öğrenildi (Şekil 8). Hastanın özgeçmişinde gestasyonel diyabet ve panik bozukluğu öyküsü vardı.

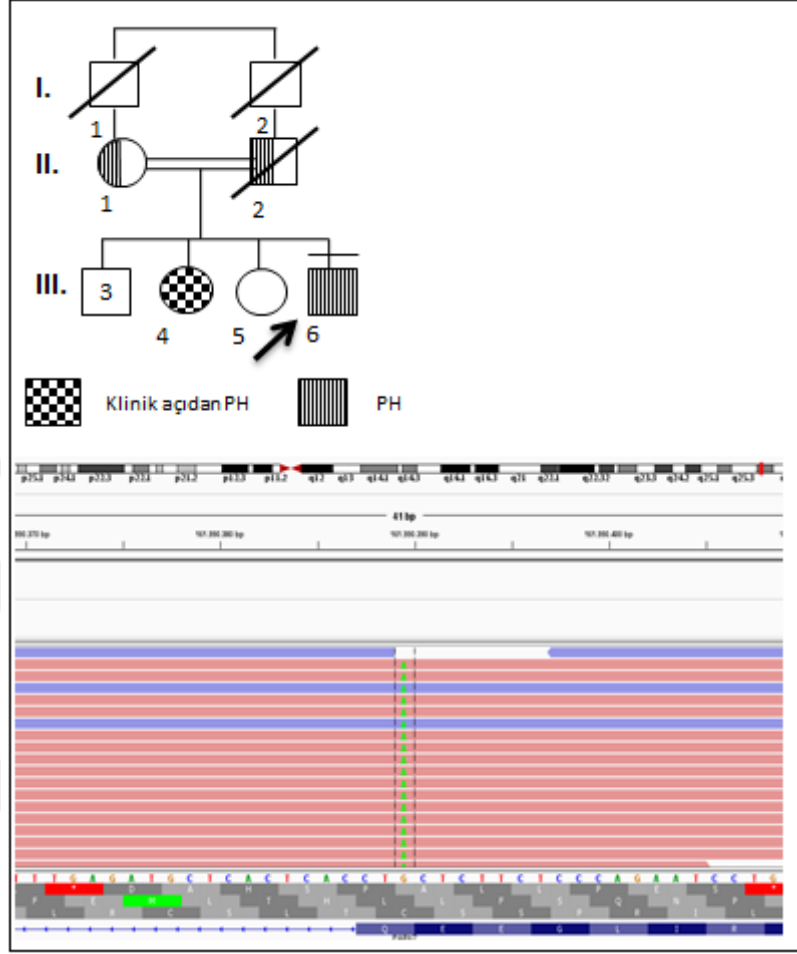
Hastanın ilk yakınmasının 29 yaşında ve her iki bacakta titreme şeklinde ortaya çıktığı öğrenildi. Tanı almasına kadar geçen süre 7 yıl olarak hesaplandı ve takip süresi 3,8 yıldır. Yapılan ilk muayenesinde asimetrik bradikinezi ve hafif rijidite ile solda ve alt ekstremitelerde belirgin istirahat tremoru saptandı. Hastanın muayenesinde sol kol ve bacağında, yürümekle belirginleşen distoni varlığı dikkati çekti. Semptomlarının yaklaşık 10. yılında hastada motor dalgalanmaların ortaya çıktığı izlendi. Hastada diskinezi saptanmadı. Hastanın son kontrol muayenesinde altta daha belirgin asimetrik bradikinezi ve hafif rijidite vardı, istirahat tremoru ilk muayenesine benzer şekilde kliniğe eşlik

ediyordu. Hastada postüral denge bozukluğu yoktu. Uyku iyiliği olduğu dikkati çekti, sabahları kendini daha iyi hissettiği ancak gün içerisinde hareketlerinin ağırlaştığı öğrenildi. Konstipasyon, idrar inkontinansı, hiposmi, unutkanlık gibi bulgular yoktu. Hastada REM-UDB vardı, perseküsyon hezeyanlarının ve eşine karşı şüpheciliğinin olduğu izlendi. Parkinsonizm bulgularına ek olarak derin tendon reflekslerinde canlılık ve bilateral postüral tremoru olduğu dikkati çekti.

Hastanın levodopa eşdeğer dozu 300 mg/gün olarak hesaplandı. Hasta tedaviden fayda görmekteydi.

Hastanın SMMT puanı 28/30 idi (oryantasyon 10, kayıt 3, dikkat 5, hatırlama 1 ve dil 9 puan). Açık dönemde yapılan HBC-BPHDÖ skoru bölüm I 11, bölüm II 2, bölüm III 24, bölüm IV 0 olmak üzere toplam 37 olarak hesaplandı. Hoehn-Yahr skalası evre 2 ve Schwab-England GYAÖ %90 olarak belirlendi. Ayrıca hastanın BDÖ skorunun 2 (minimal depresyon) olduğu belirlendi.

Olgu No.6: Parkin geni ekzon 8’de homozigot c.931C>T (p.Q311*) mutasyonu saptanan, 46 yaşında erkek hasta



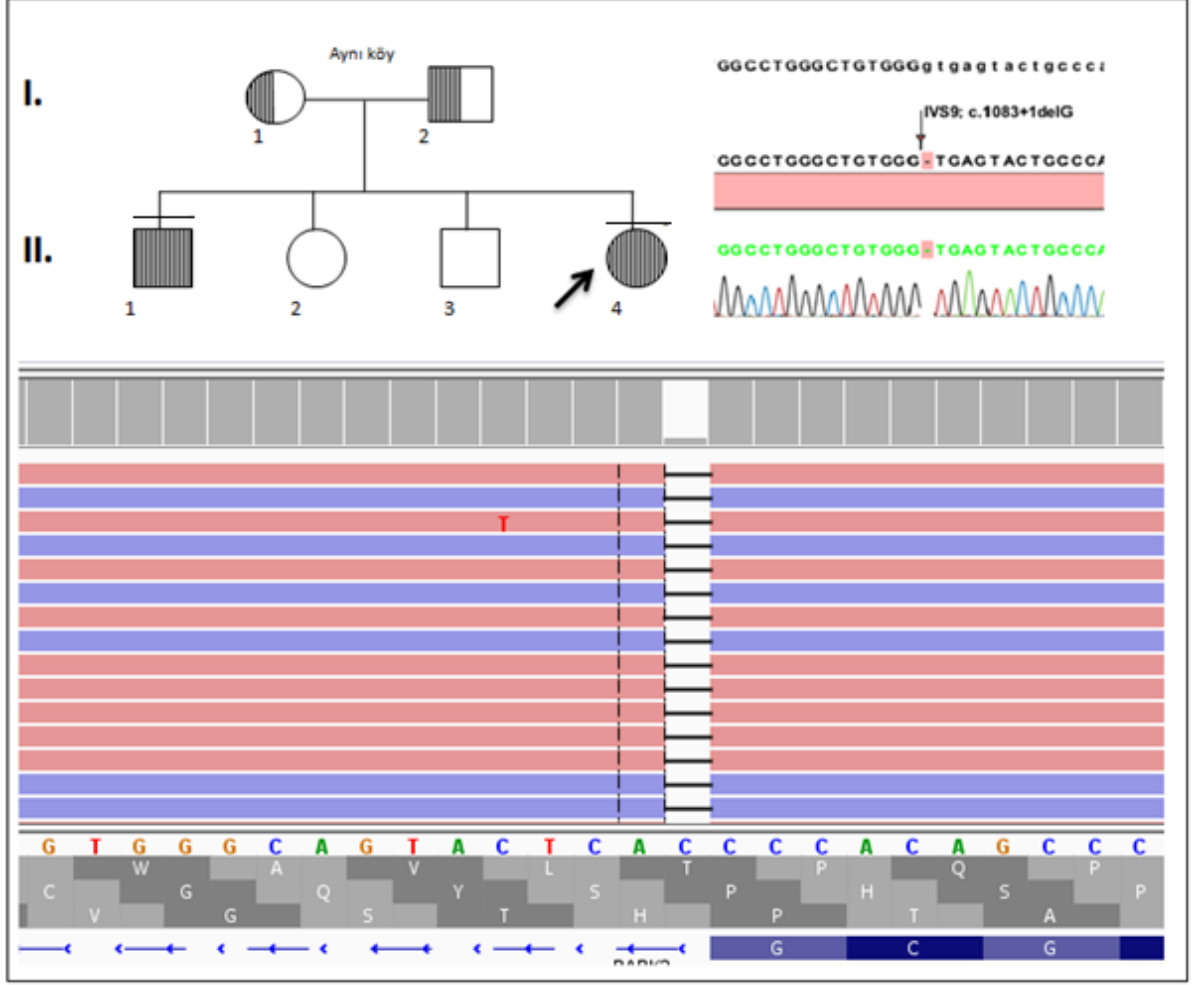
Şekil 9. İndekse (III-6) ait YND panel-gen testinde saptanan PRKN ekzon 8’de homozigot c.931C>T (p.Q311*) mutasyonunun görüntüsü ve aile ağacı.

Akraba evliliği öyküsü bulunan ve bir kız kardeşinde erken başlangıçlı PH kliniği olan (Şekil 9) hastanın özgeçmişinde depresyon tanısının olduğu öğrenildi.

Hastanın ilk bulgusu olan sağ bacağında yavaşlık yakınmasının 38 yaşında başladığı öğrenildi. Tanı almaya kadar geçen süre 3 yıldır ve hastanın takibimizde yapılan muayenesinde (semptomlarının 3. yılında) bradimimi, alt etkstremitede belirgin asimetrik bradikinezi ve hafif rijidite olduğu belirlendi. İstirahat tremoru ve postüral denge bozukluğu yoktu. Motor dalgalanma, diskinezi ve distoni kliniğe eşlik etmiyordu. Hastada konstipasyon, idrar inkontinansı, hiposmi, unutkanlık ve psikotik bulgular yoktu. Ayrıca REM-UDB ve depresif bulguların olduğu dikkati çekti.

Hastanın levodopa eşdeğer dozu 225 mg/gün olarak hesaplandı ve tedaviye yanıtının iyi olduğu görüldü. Hastaya ilk kontrolünden sonra ulaşılamadığından SMMT, BDÖ ve HBC-BPHDÖ testleri uygulanamadı.

Olgu No.7: Parkin geni intron 9'da homozigot c.1083+1delG mutasyonu saptanan, 46 yaşında kadın hasta



Şekil 10. İndekse (II-4) ait YND panel-gen testinde saptanan PRKN intron 9'da homozigot c.1083+1delG delesyon mutasyonunun görüntüsü ve Sanger doğrulama görüntüsü ile aile ağacı.

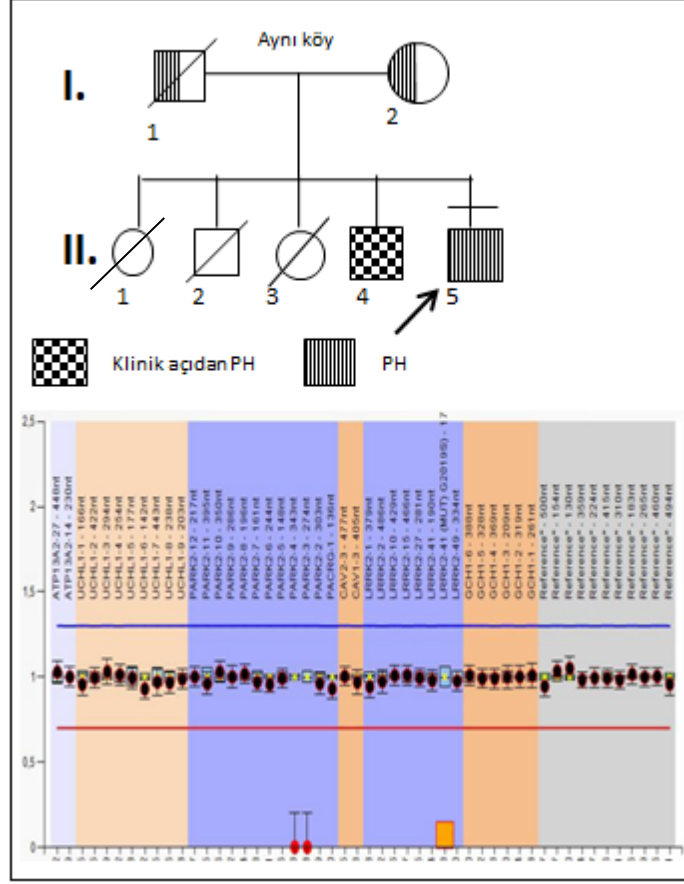
Akraba evliliği bulunmayan ancak anne ve babasının aynı köyden olduğu bilinen hastanın bir erkek kardeşinde 37 yaşında başlayan Parkinson hastalığı bulguları vardı (Şekil 10). Hastanın özgeçmişinde hipertansiyon, migren ve gastrit tanılarının olduğu öğrenildi.

Hastanın ilk yakınmasının 42 yaşında, yürüme güçlüğü ve hareketlerde yavaşlama yakınmalarıyla ortaya çıktığı öğrenildi. Yaklaşık 1 yıl içerisinde tanı aldığı ve takip süresinin 3,7 yıl olduğu belirlendi. Hastanın ilk muayenesinde bilateral parkinsonizm bulgularının olduğu ancak istirahat tremorunun eşlik etmediği izlendi. Ayrıca ilk muayenede yürürken bacaklarında ılımlı distoni geliştiği dikkati çekti. Motor dalgalanmaları yoktu. Son kontrol muayenesinde altta daha belirgin asimetrik bradikinezi ve hafif rijidite vardı, istirahat tremoru izlenmedi. Hastada ılımlı trunkal diskinezi varlığı dikkati çekti ve postüral denge bozukluğu yoktu. Hasta pramipeksol 3 mg/gün, rasajilin 1 mg/gün ve amantadin 200 mg/gün tedavileri almaktaydı. Hastada hiposmi, stres inkontinansı, REM-UDB, anksiyete ve unutkanlık yakınması vardı. Hastanın SMMT puanı 25/30 idi (oryantasyon 7, kayıt 3, dikkat 4, hatırlama 2 ve dil bölümü 9). Hastada uyku iyiliği olduğu dikkati çekti. Konstipasyon ve psikotik bulgular kliniğe eşlik etmiyordu. Nörolojik muayenesinde ek olarak bilateral yapısal pitozis (sol>sağ) ve derin tendon reflekslerinde canlılık vardı.

Hastanın levodopa eşdeğer dozu 600 mg/gün olarak hesaplandı ve tedavi yanıtı iyiydi.

Açık dönemde yapılan HBC-BPHDÖ skoru bölüm I 9, bölüm II 1, bölüm III 12, bölüm IV 1 olmak üzere toplam 23 olarak hesaplandı. Hoehn-Yahr skalası evre 2,5 ve Schwab-England GYAÖ %100 olarak belirlendi. Ayrıca hastanın BDÖ skorunun 5 (minimal depresyon) olduğu izlendi.

Olgu No.8: Parkin geni ekzon 3-4'te homozigot delesyon mutasyonu saptanan 72 yaşında erkek hasta



Şekil 11. İndekse (II-5) ait MLPA testinde saptanan PRKN ekzon 3-4'te homozigot delesyon mutasyonunun görüntüsü ve aile ağacı.

Akraba evliliği öyküsü bulunmayan hastanın anne ve babasının aynı köyden olduğu ve bir ablasında ileri yaşta başlayan PH bulguları olduğu öğrenildi (Şekil 11). Ayrıca anne ve babasının köyünde çok sayıda Parkinson hastasının olduğu öğrenildi. Hastanın özgeçmişinde diyabetes mellitus ve benin prostat hipertrofisi vardı.

Hastanın 30 yaşında, sol elinde titremeyele semptomlarının başladığı öğrenildi. Tanıya kadar geçen sürenin 5 yıl olduğu ve hastanın kliniğimizde takip süresinin 3,1 yıl olduğu belirlendi. Hastanın yapılan ilk muayenesinde asimetric parkinsonizm bulguları vardı ve istirahat tremoru kliniğe eşlik etmekteydi. Son yıllarda hastada motor dalgalanmanın olmaya başladığı ve 600 mg/gün levodopa eşdeğer doz tedavisi alırken diskinezi geliştiği dikkati çekti. Distoni izlenmedi. Hastada klinik izlemde 4.5 mg/gün pramipeksol tedavisiyle hiperseksüalite şeklinde impuls kontrol bozukluğu bulgularının geliştiği görüldü. Hastanın son kontrol muayenesinde bradimimi, alt ekstremitelerde daha

belirgin olan asimetrik bradikinezi ve rijidite saptandı. İstirahat tremoru yoktu. Postüral denge bozuktu ve hasta tek yanlı destekle yürüyebiliyordu. Hastada konstipasyon, üriner inkontinans, REM-UDB, unutkanlık gibi bulguları vardı, koku almada azalma izlenmedi. Hastada ilaca bağlı olarak psikotik bulgular geliştiği görüldü. Hastanın sabah katılığı olduğu ve ilaç aldıktan sonra daha kolay hareket edebildiği öğrenildi. Muayenesinde ayrıca hipofoni ve dizartri vardı, derin tendon refleksleri normoaktif.

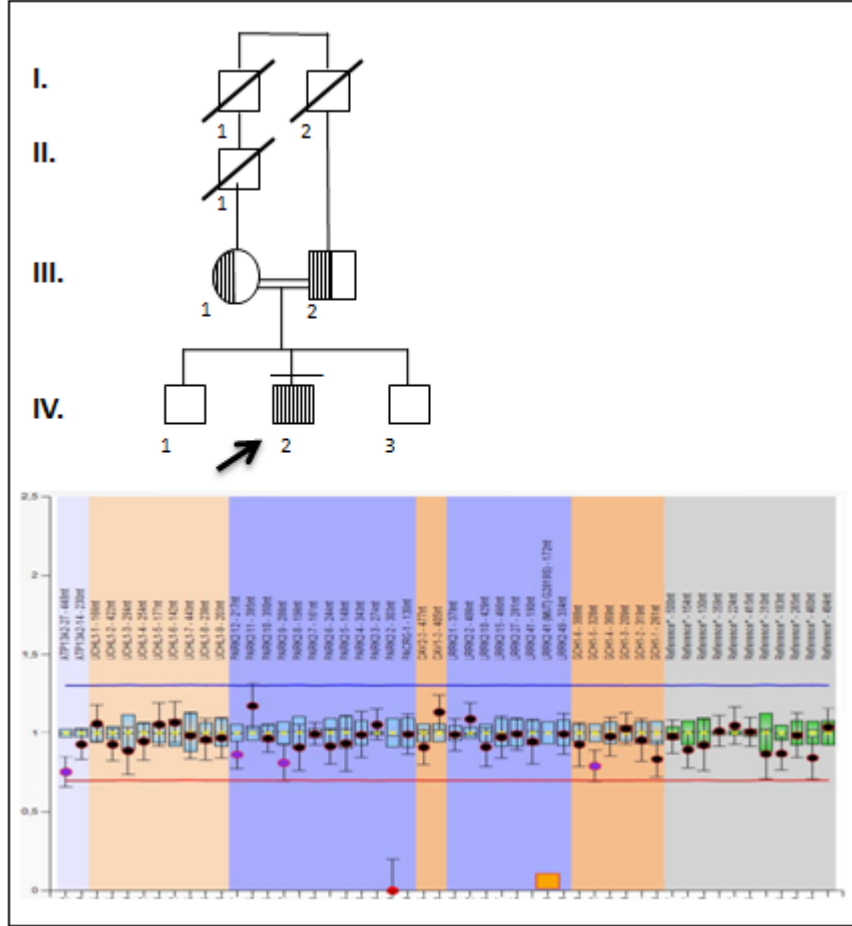
Hastanın levodopa eşdeğer tedavi dozu 1748 mg/gün olarak hesaplandı. Tedaviye yanıtın semptomların başlangıcından uzun yıllar sonra, son birkaç sene içerisinde azalmaya başladığı ve apomorfın sc tedavisinin planlandığı öğrenildi.

Hastanın SMMT puanı 26/30 idi (oryantasyon 9, kayıt 3, dikkat 5, hatırlama 2 ve dil bölümü 7). Açık dönemde yapılan HBC-BPHDÖ skoru bölüm I 18, bölüm II 24, bölüm III 55, bölüm IV 13 olmak üzere toplam 111 olarak hesaplandı. Hoehn-Yahr skalası evre 4 ve Schwab-England GYAÖ %60 olarak belirlendi. Ayrıca hastanın BDÖ skoru 4 (minimal depresyon) bulundu.

Tedavi yanıtının iyi olduğu saptanan hastanın levodopa eşdeğer dozu 375 mg/gün olarak hesaplandı.

Hastanın SMMT puanı 29/30 idi (oryantasyon 10, kayıt 3, dikkat 5, hatırlama 2 ve dil 9). Açık dönemde yapılan HBC-BPHDÖ skoru bölüm I 14, bölüm II 2, bölüm III 16, bölüm IV 0 olmak üzere toplam 32 olarak hesaplandı. Hoehn-Yahr skalası evre 1 ve Schwab-England GYAÖ %90 olarak belirlendi. Ayrıca hastanın BDÖ skoru 14 (hafif depresyon) idi.

Olgu No.10: Parkin geni ekzon 2 homozigot delesyon mutasyonu saptanan 50 yaşında erkek hasta



Şekil 13. İndekse (IV-2) ait MLPA testinde saptanan PRKN ekzon 2 homozigot delesyon mutasyonunun görüntüsü.

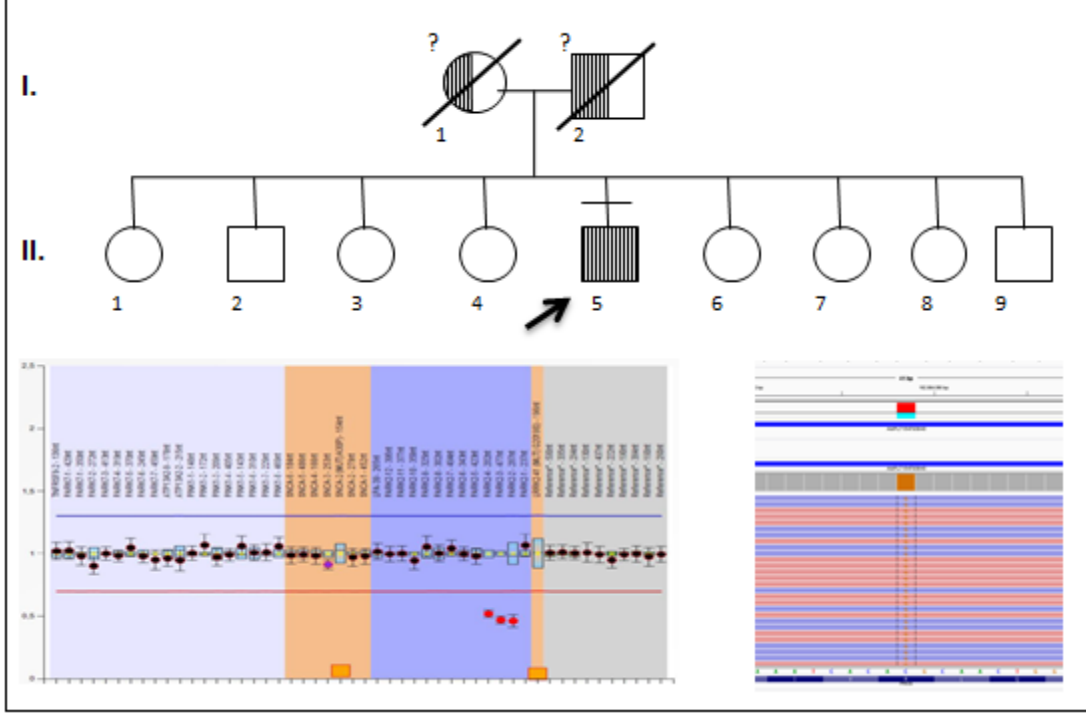
Akraba evliliği öyküsü bulunan hastanın ailesinde benzer kliniği olan birey yoktu (Şekil 13). Hastanın özgeçmişinde başka hastalığı olmadığı öğrenildi.

Hastanın ilk yakınması sol elinde titreme idi ve 31 yaşında başladığı öğrenildi. Tanıya kadar geçen sürenin 5 yıl ve kliniğimizden takip süresinin de 2,9 yıl olduğu saptandı. Hastanın ilk muayenesinde asimetric parkinsonizm bulgularının olduğu ancak istirahat tremorunun kliniğe eşlik etmediği belirlendi. Yapılan son kontrol muayenesi de ilk muayenesine benzer şekildeydi. Hastanın sol elinde hafif distonik kasılma olduğu izlendi. Postüral denge bozukluğu, diskinezi ve motor dalgalanma bulguları yoktu. Sabah daha katı uyandığı ve uyku iyiliğinin olmadığı öğrenildi. Hastada konstipasyon, idrara sık çıkma ve bazen idrar inkontinansı, REM-UDB ve hiposmi vardı. Unutkanlık yakınması ve psikotik bulgular kliniğe eşlik etmiyordu. Hastanın nörolojik muayenesinde parkinsonizme ek bulgu yoktu, derin tendon refleksleri normoaktif.

Hastanın tedaviye yanıtının iyi olduğu görüldü ve levodopa eşdeğer tedavi dozu 260 mg/gün olarak hesaplandı.

Hastanın SMMT puanı 29/30 idi (oryantasyon 9, kayıt 3, dikkat 5, hatırlama 3 ve dil bölümü 9). Açık dönemde yapılan HBC-BPHDÖ skoru bölüm I 8, bölüm II 9, bölüm III 29, bölüm IV 0 olmak üzere toplam 46 olarak hesaplandı. Hoehn-Yahr skalası evre 2 ve Schwab-England GYAÖ %90 olarak belirlendi. Ayrıca hastanın BDÖ skorunun 8 (minimal depresyon) olduğu izlendi.

Olgu No.11: Parkin geni ekzon 2’de hemizigot c.125G>C (p.R42P) mutasyonu ve MLPA testinde ekzon 2-4 heterozigot delesyon mutasyonu (birleşik heterozigot) saptanan 50 yaşında erkek hasta



Şekil 14. İndekse (III-4) ait YND panel-gen testinde saptanan PRKN ekzon 2’de hemizigot c.125G>C (p.R42P) mutasyonu ve MLPA testinde ekzon 2-4 heterozigot delesyon mutasyonunun görüntüsü ve aile ağacı.

Hastanın akraba evliliği öyküsü ve ailede benzer klinikte birey yoktu ancak en büyük kız kardeşinde 35 yaşında başlamış olan istemsiz hareketlerin olduğu öğrenildi (Şekil 14).

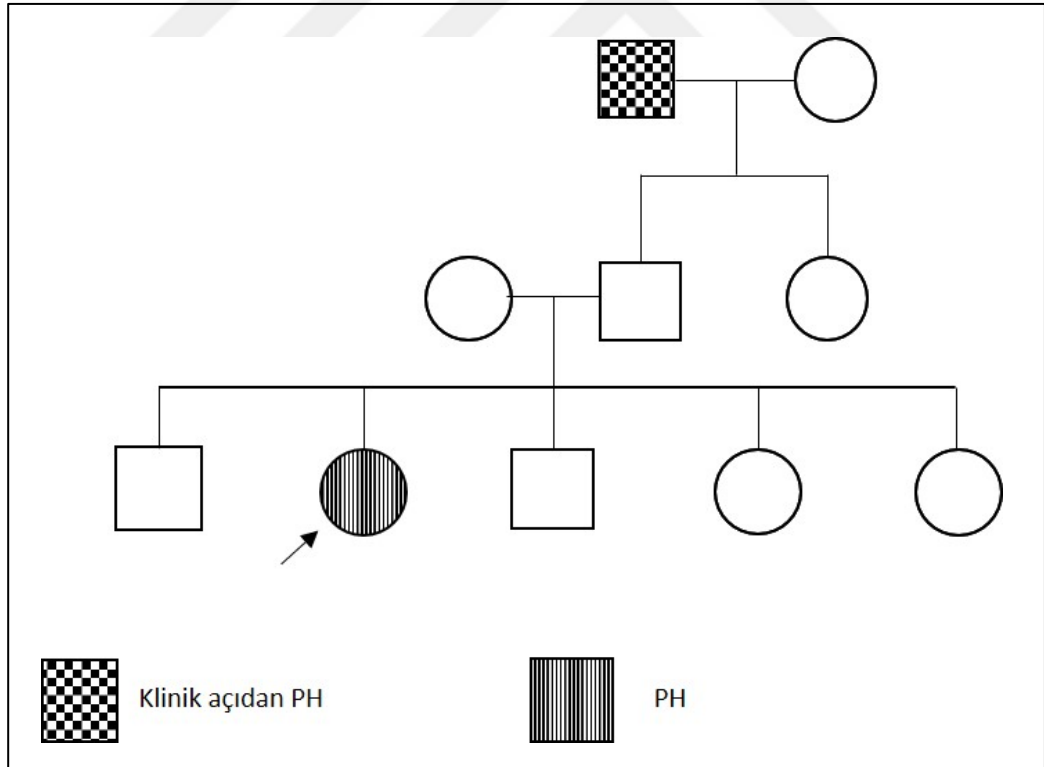
Hastanın 16 yaşındayken sağ elinde titreme yakınmasının başladığı öğrenildi. Tanıya kadar 8 yıl geçtiği ve hastanın kliniğimizde takip süresinin 3 yıl olduğu saptandı. Hastanın ilk muayenesinde asimetric bradikinezi ve rijiditenin olduğu, istirahat tremorunun kliniğe eşlik etmediği öğrenildi. Hastanın semptomlarının başlangıcından yaklaşık 16 yıl sonra motor dalgalanmaların ortaya çıktığı izlendi. Ayrıca 600 mg/gün eşdeğer levodopa dozuyla kliniğin 20. yılında hastada diskinezilerin geliştiği görüldü. Hastanın takibi sonrasında yapılan kontrol muayenesinde sağda ve alt ekstremitelerde daha belirgin bradikinezi ve rijidite vardı, hasta bradimimikti ve istirahat tremoru yoktu. Postüral dengesi hafif bozuktu. Hastada konstipasyon, üriner inkontinansı, hiposmi ve

unutkanlık yakınmalarının olduğu belirlendi. Ayrıca hastada uyku iyiliği vardı. Hastalığının ilk yıllarında intihar girişimi olan hastanın sonrasında da depresif bulgular gösterdiği dikkati çekti. Muayenesinde hipofoni, dizartrik konuşma ve normoaktif derin tendon reflekslerinin varlığı izlendi.

Hastanın levodopa eşdeğer dozu 1439 mg/gün olarak hesaplandı.

Hastanın SMMT puanı 26/30 idi (oryantasyon 10, kayıt 3, dikkat 1, hatırlama 3 ve dil bölümü 9). Açık dönemde yapılan HBC-BPHDÖ skoru bölüm I 21, bölüm II 27, bölüm III 62, bölüm IV 13 olmak üzere toplam 123 olarak hesaplandı. Hoehn-Yahr skalası evre 3 ve Schwab-England GYAÖ %70 olarak belirlendi. Ayrıca hastanın BDÖ skorunun 20 (orta depresyon) olduğu izlendi.

Olgu No.12: Parkin geni ekzon 2’de hemizigot c.125G>C (p.R42P) mutasyonu ve MLPA testinde ekzon 5 heterozigot delesyonu (birleşik heterozigot) saptanan 36 yaşında kadın hasta.



Şekil 15. Yeni nesil dizileme panel-gen testinde saptanan PRKN ekzon 2’de hemizigot c.125G>C (p.R42P) mutasyonu ve MLPA testinde ekzon 5 heterozigot delesyonu (birleşik heterozigot) saptanan olgunun aile ağacı.

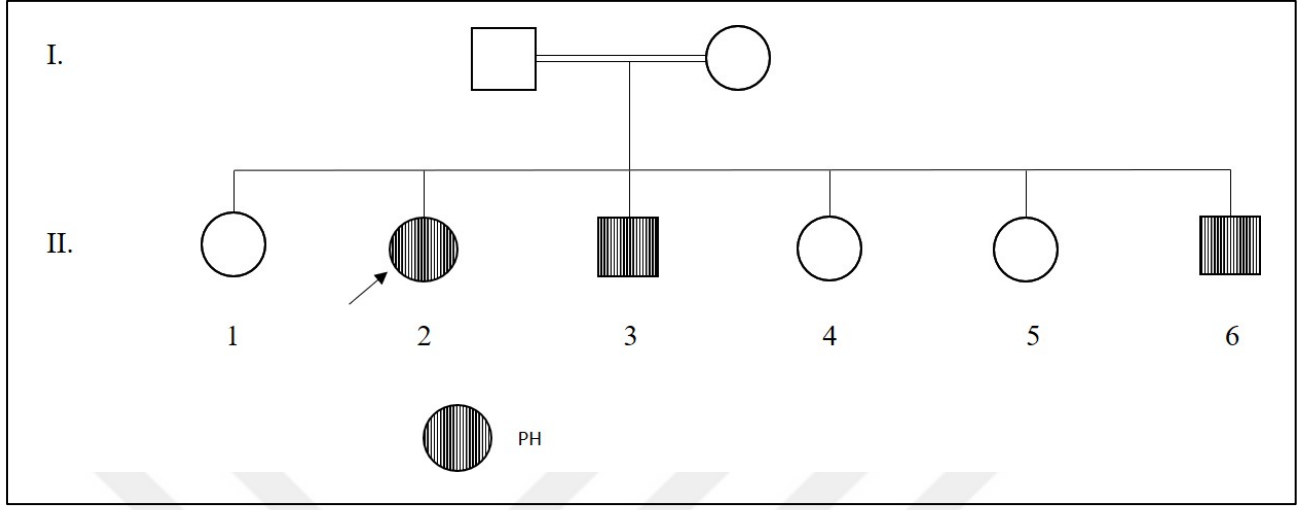
Akraba evliliği öyküsü bulunmayan ancak anne ve babanın aynı köyden olduğu bilinen hastanın dedesinin ileri yaşta PH tanısı aldığı öğrenildi (Şekil 15). Özgeçmişinde akciğer tüberkülozu vardı.

Otuz yaşında sol bacağına titreme yakınması başlayan hastanın tanı almasına kadar geçen süre ve takip süresinin üçer yıl olduğu saptandı. Hastanın yapılan ilk nörolojik muayenesinde asimetrik bradikinezi ve rijiditenin olduğu belirlendi. İstirahat tremoru yoktu. Son kontrol muayenesinde solda hafif parkinsonizm bulgularının devam ettiği ve istirahat tremorunun kliniğe eşlik etmediği öğrenildi. Hastada postüral denge korunmuştu ve motor dalgalanma yoktu. Hastanın ağız kenarında diskinezi olduğu dikkati çekti. Nonmotor bulgulardan konstipasyon, stres inkontinansı ve koku almada azalma vardı. Hastada uyku iyiliği olduğu öğrenildi. Unutkanlık yakınması yoktu, SMMT puanı 25/30 idi (oryantasyon 9, kayıt 3, dikkat 5, hatırlama 0 ve dil bölümü 8). Psikotik bulgular ve REM-UDB yoktu. Hastanın nörolojik muayenesinde derin tendon reflekslerinin canlı olduğu görüldü.

Tedaviye yanıtı iyi olan hastanın levodopa eşdeğer tedavi dozunun 540 mg/gün olduğu belirlendi.

Açık dönemde yapılan HBC-BPHDÖ skoru bölüm I 5, bölüm II 4, bölüm III 27, bölüm IV 2 olmak üzere toplam 38 olarak hesaplandı. Hoehn-Yahr skalası evre 2 ve Schwab-England GYAÖ %90 olarak belirlendi. Ayrıca hastanın BDÖ skorunun 5 (minimal depresyon) olduğu izlendi.

Olgu No.13: Parkin geni ekzon 4'te homozigot c.491_491delT (p.V164Dfs*13) mutasyonu saptanan 38 yaşında kadın hasta



Şekil 16. Yeni nesil dizileme panel-gen testinde PARK2 geninde ekzon 4'te homozigot c.491_491delT (p.V164Dfs*13) mutasyonu saptanan olgunun aile ağacı.

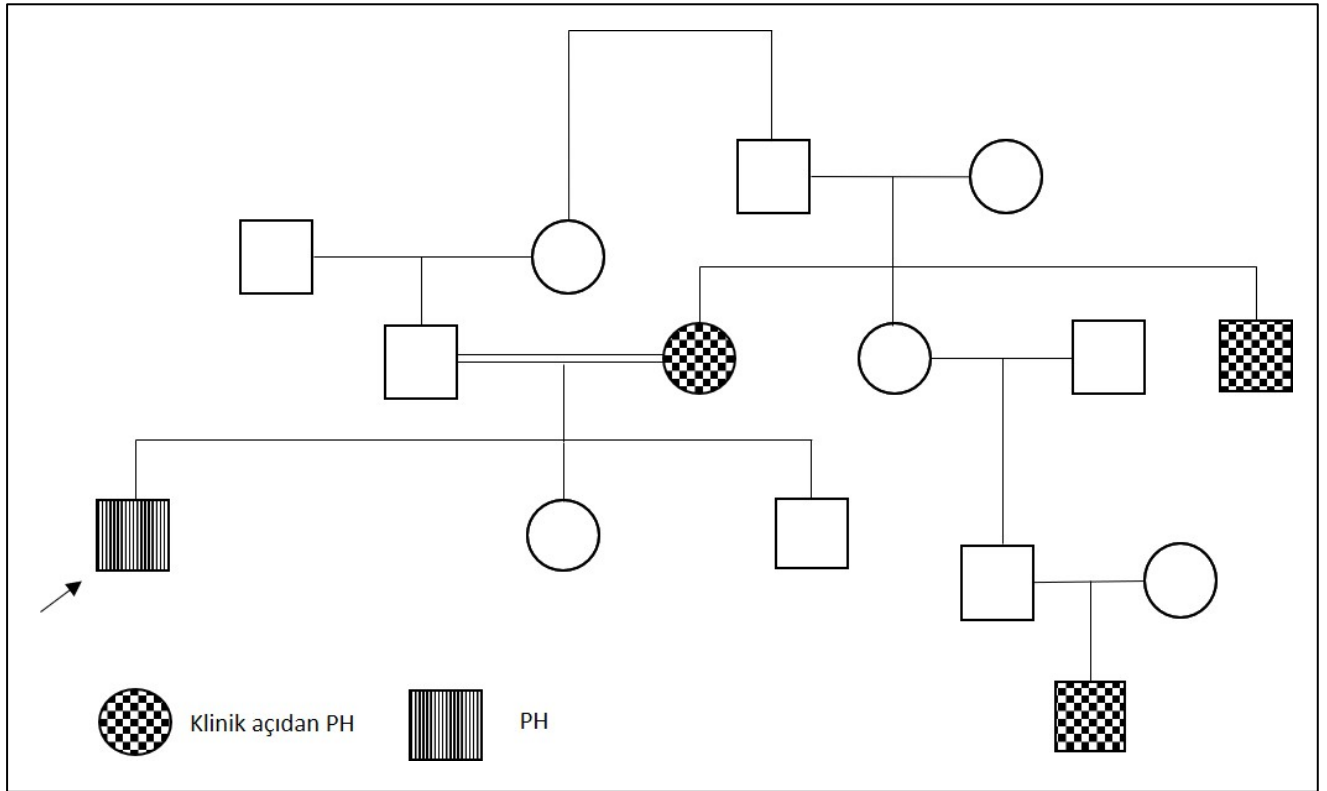
Akraba evliliği öyküsü bulunan hastanın 2 erkek kardeşinde (II-3 ve II-6 (olgu no.16)) de erken başlangıçlı PH olduğu öğrenildi (Şekil 16). Özgeçmişinde başka hastalığı yoktu.

Hastanın ilk bulgusu 23 yaşında başlayan ve giderek ilerleyen sol taraf yavaşlığıydı. Yakınmalarından birkaç ay sonra tanı alan hastanın kliniğimizde takip süresi 2,7 yıl olarak hesaplandı. Hastanın ilk muayenesinde solda belirgin bradikinezi ve solda hafif rijiditesi olduğu izlendi, istirahat tremoru yoktu. Semptomlarının başlangıcından yaklaşık 14 yıl sonra kliniğe motor dalgalanmanın eklendiği dikkati çekti. Hastanın son kontrol muayenesinde solda ve altta daha belirgin olan asimetrik bradikinezi ve rijidite saptandı, istirahat tremoru eşlik etmiyordu. Hastanın postüral dengesi korunmuştu, diskinezi ve distoni yoktu. Konstipasyon, idrar inkontinansı, hiposmi, psikotik bulgu yoktu. Hastada REM-UDB öyküsü vardı. Hastanın sabahları hareketlerinin daha ağır olduğu ve gün içerisinde açıldığı öğrenildi. Nörolojik muayenesinde ek olarak derin tendon reflekslerinin canlı olduğu izlendi.

Hastanın tedaviye yanıtı iyiydi ve levodopa eşdeğer tedavi dozunun 260 mg/gün olduğu hesaplandı.

Hastanın SMMT puanı 25/30 idi (oryantasyon 8, kayıt 3, dikkat 5, hatırlama 0 ve dil 9). Açık dönemde yapılan HBC-BPHDÖ skoru bölüm I 3, bölüm II 2, bölüm III 23, bölüm IV 0 olmak üzere toplam 28 olarak hesaplandı. Hoehn-Yahr skalası evre 2 ve Schwab-England GYAÖ %90 olarak belirlendi. Ayrıca hastanın BDÖ skorunun 9 (minimal depresyon) olduğu görüldü.

Olgu No.14: Parkin geni ekzon 5 homozigot delesyon mutasyonu saptanan 53 yaşında erkek hasta.



Şekil 17. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification testinde PRKN ekzon 5 homozigot delesyon mutasyonu saptanan olgunun aile ağacı.

Akraba evliliği öyküsü bulunan hastanın annesinde ve dayısında ileri yaşta, teyzesinin torununda ise erken yaşta başlayan parkinsonizm bulgularının olduğu öğrenildi (Şekil 17). Özgeçmişinde başka hastalığı yoktu.

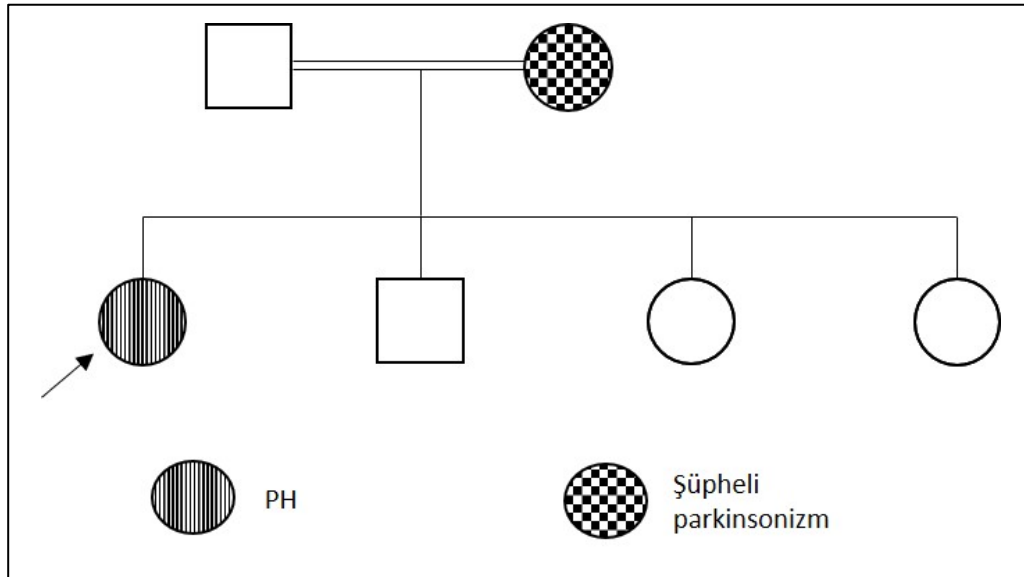
Hastanın sağ bacağına titreme yakınmasının 42 yaşında başladığı öğrenildi. Tanıya kadar geçen süre 2 yıl, hastanın kliniğimizde takip süresi 8,5 yıldır. Hastanın ilk muayenesinde sağda belirgin iki yanlı bradikinezi ve rijidite saptandığı, istirahat tremorunun olmadığı dikkati çekti. Semptomların başlangıcının yaklaşık olarak 8. yılında

motor dalgalanmaların başladığı ve 150 mg/gün eşdeğer levodopa dozuyla diskinezilerin geliştiği görüldü. Son kontrol muayenesinde hipofoni, bradimimi, asimetrik bradikinezi ve rijidite vardı, istirahat tremoru eşlik etmiyordu. Hastanın postüral dengesi korunmuştu, hafif ve yaygın gövde diskinezileri izlendi, distoni yoktu. Hastada sfinkter kusuru, hiposmi ve psikotik bulguların olmadığı öğrenildi. Ortostatizm, depresif bulgular ve REM-UDB varlığı dikkati çekti. Hastada uyku iyiliği olduğu öğrenildi.

Hastanın tedavi yanıtı iyiydi ve levodopa eşdeğer tedavi dozu 820 mg/gün olarak hesaplandı.

Hastanın SMMT puanı 30/30 idi (oryantasyon 10, kayıt 3, dikkat 5, hatırlama 3 ve dil 9). Açık dönemde yapılan HBC-BPHDÖ skoru bölüm I 10, bölüm II 2, bölüm III 24, bölüm IV 4 olmak üzere toplam 40 olarak hesaplandı. Hoehn-Yahr skalası evre 2 ve Schwab-England GYAÖ %90 olarak belirlendi. Ayrıca hastanın BDÖ skoru 15 (orta depresyon) olarak hesaplandı.

Olgu No.15: Parkin geni ekzon 5 homozigot delesyon mutasyonu saptanan 53 yaşında kadın hasta



Şekil 18. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification testinde PRKN ekzon 5 homozigot delesyon mutasyonu saptanan olgunun aile ağacı.

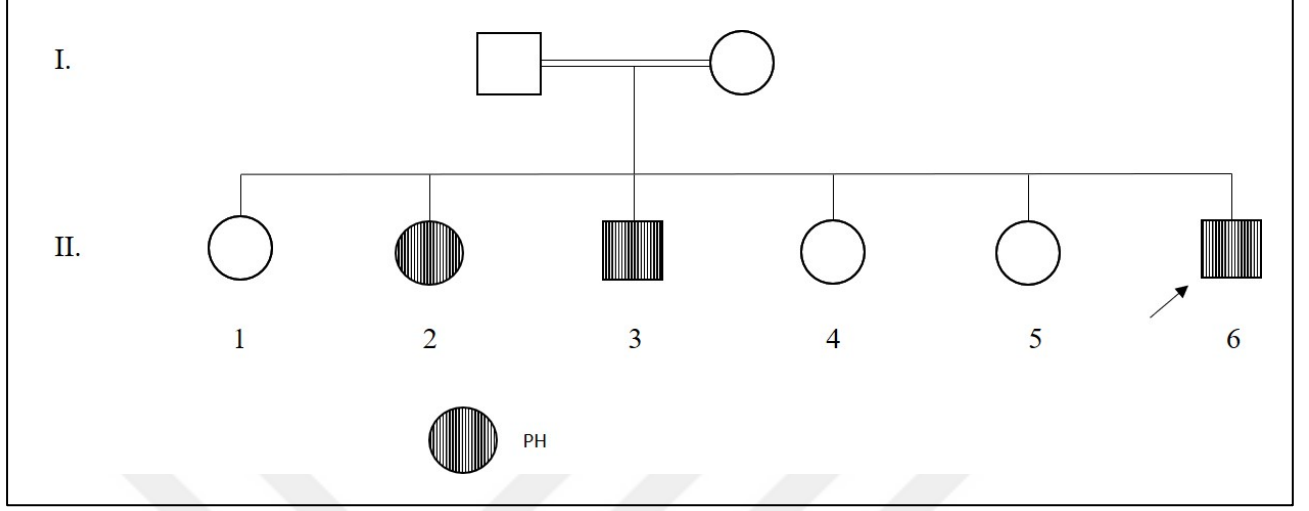
Akraba evliliği öyküsü bulunan hastanın, annesinde de hareketlerde yavaşlama, yürüme güçlüğü ve ellerde titremenin olduğu öğrenildi (Şekil 18). Hastanın özgeçmişinde bayılma öyküsü, Meniere hastalığı ve konversiyon bozukluğu tanıları olduğu öğrenildi.

Hastanın başlangıç semptomu sağ elde titreme ve hastalık başlangıç yaşı 40 idi. Tanı almaya kadar geçen süre 8 yıl, kliniğimizde takip süresi ise 4,8 yıldır. Hastanın ilk muayenesinde bradimimi, bilateral ılımlı bradikinezi ve rijidite ile sağda daha belirgin olmak üzere iki yanlı istirahat tremoru olduğu saptandı. Hastanın ilk muayenesinde hafif postüral denge bozukluğu olduğu görüldü. Hastada motor dalgalanmalar, distoni ve diskinezi yoktu. Son kontrol muayenesinde asimetric hafif bradikinezi ve rijiditenin olduğu, istirahat tremorunun eşlik etmediği görüldü. Hastanın postüral dengesi bozuktu ancak yardımsız yürüyebiliyordu. Nonmotor bulgularından konstipasyon, REM-UDB ve hiposmi eşlik ediyorken psikotik bulguların ve üriner inkontinansın olmadığı görüldü. Nörolojik muayenesinde parkinsonizm dışında ek bulgu yoktu, derin tendon refleksleri normoaktifti.

Tedavi yanıtı iyiydi ve hastanın levodopa eşdeğer dozu 745 mg/gün olarak hesaplandı.

Hastanın son kontrolünde yapılan standart minimal test skoru 29/30 idi (oryantasyon 10, kayıt 3, dikkat 4, hatırlama 3 ve dil 9). Hastaya son poliklinik kontrolünden sonra ulaşılamadığından BDÖ ve HBC-BPHDÖ uygulanamadı.

Olgu No.16: Parkin geni ekzon 4'te homozigot c.491_491delT (p.V164Dfs*13) mutasyonu saptanan, 28 yaşında erkek hasta



Şekil 19. Yeni nesil dizileme panel-gen testinde PARK2 geninde ekzon 4'te homozigot c.491_491delT (p.V164Dfs*13) mutasyonu saptanan olgunun aile ağacı.

Akraba evliliği öyküsü bulunan hastanın bir kız (II-2, olgu no.13) ve bir erkek kardeşinde (II-3) de erken başlangıçlı Parkinson hastalığı bulgularının olduğu öğrenildi (Şekil 19). Özgeçmişinde başka hastalığı yoktu.

Hastanın ilk bulgusunun sağ bacağına kasılma olduğu ve 25 yaşında ortaya çıktığı öğrenildi. Hastanın tanısına kadar geçen süre 1 yıldır ve kliniğimizde takip süresi 2,5 yıl olarak hesaplandı. İlk muayenede asimmetrik bradikinezi ve rijidite bulgularının olduğu ancak istirahat tremorunun eşlik etmediği dikkati çekti. Sağ bacağına istirahat ve hareket halinde belirgin olan distonik kasılma vardı. Hastanın son kontrol muayenesinde sağda ve altta daha belirgin olmak üzere asimmetrik parkinsonizm bulgularının olduğu, istirahat tremorunun eşlik etmediği ve sağ bacağına distoni varlığı dikkati çekiyordu. Hastanın postüral dengesi korunmuştu, motor dalgalanma ve diskinezi yoktu. Hastada konstipasyon, üriner inkontinans, hiposmi, unutkanlık, psikotik bulgu olmadığı belirlendi. Ek olarak REM-UDB vardı ve uyku iyiliği olmadığı öğrenildi. Nörolojik muayenede parkinsonizme ek başka bulgu yoktu.

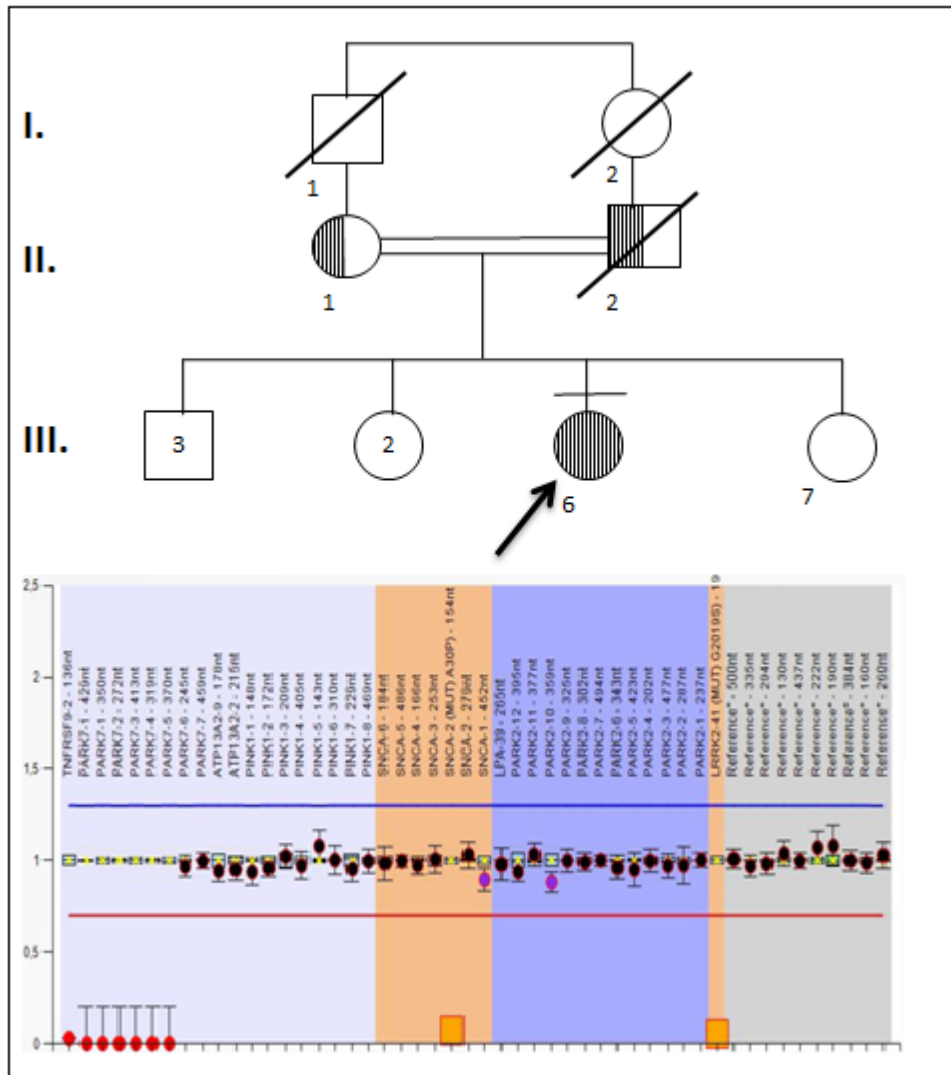
Hastanın tedaviye yanıtı iyiydi ve levodopa eşdeğer tedavi dozu 260 mg/gün olarak hesaplandı.

Hastanın SMMT puanı 29/30 idi (oryantasyon 10, kayıt 3, dikkat 5, hatırlama 2 ve dil 9). Açık dönemde yapılan HBC-BPHDÖ skoru bölüm I 4, bölüm II 2, bölüm III 6, bölüm IV 0 olmak üzere toplam 12 olarak hesaplandı. Hoehn-Yahr skalası evre 1 ve Schwab-England GYAÖ %90 olarak belirlendi. Ayrıca hastanın BDÖ skorunun 17 (orta depresyon) olduğu izlendi.

5.3.3. Onkojen DJ1 Gen (PARK7) mutasyonu saptanan hastaların ayrıntılı değerlendirmesi

Çalışmamızda DJ1 gen mutasyonu bir hastada saptandı. Bu bölümde DJ1 geninde mutasyon bulunan hastanın aile ağacı ve klinik özelliklerinden bahsedilecektir.

Olgu No.17: Onkojen DJ1 geninde (DJ1, PARK7) ekzon 1-5 homozigot delesyon mutasyonu saptanan, 28 yaşında kadın hasta



Şekil 20. İndekse (III-6) ait MLPA testinde saptanan DJ1 ekzon 1-5 homozigot delesyon mutasyonunun görüntüsü ve aile ağacı.

Akraba evliliği öyküsü bulunan ancak ailede etkilenmiş birey bulunmayan hastanın özgeçmişinde başka hastalık olmadığı öğrenildi (Şekil 20).

Hastada yakınmaların 19 yaşında ve sol ayakta titremeyle başladığı öğrenildi. Semptomların başlamasından tanı almaya kadar geçen sürenin 4 yıl olduğu ve takip süresinin 4,2 yıl olduğu belirlendi. Hastanın yapılan ilk muayenesinde asimetrik parkinsonizm bulguları ve istirahat tremoru vardı. Semptom başlangıcının 6. yılında motor dalgalanmaların ve 665 mg/gün eşdeğer levodopa tedavisine bağlı olarak tepe doz diskinezilerinin ortaya çıktığı öğrenildi. Yaklaşık olarak semptomlarının başlangıcından 7 yıl sonra hastanın motor dalgalanmalarının olması üzerine hastaya STN-DBS tedavisi uygulandığı öğrenildi. Derin beyin stimülasyonu tedavisi sonrasında hastanın tremor ve diskinezilerinin bir miktar azaldığı izlendi. Hastanın son kontrol muayenesinde parkinsonizm bulgularının ve istirahat tremorunun asimetrik devam ettiği görüldü. Hasta yardımsız yürüyebiliyordu, postüral dengesi bozuktu. Postüral tremoru vardı. Ekstremitte diskinezileri ve distonik kasılmalar dikkati çekti. Hastada REM-UDB ve yetiştirememe tarzında üriner inkontinans vardı. Konstipasyon, hiposmi ve psikotik bulgu olmadığı öğrenildi. Ayrıca hastanın doğuştan hafif mental retardasyonu vardı.

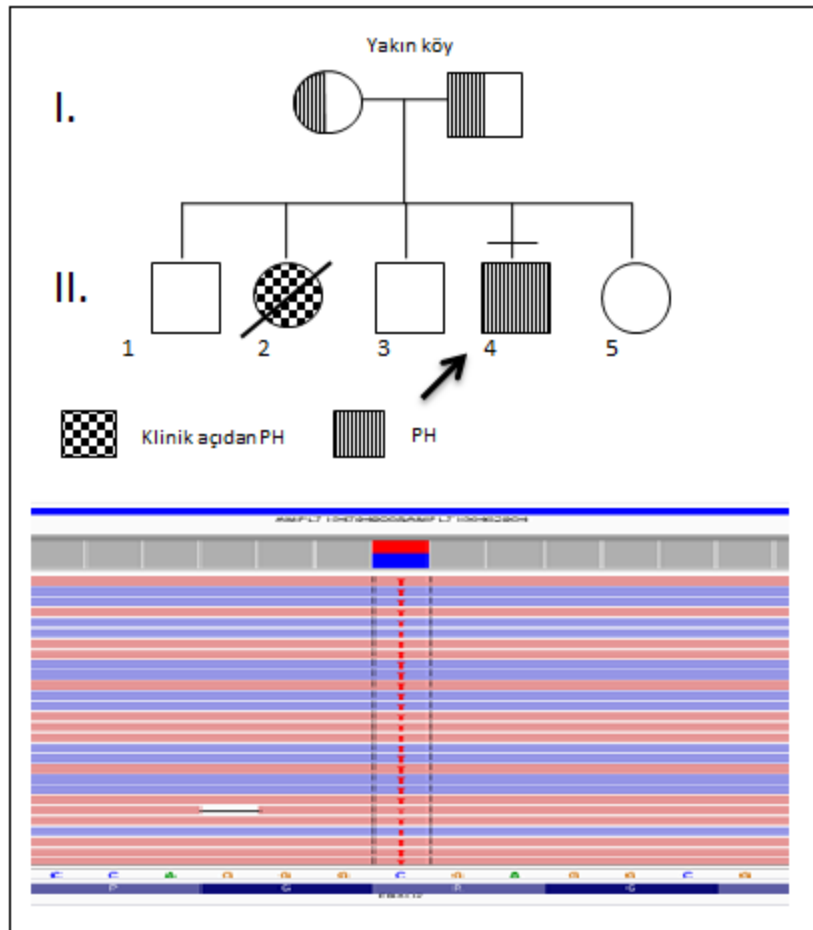
Hastanın levodopa eşdeğer tedavi dozu 913 mg/gün olarak hesaplandı.

Hastanın SMMT puanı 19/30 idi (oryantasyon 4, kayıt 3, dikkat 2, hatırlama 2 ve dil 8). Açık dönemde yapılan HBC-BPHDÖ skoru bölüm I 15, bölüm II 30, bölüm III 77, bölüm IV 11 olmak üzere toplam 133 olarak hesaplandı. Hoehn-Yahr skalası evre 3 ve Schwab-England GYAÖ %60 olarak belirlendi. Ayrıca hastanın BDÖ skorunun 19 (orta depresyon) olduğu izlendi.

5.3.4. F-Box Protein 7 geni (PARK15) mutasyonu saptanan hastaların ayrıntılı değerlendirmesi

Hastaların 2 tanesinde FBXO7 gen mutasyonu pozitif. Bu bölümde FBXO7 geninde mutasyon bulunan hastaların aile ağaçları ve klinik özelliklerinden bahsedilecektir.

Olgu No.18: F-Box protein 7 geninde ekzon 9’da homozigot c.1492C>T (p.R498*) mutasyonu saptanan, 24 yaşında erkek hasta



Şekil 21. İndekse (II-4) ait YND panel-gen testinde saptanan FBXO7 ekzon 9’da homozigot c.1492C>T (p.R498*) mutasyonunun görüntüsü ve aile ağacı.

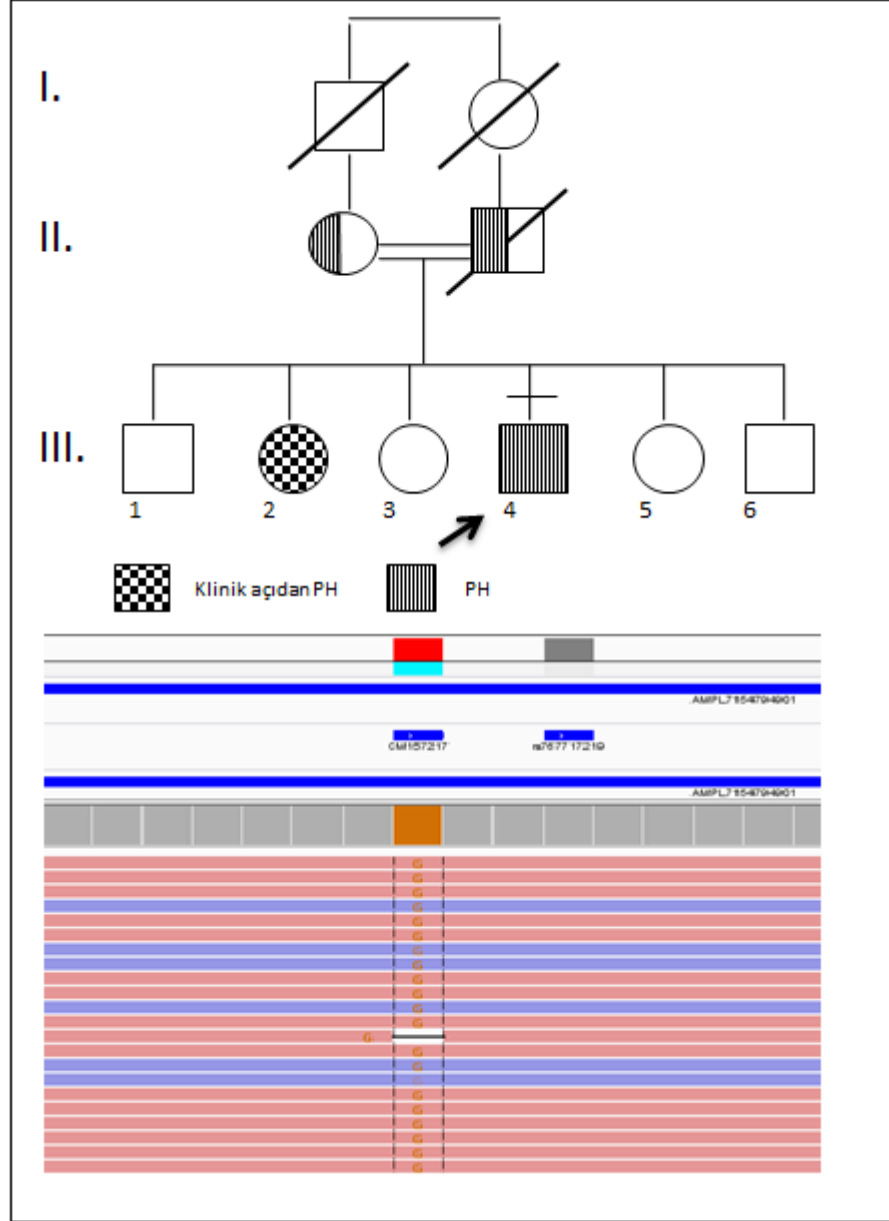
Hastada akrabalık öyküsünün bulunmadığı ancak anne ve babasının yakın köylerden oldukları dikkati çekti (Şekil 21). Ayrıca bir ablasında benzer kliniğin olduğu, 13 yaşında semptomlarının başladığı ve 28 yaşında vefat ettiği öğrenildi. Hastanın özgeçmişinde başka hastalık yoktu.

Hastada kliniğin çocukluk döneminde başladığı, ilk bulgusunun konuşmaya geç başlama, kekeleme ve konuşma bozukluğu olduğu, yaklaşık olarak ilkokul zamanında da hareketlerinde yavaşlamanın eklendiği yakınlarından öğrenildi. Hastanın okul başarısının hep kötü olduğu öğrenildi. Tanıya kadar geçen süre 13 yıldır ve kliniğimizde takip süresi 17 ay olarak hesaplandı. Hastanın takibimizdeki ilk muayenesinde parkinsonizm bulgularının asimetrik olduğu ve istirahat tremorunun kliniğe eşlik ettiği dikkati çekti. Hastanın levodopa tedavisine yanıtı vardı ancak tedavinin 2. yılında ve 125 mg/gün eşdeğer levodopa tedavi dozunda diskinetik olduğu belirlendi. Yapılan son kontrol muayenesinde de kliniğin benzer olduğu ancak istirahat tremorunun olmadığı görüldü. Hasta yardımsız yürüyordu ve postüral denge bozukluğu izlenmedi. Hastada dizartri, disfaji ve buna bağlı olarak hipersalivasyon olduğu dikkati çekti. Klinikte nonmotor bulgulardan konstipasyon, idrar inkontinansı, REM-UDB ve hiposmi yoktu. Hastada uyku iyiliğinin olmadığı öğrenildi. Saldırganlık ve özellikle dopaminerjik tedaviyle tetiklenen psikotik bulgularının olduğu dikkati çekti. Hastada ek olarak mental retardasyon (IQ:78), spontan konuşmada azalma ve konjuge bakışta horizontal planda hafif kısıtlılık olduğu izlendi. Hastanın derin tendon refleksi normoaktif ve taban derisi refleksi iki yanlı fleksör yanıtlıydı. Hastanın tedaviyi kendi isteğiyle bıraktığı öğrenildi ve herhangi bir ilaç kullanmıyordu.

Hasta doğumsal metabolik hastalıklar, Wilson hastalığı ve Nöroakantositoz açısından tetkik edildi. Kranyal BT ve MRG ile batin ultrasonografi normaldi. Nörofizyolojik testlerden EMG incelemesi normaldi. Laboratuvar parametreleri normaldi, periferik yaymada akantosit oranı normal sınırlardaydı. Hastada kliniği açıklayacak başka bir neden bulunamadı.

Hastanın SMMT puanı 19/30 idi (oryantasyon 7, kayıt 3, dikkat 0, hatırlama 2 ve dil 7). Açık dönemde yapılan HBC-BPHDÖ skoru bölüm I 14, bölüm II 19 bölüm III 20, bölüm IV 0 olmak üzere toplam 53 olarak hesaplandı. Hoehn-Yahr skalası evre 2 ve Schwab-England GYAÖ %80 olarak belirlendi. Ayrıca hastanın BDÖ skorunun 18 (orta depresyon) olduğu izlendi.

Olgu No.19: F-Box protein 7 geninde ekzon 1’de homozigot c.101T>G (p.L34R) mutasyon saptanan, 58 yaşında erkek hasta



Şekil 22. İndekse (III-4) ait YND panel-gen testinde saptanan FBXO7 ekzon 1’de homozigot c.101T>G (p.L34R) mutasyonunun görüntüsü ve aile ağacı.

Akraba evliliği öyküsü bulunan hastanın bir ablasında benzer klinik bulguların 50 yaşında başladığı öğrenildi (Şekil 22). Özgeçmişinde başka hastalık yoktu.

Hastanın semptomlarının 43 yaşında başladığı ve ilk yakınmasının konuşma bozukluğu olduğu öğrenildi. Yaklaşık 1 yıl içerisinde tanı alan hastanın ilk muayenesinde asimetrik bradikinezi, bilateral rijidite ve sol elinde istirahat tremoru olduğu dikkati çekti.

Takip süresi 12 yıldır. Hastanın tedavi yanıtı iyiydi ancak semptomların başlangıcından 2 yıl sonra 150 mg/gün eşdeğer levodopa dozu ile diskinezilerin ortaya çıktığı görüldü. Son kontrol muayenesinde hasta bradimimikti, bradikinezinin asimmetrik olduğu ve rijiditenin simetrik görüldüğü saptandı, istirahat tremoru yoktu. Hasta yardımsız yürüyordu ve postüral denge bozukluğu yoktu. Hastanın klinik seyrinde motor dalgalanmalar vardı. Hastada konstipasyon ve psikotik bulgu yoktu. Hiposmi, aniden idrara sıkışma hissi ve REM-UDB olduğu görüldü. Nörolojik muayenesinde belirgin dizatri ve hipofoni dikkati çekiyordu.

Hastanın levodopa eşdeğer tedavi dozu 913 mg/gün idi.

Hastanın SMMT puanı 26/30 idi (oryantasyon 10, kayıt 3, dikkat 2, hatırlama 2 ve dil 9). Açık dönemde yapılan HBC - BPHDÖ skoru bölüm I 7, bölüm II 14, bölüm III 39, bölüm IV 2 olmak üzere toplam 62 olarak hesaplandı. Hoehn-Yahr skalası evre 2 ve Schwab-England GYAÖ %80 olarak belirlendi. Ayrıca hastanın BDÖ skorunun 7 (minimal depresyon) olduğu izlendi.

5.3.5. Glukoserebrosidaz geninde mutasyon saptanan hastaların ayrıntılı değerlendirilmesi

Bu bölümde PH için yüksek risk oluşturan GBA geninde mutasyon bulunan hastaların aile ağaçları ve klinik özelliklerinden bahsedilecektir. Tablo 14, Tablo 15 ve Tablo 16'da hastaların demografik özellikleri, motor bulguları ve son kontroldeki tedavi dozları gösterilmiştir. Tablo 17'de hastaların nonmotor bulguları değerlendirilmektedir.

Tablo 14. Glukoserebrosidaz gen mutasyonu saptanan hastaların demografik özelliklerinin değerlendirilmesi.

Olgu no	Yaş	Hastalık başlangıç yaşı	Takip süresi (ay)	Tanıya kadar geçen süre (yıl)	Anne Baba akrabalığı	Ailede benzer öykü	Eğitim durumu (mezuniyet durumu)
20	58	47	50	4	+	+	üniversite
21	54	51	33	1	-	+	ortaokul
22	51	46	55	1	-	-	üniversite
23	43	31	68	2	+	+	ilkokul
24	39	36	25	1	+	-	üniversite
Ortalama	49	42,2	46,4	1,8			

Tablo 15. Glukoserebrosidaz gen mutasyonu olan hastaların ilk muayenesindeki motor bulgularının değerlendirilmesi.

Olgu no	Motor Bulgular				
	Bradikinezi	Rijidite	İstirahat Tremoru	Postüral İnstabilite	Asimetri
20	+	+	-	+	+
21	+	+	-	-	+
22	+	+	+	-	+
23	+	+	+	+	+
24	+	+	-	-	+

Tablo 16. Glukoserebrosidaz gen mutasyonu olan hastaların son kontrol muayenesindeki motor bulgularının değerlendirilmesi ve levodopa eşdeğer tedavi dozları.

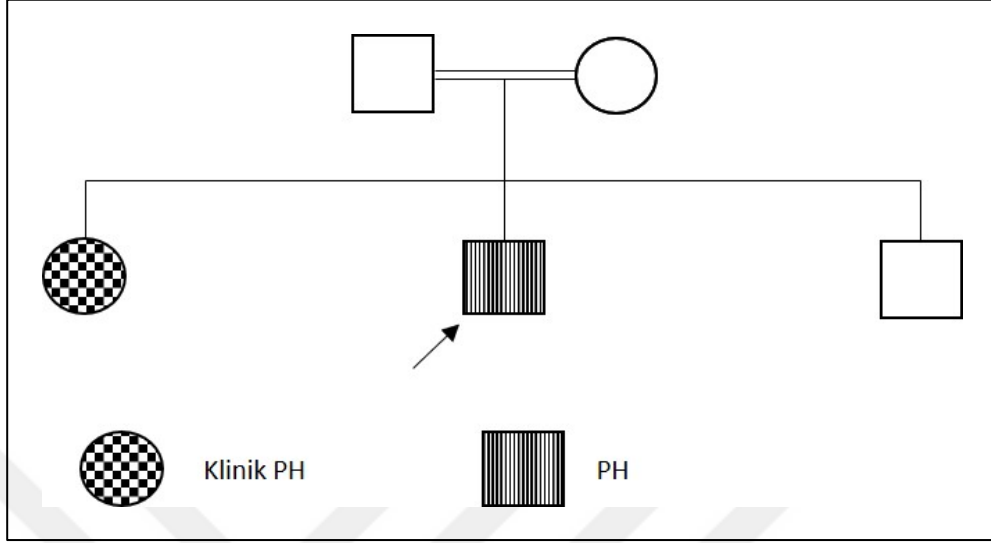
Olgu no	Motor Bulgular					L-Dopa eşdeğer dozu (mg/g) (ortalama: 840 mg/g)
	Bradikinezi	Rijidite	İstirahat Tremoru	Postüral İnstabilite	Asimetri	
20	+	+	-	+	+	1048
21	+	+	-	-	+	1082
22	+	+	-	-	+	1020
23	+	+	-	+	-	800
24	+	+	-	-	+	250

Tablo 17. Glukoserebrosidaz gen mutasyonu olan hastalarda nonmotor bulguların değerlendirilmesi.

Olgu no	Nonmotor Bulgular						
	Konstipasyon	Üriner İnkontinans	Ortostatik hipotansiyon	REM-UDB	Hiposmi	Depresyon	SMMT puanı
20	+	+	-	+	-	+	24/30
21	+	-	+	+	+	+	28/30
22	+	+	-	-	+	-	30/30
23	+	+	-	+	-	+	20/30
24	-	-	-	-	-	-	?

?: yapılamadı, REM-UDB: REM Uykusu Davranış Bozukluğu, SMMT: Standardize Minimental Test.

Olgu No.20: Glukoserebrosidaz geninde ekzon 10'da heterozigot c.1301G>C; p.R434P mutasyonu saptanan 58 yaşında erkek hasta.



Şekil 23. Glukoserebrosidaz geninde ekzon 10'da heterozigot c.1301G>C; p.R434P mutasyonu saptanan olgunun aile ağacı.

Akraba evliliği öyküsü bulunan hastanın ablasında 52 yaşında başlayan Parkinson hastalığı tanısı olduğu öğrenildi (Şekil 23). Özgeçmişinde panik bozukluk tanısı vardı.

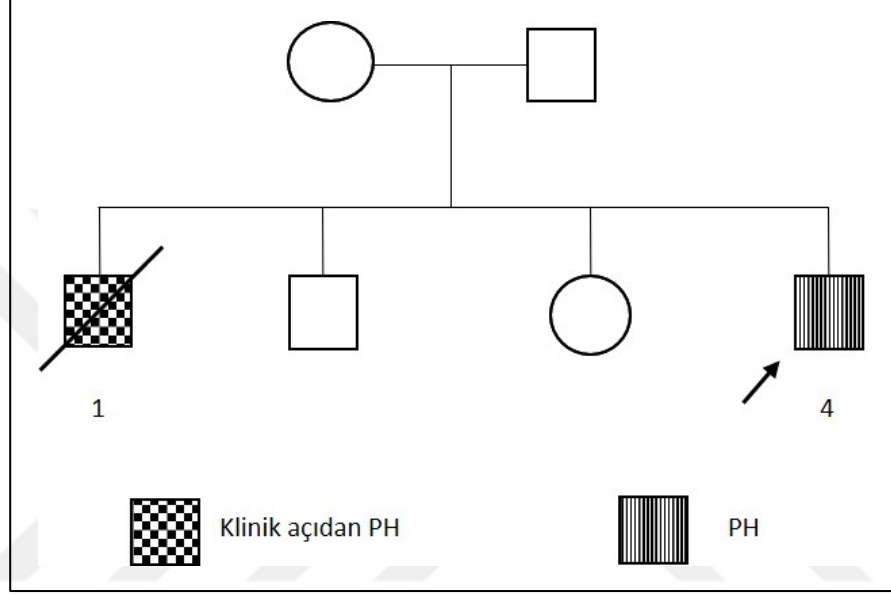
Hastanın yakınmalarının 47 yaşında, sol tarafında yavaşlama ile başladığı öğrenildi. Hastada tanı almaya kadar geçen süre 4 yıl, kliniğimizde takip süresi 4,2 yıldır. Yapılan ilk nörolojik muayenesinde asimetric bradikinezi ve rijiditenin olduğu ancak istirahat tremorunun eşlik etmediği izlendi. Postüral dengesi bozuktur. Hastada semptomların başlangıcından 6 yıl sonra motor dalgalanmalar ve 850 mg/gün levodopa eşdeğer dozuyla diskinezilerinin ortaya çıktığı dikkati çekti. Hastanın son muayenesinde bradimimi, sağda daha belirgin olmak üzere bradikinezi ve rijidite vardı. İstirahat tremoru izlenmedi. Postüral dengesi bozuktur ancak yardımsız yürüyebiliyordu ve ılımlı trunkal diskinezileri vardı. Hastada konstipasyon, üriner inkontinans, REM-UDB, unutkanlık ve distimik bozukluk olduğu, koku duyusunun ise korunduğu izlendi. Hastanın nörolojik muayenesinde ek olarak ileri hipofonik konuşması dikkati çekti.

Levodopa eşdeğer tedavi dozu 1048 mg/gün olarak hesaplandı.

Hastanın SMMT puanı 24/30 idi (oryantasyon 8, kayıt 3, dikkat 4, hatırlama 2 ve dil 7). Açık dönemde yapılan HBC-BPHDÖ skoru bölüm I 23, bölüm II 39, bölüm III 65,

bölüm IV 11 olmak üzere toplam 138 olarak hesaplandı. Hoehn-Yahr skalası evre 4 ve Schwab-England GYAÖ %50 olarak belirlendi. Ayrıca hastanın BDÖ skorunun 10 (hafif depresyon) olduğu izlendi.

Olgu No.21: Glukoserebrosidaz geninde ekzon 8’de heterozigot c.882T>G (rs367968666; p.H294Q) ve ekzon 10’da heterozigot c.1342G>C (rs1064651; p. D448H) mutasyonları saptanan, 54 yaşında erkek hasta.



Şekil 24. Glukoserebrosidaz geninde heterozigot ekzon 8; c.882T>G (rs367968666; p.H294Q) ve heterozigot ekzon 10; c.1342G>C (rs1064651; p. D448H) mutasyonları saptanan olgunun aile ağacı.

Akraba evliliği öyküsü bulunmayan hastanın bir erkek kardeşinde 51 yaşında başlayan Parkinson hastalığı bulguları olduğu öğrenildi (Şekil 24). Özgeçmişinde başka hastalık yoktu.

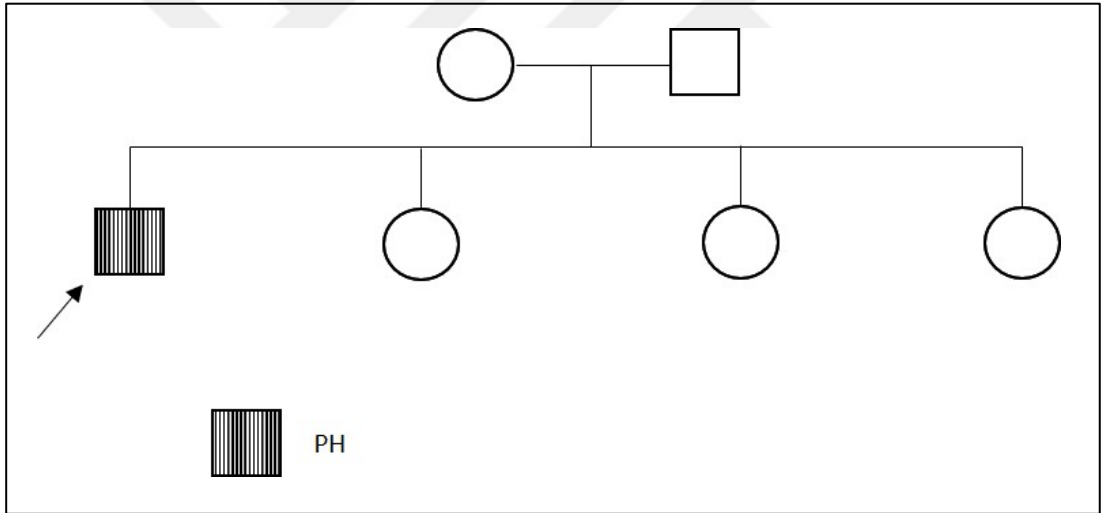
Hastada kliniğin sağ tarafında kasılma ve hareketlerde yavaşlama ile 51 yaşında başladığı öğrenildi. Hastada tanıya kadar geçen süre bir yıl, kliniğimizde takip süresi 2,8 yıl olarak hesaplandı. Hastanın ilk muayenesinde asimetric bradikinezi ve rijiditenin olduğu ve istirahat tremorunun tabloya eşlik etmediği görüldü. Hastanın son kontrolündeki muayenesinde bradimimi vardı, asimetric bulguların devam ettiği ve istirahat tremorunun da ilk muayenesinde benzer şekilde kliniğe eşlik etmediği görüldü. Postüral dengesi bozuk değildi. Semptomların 3. yılında motor dalgalanmaların geliştiği izlendi. Diskinezi ve distoni yoktu. Nonmotor bulgulardan konstipasyon, REM-UDB,

hiposmi, unutkanlık, OH ve depresif bulgular eşlik ediyordu. Halüsinasyon görme ve üriner inkontinans yoktu. Hastanın sabah dinlenmiş olarak uyandığı ve hareketlerinin daha rahat olduğu öğrenildi. Nörolojik muayenesinde ek bulgu yoktu.

Tedaviden fayda gören hastanın levodopa eşdeğer tedavi dozu 1082 mg/gün olarak hesaplandı.

Hastanın SMMT puanı 28/30 idi (oryantasyon 10, kayıt 3, dikkat 4, hatırlama 3 ve dil 8). Açık dönemde yapılan HBC-BPHDÖ skoru bölüm I 5, bölüm II 10, bölüm III 30, bölüm IV 0 olmak üzere toplam 45 olarak hesaplandı. Hoehn-Yahr skalası evre 2 ve Schwab-England GYAÖ %90 olarak belirlendi. Ayrıca hastanın BDÖ skorunun 6 (minimal depresyon) olduğu izlendi.

Olgu No.22: Glukoserebrosidaz geninde ekzon 10'da heterozigot c.1301G>C; p.R434P mutasyonu saptanan 51 yaşında erkek hasta.



Şekil 25. Glukoserebrosidaz geninde ekzon 10'da heterozigot c.1301G>C; p.R434P mutasyonu saptanan olgunun aile ağacı.

Akraba evliliği öyküsü ve ailede benzer kliniğe sahip birey yoktu (Şekil 25). Hastanın özgeçmişinde diyabetes mellitus tanısı olduğu öğrenildi.

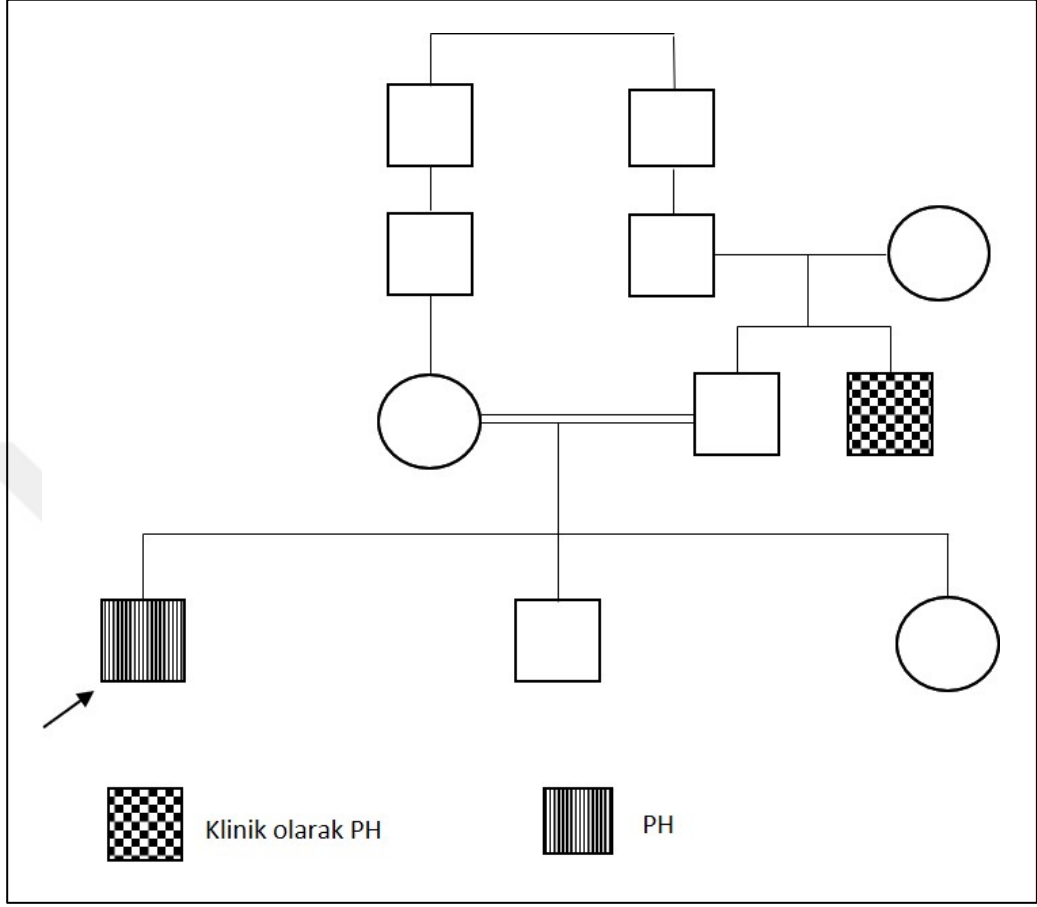
Hastada ilk semptomların 46 yaşında ve sağ elinde titreme yakınması ile ortaya çıktığı öğrenildi. Tanıya kadar geçen süre bir yıl, kliniğimizde takip süresi 4,6 yıldır. Hastanın ilk muayenesinde sağda bradikinezi, rijidite ve istirahat tremoru izlendi. Yapılan son kontrol muayenesinde bradimimi ve asimetric parkinsonizm bulgularının olduğu, istirahat tremorunun görülmediği dikkati çekti. Hastada postüral denge korunmuştu,

kliniğe motor dalgalanma, distoni ve diskinezi eşlik etmiyordu. Konstipasyon, üriner inkontinans, hiposmi ve REM-UDB bulgularının olduğu görüldü. Nörolojik muayenesinde parkinsonizm bulgularına ek olarak dizartri, hipofoni ve solda hafif yapısal pitozis vardı.

Tedavi yanıtı iyi olan hastanın levodopa eşdeğer tedavi dozu 1020 mg/gün olarak hesaplandı.

Hastanın SMMT puanı 30/30 idi (oryantasyon 10, kayıt 3, dikkat 5, hatırlama 3 ve dil 9). Açık dönemde yapılan HBC-BPHDÖ skoru bölüm I 12, bölüm II 14, bölüm III 32, bölüm IV 0 olmak üzere toplam 58 olarak hesaplandı. Hoehn-Yahr skalası evre 2 ve Schwab-England GYAÖ %80 olarak belirlendi. Ayrıca hastanın BDÖ skorunun 10 (hafif depresyon) olduğu görüldü.

Olgu No.23: Glukoserebrosidaz geninde ekzon 7’de heterozigot c.721G>A (rs398123534; p.G241R) mutasyonu saptanan 43 yaşında erkek hasta



Şekil 26. Glukoserebrosidaz geninde ekzon 7’de heterozigot c.721G>A (rs398123534; p.G241R) mutasyonu saptanan olgunun aile ağacı.

Akraba evliliği öyküsü bulunan hastanın amcasında da 72 yaşında, vefat etmeden 1 yıl öncesinde benzer ancak daha hafif klinik bulguların geliştiği öğrenildi (Şekil 26).

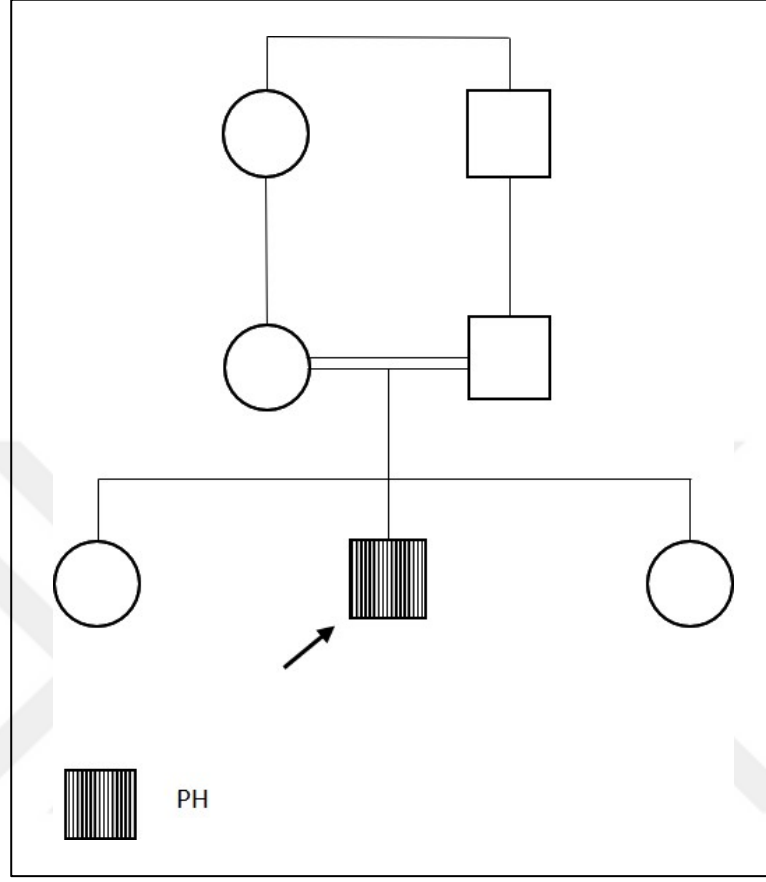
Hastanın ilk yakınmasının yürürken takılma ile sağ elde titreme olduğu ve 31 yaşında ortaya çıktığı öğrenildi. Tanıya kadar geçen süre 2 yıl, takip süresi 5,7 yıldır. Hastanın ilk muayenesinde asimetric bradikinezi ve rijidite ile birlikte sağ elinde istirahat tremoru olduğu belirlendi. Hastanın postüral dengesi bozuktur. Semptom başlangıcından yaklaşık 8 yıl sonra hastada motor dalgalanmaların ortaya çıktığı, 10 yıl sonra 1125 mg/gün levodopa eşdeğer dozuyla ilaç ilişkili tepe doz diskinezilerin geliştiği saptandı. Hastanın son kontrol muayenesinde bradimimi, boynunda distoni, bilateral simetrik ağır bradikinezi ve rijidite saptandı, istirahat tremoru yoktu. Hasta tekerlekli sandalyedeydi. Konuşması ileri dizartik ve hipofonikti, iletişim kurulamıyordu. Hastada konstipasyon,

idrar inkontinansı, REM-UDB, unutkanlık, halüsinasyon görme ve depresif bulguların kliniğe eşlik ettiği, hiposminin ve uyku iyiliğinin görülmediği saptandı. Nörolojik muayenede vertikal bakış kısıtlılığı, yavaş sakkadik hareketler, hipoaktif derin tendon refleksleri ve miyoklonik sıçramalar izlendi.

Hastanın tedavi yanıtı kötüydü (11 yıl önce tedavi başlanmış, levodopa 7 yıldır kullanıyor) ve gün içerisinde sürekli hareketsiz halde olduğu öğrenildi. Levodopa eşdeğer tedavi dozu 800 mg/gün olarak hesaplandı.

Hasta ile iletişim kurulamadığından SMMT ve BDÖ uygulanamadı. Kliniğinin 8. yılında yapılmış olan (yapılabilen son testi) SMMT puanı 20/30 idi. HBC-BPHDÖ skoru bölüm I 21 puan, bölüm II 46 puan, bölüm III 90 puan ve bölüm IV 4 puan olmak üzere toplam 161 olarak hesaplandı. Hoehn-Yahr skalası evre 5 ve Schwab-England GYAÖ %10 olarak belirlendi.

Olgu No.24: Glukoserebrosidaz geninde ekzon 7’de heterozigot c.681T>G (rs381418; p. N227K) mutasyonu saptanan 39 yaşında erkek hasta.



Şekil 27. Glukoserebrosidaz geninde ekzon 7’de heterozigot c.681T>G (rs381418; p. N227K) mutasyonu saptanan olgunun aile ağacı.

Akraba evliliği öyküsü bulunan ancak ailesinde etkilenmiş birey olmayan hastanın ek hastalığının olmadığı öğrenildi (Şekil 27).

Hastanın ilk bulgusunun 36 yaşında başlayan sağ tarafında yavaşlama olduğu öğrenildi. Hastada tanıya kadar geçen süre bir yıl, kliniğimizde takip süresi 2,1 yıldır. Hastanın ilk muayenesinde asimetric bradikinezi ve rijiditenin olduğu, istirahat tremorunun eşlik etmediği saptandı. Hastada motor dalgalanma, distoni ve diskinezinin olmadığı görüldü. Hastanın son kontrol muayenesinde parkinsonizm bulgularının ilk muayeneye benzer şekilde asimetric olduğu ve istirahat tremorunun eşlik etmediği görüldü. Hastada nonmotor bulgulardan konstipasyon, idrar inkontinansı, REM-UDB, hiposmi, unutkanlık ve psikiyatrik herhangi bir bulgu olmadığı izlendi. Ayrıca sabah

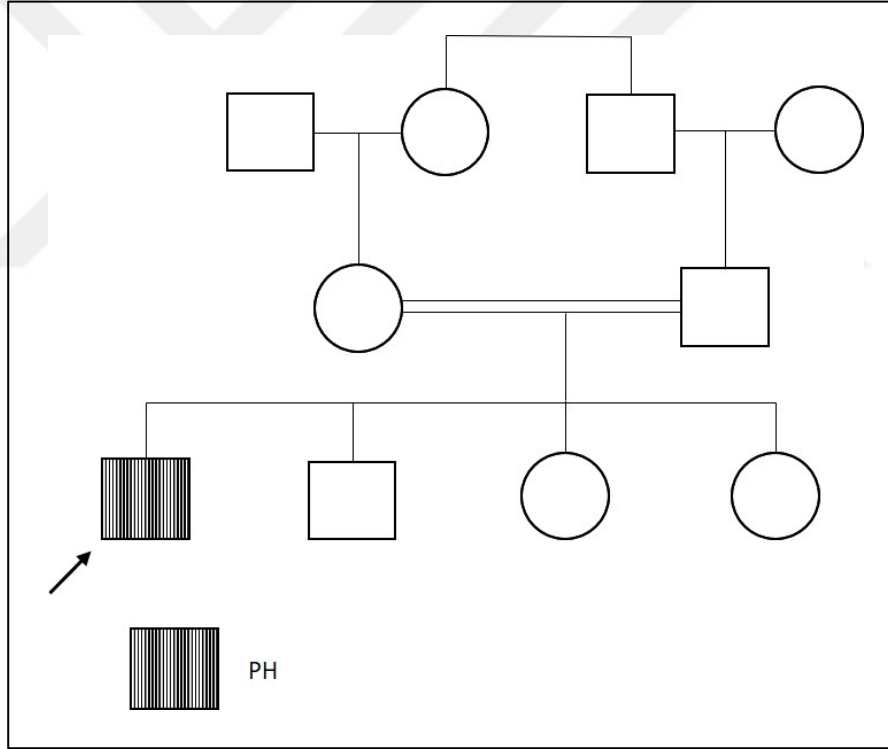
dinlenmiş ve daha rahat olduğu, uykudan faydalandığı öğrenildi. Nörolojik muayenesinde ek özellik yoktu.

Tedaviye yanıtı iyi olan hastanın levodopa eşdeğer dozu 250 mg/gün olarak hesaplandı.

Hastaya son poliklinik muayenesinden sonra ulaşamadığından SMMT, BDÖ ve HBC-BPHDÖ uygulanamadı.

5.3.6. Mutasyon saptanan diğer hastaların ayrıntılı değerlendirilmesi

Olgu No.25: Parkin geni ekzon 2’de heterozigot delesyon mutasyonu saptanan 23 yaşında erkek hasta



Şekil 28. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification testinde PRKN ekzon 2 heterozigot delesyon mutasyonu saptanan olgunun aile ağacı.

Akraba evliliği öyküsü bulunan hastanın ailesinde parkinsonizm kliniği olan başka birey yoktu (Şekil 28). Hastanın özgeçmişinde başka hastalık olmadığı öğrenildi.

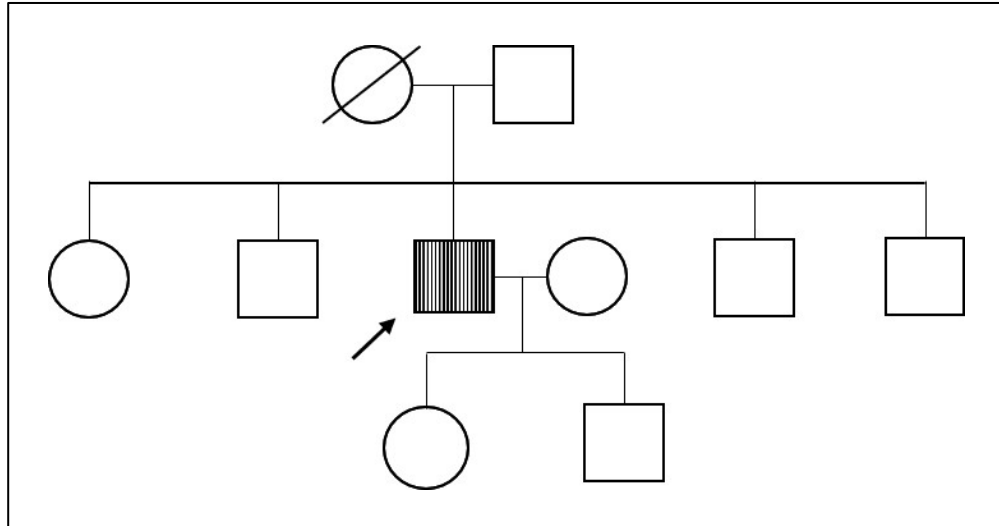
Hastanın ilk yakınmasının her iki elinde titreme olduğu ve 11 yaşında başladığı öğrenildi. Tanıya kadar geçen sürenin 7 yıl, kliniğimizde takip süresinin 2,4 yıl olduğu

saptandı. Hastanın ilk muayenesinde sağda bradikinezi, rijidite ve istirahat tremorunun olduğu dikkati çekti. Distoni, motor dalgalanma ve diskinezi gibi bulgular yoktu. Hastanın son kontrol muayenesinde asimetric hafif bradikinezinin olduğu, rijiditenin ve istirahat tremorunun eşlik etmediği görüldü. Hastanın postüral dengesi korunmuştu. Nonmotor bulgulardan konstipasyon, üriner inkontinans, REM-UDB ve hiposmi yoktu. Hastada uyku iyiliği olmadığı öğrenildi. Nörolojik muayenesinde parkinsonizm bulgularına, derin tendon reflekslerinde canlılık ve bilateral postüral tremor eşlik etmekteydi.

Hastanın tedavi yanıtı iyiydi ancak hasta tedavisini kendi isteğiyle bıraktığından herhangi bir tedavi almıyordu.

Hastanın SMMT puanı 28/30 idi (oryantasyon 10, kayıt 3, dikkat 3, hatırlama 3 ve dil 9). Açık dönemde yapılan HBC-BPHDÖ skoru bölüm I 2, bölüm II 4, bölüm III 15, bölüm IV 0 olmak üzere toplam 21 olarak hesaplandı. Hoehn-Yahr skalası evre 1 ve Schwab-England GYAÖ %100 olarak belirlendi. Ayrıca hastanın BDÖ skorunun 22 (orta depresyon) olduğu izlendi.

Olgu No.26: Parkin geninde ekzon 2’de heterozigot delesyon mutasyonu ve LRRK2 geninde ekzon 36’da heterozigot c.5178A>G (rs200185983;p.Ala1726=) mutasyonu saptanan 37 yaşında erkek hasta



Şekil 29. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification yöntemiyle PRKN geninde ekzon 2’de heterozigot delesyon mutasyonu ve YND panel-gen testinde LRRK2 geninde ekzon 36’da heterozigot c.5178A>G(rs200185983;p.Ala1726=) mutasyonu saptanan olgunun aile ağacı.

Hastanın anne ve babası arasında akraba evliliği yoktu ancak ebeveynler yakın köylerdendi (Şekil 29). Ailede başka hasta olmadığı öğrenildi. Hastanın özgeçmişinde başka hastalığı yoktu.

Hastanın ilk yakınmasının konuşmada azalma olduğu ve 30 yaşında başladığı öğrenildi. Ardından unutkanlık, ellerde beceriksizlik ile hareketlerde yavaşlama yakınmalarının eklendiği ve zaman içerisinde konuşmasının, algılamasının, yutmasının ve dengesinin bozulduğu öğrenildi. Hastalık başlangıcından itibaren 7 yıl içerisinde tamamen yakınlarına bağımlı hale geldiği, hiç konuşmadığı ve iletişiminin tamamen bozulduğu görüldü. Hastanın konuşmasının ilk dönemde dizartrik olduğu, zaman içerisinde kelime çıkarmakta zorlandığı ve son dönemde de konuşmasının tamamen durduğu öğrenildi. Hastanın takibinde ön planda bir demans tablosunun kliniğe eşlik ettiği dikkati çekiyordu. Buna karşın, hastanın ilk dönemde levodopa yanıtının olduğu ancak zaman içerisinde tedaviye yanıtının tamamen kaybolduğu izlendi. Son kontrol muayenesinde ise hastada kelime çıkışı yoktu, iletişim kurulamadı. Beslenmesi nazogastrik sonda ile sağlanıyordu. Ekstremitelerinde belirgin spastisite vardı ve hafif fleksiyon kontraktürleri gelişmişti. Hastada ileri bradikinezi ve rijidite gözlemlendi. İstirahat tremoru yoktu. Derin tendon refleksleri artmıştı ve taban derisi refleksi iki yanlı ekstansör yanıtlıydı. Hasta bezleniyordu.

Hastada belirgin dopaminerjik tedavi yanıtı yoktu. Ayrıca iletişim kurulamadığından SMMT, BDÖ yapılamadı. Kliniğin 3. yılında yapılmış olan son SMMT puanı 9/30 idi. HBC-BPHDÖ skoru bölüm I 29, bölüm II 47, bölüm III 91, bölüm IV 4 olmak üzere toplam 171 olarak hesaplandı. Hoehn-Yahr skalası evre 5 ve Schwab-England GYAÖ %0 olarak belirlendi.

6. TARTIŞMA

Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda PH tanısı ile takip edilen ve moleküler değerlendirmeler sonucunda mutasyon saptanan 25 farklı aileden 26 hastanın klinik ve genetik özellikleri ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmiştir. Çalışmamız, ülkemizde PH'nin genetik ve fenotipik özelliklerinin incelendiği az sayıdaki çalışmadan biridir.

Çalışmamızda hastalar MLPA ve YND teknikleri ile OR ve OD kalıtım gösteren nedensel genler açısından değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan ve aralarında akrabalık ilişkisi bulunmayan 72 aileden (75 hasta) 12'sinde (13 hasta) Parkin gen mutasyonu (%16,7), 3 ailede (3 hasta) Sinüklein gen mutasyonu (%4,2), 2 ailede (2 hasta) FBXO7 gen mutasyonu (%2,8) ve bir ailede (%1,4) DJ1 gen mutasyonu saptanmıştır. Ayrıca aralarında akrabalık ilişkisi bulunmayan 5 hastada (%6,9) GBA geninde heterozigot mutasyon ve son olarak farklı ailelerden olan 2 hastanın (%2,8) birinde heterozigot Parkin gen mutasyonu diğerinde heterozigot Parkin ve heterozigot LRRK2 gen mutasyonu saptanmıştır.

Mutasyon saptanan 26 hastadan 19'unda hastalığa neden olan patolojik gen mutasyonları, 7 hastada ise hastalık gelişimi için risk faktörü olan gen değişimleri saptanmıştır. Bahsedilen 19 hastada OR veya OD kalıtlı genlerden SNCA, Parkin, DJ1 ve FBXO7'de daha önce tanımlanmış olan veya hastalığa neden olabileceği düşünülen yeni mutasyonlar saptanmıştır.

Otozomal dominant kalıtlı PH'de görülme sıklığı en yüksek olan LRRK2 gen mutasyonu, çalışmamızda sadece bir (%1,3) hastada saptanmıştır. Ancak hastamızda klinikten sorumlu olması şüpheli olduğundan 'önemi belirsiz' bir değişim olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada LRRK2 mutasyonlarının az saptanmasının nedenlerinden biri hastaların yaş ortalamasının düşük olmasıdır. Daha önce de LRRK2 geninin en sık görülen mutasyonlarından olan G2019S'nin ülkemizde genetik veya sporadik PH'nin sık görülen bir nedeni olmadığı bildirilmiştir (Hanagasi HA ve ark., 2011b).

6.1. Sinüklein Gen Mutasyonları Saptanan Hastaların Değerlendirilmesi

Sinüklein gen mutasyonları PH'nin nadir nedenleri arasındadır ve %1'den daha az sıklıkta görülmektedir (Payne K ve ark., 2019). Ailevi PH'de SNCA mutasyonu

görülme sıklığının %1,7 ile 5,8 arasında olduğu bildirilmiştir (Tan MMX ve ark., 2019). Geniş ölçekli bir çalışmada Sinüklein gen mutasyonunun %69,5 oranla en sık beyaz ırkta, ardından %15,2 ile Asyalılarda ve %14,3 oranla Hispaniklerde görüldüğü bildirilmiştir (Trinh J ve ark., 2018). Mutasyon sıklığı dünya genelinde çeşitlilik göstermektedir ve ülkemizde kopya sayısı değişimi (CNV) insidansı bilinmemektedir (Kessler C ve ark., 2017). Gen multiplikasyonlarının (triplikasyon ve duplikasyon) Avrupa ve Asya toplumlarında daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Kim CY ve Alcalay RN, 2017).

Günümüze kadar multiplikasyonlar (duplikasyon ve triplikasyon) ve yanlış anlamlı (missense) mutasyonlar bildirilmiştir (Payne K ve ark., 2019). Mutasyonlar arasında en sık (%59,6) yanlış anlamlı mutasyonu, daha sonra (%28,5) duplikasyon ve (%11,9) triplikasyonlar vardır (Piredda R ve ark., 2020). Ailevi PH'de ise duplikasyonun diğer mutasyonlara göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Trinh J ve ark., 2018). Çalışmamızda aralarında akrabalık ilişkisi olmayan 3 hastada (%4) SNCA gen mutasyonu saptanmıştır (Tan MMX ve Alcalay RN, 2019). Hastaların ikisinde (olgu no.2 ve olgu no.3) ekzon 1-6 homozigot duplikasyon (Ikeuchi T ve ark., 2008, Lesage S, 2009), birinde (olgu no.1) ekzon 1-6 heterozigot duplikasyon (Singleton AB ve ark., 2003) mutasyonu saptanmıştır. Çalışmamızda triplikasyon ve ülkemizden daha önce bildirildiği (Kessler C ve ark., 2017) gibi nokta mutasyon saptanmadı. Kliniğimizden bildirilen bir çalışmada sinüklein duplikasyonu %2,2 oranında saptanmıştır (Kessler C ve ark., 2017). Anne baba akrabalığı olan erken başlangıçlı PH'de OR geçiş sık görülür ancak nadir olarak bireyler OD kalıtım gösteren bir mutasyon için homozigot durumda olabilir (Kojovic M ve ark., 2012). Ayrıca sinüklein gen duplikasyonları düşük penetrans (%30-50) gösterebileceğinden (Schneider SA ve Alcalay RN, 2017) hastalık her jenerasyonda görülmeyebilir ve yanlışlıkla OR veya sporadik hastalık gibi düşünülebilir.

Sinüklein gen mutasyonu taşıyan hastalarda levodopa yanıtı progresif parkinsonizm, bilişsel bozulma, otonomik disfonksiyon ve demans sık görülmektedir (Hernandez DG ve ark., 2016). Sinüklein gen mutasyonları PH dışında LCD ve MSA taklitçisi bir klinikle de görülebilmektedir (Payne K ve ark., 2019).

Sinüklein multiplikasyonlarında klinik fenotip gendeki CNV ile ilişkili bulunmuştur (Ferreira M ve ark., 2016). Heterozigot duplikasyonda 3 (CNV3), homozigot duplikasyonda 4 (CNV4) ve triplikasyonda 4 (CNC4) kopya bulunmaktadır. Mutasyonlar doz bağımlı etki gösterdiğinden homozigot duplikasyon mutasyonu

triplikasyon gibi klinik bulgu verecektir (Book A ve ark., 2018). Çalışmamızda bir hastada heterozigot duplikasyon (CNV3), diğer iki hastada ise homozigot duplikasyon (CNV4) saptandığından, heterozigot mutasyonu olan hastanın duplikasyon, homozigot mutasyonu olan hastaların ise doz etkisine bağlı olarak triplikasyon fenotipinde hastalık geliştirmeleri beklenmektedir. Triplikasyon mutasyonları (4 kopya) yüksek penetranslıdır, klinik erken yaşlarda başlayan ve demansla seyreden hızlı progresif parkinsonizm, otonomik disfonksiyon ve psikiyatrik semptomlar göstermektedirler (Kojovic M ve ark., 2012). Dört kopya olan triplikasyon ve homozigot duplikasyon hastalarında erken dönemde kognitif bozukluk ve depresyon sık olarak bildirilmektedir (Kojovic M ve ark., 2012). Homozigot duplikasyon saptanan hastalarımızın başlangıç yaşları (olgu no.2 ve olgu no.3) literatürle uyumlu olarak sırasıyla 37 ve 34 idi (Book A ve ark., 2018). Olgu No.2'nin ailesinde akraba evliliği ve etkilenmiş birey yoktu ancak anne ve babasının aynı köyden olması ortak ata görüşünü desteklemekteydi. Hastanın klinik progresyonu hızlıydı ve motor semptomlarının başlangıcından sonraki 6 yıl içerisinde konuşmasının tamamen durduğu, iletişim kuramadığı ve hastanın yürüyemez hale geldiği dikkati çekmişti. Hastada REM-UDB vardı, bu süre içerisinde unutkanlık geliştiği ve üriner inkontinansın kliniğe eklendiği izlendi (Hernandez DG ve ark., 2016). Yakınmalarının başlangıcının 7. yılında (44 yaş) literatürle uyumlu yaşta vefat ettiği öğrenildi (Ikeuchi T ve ark., 2008). Olgu No.3'ün anne ve babasının akraba olduğu ve 3 kardeşinde de parkinsonizm bulgularının olduğu dikkati çekti. Hastanın ilk bulgusu sağ bacağına kasılma idi. Akinetik rijit fenotipinde olan hastada semptomların başlangıcından 4 yıl sonra motor dalgalanmaların ve diskinezilerin ortaya çıktığı izlendi (Kim CY ve Alcalay RN, 2017). Levodopa tedavisine yanıtı bozulan hastada intestinal jel tedavisine geçilmişti. Levodopa eşdeğer tedavi dozu 2480 mg/gün idi. Hastanın motor progresyonunun idiopatik hastalığa göre hızlı olduğu (Kojovic M ve ark., 2012) görüldü ve açık döneminde yapılan HBC-BPHDÖ toplam skoru 87 olarak hesaplandı. Hastada ileri dizartri ve hipofoni vardı. Hastada kliniğin ilk dönemlerinde depresif bulgular izleniyorken son dönemlerde (Piredda R ve ark., 2020) impuls kontrol bozukluğu ve psikotik bulgular ortaya çıkmıştı. Konstipasyon ve üriner inkontinans (Chelban V ve ark., 2018, Kojovic M ve ark., 2012), REM-UDB ve kognitif bozukluk yakınmaları vardı. Dizartresi nedeniyle SMMT yapılamayan hastanın, kliniğinin 5. yılında yapılmış olan son SMMT puanının 22/30 olduğu (Piredda R ve ark., 2020) görüldü.

Sinüklein duplikasyon mutasyon taşıyıcılarında fenotipik özellikler iPH'e benzemektedir (Schulte C & Gasser T, 2011, Chelban V ve ark., 2018). Duplikasyon taşıyıcılarında başlangıç yaşının medyan değerinin 48 yaş (40-61) olduğu ve hastalık penetransının %33 olduğu bildirilmiştir (Trinh J ve ark., 2014). Heterozigot duplikasyon mutasyonu saptanan hastamızın (olgu no.1) başlangıç yaşı 61 idi ve literatürdeki yaş aralığıyla uyumluydu (Trinh J ve ark., 2014). Hastada anne baba akrabalığı ve ablasında parkinsonizm bulguları vardı. Hastanın kliniğinde asimetrik parkinsonizm bulgularının olduğu, istirahat tremorunun eşlik etmediği izlendi. Semptomların başlangıcından 5 yıl sonra hastada diskinezilerin ve motor dalgalanmaların geliştiği dikkati çekti (Kim CY & Alcalay RN, 2017). Hastada demans (Piredda R ve ark., 2020) bulguları vardı ve psikotik bulgular (Trinh J ve ark., 2018) zamanla kliniğe eklenmişti. Konstipasyon, REM-UDB, aniden idrara sıkışma ve OH (Chelban V ve ark., 2018) bulguları eşlik ediyordu. Vefatından önceki son muayenesinde levodopa eşdeğer tedavi dozu 669 mg/gün idi.

Sinüklein gen mutasyonu olan hastalarda kognitif etkilenme ve demansiyel süreç yapılan nöropatolojik çalışmalarda şu şekilde özetlenmiştir (Pouloupoulos M ve ark, 2012, Konno T ve ark., 2016, Schneider SA&Alcalay RN, 2017, Book A ve ark., 2018); incelenen tüm hastalarda alfa sinüklein patolojisi mevcuttur ancak hepsi saf sinüklein patolojisi içermemekte, tau inklüzyonları ve nörofibriler yumaklar seyrek de olsa bulunabilmektedir. Preparatlarda beyinde depigmentasyon ve nöronal kaybın SN pars kompakta, lokus serulous, Meynert'in bazal nükleusu ve DMV'de başta olmak üzere beyinsapında yaygın bir şekilde görüldüğü belirlenmiştir. Ayrıca (duplikasyonda tipik) hippokampal formasyon (özellikle de kornu ammonisin 2/3 (CA2/3) bölgesi) ve kortikal bölgeler yaygın olarak LC patolojisinden etkilenmişlerdir. Sonuç olarak nöronal kayıp beyinsapından neokortekse kadar yayılmıştır ve demans kliniğe eklenmiş olur. Sinüklein mutasyonunda diffüz LCD'ye benzer şekilde sinüklein patolojisi kortekste yaygın olarak bulunur.

6.2. Parkin Gen Mutasyonları Saptanan Hastaların Değerlendirilmesi

Bu başlık altında Parkin gen mutasyonu (homozigot veya birleşik heterozigot mutasyon) saptadığımız hastaların klinik özellikleri, ülkemizden ve dünya genelinden daha önce bildirilmiş olan literatür verileri eşliğinde değerlendirilecektir. Değerlendirmeler mutasyonun görülme sıklığı, hastalık başlangıç yaşı, saptanan

mutasyonlar, tanıya kadar geçen süre, başlangıç bulguları, motor ve nonmotor bulgular, tedaviye yanıt ve uygulanan testlerin değerlendirilmesi gibi alt başlıklarda yapılacaktır.

6.2.1. Mutasyonun Görülme Sıklığı ve Hastalık Başlangıç Yaşı

Parkin geninde bulunan mutasyonlar erken başlangıçlı (<50 yaş) ve OR kalıtmı PH'nin en sık (%40-50) genetik nedenidir (Song J ve ark. 2020, Koros C ve ark., 2017). Erken başlangıçlı ancak aile öyküsünün olmadığı hastalarda %10-20 oranında görülmektedir (Koros C ve ark., 2017). Jüvenil başlangıçlı hastalarda (<20 yaş) görülme sıklığı %77'ye kadar yükselebilir (Kasten C ve ark., 2017). Dünyanın en geniş, çok merkezli, prospektif kliniko-genetik Parkinson çalışmalarından birinde (İngiliz popülasyonu temelli, 302 erken başlangıç yaşı, 1071 geç başlangıç yaşı) erken başlangıçlı hastalarda (<50 yaş) biallelik Parkin mutasyonu saptanma oranı %2,6 olarak bildirilmiştir ve saptanan mutasyonların hepsi birleşik heterozigot mutasyondur (Tan MMX&Alcalay RN, 2019). Kliniğimizin de katılmış olduğu çok merkezli geniş bir çalışmada patojenik Parkin varyantlarının erken başlangıçlı (<50 yaş) PH'de %14,9 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Bu oranlar Tayvan serisi (%10,1(<40 yaş), Lin CH ve ark, 2019), Norveç serisi (%2,8 (<40 yaş), Gustavsson EK ve ark., 2017), Birleşik Krallık serisi (%5,9 (<50 yaş), Kilarski LL ve ark., 2012) ve geniş, çok merkezli başka bir çalışmaya (%2,8 (<50 yaş), Marder KS ve ark., 2010) göre daha sıktır (Lesage S ve ark., 2020). Geniş bir literatür değerlendirmesinde hastaların %39'unun Asya kökenli olduğu, %31'inin Avrupa beyaz ırkından (Caucasians) ve %10'unun Hispaniklerden oluştuğu gösterilmiştir (Kasten M ve ark., 2018). Kliniğimizden bildirilen bir çalışmada 77 aileden, 4-85 yaş aralığındaki 86 hastada Parkin mutasyonunun görülme oranı %16,9 saptanmıştır (Lohmann E ve ark., 2012).

Bizim çalışmamızda ise Parkin geni mutasyon sıklığı %17,3 oranındaydı. Bu sıklığın yüksek olmasının nedenleri arasında hasta yaş grubunun erken olması ve akraba evliliği oranının fazla olması sayılabilir. Görüldüğü üzere Parkin gen mutasyonlarının görülme sıklığı dünya genelinde değişkenlik göstermektedir. Toplumlar arasındaki bu farklılık coğrafik ve etnik yapı, genetik altyapı ve akraba evliliklerinin farklı oranlarda görülmesine bağlanabilir.

Parkin gen mutasyonu olan hastalarda ortalama başlangıç yaşının genelde 20'li veya 30'lu yaşlar olduğu ancak 10 yaşında veya 76 yaşında semptomların başlamış

olduğu olgular da bildirilmiştir (Yoshikuni M, 2020). Çalışmamızda hastalık başlangıç yaşı $31,2 \pm 7,8$ (16-42) olarak belirlendi ve literatür ile uyumlu bulundu. Erken başlangıç yaşının <40 yaş alındığı bir derlemede, hastalık başlangıç yaşı %35-77 hastada 0-20 yaş, %17-26 hastada 21-30 yaş ve %2-3 hastada 31-40 yaş olarak bildirilmiştir (Niemann N ve ark., 2019). Büyük ölçekli başka bir çalışmada hastaların % 42,2'sinin başlangıç yaşının 0-20 yaş olduğu, %29'unun 21-30 yaş arasında olduğu, %13'ünün 31-40 yaş arasında ve %4,4'ünün de 41-60 yaş arasında olduğu gösterilmiştir (Lesage S ve ark., 2020). Lohmann ve arkadaşlarının 2012 yılında kliniğimizden bildirdiği bir çalışmada ise hastaların %45'inden fazlası <35 yaş, %40'ı ise <40 yaş başlangıçlıydı (Lohmann ve ark., 2012). Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğunun başlangıç yaşı 21-50 yaş aralığındaydı, sadece 1 hasta juvenil başlangıçlıydı. Ayrıca hastaların %69'u <35 yaş ve %76,9'u <40 yaş başlangıçlıydı. Geç başlangıçlı hasta yoktu. Hastalık başlangıç yaşına göre dağılımda juvenil başlangıcın çalışmamızda literatürden farklı olarak düşük saptanmasının, etnik yapı veya saptanan mutasyonların farklı olmasıyla açıklanabileceği düşünüldü. Parkin mutasyonu saptanan 12 ailenin 7'sinde (%58,3) akraba evliliği, 9'unda (%75) ailede etkilenmiş birey olduğu dikkati çekti. Hastalardan sadece 1 tanesinde anne baba akrabalığı veya ailede benzer klinikte birey yoktu.

6.2.2. Saptanan mutasyonlar

Parkin gen mutasyonlarının homozigot, birleşik heterozigot ve heterozigot durumda olabileceği gösterilmiştir (Huang T ve ark., 2019). Resesif mutasyonların değerlendirildiği geniş bir literatür derlemesinde, Parkin geninde saptanan mutasyonların %53,2'sinin homozigot mutasyon, %43,6'sının ise birleşik heterozigot mutasyon olduğu bildirilmiştir (Kasten M ve ark., 2018). Çalışmamızda 9 farklı homozigot, 2 farklı birleşik heterozigot mutasyon olduğu belirlendi. Bildirilmiş olan patolojik mutasyonlar arasında yanlış anlamlı mutasyonlar, anlamsız mutasyonlar, delesyon ve duplikasyonlar, kırılma (truncating) ve çerçeve kayması mutasyonları bulunmaktadır (Huang T ve ark., 2019). Ekzonun yeniden düzenlenmesi (delesyon ve duplikasyon) ile giden mutasyonlar patojenik varyantların %50'sinden fazlasını oluşturduğu bildirilmiş olup nokta mutasyon/küçük insersiyon/delesyon mutasyonlarının semptomların daha erken başlamasına neden olduğu öne sürülmüştür (Huang T ve ark., 2019). Ülkemizden homozigot ve birleşik heterozigot tipte anlamsız mutasyon, stop kodonu oluşturan mutasyon, okuma çerçevesi içinde bulunan (in-frame) küçük delesyon, çerçeve kayması yapan mutasyon ve delesyonlar (en sık) bildirilmiştir (Lohmann E ve ark., 2012).

Çalışmamızda Parkin geninde 5 farklı nokta mutasyonu ve 4 büyük delesyon mutasyonu saptandı. Saptanan mutasyonların %36,4'ü delesyon mutasyonlarıydı.

Hastalarda saptanan homozigot delesyonlar; ekzon 2 delesyonu (Lücking CB ve ark., 2000), ekzon 3 delesyonu (Lücking CB ve ark., 1998, Lohmann E ve ark., 2012), ekzon 3-4 delesyonu (Kobayashi T ve ark., 2000, Asakawa S ve ark., 2009), ekzon 5 delesyonu (Lohmann E ve ark., 2012) idi. Saptanan nokta mutasyonlar ekzon 2 homozigot c.167T>A (V56E) (Hoenicka J ve ark., 2002, Pineda-Trujillo N ve ark., 2006), ekzon 4 homozigot c.491_491delT (V164Dfs*13), ekzon 8 homozigot c.931C>T (p.Q311X) (Hattori N ve ark., 1998), intron 9 homozigot c.1083+1delG (Ghazavi F ve ark., 2011, Pankratz N ve ark., 2009) ve ekzon 2 c.79_81delAAG (p.K27del) (Lohmann E ve ark., 2012) mutasyonları idi. Farklı ailelerden olan 2 hastada ekzon 2 hemizigot c.125G>C (p.R42P)/ekzon 5 heterozigot delesyon ve ekzon 2 hemizigot c.125G>C (p.R42P) (C. B. Lücking, 2000)/ekzon 2-4 heterozigot delesyon (Morais S ve ark., 2016) olmak üzere 2 farklı birleşik heterozigot mutasyon saptandı. Parkin mutasyonu saptanan hastalardan sadece 2 hasta aynı ailedendi. Kardeş olan bu iki hastada (olgu no.13 ve olgu no.16) saptanan ekzon 4 homozigot c.491_491delT (V164Dfs*13) mutasyonu dışındaki mutasyonlar daha önce bildirilmiş olan mutasyonlardır. Saptanan nokta mutasyonlar arasında iki tane stop kodonu oluşturan mutasyon (ekzon 8 c.931C>T (p.Q311X), ekzon 4 c.491_491delT (V164Dfs*13)), bir yanlış anlamalı mutasyon (ekzon 2 c.167T>A (V56E)), bir kırılma hatasına yol açan mutasyon (intron 9 c.1083+1delG) ve bir de küçük in-frame delesyon mutasyonu (ekzon 2 c.79_81delAAG (p.K27del)) yer almaktadır.

Literatürde daha önce bildirilmemiş olan ekzon 4 homozigot c.491_491delT (p.V164Dfs*13) mutasyonu (stop kodonu oluşturan mutasyon) saptadığımız aynı aileden iki hastanın (olgu no.13 ve olgu no.16) kliniklerine bakıldığında başlangıç yaşlarının 23 ve 25 olduğu görüldü. Ailede anne baba akrabalığı ve başka bir hasta kardeşlerinin olduğu dikkati çekti. İki hastanın da kliniğinde asimetrik parkinsonizm bulguları vardı, birinde alt ekstremitte distonisi bulunmaktaydı. Uyku iyiliği iki hastada da görülüyorken REM-UDB ikisinde de kliniğe eşlik ediyordu. Bir hastada derin tendon reflekslerinin canlı olması dışında ek bulgu yoktu. Her iki hasta Parkin ilişkili PH'nin kliniği ile uyumluydu.

6.2.3. Tanıya kadar geçen süre

Parkinson hastalığında motor semptomların başlangıcından, klinisyen tarafından muayene edilmeye kadar geçen sürenin 11 ay (0-100) olduğu ve klinisyen kontrolüyle hastalık tanısı arasındaki sürenin ise 1 ay (0-53) olduğu bildirilmiştir (Breen DP ve ark., 2013). Parkin mutasyonu saptanan hastalarda tanı hastalığın erken başlangıçlı olması, tremorun eşlik etmemesi, aksiyon ilişkili distoni olabilmesi, alt ekstremitte başlangıcının olabilmesi ve diüurnal dalgalanma görülmesi gibi nedenlerle gecikebilmektedir (Ruiz-Lopez M ve ark., 2019, Niemann N ve ark., 2019). Homozigot veya birleşik heterozigot Parkin gen mutasyonu saptanan 18 hastada mutasyon saptanmayan erken başlangıçlı hastalara göre tanıda gecikmenin daha fazla ($12,88 \pm 15,9$ ile $5,08 \pm 5,33$ yıl) olduğu ancak anlamlı bir istatistiksel fark bulunmadığı (p değeri 0,056) bildirilmiştir (Ruiz-Lopez M ve ark., 2019). Başka bir derlemede Parkin ilişkili PH'de tanıya kadar geçen süre $5,2 \pm 4,4$ yıl bulunmuş ancak mutasyon saptanmayan erken başlangıçlı Parkinson hastalarıyla arasında anlamlı bir farklılık olmadığı (cinsiyet ve tanı anındaki yaşa göre düzeltilindiğinde) gösterilmiştir (Tan MMX&Alcalay RN, 2019). Bizim çalışmamızda tanıya kadar geçen süre $3,5 \pm 2,8$ yıl (0-8 yıl) olarak hesaplanmıştır. Semptomların heterojen olabilmesi bu hastalarda tanıda ve tedavide gecikmelere neden olabilmektedir. Görece iyi klinik gösteren Parkin ilişkili PH'de erken tanının konulabilmesi hastaların hayat kalitelerinin artırılması için önem taşımaktadır. Özellikle akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde bu hasta grubunun ayırıcı tanıda hemen akla gelmesi gerekmektedir.

6.2.4. Başlangıç bulgusu

Literatürde başlangıç bulgusunun çoğunlukla bradikinezi olduğu ancak %42 hastada hastalığın distoni ile başlayabileceği bildirilmiştir (Niemann N ve ark., 2019). Distoni egzersizle ilişkili olabilir veya yürümeye başlayınca da tetiklenebilir (Niemann N ve ark., 2019). Parkin mutasyonu bulunan hastalarda tanı anında tremorun %75 oranında, postüral değişikliklerin % 85,7 oranında kliniğe eşlik ettiği saptanmıştır (Tan MMX&Alcalay RN, 2019). Parkin mutasyonu olan hastaların mutasyon saptanmayanlara göre başlangıçta daha az asimetri gösterdiği ve tremorun daha sık görüldüğü savunulmuştur (Lesage S ve ark., 2020). Serimizde hastaların başlangıç bulgularının %61,5 hastada ekstremitte tremoru, %30,8'inde ekstremitte yavaşlığı veya beceriksizliği ve %7,7'sinde yürüme bozukluğu olduğu belirlendi. Ayrıca ilk muayenede hastaların

%38,4'ünde distoni saptandı. Takibimizdeki ilk muayenelerinde %84,6 hastanın asimetrik bulgular gösterdiği belirlendi. Parkinson hastalığındaki asimetrik başlangıcın bu hastaların hepsinde görülmeyebileceği unutulmamalıdır. Distoni bulgusunun da hastalara az olmayan bir oranda eşlik ettiği gösterilmiş olup tanıya yardımcı olabilmesi açısından önemi vurgulanmaktadır.

6.2.5. Motor bulgular

Parkin ilişkili Parkinson hastalarında fenotipik özellikler genellikle erişkin başlangıçlı PH'ye benzerdir (Yoshikuni M, 2020). Postüral denge bozukluğu erken dönemde sık görülmez ve sporadik PH'ye benzer özellikte hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkabilir (Yoshikuni M, 2020). Çalışmamızda son muayenede tremor sıklığının %15,4 olduğu belirlendi. Ayrıca postüral denge bozukluğu ilk muayenede yalnızca 1 hastada izlenmiş olup ortalama $48,1 \pm 42,2$ (0-162) ay takip süresi sonunda 4 hastada (%30,7) kliniğe eşlik ettiği görüldü. Ancak hastaların sadece 2 tanesi yürürken destek alıyordu. Çalışmamızda tremorun başlangıç bulgusu olarak sık görüldüğü ancak klinik takipte görülme sıklığının azaldığı dikkati çekmiştir. Literatürle uyumlu şekilde tremorun hastaların progresyonunda görülmemesi/az görülmesi tanıda gecikmenin sebeplerinden biridir (Ruiz-Lopez M ve ark., 2019, Niemann N ve ark., 2019).

6.2.6. Nonmotor bulgular

Psikiyatrik ve davranışsal bulgular (anksiyete, psikoz, panik atak, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk ve hiperseksüalite) Parkin ilişkili hastalıkta literatürde çeşitli sıklıkta bildirilmiştir. Parkin mutasyonu olan ve olmayan hastalarda bu bulguların görülme sıklıkları açısından farklılık olmadığını savunan çalışmalar bulunmaktadır (Lohmann E ve ark., 2009; Kim HJ ve ark., 2011). Depresyonun Parkin mutasyonu taşımayan hastalarda, Parkin mutasyonu taşımayan erken başlangıçlı hastalara göre fazla olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (Song J ve ark., 2020). Yakın zamanda yayınlanmış olan bir literatür derlemesinde Parkin mutasyonu olan hastalarda depresyonun %23,5 sıklığında, impuls kontrol bozukluğunun %22,1, anksiyetenin %17,7 ve psikozun %6,6 sıklığında görüldüğü bildirilmiştir (Piredda R ve ark., 2020). Çalışmamızda hastaların %53,8'inde depresyon (depresyon öyküsü veya BDÖ sonucu 17 ve üzerinde olan hastalar), %23'sinde psikotik bulgular saptandı. Ayrıca bir hastada anksiyete bozukluğu, bir hastada konversiyon bozukluğu, bir hastada kıskançlık hezeyanı ve bir hastada

hastalığın ilk döneminde diğer hastada DBS sonrasında gelişen intihar girişimi öyküsü vardı. Sadece bir hastada impuls kontrol bozukluğu bulguları olduğu dikkati çekti. Hastalığın erken yaşlarda başlıyor olması, hastalık süresinin uzun olması ve hastalığın altta yatan patofizyolojisi gibi nedenler bu hasta grubunda depresyonun görülme sıklığını artırıyor olabilir. Psikotik bulgular esas olarak dopaminerjik tedaviye bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Nöropsikiyatrik bulguların tedavisinin uygun şekilde yapılması için dikkatle taranması gerekmektedir. Olfaktör etkilenme PH'nin erken belirteçlerinden biridir ve idiopatik hastalıkta olfaktör disfonksiyonun %45-96,7 aralığında değişen oranlarda görüldüğü bildirilmiştir (Haehner A ve ark., 2009). Parkin ilişkili hastalıkta olfaktör etkilenmenin iPH'ye göre daha az görüldüğü savunulmuştur (Kim CY&Alcalay RN, 2017). Khan ve arkadaşları Parkin mutasyonu olan hastalarda, mutasyon negatif erken başlangıçlı hastalar ve iPH'ye göre olfaktör fonksiyonların farklılık gösterdiğini ve normal olduğunu öne sürmüşlerdir (Khan NL ve ark., 2003). Ayrıca koku duyusunda etkilenmenin mutasyon tipine göre değiştiğini, homozigot veya birleşik heterozigot mutasyon taşıyıcılarında, heterozigot taşıyıcılar ve mutasyon olmayanlara göre koku almanın korunduğu bildirilmiştir (Malek N ve ark., 2016). Çalışmamızda olfaktör etkilenimin hastaların %38,5'inde bildirilmiştir ve literatürde bildirilen iPH'deki olfaktör etkilenmeye göre daha az oranda olduğu gösterilmiştir (Haehner A ve ark., 2009). Ancak bizim çalışmamızda olfaktör etkilenme için detaylı koku testi yapılmamış sadece sorgulama yöntemi ile hastalar değerlendirilmiştir.

Olfaktör etkilenmenin Parkin hastalarında daha az görülmesi ve etkilenimin mutasyon türlerine göre değişebilmesi farklı mutasyon mekanizmalarından kaynaklandığını düşündürmektedir. Heterozigot mutasyon taşıyıcılarında hiposminin homozigot veya birleşik heterozigot mutasyonu olanlara göre daha sık görülmesi, heterozigot mutasyonun idiopatik hastalara rastlantısal olarak eşlik edebileceği düşüncesiyle de açıklanabilir (Malek N ve ark., 2016). Parkin geninin bi-allelık mutasyonlarında, LC patolojisinin olmaması/yoğunluğunun düşük olması ve böylece Braak evrelemesinin izlenmeyebileceği, olfaktör yapıların korunabileceği fikrinin de bu durumu açıklayabileceği düşünülmüştür (Malek N ve ark., 2016).

Otonom etkilenmenin (sindirim sistemi ve üriner sistem etkilenmesi, termoregülatuar ve seksüel etkilenme) Parkin ilişkili Parkinson hastalarında, iPH'ye kıyasla daha düşük oranlarda görüldüğü öne sürülmüştür (Kägi G ve ark., 2010, Tijero

ve ark., 2015). Ancak disotonominin Parkin ilişkili Parkinson hastalarında Parkin saptanmayan gruba göre daha sık görüldüğü de savunulmaktadır (Lesage S ve ark., 2020). Disotonomi (üriner disfonksiyon, gastrointestinal etkilenme, impotans, kardiyovasküler disfonksiyon ve aşırı terleme) sıklığının Parkin pozitif ve negatif grupta benzer oranlarda (%64,3 ve %67,2) olduğu ve aralarında anlamlı istatistiksel farkın bulunmadığı da savunulmuştur (Kim HJ ve ark., 2011). Kliniğimizden bildirilen bir çalışmada, aniden idrar bastırması yakınmasının Parkin grubunda (mutasyon negatif gruba kıyasla) daha az görüldüğü bildirilmiştir (Lohmann E ve ark., 2012). Çalışmamızda konstipasyon %38,5 oranında üriner inkontinans %46,1 oranında kliniğe eşlik etmekteydi. Aniden idrar bastırması bir hastada görüldü. Hastaların hiçbirinde OH bulguları yoktu.

Uyku bozuklukları PH'de sık görülen nonmotor semptomlardandır. REM uykusu davranış bozukluğunun PH'de %25-58 sıklığında görüldüğü bildirilmiştir (Michele T. Hu, 2020). Parkin mutasyonu saptanan hastalarda, uykunun etkilenme sıklığının iPH'ye göre daha fazla olduğu ve hastaların yarısından fazlasında REM-UDB görülebileceği öne sürülmüştür (Chelban V ve ark., 2018). Buna karşın başka bir çalışmada Parkin mutasyonu saptanan hastalarda REM-UDB'nin sık görüldüğü ancak idiopatik hastalık ile arasında görülme sıklığı açısından farklılığın olmadığı da savunulmuştur (Koros C ve ark., 2017). Erken başlangıçlı hastalar değerlendirildiğinde Parkin mutasyonu saptanan ve saptanmayan grupta REM-UDB görülme sıklığında anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (Song J ve ark., 2020). Uyku iyiliği Parkin hastalarında sık görülmektedir ve tipik Parkin ilişkili hastalığın özellikleri arasında gösterilmektedir (Kasten M ve ark., 2018). Mutasyon saptanan hastalarla genetiği belirlenmemiş erken başlangıçlı hastaların karşılaştırılmasında, uyku iyiliğinin Parkin hastalarında %81 oranında, diğer grupta ise %57,4 oranında görüldüğü ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (Song J ve ark., 2020). Çalışmamızda hastaların %84,6'sında REM-UDB olduğu görülmüştür. Ancak burada unutulmaması gereken önemli bir bilgi çalışmamızda REM-UDB varlığının hastaların öyküsünden öğrenildiği ve polisomnografi yapılmadığıdır. Hastaların %46,1'inin uykudan yararlandığı belirlenmiştir. Bu bilgi literatürle uyumludur. Uyku iyiliğinin nedeni parkin geni mekanizmasından bağımsız olarak, tetrahydrobiopterin enziminin (BH4) kısa yarı ömrü, tirozin hidroksilaz (TH) enziminin sirkadiyen osilasyonu ile nigrostriatal dopaminerjik sinir uçlarındaki TH aktivitesindeki yaş ilişkili değişimlerinin rol oynayabileceği düşünülmüştür (Chung SJ ve ark., 2008).

Ancak Parkin ilişkili hastalıkta sık görülmesinin nedeni bilinmemektedir. Bu konuda nöropatolojik ve nörofizyolojik çalışmaların desteğine ihtiyaç duyulmaktadır.

Kognitif fonksiyonlar, idiopatik hastalık ile kıyaslandığında Parkin mutasyonu olan hastaların küçük bir bölümünde etkilenmiştir (Niemann N ve ark., 2019). Ayrıca kognisyonun uzun süreli hastalıkta bile normal olabileceği gösterilmiştir (Koros C ve ark., 2017). Parkin hastalarında SMMT performansının mutasyon taşımayanlara oranla daha iyi olduğu bildirilmiştir (Lohmann E ve ark., 2012). Başka bir çalışmada, Parkin mutasyonu olan hastalarda SSMT puanı 29 ± 3 bulunmuştur ve Parkin hastalarında demansın (SMMT puanı 24'ün altı demans kabul edilmiştir) sık görülmediği desteklenmiştir (Lücking CB ve ark., 2000). Bu hastalarda dikkat, bellek ve vizyospasyal performansın korunduğu (mutasyonu olmayan hastalara göre) dikkati çekmiştir (Alcalay RN ve ark., 2014). Kliniğimizden bildirilen bir çalışmada Parkin mutasyonu saptanan hastalar ile mutasyon saptanmayan erken ve geç başlangıçlı hastalarda yapılan ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirmelerde hasta grupları arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı gösterilmiştir (Bilgiç B ve ark., 2012). Çalışmamızda 3 hastada unutkanlık yakınmasının olduğu görülmüştür ve mutasyon saptanan hastalara ayrıntılı değerlendirme için SMMT uygulanmıştır. Hastaların SMMT ortalama puanı 27,5/30 (25-30) bulunmuştur ve hastaların hiçbirinde demans veya hafif kognitif bozukluk bulgularının olmadığı saptanmıştır.

Parkin mutasyonlarında kognitif fonksiyonların korunması hastaların idiopatik hastalığa göre genç olmalarından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca yapılan nöropatolojik incelemelerde Parkin hastalarında sinüklein içeren LC'nin bulunmadığı ve nöronal kaybın (idiopatik hastalığa göre kısıtlı bir şekilde) SN ve lokus serulosa sınırlanmış olarak görüldüğü bildirilmiştir (Pouloupoulos M ve ark., 2012, Noyce A ve ark., 2017). Bu sınırlı etkilenme Parkin hastalarında kognitif etkilenmenin iPH'ye göre daha az olmasına sebep olabilir (Pouloupoulos M ve ark., 2012, Noyce A ve ark., 2017). Heterozigot mutasyon saptanan hastaların otopsi değerlendirmelerinde ise LC patolojisinin erken başlangıçlı hastalarla tutarlılık gösterdiği saptanmıştır (Schneider SA ve ark., 2017).

6.2.7. Eşlik eden diğer bulgular

Parkin ilişkili Parkinson hastalarında anterokollis, spastisite, üst motor nöron bulguları ve serebellar disfonksiyon (Koros C ve ark., 2017) bulguları nadir olarak bildirilmiştir (Ferreira M ve ark., 2016). Ayrıca amiotrofik lateral skleroz (ALS), demans, hemiparkinsonizm-hemiatrofi ve periferik nöropatinin eşlik ettiği hastalar da literatürde vardır (Niemann N ve ark., 2019). Hastalarda eşlik eden bulgulara bakıldığında en sık görüleni alt ekstremitelerde hiperrefleksidir (Lücking CB ve ark., 2000, Huang T ve ark., 2019). Ülkemizde de alt ekstremitelerde refleks canlılığının Parkin hastalarında sık görüldüğü bildirilmiştir (Lohmann E ve ark., 2011). Çalışmamızda hastaların yarısında (%53,8) alt ekstremitelerde derin tendon refleksleri canlıydı.

6.2.8. Tedaviye yanıt

Parkin mutasyonu olan hastalar dopaminerjik tedaviye ve antikolinerjik tedaviye iyi yanıt vermektedir (Koros C ve ark., 2017, Yoshikuni M, 2020). Hastalık seyrinin yavaş olduğu ancak süreç içerisinde sık motor dalgalanma ve levodopa ilişkili diskinezi geliştiği bildirilmiştir (Niemann N ve ark., 2019, Song J ve ark., 2020). Ayrıca mutasyon saptanan hastalarda levodopa ilişkili motor komplikasyonların (diskinezi ve motor fluktuasyonlar) aynı yaş grubundaki hastalara göre daha az sıklıkta görüldüğü de savunulmuştur (Lesage S ve ark., 2020). Levodopa eşdeğer günlük tedavi dozunun mutasyon taşıyıcılarında taşıyıcı olmayanlara göre daha düşük (636 ± 462 , 1139 ± 451) olduğu gösterilmiştir (Lohmann E ve ark., 2009). Buna karşın Parkin hastalarında yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve levodopa eşdeğer tedavi dozlarına göre düzeltildiğinde diskinezilerin yüksek oranda görüldüğünü bildiren çalışmalar da vardır (Tan MMX&Alcalay RN, 2019). Çalışmamızda hastaların tedaviye yanıtları literatürle uyumlu olarak iyiydi. Levodopa eşdeğer günlük tedavi dozu 629 mg (225-1748) olarak hesaplandı. Diskinezi hastaların %53,8'inde vardı. Levodopa tedavisi alan ve tepe doz diskinezi gelişen hastalara bakıldığında bir hastada erken dönemde kliniğin ikinci yılında diskinezi geliştiği görüldü.

6.2.9. Uygulanan testlerin değerlendirilmesi

Hastalık progresyonunun yavaş olduğu bilinen Parkin ilişkili PH'de, motor sistem etkilanmesinin (hastalık süresine göre düzeltildiğinde, HBC-BPHDÖ skoru ile değerlendirilmiş) Parkin saptanmayan gruba göre daha hafif olduğu gösterilmiştir

(Lesage S ve ark, 2020, Lohmann E ve ark., 2012). Alcalay ve arkadaşları mutasyon taşıyıcılarının BPHDÖ motor skorunun mutasyon taşımayanlara göre daha düşük olduğunu bildirmiştir (Alcalay RN ve ark., 2014). Grubumuzda Parkin mutasyonu saptanan hastaların HBC-BPHDÖ skor ortalamaları bölüm I 10,8 (3-21), bölüm II 8,8 (1-27), bölüm III 25,2 (2-62) ve bölüm IV 3,8 (0-13), toplamda $52,5 \pm 35,5$ (12-123) saptanmıştır. Hastalık evrelemesine bakıldığında, Parkin mutasyonu saptanan hastaların %12,5'inin Hoehn-Yahr skalası evre 0 ile 1,5 arasında, %37,5'inin evre 2 ile 2,5 arasında olduğu ve %50'sinin hastalık evresinin 3 ve daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Tan MMX&Alcalay RN, 2019). Ülkemizden bildirilen bir çalışmada, hastalık süresine göre düzeltildiğinde Hoehn-Yahr skorunun tedavi alan Parkin hastalarında daha düşük ($0,93 \pm 0,7$ (0-2)) olduğu gösterilmiştir (Lohmann E ve ark., 2012). Çalışmamızda Parkin hastalarında Hoehn-Yahr skoru 2,3 (1-4) olduğu saptandı.

Jie Song ve arkadaşları yakın zamanda Parkin mutasyonu saptanan hastalarda BDÖ puanını $15,0 \pm 9,3$ (mutasyon negatif grupta $12,6 \pm 8,6$) saptamış olup (başlangıç yaşı, hastalık süresi, Hoehn-Yahr evrelemesi ve levodopa eşdeğer tedavi dozlarına göre düzeltildiğinde) mutasyon saptanmayan gruba göre yüksek olduğunu göstermiştir (Song J ve ark., 2020). Başka bir çalışmada Parkin pozitif hastalarda BDÖ değeri $9,1 \pm 6,6$ (depresyon için 15 puan ve üzeri kabul edilmiştir) olarak bildirilmiş ve mutasyon tipine göre farklılığın olmadığını (heterozigot mutasyonda $9,8 \pm 6,7$, mutasyon negatif $10,9 \pm 8,6$) göstermişlerdir (Srivastava A ve ark., 2011). Çalışmamızda BDÖ puanı 11,1 (2-22) bulunmuştur. Sonuçlarımız literatürle uyumludur.

6.3. DJ-1 Gen Mutasyonu Saptanan Hastanın Değerlendirilmesi

DJ-1 gen mutasyonları OR kalıtılan erken başlangıçlı PH'ye neden olur ve erken başlangıçlı hastalığın yaklaşık %1-2'ini oluşturmaktadır (Niemann N ve ark., 2019). Prevalansı juvenil PH'nin %1'idir (Mastrangelo L, 2017). Ülkemizde DJ1 gen mutasyonlarının nadir görüldüğü bildirilmiştir (Lohmann E ve ark., 2012). Çalışmamızda bir hastada (olgu no.17, %1,3) DJ-1 mutasyonu saptanmıştır.

Literatürde DJ-1 geninde 33 farklı mutasyon bulunmaktadır ve saptanan mutasyonların çoğunluğu yanlış anlamlı/anlamsız mutasyonlar ardından da ekzonik büyük delesyonlardır (HGMD, NM_007262.4). Çalışmamızda homozigot ekzon 1-5 delesyon (Bonifati V ve ark., 2003) mutasyonu saptanmıştır. Literatürde 2 farklı

mutasyonun ilk defa Türk ailelerde tanımlandığı görülmüştür (Hanagası HA ve ark., 2016, Giri A ve ark., 2016, Hering R ve ark., 2004). Kliniğimizin de katılmış olduğu, yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada DJ-1 geninde daha önce bildirilmemiş olan 2 patojenik mutasyon bildirilmiştir (Lesage S ve ark., 2020).

Literatürde DJ1 gen mutasyonu saptanan hastalarda erken başlangıçlı, levodopa tedavisine iyi yanıtı ve yavaş progresyon gösteren asimmetrik parkinsonizm ve psikiyatrik bulguların görüldüğü bildirilmiştir (Repici M ve ark., 2019, Abbas MM ve ark., 2016). Ayrıca, hastalarda erken dönemde diskineziler gelişebilir (Repici M ve ark., 2019).

Otozomal resesif kalıtım özelliğine uyan, anne baba akrabalığı bulunan hastanın ailesinde başka hasta bulunmamaktaydı. Hastalık başlangıç yaşı 19 idi ve literatürle (27 yaş, 15-40 yaş) uyumluydu (Weissbach A ve ark., 2019). Hastada asimmetrik bradikinezi, rijidite ve istirahat tremoru bulunmaktaydı (Kasten M ve ark., 2018). Bu grup hastalarda tedavi yanıtının iyi olduğu ve yavaş seyirli kliniğe fokal distoninin (özellikle blefarospazm) eşlik ettiği bildirilmiştir (Ferreira M ve ark., 2016). Hastalığın 6. yılında motor dalgalanmaların başladığı ve ekstremitelerde yaygın diskinezi ve distonik kasılmaların geliştiği izlendi. Literatürde hastamıza benzer şekilde erken dönemde motor komplikasyonların görülebileceği bildirilmiştir (Morales-Briceño H ve ark., 2020). Hastada levodopa yanıtı iyiydi ancak ciddi diskinezi ve motor dalgalanmalar olması sebebiyle STN-DBS tedavisi uygulanmıştı. Hasta yardımsız yürüyebiliyordu ancak postüral dengesi bozuktu. Bu hasta grubunda nonmotor bulguların Parkin (%13) ve PINK1 (%42) gibi OR geçiş gösteren diğer gen mutasyonlarından daha sık görüldüğü (%57) bildirilmiştir (Niemann N ve ark., 2019). Hastamızda parkinsonizm kliniğine REM-UDB ve üriner inkontinans eşlik ediyordu. Konstipasyon, hiposmi ve psikotik bulgular yoktu. Hastada doğuştan hafif mental retardasyon vardı ve piramidal bulgu saptanmadı. Unutkanlık yakınması olmayan ortaokul mezunu hastanın SMMT puanı 19/30 idi. Açık dönemde yapılan HBC-BPHDÖ skoru bölüm I 15, bölüm II 30, bölüm III 77, bölüm IV 11 olmak üzere toplam 133, Hoehn-Yahr skalası evre 3 ve Schwab-England GYAÖ %60 olarak belirlendi. Hasta günlük aktivitelerinde yakınlarına kısmen bağımlıydı. Ayrıca hastanın orta derece depresyonu vardı (BDÖ puanı 19).

Erken başlangıçlı, yavaş seyirli ve tedaviye iyi yanıtı hastalığın dışında demansla seyreden progresif ilerleyen parkinsonizm (Taipa R ve ark., 2016), parkinsonizm-ALS (Hanagası HA ve ark., 2016, Giri A ve ark., 2016) ve erken başlangıçlı parkinsonizm-

demans-ALS birlikteliği ile giden kompleks klinik seyir (Annesi G ve ark., 2005) de izlenebilmektedir (Ferreira M ve ark., 2016). Mutasyonu olan hastalardaki klinik heterojenitenin saptanan mutasyona bağlı olduğu gösterilmiştir ancak mekanizma tam olarak açıklanamamıştır. Örneğin ülkemizde tanımlanmış olan homozigot p.Q45X mutasyonu ALS birlikteliği (Hanagası HA ve ark. 2016, Giri A ve ark., 2016) ile tanımlanmışken, İtalyan bir ailede tanımlanmış olan (homozigot ekzon 7 E163K mutasyonu ve homozigot g.168_185dup mutasyonu) mutasyonun parkinsonizm-demans ve ALS (Annesi G ve ark., 2005) birlikteliğine yol açtığı gösterilmiştir. Genotip fenotip ilişkisinin net olarak yapılabilmesi için daha çok sayıda genetik ve nöropatolojik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6.4. FBXO7 Gen Mutasyonları Saptanan Hastaların Değerlendirilmesi

PARK15 oldukça nadir görülen nörolojik bir durumdur. FBXO7 gen mutasyonu erken başlangıçlı PH'nin monogenik sebepleri arasında yer almaktadır (Gündüz A ve ark., 2014). Mutasyonların dünya genelinde farklı popülasyonlardaki prevalansı henüz tam olarak bilinmemektedir. Literatürde FBXO7 mutasyonları ile ilgili çok fazla veri bulunmamaktadır ve hastalık pallido-piramidal sendromla ilişkilendirilmiştir (Gündüz A ve ark., 2014). Ancak geniş bir fenotipik spektrum göstermektedir (Yalcin Cakmakli G ve ark., 2014). Şimdiye kadar PARK15'le ilişkili 5 farklı OR FBXO7 gen mutasyonu bildirilmiştir (Zhou ZD ve ark., 2018). Dördü (T22M, R378G, R498X, E470X) erken başlangıçlı PH ile ilişkili olup levodopa tedavisiyle ciddi yan etkiler geliştiği bildirilmiştir (Zhou ZD ve ark., 2018, Gündüz A ve ark., 2014). L34R mutasyonu orta-yaş başlangıçlı ve levodopa yanıtı PH ile ilişkilendirilmiştir (Lohmann E ve ark., 2015, Zhou ZD ve ark., 2018). T22M, R378G, R498X ve E470X mutasyonları Batı Asya ve Doğu Avrupa'dan, L34R mutasyonu ilk olarak Türkiye'den bildirilmiştir (Lohmann E ve ark., 2015, Zhou ZD ve ark., 2018). R378G mutasyonu ilk olarak İranlı bir ailede (Shojaee S ve ark., 2008), R498X mutasyonu İtalyan bir ailede daha sonra Türk bir ailede (Paisàn-Ruiz C ve ark., 2010) ve IVS7+1G/T ve T22M birleşik heterozigot mutasyon Hollanda'dan bir ailede (Di Fonzo A ve ark., 2009) tanımlanmıştır. R498X mutasyonu ilk olarak Hanağası ve arkadaşlarının 2007 yılında bildirmiş oldukları juvenil başlangıçlı, sigara içilmesine iyi yanıt veren parkinsonizm bulguları olan ve piramidal bulguların eşlik etmediği bir hastada 2010 yılında, yapılan moleküler analiz sonucu tanımlanmıştır (Hanagasi HA ve ark., 2007, Paisàn-Ruiz C ve ark., 2010). Yakın zamanda anlamsız E470X mutasyonu ve yanlış anlamlı N51S mutasyonu, birleşik heterozigot mutasyon formunda Doğu Asya'da

erken başlangıçlı PARK15 ile ilişkilendirilmiştir (Wei L ve ark., 2018). Son olarak Jin ve arkadaşları daha önce bildirilmemiş olan, anlamsız p.Trp134* mutasyonu ve IVS5-1G>A mutasyonunun birleşik heterozigot durumda bulunduğu infantil başlangıçlı parkinsonian-piramidal sendrom kliniğinde 2 kardeş bildirilmiştir (Jin X ve ark., 2020). Çalışmamızda FBXO7 gen mutasyonu %2,7 sıklığında saptanmıştır. Farklı ailelerden olan 2 hastanın birinde (olgu no.19) homozigot c.101T>G; p.L34R (Lohmann E ve ark., 2015) mutasyonu, diğesinde (olgu no.18) homozigot c.1492C>T; p.R498X (Di Fonzo A ve ark., 2009, Gündüz A ve ark., 2014, Yalcin Cakmakli G ve ark., 2014) mutasyonu saptanmıştır. Mutasyon saptanan iki hastamızın da klinik özellikleri yönüyle daha önce ülkemizden bildirilmiş olgularla benzerlik gösterdiği belirlenmiştir.

Olgu no.18'de ekzon 9'da homozigot c.1492C>T; p.R498X anlamsız mutasyonu saptanmıştır. Daha önce ülkemizden iki ayrı aileden bu mutasyon bildirilmiştir (Gündüz A ve ark., 2014, Yalcin Cakmakli G ve ark., 2014). Yirmi dört yaşındaki hastanın anne baba akrabalığı yoktu ancak anne babasının yakın köylerden olduğu biliniyordu. Ayrıca ablasında 13 yaşında başlayan ve 28 yaşında vefat etmesine kadar giderek ilerleyen, benzer klinik bulguların olduğu dikkati çekmekteydi. Hastada kliniğin literatüre benzer şekilde çocukluk çağında (Yalcin Cakmakli G ve ark., 2014, Di Fonzo A ve ark., 2009) başladığı ve ilk bulgusunun geç konuşma, kekeleme ve konuşma bozukluğu (Gündüz A ve ark., 2014) olduğu izlendi. Hareketlerinde yavaşlama ve parkinsonian bulgular ilkökul döneminde başlamıştı. Hastanın okul başarısının hep kötü olduğu öğrenildi (Yalcin Cakmakli G ve ark., 2014). Tanıya kadar geçen süre 13 yıldır. Literatürle uyumlu bir şekilde asimetric parkinsonizm bulguları, dizatri ve disfaji (Yalcin Cakmakli G ve ark., 2014, Di Fonzo A ve ark., 2009) bulunmaktaydı (Gündüz A ve ark., 2014). Son kontrolünde istirahat tremoru yoktu (Wei L ve ark., 2018, Paisàn-Ruiz C ve ark., 2010). Hasta yardımsız yürüyebiliyordu ve postüral dengesi iyiydi. Literatürden farklı olarak hastada daha uzun yıllar yürüme ve denge korunmuştu (Gündüz A ve ark., 2014, Yalcin Cakmakli G ve ark., 2014). Levodopa tedavisine yanıtın olduğu ancak düşük doz levodopa (125 mg/gün levodopa) tedavisiyle diskinezi (Yalcin Cakmakli G ve ark., 2014, Di Fonzo A ve ark., 2009, Wei L ve ark., 2018), psikotik bulgular (Hanagasi HA ve ark., 2007), saldırganlık ve hareketliliğin ortaya çıktığı görüldü (Gündüz A ve ark., 2014). Hasta yakınları yan etkilerden dolayı levodopa tedavisini bırakmışlardı. Literatürde benzer mutasyonu olan ve juvenil başlangıçlı, sigara içilmesiyle parkinsonizm bulguları düzelen bir hasta bildirilmiştir (Hanagasi HA ve ark., 2007). Hastamızda da sigara

kullanımı vardı ancak hasta yakınlarından sigara içtikten sonra yakınmalarının gerilediğine dair bir anamnez alınamadı. Hastada kliniğe konstipasyon, üriner inkontinans, REM-UDB, uyku iyiliği ve hiposmi eşlik etmiyordu. Hastanın orta derecede depresyonu (BDÖ skoru 18) olduğu belirlendi. Mental retardasyon (IQ:78) (Yalcin Cakmakli G ve ark., 2014), apati (Gündüz A ve ark., 2014), spontan konuşmada azalma ve konguje bakışta hafif kısıtlılık vardı. Piramidal bulgular yoktu (Yalcin Cakmakli G ve ark., 2014, Hanagasi HA ve ark., 2007). Ortaokul mezunu olan hastanın SMMT puanı 19/30 idi. Yalcin Cakmakli ve arkadaşlarının olgusunda SMMT puanı 22/30 olduğu ve eksekütif fonksiyonların ciddi etkilendiği, dikkat, bellek ve vizyospasyal etkileniminin hafif olduğu bildirmiştir (Yalcin Cakmakli G ve ark., 2014). Çalışmamızda da benzer şekilde dikkatin, belleğin ve vizyospasyal etkilenmenin olduğu görülmüştür. Ayrıca 2 yıl önce yapılan nöropsikolojik değerlendirmesinde vizyospasyal işlev bozukluğu ve sekonder tipte bellek bozukluğu olduğu dikkati çekmiştir.

Olgu no.19'da ekzon 1'de homozigot c.101T>G; p.L34R mutasyonu saptanmıştır. Bu mutasyon ilk defa Türk bir aileden iki hastada tanımlanmıştır ve mutasyonun tipik levodopa yanıtı parkinsonizm bulgularıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Lohmann E ve ark., 2015). Dünya genelinde ve ülkemizde Lohmann ve arkadaşlarının 2015 yılında bildirdiği aile dışında literatürde örnek bulunamamıştır. Hasta 58 yaşındaydı, anne baba akrabalığı ve bir ablasında benzer klinik bulgular vardı. Hastanın ilk yakınması konuşma bozukluğu ve 43 yaşında başlamıştı. Mutasyonun tanımlandığı ailenin etkilenmiş bireylerinde başlangıç yaşlarının 41 ve 52 olduğu ve diğer FBXO7 mutasyonlarına göre (ortalama 17,5 yaş (10-24)) daha geç başladığı dikkati çekmiştir. Tanıya kadar geçen süre 1 yıl, kliniğimizdeki takip süresi 12 yıldır. Hastanın asıl yakınması belirgin hipofonik ve dizartrik olan konuşmasıydı. Muayenesinde bradimimi ve asimetric parkinsonizm bulgularının olduğu, postüral dengesinin korunduğu ve yardımsız rahatça yürüdüğü izlendi. Hastalık progresyonu yavaştı (Lohmann E ve ark., 2015). Hastanın tedaviye yanıtı iyiydi ancak yakınmalarının 2. yılında 150 mg/gün levodopa tedavi dozuyla diskinezi geliştiği (Lohmann E ve ark., 2015) ve tedavinin levodopa olmadan devam ettiği dikkati çekti. Hiposmi, aniden idrar bastırması ve REM-UDB (Lohmann E ve ark., 2015) vardı, psikotik bulgu ve konstipasyon kliniğe eşlik etmiyordu. Piramidal bulgu ve spastisite izlenmedi (Lohmann E ve ark., 2015). Kliniğe eşlik eden atipik bulgu yoktu. Hastanın 13 yıllık hastalık süresi boyunca unutkanlık yakınması olmamıştı (Lohmann E

ve ark., 2015) ve SMMT puanı 26/30 idi. Hastada BDÖ skoru 7 bulundu ve minimal depresyon bulgularının olduğu belirlendi.

Olgularımızın klinik özellikleri genel itibariyle literatürle benzer bulunmuştur. Aynı gendeki çeşitli mutasyonların klinikte farklılıklar göstermesi FBXO7 geninin tam olarak anlaşılamamış mekanizmalara sahip olduğunu göstermektedir. Literatürdeki vaka sayısının artmasıyla fenotipik özelliklerin daha iyi anlaşılacağı düşünülmektedir.

6.5. Mutasyon Saptanan Diğer Hastaların Değerlendirilmesi

6.5.1. Heterozigot PRKN ve LRRK2 Gen Mutasyonları Saptanan Hastaların Değerlendirilmesi

Parkin geni ORPH'nin, LRRK2 geni ise ODPH'nin en sık genetik nedenleridir. Parkin geninin homozigot ve birleşik heterozigot mutasyonları LRRK2 geninin ise sıklıkla nokta mutasyonları (Kessler C ve ark., 2017) hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Ancak LRRK2 geni nokta mutasyonları ülkemizde ODPD'nin nadir görülen sebeplerindendir (Kessler C ve ark., 2017, Hanağası HA ve ark., 2011). Parkin geninde heterozigot mutasyon bulunan bireylerin klinik olarak etkilendiklerini destekleyecek çok sayıda literatür verisi bulunmaktadır (Yoshikuni M, 2020). Heterozigotluk durumunda parkinsonizm mekanizmasının, "haploinsufficiency" yani genin tek fonksiyonel kopyaya sahip olması ve dolayısıyla yeterli gen ürününün üretilmemesi ile açıklanabileceği bildirilmiştir (Yoshikuni M, 2020). Heterozigot mutasyonun geç başlangıçlı PH için risk faktörü olabileceği fikri de ayrıca incelenmiştir (Yoshikuni M, 2020). Bazı çalışmalarda heterozigot mutasyon saptanan hastaların 60 yaş üzerinde hastalık geliştirebileceği savunulmuştur (Sun M ve ark., 2006). Sun ve arkadaşları, Parkin geninde 2 mutasyonu olan, bir mutasyonu olan ve mutasyonu olmayan Parkinson hastalarını başlangıç yaşlarına göre değerlendirdiklerinde 2 mutasyon saptanan grupta hastalığın erken başlangıçlı olduğunu, mutasyon saptanmayan grubun geç başlangıçlı olduğunu ve bir mutasyon olan grupta ise hastalık başlangıcının orta yaşlarda olduğunu göstermişlerdir (Sun M ve ark., 2006). Ancak heterozigot mutasyonun hastalıkla ilişkisiz olabileceğini veya bu hastalarda var olabilecek başka bir mutasyonun teknik sebeplerden dolayı saptanmamış olabileceğini dışlayamamışlardır (Sun M ve ark., 2006). Khan ve arkadaşları yaptıkları [¹⁸F]dopa PET çalışmasında asemptomatik, parkin heterozigot mutasyon taşıyıcılarında belirgin striatal dopaminerjik disfonksiyon olduğunu ve asemptomatik olan bu bireylerin

3'ünde ekstrapiramidal bulgular geliştiğini, 2'sinin ise 7 yıl sonraki kontrollerinde hala asemptomatik olduklarını göstermişlerdir (Khan NL ve ark., 2002). Grünewald ve arkadaşları da yaptıkları sistematik derlemede idiyopatik hastalarla karşılaştırdığında heterozigot mutasyon saptanan hastalarda başlangıç yaşının ve klinik bulguların varlığının, mutasyona uğramış alel sayısı ile korele olduğunu bildirmiş ve bunu da doz etkisine bağlamışlardır (Grünewald A ve ark., 2013).

Diğer yandan heterozigot Parkin gen mutasyonlarının sağlıklı kontrollerde de saptanıyor olması, heterozigot mutasyon taşıyan bireylerin hepsinin parkinsonizm bulguları göstermemesi de heterozigot mutasyonların resesif geçişli parkinsonizmde rol oynamadığını düşündürmektedir (Klein C ve ark., 2007). Ayrıca OR kalıtım gereği bireylerin etkilenebilmesi için hastalık allelini her bir kromozomda taşıması gerektiği bilinmektedir (Gulani A, 2020). Heterozigot mutasyonun hastalığa neden olduğunun söylenebilmesi için mutasyonun moleküler düzeyde fonksiyonel bozukluğa sebep olduğunun gösterilmesi veya ortaya çıkan histopatolojik değişikliklerin hastalık yapıcı etkilerinin belirlenmesi gerekmektedir. Ayrıca, diğer aile bireylerinin klinik olarak değerlendirilmesi ve heterozigot mutasyon varlığı açısından genetik olarak incelenmesi, mutasyonun patojenitesi ile ilgili bilgi edinmek için önem arz etmektedir. Çalışmamızda, moleküler düzeyde fonksiyonel bozukluk veya histopatolojik değişiklikler gösterilmediğinden, saptanan mutasyonun hastanın kliniğinden sorumlu olup olmadığı net olarak belirlenememiştir. Ancak, hastalık gelişimi için riski artırdığı düşünülebilir.

Hastalar değerlendirilecek olursa,

Olgu no.25'te Parkin geninde ekzon 2'de heterozigot delesyon mutasyonu saptanmıştır. Soygeçmiş özelliği olarak anne baba akrabalığı vardı ancak ailede başka hasta bulunmamaktaydı. Hastanın ilk yakınması 11 yaşında başlamıştı. Asimetrik ve oldukça hafif motor bulguları vardı. Hastanın 12 yıllık hastalık süresince distoni, diskinezi, motor dalgalanma gibi motor komplikasyonların görülmediği saptandı. Nonmotor bulgulardan konstipasyon, üriner inkontinans, unutkanlık, REM-UDB, hiposmi ve uyku iyiliği yoktu. Hastanın BD  puanı 22 hesaplandı ve depresyonunun olduğu belirlendi. Muayenesinde derin tendon refleksleri canlıydı ve bilateral postüral tremor vardı. Tedavi yanıtının olduğu ancak tedaviyi kendi isteğiyle bıraktığı öğrenildi. Ortaokul mezunu olan hastanın minimal test puanı 28/30 idi. Hareket Bozuklukları Cemiyeti BPHDÖ skoru 21 ve Hoehn-Yahr skalası evre 1 idi.

Hastada kliniğin görece ılımlı olması, Grünewald ve arkadaşlarının çalışmasını destekleyebilecek nitelikteyken, hastalığın juvenil dönemde başlaması bu çalışmayla farklılık göstermiştir. Ayrıca hastada distoni, motor komplikasyon, uyku iyiliği ve nonmotor diğer bulguların olmaması hastanın Parkin ilişkili PH'den farklılık gösterdiğini düşündürmektedir.

Olgu no.26'da Parkin geninde ekzon 2'de heterozigot delesyon ve LRRK2 geninde ekzon 36'da heterozigot c.5178A>G (rs200185983; p.Ala1726=) varyantı saptanmıştır. Anne baba akrabalığı ve ailede başka hasta yoktu. Hastanın ilk yakınmasının 30 yaşında başlayan konuşmada azalma olduğu, ardından unutkanlık ve ellerini kullanmakta beceriksizliğin eklendiği dikkati çekti. Kliniğinde kognitif etkilenmenin belirgin olduğu (kliniğin 3. yılında SMMT 9/30 puan), ekstrapiramidal sistem bulgularının daha geri planda kaldığı görüldü. Semptomların başlangıcından sonraki 7 yıl içerisinde konuşmasının giderek bozulduğu ve artık iletişim kurulamadığı, tamamen yakınlarına bağımlı olduğu, beslenmesinin nazogastrik sonda ile sağlandığı ve bezlendiği görüldü. Son kontrol muayenesinde hastayla iletişim kurulamadı, ileri derecede bradikinezik olduğu ve piramidal bulguların geliştiği saptandı. Literatürde demansla seyreden atipik bir homozigot Parkin mutasyonu kliniği dışında hastamıza benzer klinikte bir olguya rastlanmadı. Parkin geninde c.101_102delAG;p.Gln34Argfs*5 çerçeve kayması mutasyonu ve ekzon 3-4 delesyon mutasyonu saptanan bu hastada yakınmaların 52 yaşında başladığı ve 62 yaşında davranışsal varyant frontotemporal demans tanısı aldığı bildirilmiştir. Daha önce de benzer mutasyonu olan hastaların bulunduğu ancak kliniğin erken başlangıçlı PH ile uyumlu olduğu bildirilmiştir (Zimmermann M ve ark., 2018).

Hastanın mevcut kliniğinin saptamış olduğumuz mutasyonlarla ilişkisinin olup olmadığı bilinmemektedir. Saptanmış olan heterozigot Parkin mutasyonunun hastalık yapıcı etkisi kanıtlanmamıştır. Ayrıca LRRK2 geninde heterozigot olarak saptanan değişim *in silico* incelemelerde 'zararlı' olarak değerlendirilmiş olup hastalıkla ilişkisi hakkında henüz veri bulunmamaktadır. Aile içi segregasyon analizleri ile daha net veriler elde edilebilir.

6.5.2. Glukoserebrosidaz Gen Mutasyonu Saptanan Hastaların Değerlendirilmesi

Heterozigot glukoserebrosidaz gen mutasyonları PH'nin en önemli genetik risk faktörüdür (Gan-Or Z ve ark., 2018). Görülme sıklığı coğrafik dağılıma göre farklılık göstermektedir (Zhang Y ve ark., 2018a). Heterozigot GBA mutasyonları çoğu popülasyonda Parkinson hastalarının %4-12 kadarını oluşturuyorken, Aşkenazi Yahudi kökenli Parkinson hastalarında yaklaşık %20 oranında görülmektedir (Heijer JM ve ark., 2020). Glukoserebrosidaz gen mutasyonu taşıyıcılarında PH gelişme riskinin 2 ile 7 kat arasında arttığı bildirilmiştir (Heijer JM ve ark., 2020). Günümüze kadar 400'den daha fazla GBA gen mutasyonu tanımlanmıştır ve bütün bu alellerin PH gelişiminde potansiyel risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (Heijer JM ve ark., 2020). Ancak heterozigot GBA gen mutasyonları PH için risk faktörü olduğundan, her mutasyon taşıyıcısının hastalık geliştirmeyeceği düşünülmektedir (Riboldi GM ve ark., 2019). Geniş popülasyon çalışmalarında GBA mutasyonu taşıyıcılarının yaklaşık %9,1'inde PH geliştiği gösterilmiştir (Riboldi GM ve ark., 2019). Mutasyonlarda penetransın inkomplet olduğu ve yaşla birlikte arttığı, 80 yaşında %7,7'den %29,7'ye kadar yükselebileceği bildirilmiştir (Kim CY&Alcalay RN, 2017). Ayrıca fenotipin, mutasyonun çeşidine göre değiştiği ve ağırlaşabileceği gösterilmiştir (Kim CY&Alcalay RN, 2017).

Parkinson hastalığına neden olduğu bildirilen en sık heterozigot GBA gen mutasyonları L444P, N370S, R120W, IVS2+1G>A, H225Q, D409H, RecNcil, E326K ve T369M mutasyonlarıdır (Zhang Y ve ark., 2018a). 84insGG, R496H, N370S Aşkenazi Yahudilerinde, L444P, N370S, H255Q, D409H, RecNcil, E326K mutasyonlarının Avrupa ve Batı Asya toplumlarında, R120W ve RecNcil mutasyonunun Doğu Asya'da, L444P'nin Hispanik, Doğu Asya ve çeşitli popülasyonlarda risk artışından sorumlu olduğu bildirilmiştir (Zhang Y ve ark., 2018a). Çalışmamızda H294Q ve D448H (HGMD; CM900106 ve CM000163), G241R (HGMD; CM940807), N227K (HGMD; CM980832) ve R434P (HGMD; CM005403) mutasyonları saptanmıştır (olgu no.20-24).

Literatürde ülkemizden bildirilmiş patolojik heterozigot GBA mutasyon çalışması yoktur ve mutasyonun ülkemizdeki sıklığı bilinmemektedir. Çalışmamızda aralarında akrabalık olmayan 5 hastada (%6,7) GBA geninde heterozigot mutasyon saptanmıştır. Saptanmış olan bu mutasyonlar literatürde daha önce GBA geninde tanımlanmış olup PH ile ilişkisi hakkında veri bulunamamıştır.

Hastalarda aile öyküsünün mutasyon saptanan grupta daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Zhang Y ve ark., 2018b). Bir çalışmada hastalık başlangıç yaşı mutasyon saptanan grupta $52,4 \pm 10,2$ yaş, mutasyon saptanmayan grupta $57,4 \pm 10,6$ yaş olarak gösterilmiştir (Cilia R ve ark., 2016). Ayrıca hastalık başlangıç yaşının mutasyon taşımayan hastalara göre 1,7-6 yıl erken başladığı bildirilmiştir (Asselta R ve ark., 2014). Çalışmamızda 3 hastada anne baba akrabalığı, 3 hastanın ailesinde hasta birey vardı. Hastaların başlangıç yaşları ortalama 42,2 (31-51) yaş idi. Çalışmamızda 2 hastada aynı mutasyon saptandı. Aynı mutasyon saptanan hastaların başlangıç yaşları 47 ve 46 idi (olgu no.20 ve olgu no.22). Heterozigot mutasyon saptanan hastaların idiopatik hastalıkla benzer bir fenotipte oldukları ancak kliniğin heterojen olabileceği ve semptomatolojinin farklılık gösterebileceği bildirilmiştir (Gan-Or Z ve ark., 2018). Mutasyon saptanan hastaların hepsi literatürde de belirtildiği üzere (Riboldi GM ve ark., 2019) akinetik rijit fenotipteydi, hastaların hiçbirinde son muayenede istirahat tremoru saptanmadı. Bu gruptaki hastaların levodopa tedavisine iyi yanıt verdiği ancak hızlı motor komplikasyonlar geliştiği bildirilmiştir (Riboldi GM ve ark., 2019). Çalışmamızda da benzer şekilde hastaların tedavi yanıtları genel olarak iyiydi. Ortalama levodopa eşdeğer tedavi dozu 840 mg/gün (250-1082) olarak hesaplandı.

Nonmotor bulgulara bakıldığında GBA mutasyonu saptanan hastalarda kognitif etkilenme, REM-UDb, hiposmi ve otonomik disfonksiyonun daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Gan-Or Z ve ark., 2018). Ayrıca depresyon ve anksiyete, konstipasyon, üriner semptomlar ve OH'nin idiopatik hastalığa göre fazla görüldüğü öne sürülmüştür (Riboldi GM ve ark., 2019). Çalışmamızda konstipasyon 4 hastada, üriner inkontinans ve depresyon 3 hastada, hiposmi 2 hastada saptandı. Ortostatik hipotansiyon sadece bir hastada vardı, literatürde sık görüldüğü bildirilmekle birlikte mutasyonların OH ile ilişkisinin olmadığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır (Zhang Y ve ark., 2018b). Hastalardan 3'üne SMMT uygulanabildi ve ortalama puan 25,5 idi. Hastalardan birinde demans vardı.

Literatürde motor progresyonun idiopatik hastalığa göre daha hızlı olduğu bildirilmiştir (Gan-Or Z ve ark., 2018). Ayrıca fenotip olarak idiopatik hastalıktan ayrımının zor olduğu savunulmuştur (Riboldi GM ve ark., 2019). Çalışmamızda ortalama hastalık süresi $6,8 \pm 4,4$ (3-12) yıl idi. Hastaların 4'ünde klinik idiopatik hastalığa benzerdi ancak bir hastada (olgu no.23) hızlı progresyon gösteren hastalık vardı. Hastada (olgu no.23) semptomların başlangıç yaşı 31 idi. Kliniğin 11. yılında hastanın konuşmasının

anlaşılamaz hale geldiği, iletişiminin azaldığı ve tekerlekli sandalyeye bağlı hale geldiği izlendi. Konstipasyon, üriner inkontinans REM-UDB, unutkanlık ve psikotik bulguların olduğu saptandı. Nörolojik muayenede parkinsonizme ek olarak dizartri, vertikal bakış kısıtlılığı, yavaş sakkadik hareketler, disfaji (Gan-Or Z ve ark., 2018), hipoaktif derin tendon refleksi ve miyoklonik sıçramalar izlendi. Kliniğin 8. yılında yapılmış olan (son yapılabilen) SMMT puanı 20/30 idi.

Literatürde GBA mutasyonu saptanan Parkinson hastalarının, mutasyon taşımayan hastalara göre hastalık başlangıç yaşının erken olduğu, semptomların bradikinezi ile başladığı, hastalarda aile öyküsü olduğu, motor komplikasyonların sık görüldüğü ve demans tablosunun eşlik edebileceği bildirilmiştir (Zhang Y ve ark., 2018b). Mutasyonlara göre kliniğin farklı olması ve penetransın değişiklik gösterebilmesi genotip fenotip korelasyonu yapılmasını zorlaştırmaktadır. Çalışmamızda mutasyon saptanan hastaların aile içi segregasyonlarının yapılması ve ailedeki hasta bireylerin klinik değerlendirilmesiyle hastalık yapıcı etki daha net ortaya konulmuş olacaktır. Ayrıca ülkemizden bildirilmiş tanımlı mutasyon olmadığı göz önünde bulundurulursa çalışmamız bu açıdan önem taşımaktadır.

6.6. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları

Bu çalışmaya daha fazla veri elde edebilmek için aile öyküsünün bulunması, erken başlangıç yaşı gibi özelliği olan hastalar alınmıştır. Böylelikle mutasyon saptanan hastaların oranı oldukça yüksektir. Moleküler analizler sonucu verimimizin yüksek olması çalışmamızın güçlü yönlerinden birisidir. Buna karşın çalışmamızın zayıf yönü mutasyon saptanan hastaların aile bireylerinin klinik değerlendirmeleri ve moleküler incelemelerinin yapılamamasıdır. Ek olarak yeni saptanan mutasyonların patojenik özellikleri konusunda ileri incelemelere ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamız ülkemizde genetik geçişli PH'nin değerlendirildiği çok az sayıdaki çalışmadan biridir. Hastaların fenotipik özellikleri, tedaviye yanıtları ve klinik seyirlerinin ayrıntılı değerlendirilmiş olmasının literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Ek olarak şu an geliştirilmekte olan kişiye özel Parkinson hastalığı tedavileri konusunda da bir veri tabanı oluşturmuş bulunmaktayız.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Parkinson hastalığı büyük oranda idiopatik olmakla birlikte %10-15 oranında genetik geçiş göstermektedir. Çalışmamızda MLPA ve YND teknikleriyle 19 hastada Parkinson hastalığı ile ilişkisi olduğu bilinen SNCA, Parkin, DJ1 ve FBXO7 gen mutasyonları saptanmıştır. Pubmed, HGMD ve ClinVar veri bankaları saptanmış olan mutasyonlar açısından taranmıştır. Aynı aileden iki hastada (olgu no.13 ve olgu no.16) saptanmış olan Parkin geni homozigot ekzon 4 c.491_491delT; p.V164Dfs*13 mutasyonu daha önce bildirilmemiştir. Parkin genindeki bu mutasyon YND tekniği ile her iki kardeşte saptanmış olup konfirmasyonunun Sanger analizi ile tamamlanması sonucunda Parkinson hastalığı ile ilişkili yeni bir mutasyon bulunmuş olacaktır. Saptanan diğer gen mutasyonları ise daha önce tanımlanmış olan mutasyonlardır. Ayrıca saptanan heterozigot GBA gen mutasyonları daha önce GBA geninde tanımlanmış olup Parkinson hastalığı ile ilişkileri hakkında bilgi bulunmamaktadır. Bu mutasyonları taşıyan ailelerin değerlendirilmesi ve aile içi segregasyon analizlerinin yapılmasıyla hastalık ile ilişkileri net olarak ortaya konulabilecektir. Ülkemizde daha önce Parkinson hastalığı ile ilişkili GBA gen mutasyonu çalışması olmadığından çalışmamız bu açıdan önem taşımaktadır.

Ülkemizde Parkinson hastalığının genetiği ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda otozomal resesif geçişli, erken başlangıçlı Parkinson hastalarında en sık Parkin gen mutasyonunun saptandığı gösterilmiştir. Literatüre benzer şekilde Parkin gen mutasyonu saptanan hastalarda hastalık seyrinin yavaş olduğu ve tedaviye yanıtın iyi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kognisyon ve koku almanın korunduğu, uyku iyiliğinin de sık görüldüğü izlenmiştir. Saptanan Parkin genindeki heterozigot mutasyonların hastalığa neden olabileceği bilgisi ileri çalışmalara gereksinim göstermektedir. Otozomal resesif geçişli olan DJ1 geni bir hastada, FBXO7 geni 2 hastada saptanmış olup bu iki genin toplumumuzda sık görülmediği fikri desteklenmiştir. FBXO7 gen mutasyonu saptanan hastalarda ise saptanan mutasyon tipine göre kliniklerin çok farklı seyrettiği görülmüştür. Ayrıca homozigot c.101T>G; p.L34R mutasyonu daha önce yalnızca kliniğimizden bildirilmiş olup çalışmamızda ikinci defa saptanmıştır.

Otozomal dominant geçişli SNCA gen mutasyonları çalışmamızda %4 oranında saptanmıştır. Bu hastalarda kliniğin doz etkisine bağımlı olarak ağır veya daha hafif seyredebildiği çalışmamızda desteklenmiştir. Otozomal dominant PH'nin en sık nedeni

olan LRRK2 gen mutasyonu çalışmamızda yalnızca bir hastada saptanmış olup hastalıkla ilişkisi bilinmemektedir.

Glukoserebrosidaz geni heterozigot mutasyonlarının ülkemizdeki sıklığı bilinmemektedir. Çalışmamızda hastaların %6,7'sinde heterozigot gen mutasyonu saptanmıştır. Hastaların hepsinin erken başlangıçlı olduğu ve son muayenelerinde akinetik rijit tipte parkinsonizm bulgularının olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, toplumumuzda akraba evliliği sık görüldüğünden erken başlangıçlı Parkinson hastalarıyla görece sık karşılaşmaktayız. Erken başlangıçlı hastalarda Parkinson hastalığı tanısı ileri yaş hastalara oranla daha geç konabilmektedir. Otozomal resesif hastalıkların sık görüldüğü toplumlarda, sadece bu genlerin değil otozomal dominant kalıtılan genlerin de taranması gerekmektedir. Resesif kalıtım gibi görünen hastalarda otozomal dominant kalıtılan genlerin de saptanabileceği çalışmamızda gösterilmiştir. Bu çalışma ülkemizde ve dünyada Parkinson hastalığı genetiği konusundaki bilgilerin artması için önemli katkı sağlamaktadır.

8. KAYNAKLAR

- Abbas MM, Govindappa ST, Sudhaman S, Thelma BK, Juyal RC, Behari M ve ark. Early onset Parkinson's disease due to DJ1 mutations: An Indian study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;32:20-4.
- Aguzzi A, Rajendran L. The transcellular spread of cytosolic amyloids, prions, and prionoids. *Neuron.* 2009;64:783-90.
- Aharon-Peretz J, Rosenbaum H, Gershoni-Baruch R. Mutations in the glucocerebrosidase gene and Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med.* 2004;351:1972-7.
- Akbostanci MC, Bayram E, Yilmaz V, Rzayev S, Ozkan S, Tokcaer AB ve ark. Turkish Standardization of Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale and Unified Dyskinesia Rating Scale. *Mov Disord Clin Pract.* 2017;5:54-9.
- Alcalay RN, Dinur T, Quinn T, Sakanaka K, Levy O, Waters C ve ark. Comparison of parkinson risk in ashkenazi jewish patients with gaucher disease and gba heterozygotes. *JAMA Neurol.* 2014;71:752-7.
- Annesi G, Savettieri G, Pugliese P, D'Amelio M, Tarantino P, Ragonese P ve ark. DJ-1 mutations and parkinsonism-dementia-amyotrophic lateral sclerosis complex. *Annals of Neurology.* 2005;58:803-7.
- Arkinson C, Walden H. Parkin function in Parkinson's disease. *Science.* 2018;360:267-8.
- Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease. *JAMA.* 2020;323:548-60.
- Asakawa S, Hattori N, Shimizu A, Shimizu Y, Minoshima S, Mizuno Y ve ark. Analysis of eighteen deletion breakpoints in the parkin gene. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2009;389:181-6.
- Asselta R, Rimoldi V, Siri C, Cilia R, Guella I, Tesei S ve ark. Glucocerebrosidase mutations in primary parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20:1215-20.
- Bainbridge MN, Wiszniewski W, Murdock DR, Friedman J, Gonzago-Jauregui C, Newsham I ve ark. Whole-genome sequencing for optimized patient management. *Sci Transl Med.* 2011;3:87re3.
- Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson Disease. *Eur J Neurol.* 2020;27:27-42.
- Ball N, Teo W-P, Chandra S, Chapman J. Parkinson's disease and the environment. *Front. Neurol.* 2019;10:218.
- Beecham GW, Dickson DW, Scott WK, Martin ER, Schellenberg G, Nuytemans K ve ark. PARK10 is a major locus for sporadic neuropathologically confirmed Parkinson disease. *Neurology.* 2015;84:1-9.
- Bilgic B, Bayram A, Arslan AB, Hanagasi H, Dursun B, Gurvit H ve ark. Differentiating symptomatic Parkin mutations carriers from patients with idiopathic Parkinson's disease: contribution of automated segmentation neuroimaging method. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18:562-6.
- Ben Romdhan S, Farhat N, Nasri A, Lesage S, Hdiji O, Ben Djebara M ve ark. LRRK2 G2019S Parkinson's disease with more benign phenotype than idiopathic. *Acta Neurol Scand.* 2018;138:425-31.
- Ben Romdhan S, Sakka S, Farhat N, Triki S, Dammak M, Mhiri C. A Novel SYNJ1

- Mutation in a Tunisian family with juvenile Parkinson's disease associated with epilepsy. *J Mol Neurosci*. 2018;66:273-8.
- Bento CF, Ashkenazi A, Jimenez-Sanchez M, Rubinsztein DC. The Parkinson's disease-associated genes ATP13A2 and SYT11 regulate autophagy via a common pathway. *Nat Commun*. 2016;7:11803.
- Bliederhaeuser C, Zondler L, Grozdanov V, Ruf WP, Brenner D, Melrose HL ve ark. LRRK2 contributes to monocyte dysregulation in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2016;4:123.
- Book A, Guella I, Candido T, Brice A, Hattori N, Jeon B ve ark. A Meta-Analysis of α -Synuclein Multiplication in Familial Parkinsonism. *Front Neurol*. 2018;9:1021.
- Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E ve ark. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science*. 2003;299:256–9.
- Borghammer P. How does Parkinson's disease begin? Perspectives on neuroanatomical pathways, prions, and histology. *Mov Disord*. 2018;33:48-57.
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RAI, Steur E, Braak. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197–211.
- Breckenridge CB, Berry C, Chang ET, Sielken RL, Jr., Mandel JS. Association between Parkinson's disease and cigarette smoking, rural living, well-water consumption, farming and pesticide use: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0151841.
- Breen DP, Evans JR, Farrell K, Brayne C, Barker RA. Determinants of delayed diagnosis in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2013;260:1978-81.
- Brundin P, Melki R, Kopito R. Prion-like transmission of protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010;11:301-7.
- Brüggemann N, Klein C. Parkin type of early-onset Parkinson disease. 2001 Apr 17 [Updated 2013 Apr 4]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
- Burré J. The synaptic function of α -synuclein. *Journal of Parkinson's Disease*. 2015;5:699–713.
- Chartier-Harlin MC, Dachsel JC, Vilariño-Güell C, Lincoln SJ, Leprêtre F, Hulihan MM ve ark. Translation initiator EIF4G1 mutations in familial Parkinson disease. *Am J Hum Genet*. 2011;89:398-406.
- Chelban V, Vichayanrat E, Schottlaende L, Iodice V, Houlden H. Autonomic dysfunction in genetic forms of synucleinopathies. *Mov Disord*. 2018;33:359-71.
- Chen K-H, Wu R-M, Lin H-I, Tai C-H, Lin C-H. Mutational analysis of SYNJ1 gene (PARK20) in Parkinson's disease in a Taiwanese population. *Neurobiol Aging*. 2015;36:2905.e7-8.
- Chung SJ, Park HK, Ki C-S, Kim MJ, Lee MC. Marked diurnal fluctuation and rest benefit in a patient with parkin mutation. *Mov Disord*. 2008;23:624-6.
- Cilia R, Tunesi S, Marotta G, Cereda E, Siri C, Tesi S ve ark. Survival and dementia in GBA-associated Parkinson's disease: the mutation matters. *Ann Neurol*. 2016;80:662-73.

- Conedera S, Apaydin H, Li Y, Yoshino H, Ikeda A, Matsushima T ve ark. FBXO7 mutations in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Neurobiol Aging*. 2016;40:192.
- Cooper JF, Machiela E, Dues DJ, Spielbauer KK, Senchuk MM, Van Raamsdonk JM. Activation of the mitochondrial unfolded protein response promotes longevity and dopamine neuron survival in Parkinson's disease models. *Sci. Rep.* 2017;7:16441.
- Crosiers D, Theuns J, Cras P, Van Broeckhoven C. Parkinson disease: Insights in clinical, genetic and pathological features of monogenic disease subtypes. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 2011;42:131–41.
- Darvish H, Movafagh A, Omrani MD, Firouzabadi SG, Azargashb E, Jamshidi J ve ark. Detection of copy number changes in genes associated with Parkinson's disease in Iranian patients, *Neurosci. Lett.* 2013;551:75-8.
- De Rosa A, Pellegrino T, Pappata S, Lieto M, Bonifati V, Palma V ve ark. Non-motor symptoms and cardiac innervation in SYNJ1-related parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;23:102-5.
- De Rui M, Inelmen EM, Trevisan C, Pigozzo S, Manzato E, Sergi G. Parkinson's disease and the non-motor symptoms: hyposmia, weight loss, osteosarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32:1211-18.
- Deeb W, Nozile-Firth K, Okun MS. Parkinson's disease: Diagnosis and appreciation of comorbidities. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:257-77.
- Del Rey NL-G, Quiroga-Varela A, Garbayo E, Carballo-Carbajal I, Fernández-Santiago R, Monje MHG ve ark. Advances in Parkinson's disease: 200 years later. *Front. Neuroanat*. 2018;12:113.
- Deng H, Gao K, Jankovic J. The VPS35 Gene and Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2013;28:569-75.
- Deng H, Liang H, Jankovic J. F-Box only protein 7 gene in parkinsonian-pyramidal disease. *JAMA Neurol*. 2013;70:20-4.
- Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res Rev*. 2018;42:72-85.
- Deng H-X, Shi Y, Yang Y, Ahmeti KB, Miller N, Huang C ve ark. Identification of TMEM230 mutations in familial Parkinson's disease. *Nature Genetics*. 2016;48:733-9.
- Deutschländer A, Ross OA, Wszolek ZK. VPS35-Related Parkinson Disease. 2017 Aug 10. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
- Di Fonzo A, Wu-Chou YH, Lu CS, van Doeselaar M, Simons EJ, Rohe CF ve ark. A common missense variant in the LRRK2 gene, Gly2385Arg, associated with Parkinson's disease risk in Taiwan. *Neurogenetics*. 2006;7:133-8.
- Di Fonzo A, Dekker MCJ, Montagna P, Baruzzi A, Yonova EH, Correia Guedes L ve ark. FBXO7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. *Neurology*. 2009;72:24-5.
- Domingo A, Klein C. Genetics of Parkinson disease. *Handbook of Clinical Neurology*. 2018;147:211-27.
- Domingos S, Duarte T, Saraiva L, Guedes RC, Moreira R. Targeting leucine-rich repeat

- kinase 2 (LRRK2) for the treatment of Parkinson's disease. *Future Med Chem.* 2019;11:1953-77.
- Draoui A, El Hiba O, Aimrane A, El Khiat A, Gamrani H. Parkinson's disease: From bench to bedside. *Rev Neurol (Paris).* 2020;S0035-3787(19)30913-0.
- Durmus H, Gokalp MA, Hanagasi HA. Prevalence of Parkinson's disease in Baskale, Turkey: a population based study. *Neurol Sci.* 2015;36:411-3.
- Edvardson S, Cinnamon Y, Ta-Shma A, Shaag A, Yim Y-I, Zenvirt S ve ark. A deleterious mutation in DNAJC6 encoding the neuronal-specific clathrin-uncoating co-chaperone auxilin, is associated with juvenile parkinsonism. *PLoS One.* 2012;7:e36458.
- Eisinger RS, Cernera S, Gittis A, Gunduz A, Okun M. A review of basal ganglia circuits and physiology: Application to deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;59:9-20.
- Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris).* 2016;172:14-26.
- Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y ve ark. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22:1689-707.
- Erer S, Egeli U, Zarifoglu M, Tezcan G, Cecener G, Tunca B ve ark. Mutation analysis of the PARKIN, PINK1, DJ1, and SNCA genes in Turkish early-onset Parkinson's patients and genotype-phenotype correlations. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;148:147-53.
- Fahn S. The 200-year journey of Parkinson disease: Reflecting on the past and looking towards the future. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;46 Suppl 1:1-5.
- Fan HC, Chen S-J, Harn H-J, Lin S-Z. Parkinson's disease: From genetics to treatments. *Cell Transplantation.* 2013;22:639-52.
- Ferreira M, Massano J. An updated review of Parkinson's disease genetics and clinicopathological correlations. *Acta Neurol Scand.* 2017;135:273-84.
- Folstein MF, Folstein S, Mc Hugh PR. "Mini Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189-98.
- Gambardella S, Biagioni F, Ferese R, Busceti CL, Frati A, Novelli G ve ark. Vacuolar protein sorting genes in Parkinson's disease: A re-appraisal of mutations detection rate and neurobiology of disease. *Front. Neurosci.* 2016;10:532.
- Gan-Or Z, Liong C, Alcalay RN. GBA-associated Parkinson's disease and other synucleinopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18:44.
- Ghazavi F, Fazlali Z, Banihosseini SS, Hosseini S-R, Kazemi MH, Shojaaee S ve ark. PRKN, DJ-1, and PINK1 screening identifies novel splice site mutation in PRKN and two novel DJ-1 mutations. *Mov Disord.* 2011;26:80-9.
- Giráldez-Pérez RM, Antolín-Vallespín M, Muñoz MD, Sánchez-Capelo A. Models of α -synuclein aggregation in Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica Communications.* 2014;2:176
- Giri A, Guven G, Hanagasi H, Hauser A-K, Erginul-Unaltuna N, Bilgic B ve ark. PLA2G6 mutations related to distinct phenotypes: a new case with early onset

- parkinsonism. *Tremor Other Hyperkinet Mov.* 2016;6:363.
- Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P ve ark. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale Presentation and Clinimetric Testing Results. *Mov Disord.* 2008;23:2129-70.
- Gros P, Videnovic A. Overview of Sleep and circadian rhythm disorders in Parkinson disease. *Clin Geriatr Med.* 2020;36:119-30.
- Grünewald A, Kasten M, Ziegler A, Klein C. Next-Generation Phenotyping Using the Parkin Example. *JAMA Neurology.* 2013;70:1186.
- Gulani A, Weiler T. Genetics, autosomal recessive. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. 2020 Jun 12. PMID: 31536227.
- Gunzler SA, Riley DE, Chen SG, Tatsuoka CM, Johnson WM, Mieyal JJ ve ark. Motor and non-motor features of Parkinson's disease in LRRK2 G2019S carriers versus matched controls. *J Neurol Sci.* 2018;388:203-7.
- Gustavsson EK, Trinh J, McKenzie M, Bortnick S, Skaalum M, Farrer MJ ve ark. Genetic identification in early onset Parkinsonism among Norwegian Patients. *Mov Disord Clin Pract* 2017;4:499-508.
- Gündüz A, Eken AG, Bilgiç B, Hanagasi HA, Bilgüvar K, Günel M ve ark. FBXO7-R498X mutation: Phenotypic variability from chorea to early onset parkinsonism within a family. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20:1253-6.
- Güngen C, Ertan T, Eker E, Yasar R, Engin F. Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population. *Turk Psikiyatri Derg.* 2002;13:273-81.
- Haehner A, Hummel T, Reichmann H. Olfactory dysfunction as a diagnostic marker for Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* 2009;9:1773-9.
- Han JW, Ahn YD, Kim W-S, Shin CM, Jeong SJ, Song YS ve ark. Psychiatric Manifestation in Patients with Parkinson's Disease. *J Korean Med Sci.* 2018;19:33.
- Hanagasi HA, Lees A, Johnson JO, Singleton A, Emre M. Smoking-responsive juvenile-onset Parkinsonism. *Mov Disord* 2007;22:115-8.
- Hanagasi HA, Akat S, Gurvit H, Yazici J, Emre M. Pain is common in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011;113:11-13.
- Hanagasi HA, Lohmann E, Dursun B, Honoré A, Lesage S, Dogu O ve ark. LRRK2 mutations are uncommon in Turkey. *Eur J Neurol.* 2011;18:e137.
- Hanagasi HA, Giri A, Kartal E, Guven G, Bilgiç B, Hauser A-K ve ark. A novel homozygous DJ1 mutation causes parkinsonism and ALS in a Turkish family. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;29:117-20.
- Hattori N, Matsumine H, Asakawa S, Kitada T, Yoshino H, Elibol B ve ark. Point mutations (Thr240Arg and Ala311Stop) in the Parkin gene. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1998;249:754-8.
- Healy DG, Abou-Sleiman PM, Casas JP, Ahmadi K, Lynch T, Gandhi S ve ark. UCHL-1 is not a Parkinson's disease susceptibility gene. *Ann. Neurol.* 2006;59:627-33.
- Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, Bonifati V, Durr A, Bressman S ve ark. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2018;7:583-90.

- Heijer JM, Cullen VC, Quadri M, Schmitz A, Hilt DC, Lansbury P ve ark. A Large-scale full GBA1 gene screening in Parkinson's disease in the Netherlands. *Mov Disord*. 2020. Online ahead of print.
- Hering R, Strauss KM, Tao X, Bauer A, Voitalla D, Mietz E-M ve ark. Novel homozygous p.E64D mutation in DJ1 in early onset Parkinson disease (PARK7). *Human Mutation*. 2004;24:321-9.
- Hernandez DG, Reed X, Singleton AB. Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance. *Journal of Neurochemistry*. 2016;139:59-74.
- Hoenicka J, Vidal L, Morales B, Ampuero I, Jimenez-Jimenez FJ, Berciano J ve ark. Molecular findings in familial Parkinson disease in Spain. *Arch Neurol*. 2002;59:966-70.
- Hoglinger GU, Alvarez-Fischer D, Arias-Carrion O, Djufri M, Windolph A, Keber U ve ark. A new dopaminergic nigro-olfactory projection. *Acta Neuropathol* 2015;130:333-8.
- Huang E, Qu D, Huang T, Rizzi N, Boonying W, Krolak D ve ark. PINK1-mediated phosphorylation of LETM1 regulates mitochondrial calcium transport and protects neurons against mitochondrial stress. *Nat. Commun*. 2017;8:1399.
- Huang T, Gao C, Wu L, Gong P, Wang J, Tian Y ve ark. Han Chinese family with early-onset Parkinson's disease carries novel compound heterozygous mutations in the PARK2 gene. *Brain Behav*. 2019;9:e01372.
- Hur EM, Jang EH, Jeong GR, Lee BD. LRRK2 and membrane trafficking: nexus of Parkinson's disease. *BMB Rep*. 2019;52:533-9.
- Ibanez P, Lesage S, Janin S, Lohmann E, Durif F, Destee A ve ark. French Parkinson's Disease Genetics Study, Alpha-synuclein gene rearrangements in dominantly inherited parkinsonism: frequency, phenotype, and mechanisms, *Arch. Neurol*. 2009;66:102-8.
- Ikeuchi T, Kakita A, Shiga A, Kasuga K, Kaneko H, Tan C-F ve ark. Patients homozygous and heterozygous for SNCA duplication in a family with parkinsonism and dementia. *Arch Neurol*. 2008;65:514-9.
- Jellinger KA. Is Braak staging valid for all types of Parkinson's disease? *J Neural Transm (Vienna)*. 2019;126:423-31.
- Jin X, An L, Hao S, Liu Q, Zhang Q, Wang X ve ark. Compound heterozygous variants of the FBXO7 gene resulting in infantile-onset Parkinsonian-pyramidal syndrome in siblings of a Chinese family. *J Clin Lab Anal*. 2020;e23324. Online ahead of print.
- Joseph S, Schulz JB, Stegmüller J. Mechanistic contributions of FBXO7 to Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2018;144:118-27.
- Kägi G, Klein C, Wood NW, Schneider SA, Pramstaller PP, Tadic V ve ark. Nonmotor symptoms in Parkin gene-related parkinsonism. *Mov Disord*. 2010;25:1279-84.
- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015;386:896–912.
- Karamohamed S., DeStefano AL, Wilk JB, Shoemaker CM, Golbe LI, Mark MH ve ark. A haplotype at the PARK3 locus influences onset age for Parkinson's disease: the GenePD study. *Neurology*. 2003;61:1557-61.
- Kasten M, Klein C. The many faces of alpha-synuclein mutations. *Mov Disord*

- 2013;28:697-701.
- Kasten M, Hartmann C, Hampf J, Schaake S, Westenberger A, Vollstedt E-J ve ark. Genotype-Phenotype Relations for the Parkinson's Disease Genes Parkin , PINK1 , DJ1: MDSGene Systematic Review. *Mov Disord.* 2018;33:730-41.
- Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain.* 2010;133:1755-62.
- Kessler C, Atasu B, Hanagasi H, Simón-Sánchez J, Hauser AK, Pak M, ve ark. Role of LRRK2 and SNCA in autosomal dominant Parkinson's disease in Turkey. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;48:34-9.
- Khan NL, Brooks DJ, Pavese N, Sweeney MG, Wood NW, Lees AJ ve ark. Progression of nigrostriatal dysfunction in a parkin kindred: an [18F]dopa PET and clinical study. *Brain.* 2002;125:2248-56.
- Khan NL, Graham E, Critchley P, Schrag AE, Wood NW, Lees AJ ve ark. Parkin disease: A phenotypic study of a large case series. *Brain.* 2003;126:1279-92.
- Kilarski LL, Pearson JP, Newsway V, Majounie E, Knipe MDW, Misbahuddin A ve ark. Systematic review and UK-based study of PARK2 (parkin), PINK1, PARK7 (DJ-1) and LRRK2 in early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:1522-9.
- Kim CY, Alcalay RN. Genetic forms of Parkinson's disease. *Semin Neurol.* 2017;37:135-46.
- Kim HJ, Kim H-J, Lee J-Y, Yun JY, Kim SY, Park SS ve ark. Phenotype analysis in patients with early onset Parkinson's disease with and without parkin mutations. *J Neurol.* 2011;258:2260-7.
- Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S ve ark. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature.* 1998;392:605-8.
- Klein C, Lohmann-Hedrich K, Rogaeva E, Schlossmacher MG, Lang AE. Deciphering the role of heterozygous mutations in genes associated with parkinsonism. *The Lancet Neurology.* 2007;6:652-62.
- Kobayashi T, Wang M, Hattori N, Matsumine H, Kondo T, Mizuno Y. Exonic deletion mutations of the Parkin gene among sporadic patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2000;6:129-31.
- Koc I. Prevalence and sociodemographic correlates of consanguineous marriages in Turkey. *J. Biosoc. Sci.* 2008;40:137-48.
- Kojovic M, Sheerin U-M, Rubio-Agusti I, Saha A, Bras J, Gibbons V ve ark. Young-onset parkinsonism due to homozygous duplication of α -synuclein in a consanguineous family. *Mov Disord.* 2012;27:1829-30.
- Konno T, Ross OA, Puschmann A, Dickson DW, Wszolek ZK. Autosomal dominant Parkinson's disease caused by SNCA duplications. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;22 Suppl 1:1-6.
- Koros C, Simitsi A, Stefanis L. Genetics of Parkinson's disease: Genotype-phenotype correlations. *International Review of Neurobiology.* 2017;132:197-231.
- Kramer ML, Schulz-Schaeffer WJ. Presynaptic alpha-synuclein aggregates, not Lewy bodies, cause neurodegeneration in dementia with Lewy bodies. *J Neurosci*

- 2007;27:1405-10.
- Krebs CE, Karkheiran S, Powell JC, Cao M, Makarov V, Darvish H ve ark. The Sac1 domain of SYNJ1 identified mutated in a family with early-onset progressive parkinsonism with generalized seizures. *Hum Mutat.* 2013;34:1200-7.
- Kumaran R, Cookson MR. Pathways to parkinsonism redux: convergent pathobiological mechanisms in genetics of Parkinson's disease. *Hum Mol Genet.* 2015;24:32-44.
- Lautier C, Goldwurm S, Dürr A, Giovannone B, Tsiras WG, Pezzoli G ve ark. Mutations in the GIGYF2 (TNRC15) gene at the PARK11 locus in familial Parkinson disease. *Am J Hum Genet.* 2008;82:822-33.
- Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E ve ark. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature.* 1998;395:451-2.
- Lesage S, Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Hum Mol Genet.* 2009;18:48-59.
- Lesage S, Condroyer C, Klebe S, Honoré A, Tison F, Brefel-Courbon C ve ark. Identification of VPS35 mutations replicated in French families with Parkinson disease. *Neurology.* 2012;78:1449-50.
- Lesage S, Drouet V, Majounie E, Deramecourt V, Jacoupy M, Nicolas A ve ark. Loss of VPS13C function in autosomal- recessive Parkinsonism causes mitochondrial dysfunction and increases PINK1/Parkin-dependent mitophagy. *Am J Hum Genet* 2016;98:500-13.
- Lesage S, Lunati A, Houot M, Romdhan SB, Clot F, Tesson C ve ark. Characterization of recessive Parkinson disease in a large multicenter study. *Ann Neurol.* 2020. Online ahead of print.
- Li YJ, Deng J, Mayhew GM, Grimsley JW, Huo X, Vance JM. Investigation of the PARK10 Gene in Parkinson Disease. *Ann Hum Genet.* 2007;71:639-47.
- Lin CH, Chen PL, Tai CH, Lin H-I, Chen C-S, Chen L-M ve ark. A clinical and genetic study of early-onset and familial parkinsonism in Taiwan: An integrated approach combining gene dosage analysis and next-generation sequencing. *Mov Disord* 2019;34:506-15.
- Lohmann E, Thobois S, Lesage S, Broussolle E, du Montcel ST, Ribeiro M-J ve ark. A multidisciplinary study of patients with early-onset PD with and without parkin mutations. *Neurology.* 2009;72:110-6.
- Lohmann E, Hanağası HA, Gürvit H, Kayacı G, Ruberg M, Yazıcı J ve ark. The Impact of Familial Structure on Parkinson's Disease in Istanbul Medical School, Turkey. *International Journal of Neuroscience.* 2011;122:102-5.
- Lohmann E, Dursun B, Lesage S, Hanagasi HA, Sevinc G, Honore A ve ark. Genetic bases and phenotypes of autosomal recessive Parkinson disease in a Turkish population. *Eur J Neurol.* 2012;1:769-75.
- Lohmann E, Coquel A-S, Aurelie H, Gurvit H, Hanagasi H, Emre M ve ark. A New F-Box protein 7 gene mutation causing typical Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30:1130-3.
- Lu Q, Song Z, Deng X, Xiong W, Xu H, Zhang Z ve ark. SLC6A3 rs28363170 and rs3836790 variants in Han Chinese patients with sporadic Parkinson's disease. *Neuroscience Letters.* 2016;629:48-51.

- Lunati A, Lesage S, Brice A. The genetic landscape of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174:628-43.
- Lücking CB, Abbas N, Dürr A, Bonifati V, Bonnet AM, de Broucker T ve ark. Homozygous deletions in parkin gene in European and North African families with autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Lancet*. 1998;352:1355-6.
- Lücking CB, Dürr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T ve ark. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med*. 2000;342:1560-7.
- Macleod AD, Taylor KS, Counsell CE. Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29:1615-22.
- Malek N, Swallow DMA, Grosset KA, Lawton MA, Smith CR, Bajaj NP ve ark. Olfaction in Parkin single and compound heterozygotes in a cohort of young onset Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Scand*. 2016;134:271-6.
- Marder KS, Tang MX, Mejia-Santana H, Rosado L, Louis E, Comella CL ve ark. Predictors of parkin pathogenic variants in early-onset Parkinson disease: the consortium on risk for early-onset Parkinson disease study. *Arch Neurol* 2010;67:731-8.
- Margolesky J, Betté S, Singer C. Management of urologic and sexual dysfunction in Parkinson disease. *Clin Geriatr Med*. 2020;36:69–80.
- Marras C, Alcalay RN, Caspell-Garcia C, Coffey C, Chan P, Duda JE ve ark. Motor and nonmotor heterogeneity of LRRK2-related and idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016;31:1192–202.
- Mastrangelo L. The Genetics of Parkinson Disease. *Adv Genet*. 2017;98:43-62.
- Mazursky A, Howitt J. Initiation and transmission of α -synuclein pathology in Parkinson's disease. *Neurochem Res*. 2019. Online ahead of print.
- McGlinchey RP, Lee JC. Cysteine cathepsins are essential in lysosomal degradation of α -synuclein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2015;112:9322-27.
- McGough IJ, Steinberg F, Jia D, Barbuti PA, McMillan KJ, Heesom KJ ve ark. Retromer binding to FAM21 and the WASH complex is perturbed by the Parkinson disease-linked VPS35 (D620N) mutation. *Curr. Biol*. 2014;24:1678.
- McGregor MM, Nelson AB. Circuit mechanisms of Parkinson's disease. *Neuron*. 2019;101:1042-56.
- Metzger JM, Emborg ME. Autonomic dysfunction in Parkinson disease and animal models. *Clin Auton Res*. 2019;29:397-414.
- Milardi D, Quartarone A, Bramanti A, Anastasi G, Bertino, S, Basile GA ve ark. The cortico-basal ganglia-cerebellar network: Past, present and future perspectives. *Front. Syst. Neurosci*. 2019;13:61.
- Mochizuki H, Choong CJ, Masliah E. A refined concept: α -synuclein dysregulation disease. *Neurochem Int*. 2018;119:84-96.
- Moelans CB, Atanesyan Li Savola SP, van Diest PJ. Methylation-Specific Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MS-MLPA). *Methods Mol Biol*. 2018;1708:537-49.

- Morais S, Bastos-Ferreira R, Sequeiros J, Alonso I ve ark. Genomic mechanisms underlying PARK2 large deletions identified in a cohort of patients with PD. *Neurol Genet.* 2016;2:e73.
- Morales-Briceño H, Mohammad SS, Post B, Fois AF, Dale RC, Tchan M ve ark. Clinical and neuroimaging phenotypes of genetic parkinsonism from infancy to adolescence. *Brain.* 2020;143:751-70.
- Moscovich M, Boschetti G, Moro A, Teive HAG, Hassan A, Munhoz RP. Death certificate data and causes of death in patients with parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;41:99-103.
- Ng SB, Turner EH, Robertson PD, Flygare SD, Bigham AW, Lee C ve ark. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature.* 2009;461:272-6
- Niemann N, Jankovic J. Juvenile parkinsonism: Differential diagnosis, genetics, and treatment. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;67:74-89.
- Noyce A, Bandopadhyay R. Parkinson's disease: Basic pathomechanisms and a clinical overview. *Adv Neurobiol.* 2017;15:55-92.
- Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, Poewe W, Lang AE, Weintraub D ve ark. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th anniversary of the shaking palsy. *Mov Disord.* 2017;32:1264-1310.
- Olanow CW, Perl DP, DeMartino GN, McNaught KS. Lewy-body formation is an aggresome-related process: a hypothesis. *Lancet Neurol* 2004;3:496-503.
- Pagano G, Niccolini F, Politis M. Imaging in Parkinson's disease. *Clinical Medicine.* 2016;16:371-5.
- Paisàn-Ruiz C, Guevara R, Federoff M, Hanagasi H, Sina F, Elahi E ve ark. Early-onset L-dopa-responsive parkinsonism with pyramidal signs due to ATP13A2, PLA2G6, FBXO7 and spatacsin mutations. *Mov Disord.* 2010;25:1791-800.
- Palma J-A, Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mov Disord.* 2018;33:372-90.
- Pankratz N, Kissell DK, Pauciulo MW, Halter CA, Rudolph A, Pfeiffer RF ve ark. Parkin dosage mutations have greater pathogenicity in familial PD than simple sequence mutations. *Neurology.* 2009;73:279-86.
- Payne K, Walls B, Wojcieszek J. Approach to assessment of Parkinson disease with emphasis on genetic testing. *Med Clin North Am.* 2019;103:1055-75.
- Petrucchi S, Ginevrino M, Valente EM. Phenotypic spectrum of alpha- synuclein mutations: new insights from patients and cellular models. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;22 Suppl 1:16-20.
- Pineda-Trujillo N, Apergi Maria, Moreno S, Arias W, Lesage S, Franco A ve ark. A genetic cluster of early onset Parkinson's disease in a Colombian population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006;141B:885-9.
- Piredda R, Desmarais P, Masellis M, Gasca-Salas C. Cognitive and psychiatric symptoms in genetically determined Parkinson's disease: A systematic review. *Eur J Neurol.* 2020;27:229-34.

- Pirtošek Z, Bajenaru O, Kovács N, Milanov I, Relja M, Skorvanek M. Update on the management of Parkinson's disease for general neurologists. *Parkinsons Dis.* 2020;2020:9131474.
- Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J ve ark. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17013.
- Politis M. Neuroimaging in Parkinson disease: from research setting to clinical practice. *Nat. Rev. Neurol.* 2014;10:708-22.
- Polymenidou M, Cleveland DW. The seeds of neurodegeneration: prion- like spreading in ALS. *Cell* 2011;147:498-508.
- Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A ve ark. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science.* 1997;276:2045-7.
- Pont-Sunyer C, Iranzo A, Gaig C, Fernández-Arcos A, Vilas D, Valldeoriola F ve ark. Sleep disorders in parkinsonian and nonparkinsonian LRRK2 mutation carriers. *PLoS One.* 2015;10:e0132368.
- Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow W, Oertel W ve ark. MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2015;30:1591-1601.
- Poulopoulos M, Levy OA, Alcalay RN. The neuropathology of genetic Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2012;27:831-42.
- Puschmann A. Monogenic Parkinson's disease and parkinsonism: Clinical phenotypes and frequencies of known mutations. *Parkinsonism Relat Dis.* 2013;19:407-15.
- Puschmann A. New genes causing hereditary Parkinson's disease or parkinsonism. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17:66.
- Quadri M, Fang M, Picillo M, Olgiati S, Breedveld GJ, Graafland J ve ark. Mutation in the SYNJ1 gene associated with autosomal recessive, early-onset Parkinsonism. *Hum. Mutat.* 2013;34:1208-15.
- Ramirez A, Heimbach A, Grundemann J, Stiller B, Hampshire D, Cid LP ve ark. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet.* 2006;38:1184-91.
- Rees RN, Noyce AJ, Schrag A. The prodromes of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* 2019;49:320-327.
- Repici M, Giorgini F. DJ-1 in Parkinson's disease: Clinical insights and therapeutic perspectives. *J Clin Med.* 2019;8:1377.
- Riboldi GM, Di Fonzo AB. GBA, Gaucher disease, and Parkinson's disease: From genetic to clinic to new therapeutic approaches. *Cells.* 2019;8:364.
- Riederer P, Berg D, Casadei N, Cheng F, Classen J, Dresel C ve ark. α -Synuclein in Parkinson's disease: causal or bystander? *J Neural Transm (Vienna).* 2019;126:815-40.
- Robertson BD, Al Jaja AS, MacDonald AA, Hiebert NM, Tamjeedi R, Seergobin KN ve ark. SLC6A3 Polymorphism predisposes to dopamine overdose in Parkinson's disease. *Front. Neurol.* 2018;9:693.
- Ross JP, Dupre N, Dauvilliers Y, Strong S, Ambalavanan A, Spiegelman D ve ark. Analysis of DNAJC13 mutations in French-Canadian/French cohort of Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging.* 2016;45:212.

- Ruiz-Lopez M, Freitas MR, Oliveira LM, Munhoz RP, Fox SH, Rohani M ve ark. Diagnostic delay in Parkinson's disease caused by PRKN mutations. *Park. Relat. Disord.* 2019;63:1–17.
- Samaranch L, Lorenzo-Betancor O, Arbelo JM, Ferrer I, Lorenzo E, Irigoyen J ve ark. PINK1-linked parkinsonism is associated with Lewy body pathology. *Brain.* 2010;133: 1128-42.
- Sato S, Li Y, Hattori N. Lysosomal defects in ATP13A2 and GBA associated familial Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2017;124:1395-1400.
- Saunders-Pullman R, Mirelman A, Alcalay RN, Wang C, Ortega RA, Raymond D ve ark. Progression in the LRRK2-Associated Parkinson Disease Population. *JAMA Neurol.* 2018;75:312-9.
- Saunders-Pullman R, Raymond D, Elango S. LRRK2 Parkinson Disease. 2006 Nov 2 [Updated 2019 Oct 24]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
- Schneider SA, Alcalay RN. Neuropathology of genetic synucleinopathies with parkinsonism: Review of the literature. *Mov Disord.* 2017;32:1504-23.
- Schneider SA, Klein C. PINK1 Type of Young-Onset Parkinson Disease. 2010 Mar 16 [Updated 2018 May 24]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
- Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwiijnenburg D, Diepvens F, Pas G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res.* 2002;30:e57.
- Schulte C, Gasser T. Genetic basis of Parkinson's disease: inheritance, penetrance, and expression. *Appl Clin Genet.* 2011;4:67-80.
- Seaman MN. The retromer complex-endosomal protein recycling and beyond. *J Cell Sci.* 2012;125:4693-702.
- Sharma M, Mueller JC, Zimprich A, Lichtner P, Hofer A, Leitner P ve ark. The sepiapterin reductase gene region reveals association in the PARK3 locus: analysis of familial and sporadic Parkinson's disease in European populations. *J Med Genet.* 2006;43:557-62.
- Sharma M, Maraganore DM, Ioannidis JPA, Riess O, Aasly JO, Annesi G ve ark. Role of sepiapterin reductase gene at the PARK3 locus in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2011;32:2108.e1-5.
- Sheerin UM, Charlesworth G, Bras J, Guerreiro R, Bhatia K, Foltynie T ve ark. Screening for VPS35 mutations in Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging.* 2012;33:838.
- Sheerin UM, Houlden H, Wood NW. Advances in the genetics of Parkinson's disease: A guide for the clinician. *Mov Disord Clin Pract.* 2014;1:3-13.
- Shimura H, Hattori N, Kubo S, Mizuno Y, Asakawa S, Minoshima S ve ark. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nature Genetics.* 2000;25:302-5.
- Shipley MT, Halloran FJ, de la Torre J. Surprisingly rich projection from locus coeruleus

- to the olfactory bulb in the rat. *Brain Res* 1985;329:294-9.
- Shojaee S, Sina F, Banihosseini SS, Kazemi MH, Kalhor R, Shahidi G-A ve ark. Genome-wide linkage analysis of a Parkinsonian-pyramidal syndrome pedigree by 500 K SNP arrays. *Am J Hum Genet.* 2008;82:1375-84.
- Shukla LC, Schulze J, Farlow J, Pankratz ND, Wojcieszek J, Foroud T. Parkinson disease overview. 2004 May 25 [Updated 2019 Jul 25]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
- Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER ve ark. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2009;361:1651-61.
- Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med.* 2020;36:1-12.
- Simon-Sanchez J, Singleton, AB. Sequencing analysis of OMI/HTRA2 shows previously reported pathogenic mutations in neurologically normal controls. *Hum. Molec. Genet.* 2008;17:1988-93.
- Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J ve ark. α -Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science.* 2003;302:841.
- Singleton A, Hardy J. Progress in the genetic analysis of Parkinson's disease. *Hum Mol Genet.* 2019;28:215-8.
- Song J, Shen B, Yang Y-J, Liu F-T, Zhao J, Tang Y-L ve ark. Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease Patients with Parkin Mutations: More Depression and Less Executive Dysfunction. *J Mol Neurosci.* 2020;70:246-53.
- Srivastava A, Tang M-X, Mejia-Santana H, Rosado L, Louis ED, Caccappolo E ve ark. The relation between depression and parkin genotype: The CORE-PD study. *Parkinsonism Relat Disod.* 2011;17:740-4.
- Strauss KM, Martins LM, Plun-Favreau H, Marx FP, Kautzmann S, Berg D ve ark. Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA2 in Parkinson's disease. *Hum Mol Genet.* 2005;14:2099-111.
- Su Z, Ning B, Fang H, Hong H, Perkins R, Tong W ve ark. Next-generation sequencing and its applications in molecular diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn.* 2011;11:333-43.
- Sun M, Latourelle JC, Wooten GF, Lew MF, Klein C, Shill HA ve ark. Influence of heterozygosity for Parkin mutation on onset age in familial Parkinson disease. *Archives of Neurology.* 2006;63:826.
- Taipa R, Pereira C, Reis I, Alonso I, Bastos-Lima A, Melo-Pires M ve ark. DJ-1 linked parkinsonism (PARK7) is associated with Lewy body pathology. *Brain.* 2016;139:1680-87.
- Tan MMX, Malek N, Lawton MA, Hubbard L, Pittman AM, Joseph T ve ark. Genetic analysis of Mendelian mutations in a large UK population-based Parkinson's disease study. *Brain.* 2019;142:2828-44.
- Tanaka M, Kim YM, Lee G, Junn E, Iwatsubo T, Mouradian MM. Aggresomes formed by alpha-synuclein and synphilin-1 are cytoprotective. *J Biol Chem* 2004;279:4625-31.

- Terry RD. Do neuronal inclusions kill the cell? *J Neural Transm Suppl* 2000;59:91-93.
- Thaler A, Gurevich T, Bar Shira A, Gana Weisz M, Ash E, Shiner T ve ark. A "dose" effect of mutations in the GBA gene on Parkinson's disease phenotype. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;36:47–51.
- Tijero B, Gabilondo I, Lezcano E, Teran-Villagra N, Llorens V, Ruiz-Martinez J ve ark. Autonomic involvement in Parkinsonian carriers of PARK2 gene mutations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21:717-22.
- Tolosa E, Vila M, Klein C, Rascol O. LRRK2 in Parkinson disease: challenges of clinical trials. *Nat Rev Neurol*. 2020;16:97-107.
- Trabzuni D, Ryten M, Emmett W, Ramasamy A, Lackner KJ, Zeller T ve ark. Fine-mapping, gene expression and splicing analysis of the disease associated LRRK2 locus. *PLoS One*. 2013;8:e70724.
- Trinh J, Amouri R, Duda JE, Morley JF, Read M, Donald A ve ark. A comparative study of Parkinson's disease and leucine-rich repeat kinase 2 p.p.Gly2019Ser parkinsonism. *Neurobiol Aging*. 2014;35:1125-31.
- Trinh J, Guella I, Farrer MJ. Disease penetrance of late-onset parkinsonism. *JAMA Neurology*. 2014;71:1535.
- Trinh J, Zeldenrust FMJ, Huang J, Kasten M, Schaake S, Petkovic S ve ark. Genotype-phenotype relations for the Parkinson's disease genes SNCA, LRRK2, VPS35: MDSGene systematic review. *Mov Disord*. 2018;33:1857-70.
- Tsuyoshi I, Yuzuru I. Regulation of vesicular trafficking by Parkinson's disease-associated genes. *AIMS Mol. Sci*. 2015;2:461-475.
- Van Dijk EL, Jaszczyszyn Y, Naquin D, Thermes C. The third revolution in sequencing technology. *Trends in Genetics*. 2018;34:666-81.
- Visanji NP, Brooks PL, Hazrati L-N, Lang AE. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. *Acta Neuropathol Commun*. 2013;1:2.
- Wan JY, Edwards KL, Hutter CM, Mata IF, Samii A, Roberts J ve ark. Association mapping of the PARK10 region for Parkinson's disease susceptibility genes. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:93-8.
- Wei L, Ding L, Li H, Lin Y, Dai Y, Xu X ve ark. Juvenile-onset parkinsonism with pyramidal signs due to compound heterozygous mutations in the F-Box only protein 7 gene, *Parkinsonism Relat. Disord*. 2018;47:76-9.
- Weintraub D, Mamikonyan E. The Neuropsychiatry of Parkinson disease: A perfect storm. *Am J of Geriatric Psychiatry* 2019;27:998–1018
- Weissbach A, Wittke C, Kasten M, Klein C. 'Atypical' Parkinson's disease-genetic. *International Review of Neurobiology*. 2019;149:207-35.
- Wider C, Skipper L, Solida A, Brown L, Farrer M, Dickson D ve ark. Autosomal dominant dopa-responsive parkinsonism in a multigenerational Swiss family. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14:465–70.
- Williams ET, Chen X, Moore DJ. VPS35, the retromer complex and Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*. 2017;7:219-33.
- Wilson GR, Sim HCH, McLean C, Giannandrea M, Galea CA, Riseley JR ve ark. Mutations in RAB39B cause X-linked intellectual disability and early-onset Parkinson disease with α -synuclein pathology. *Am J Hum Genet*. 2014;95:729-35.

- Xie F, Chen S, Cen Z-D, Chen Y, Yang D-H, Wang H-T, Zhang B-R, Luo W. A novel homozygous SYNJ1 mutation in two siblings with typical Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;69:134-7.
- Xiromerisiou G, Hadjigeorgiou GM, Gourbali V, Johnson J, Papakonstantinou I, Papadimitriou A ve ark. Screening for SNCA and LRRK2 mutations in Greek sporadic and autosomal dominant Parkinson's disease: identification of two novel LRRK2 variants, *Eur. J. Neurol.* 2007;14:7-11.
- Yalcin-Cakmakli G, Olgiati S, Quadri M, Breedveld GJ, Cortelli P, Bonifati V ve ark. A new Turkish family with homozygous FBXO7 truncating mutation and juvenile atypical parkinsonism, *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20:1248-52.
- Yang X, Xu Y. Mutations in the ATP13A2 gene and parkinsonism: A preliminary review. *Biomed Res Int.* 2014;2014:371256.
- Yoshikuni M. More than 20 years of the discovery of Park2: Minireview. *Neurosci Res.* 2020. Online ahead of print.
- Zavodszky E, Seaman M, Moreau K, Jimenez-Sanchez M, Breusegem S, Harbour M ve ark. Mutation in VPS35 associated with Parkinson's disease impairs WASH complex association and inhibits autophagy. *Nat. Commun.* 2014;5:3828.
- Zeng X-S, Geng W-S, Jia J-J, Chen L, Zhang P-P. Cellular and molecular basis of neurodegeneration in Parkinson disease. *Front. Aging Neurosci.* 2018;10:109.
- Zesiewicz TA. Parkinson disease. *Continuum (Minneap Minn).* 2019;25:896–918.
- Zhai D, Li S, Zhao Y, Lin Z. SLC6A3 is a risk factor for Parkinson's disease: A meta-analysis of sixteen years' studies. *Neuroscience Letters.* 2014;564:99–104.
- Zhang Y, Shu L, Sun Q, Zhou X, Pan H, Guo J ve ark. Integrated genetic analysis of racial differences of common GBA variants in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Front Mol Neurosci.* 2018;11:43.
- Zhang Y, Shu L, Zhou X, Pan H, Xu Q, Guo J ve ark. A Meta-analysis of GBA-related clinical symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2018;2018:3136415.
- Zhou ZD, Lee JCT, Tan EK. Pathophysiological mechanisms linking F-box only protein 7 (FBXO7) and Parkinson's disease (PD). *Mutat Res.* 2018;778:72-8.
- Zimmermann M, Wilke C, Schulte C, Hoffmann J, Klopfer J, Reimold M ve ark. Biallelic Parkin (PARK2) mutations can cause a bvFTD phenotype without clinically relevant parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;55:145-7.

9. EKLER

EK 1. Akademik Kurul Kararı

	T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI	
Sayı: 45103048/ Konu:	30.04.2018	
AKADEMİK KURUL		
Anabilim Dalımızda Tıpta Uzmanlık Öğrencisi olarak görev yapmakta olan Dr.İnci ŞAHİN'in yürütücülüğünü yapacağı ve Anabilim Dalımız Öğretim Üyesi Prof.Dr.Haşmet Ayhan HANAĞASI'nın danışmanlığını üstlendiği 'Kalitsal Parkinson Hastalığının Genetik Ve Fenotipik Özelliklerinin İncelenmesi' başlıklı tez çalışması Anabilim Dalımızın 30.04.2018 tarihli Akademik Kurulunda görüşülüp oy çokluğuyla uygun görülüp onaylanmıştır.		
Prof.Dr. İ.Hakan GÜRVİT	Prof.Dr. Halil Atilla İDRİSOĞLU	Prof.Dr.A.Emre ÖGE
Prof.Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Prof.Dr. Mefkure ERAKSOY	Prof.Dr. Betül BAYKAL
Prof.Dr.Yeşim PARMAN	Prof.Dr.M.Bariş BASLO	Prof.Dr.Haşmet HANAĞASI
Prof.Dr.Zühal YAPICI	Prof.Dr.Nerises BEBEK	Prof.Dr. Elif KOCASOY ORHAN
Doç.Dr. Nilüfer YEŞİLOT	Doç.Dr. Murat KÜRTÜNCÜ	Doç.Dr.Başar BİLGİÇ
Doç.Dr.Arzu ÇOBAN		

EK 2. Standardize Minimental Test

T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
..... Anabilim Dalı

MINİ MENTAL DURUM MUAYENESİ (MMSE)

Adı Soyadı :

Prot. No. :

Tarih : / / 20.....

PUAN

ORYANTASYON

Zaman

- ☐ Yıl :
☐ Ay :
☐ Tarih :
☐ Gün :
☐ Mevsim :

Mekan

- ☐ Ülke :
☐ Kent :
☐ Hastane :
☐ Bölüm :
☐ Kat :

KAYIT

☐ Mavi☐ Şahin☐ Lale

DİKKAT

100

..... ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

A ☐Y ☐N ☐Ü ☐D ☐

HATIRLAMA

☐ Mavi☐ Şahin☐ Lale

DİL

ADLANDIRMAKalem ☐Saat ☐**TEKRARLAMA**" O gelmiş olsaydı ben de giderdim" ☐**ANLAMA**Kağıdı elinize alın, ☐ortadan ikiye katlayın, ☐ayağınızın dibine bırakın, ☐

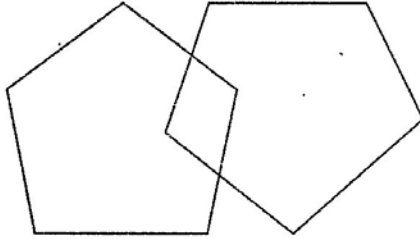
YAZI

☐

OKUMA

☐
GÖZLERİNİZİ KAPAYIN

KOPYA

☐


EK 3. Hareket Bozuklukları Cemiyeti'nin Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (HBD BPHDÖ)

Hareket Bozuklukları Derneği sponsorluğundaki yeni Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği, Parkinson Hastalığında Değerleme Ölçeği Çalışma Komisyonu'nun eleştirileri doğrultusunda hazırlanmıştır (*Mov Disord* 2003;18:738-750). HBD bu amaçla orijinal BPHDÖ'nün genel biçimini koruyup aynı zamanda zayıf ve kafa karıştırıcı tarafları için yapılan eleştirileri göz önüne alarak yeni BPHDÖ'yü oluşturmak için program organize edecek bir genel başkan görevlendirdi. Genel başkan da üyeler ve kurullardan oluşan alt gruplar belirledi. Her bölüm uygun grup üyeleri tarafından yazıldı ve ekibin tamamı tarafından incelenip onaylandı. Bu üyeler aşağıda sıralanmıştır.

HBD BPHDÖ dört bölümden oluşuyor; Bölüm 1 (non motor sorunlar), Bölüm 2 (motor sorunlar), Bölüm 3 (motor muayene) ve Bölüm 4 (motor komplikasyonlar). Birinci bölümün iki kısmı var; 1A araştırmacının hasta ve bakıcısından edindiği bilgiyle değerlendirdiği bir grup davranışla ilgili kısım, 1B araştırmacıdan bağımsız olarak bakıcısının yardımıyla veya tek başına hastanın doldurduğu kısım. Değerlendiren kişi bu kısmı ancak bütün cevapların net olduğundan emin olmak veya anlaşılamayan yerleri açıklamak için inceleyebilir. Bölüm 2 de bölüm 1A gibi kişinin tek başına dolduracağı bir anket olarak tasarlanmıştır; değerlendiren kişi tarafından ancak cevapların tamamlanmış ve anlaşılır olduğundan emin olunması için incelenebilir. Dikkat edilmesi gereken yer, bölüm 1A, 1B ve 2'nin on ve off için farklı değerlendirmesinin olmamasıdır. Ancak bireysel programlar ve protokoller için aynı sorular ayrı ayrı hem on hem de off için kullanılabilir. Üçüncü bölümde değerlendiren kişinin hastaya vermesi gereken talimatlar vardır ve bu bölüm değerlendiren kişi tarafından doldurulur. Dördüncü bölümün hem değerlendiren kişi için hem de hastaya okunması gereken yönergeleri vardır. Bu bölüm değerlendiren kişinin klinik gözlemi ve kararıyla hastadan alınan bilgiyi birleştirir ve değerlendiren kişi tarafından doldurulur.

Yeni sürümün yazarları:

Genel başkan: Christopher G. Goetz

Bölüm I: Werner Poewe (başkan), Bruno Dubois, Anette Schrag

Bölüm II: Matthew B. Stern (başkan), Anthony E. Lang, Peter A. LeWitt

Bölüm III: Stanley Fahn (başkan), Joseph Jankovic, C. Warren Olanow

Bölüm IV: Pablo Martinez-Martin (başkan), Andrew Lees, Olivier Rascol, Bob van Hilten

Geliştirme Standartları Glenn T. Stebbins (başkan), Robert Holloway, David Nyenhuis

Ekler: Cristina Sampaio (başkan), Richard Dodel, Jaime Kulisevsky

İstatistik testler: Barbara Tilley (başkan), Sue Leurgans, Jean Teresi,

Danışman: Stephanie Shaftman, Nancy LaPelle

İrtibat için: Christopher G. Goetz, MD

Rush University Medical Center

1725 W. Harrison Street, Suite 755

Chicago, IL USA 60612

Telefon 312-942-8016

Email: cgoetz@rush.edu

1 Temmuz 2008

Bölüm 1 Non Motor Sorunlar

Genel bilgi: Ölçeğin bu kısmı hastaların günlük hayatlarında Parkinson hastalığının yol açtığı non motor sorunları inceler. On üç soru vardır. Bölüm 1A değerlendiren tarafından uygulanır (6 soru) ve karmaşık davranışlar üzerine yoğunlaşır. Bölüm 1B kişinin kendisi tarafından doldurulan hasta anketinin bir parçasıdır ve günlük hayatta yapılan işlerin non motor yanlarını inceleyen yedi sorudan oluşmuştur.

Bölüm 1A

Değerlendiren kişi Bölüm 1A'yı uygularken aşağıdaki yönergeyi kullanmalıdır:

1. Sayfanın en üst bölümünde, öncelikle bilgi alınan kişi olarak hasta, hasta bakıcısı veya hasta ve hasta bakıcısı birlikte eşit oranda seçeneklerinden birini işaretleyin.
2. Her madde görüşmenin yapıldığı günü de içermek üzere son yedi günü kapsamalıdır.
3. Bütün maddelerin cevabı tam sayı olmalıdır (yarım puan, eksik puan olmamalı). Hasta için geçerli olmayan veya değerlendirilemeyen madde olması durumunda, "değerlendirilemedi" D yazılmalıdır.
4. Cevaplar fonksiyonun genel derecesini yansıtmalı; hastalara çoğunlukla, genellikle, çoğu zaman gibi kelimeler kullanılabilir.
5. Her sorunun sizin okumanız için metni vardır (hasta ve hasta bakıcısı için yönergeler). Bu metinden sonra değerlendiren için verilmiş yönergede belirtilen hedef semptomlara dayanarak detaya inebilirsiniz. Hasta ve hasta bakıcısına CEVAP SEÇENEKLERİNİ tıbbi terminolojiyle yazılmış olmasından dolayı OKUMAYIN. En uygun cevabı bulmak için görüşmeyle varacağınız tıbbi kararınızı kullanın.
6. Hastaların fonksiyonlarını etkileyecek komorbiditeleri veya çeşitli tıbbi durumları olabilir. Siz ve hastanız hastadaki sorunları olduğu gibi değerlendirmeli ve Parkinson hastalığına ait unsurları hastanın diğer mevcut durumundan ayırmaya çalışmamalısınız.

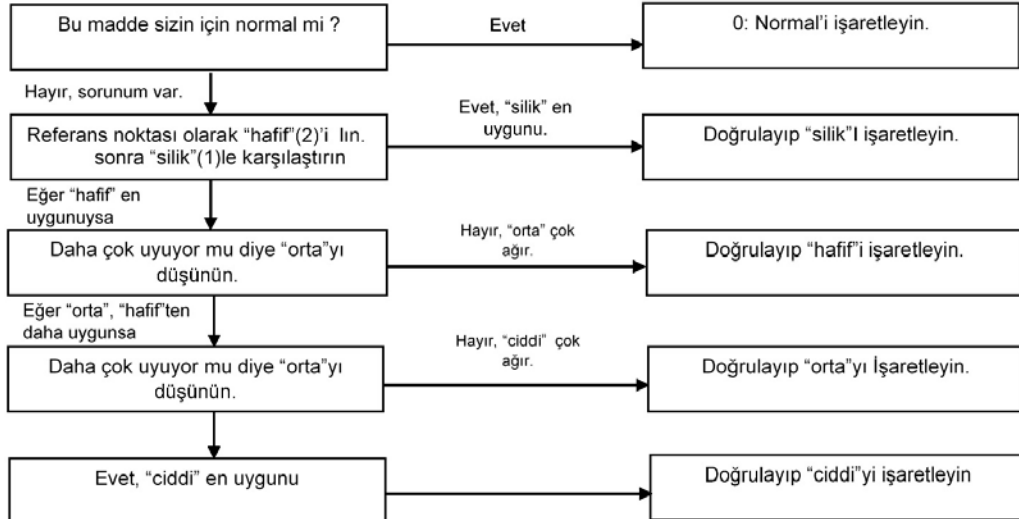
BÖLÜM 1A'DA UYGUN SEÇENEĞİ İŞARETLEMELİK İÇİN ÖRNEKLER

En geçerli cevabı bulmak için önerilen stratejiler:

Hastaya yönergeyi okuduktan sonra normal mi sorunlu mu diye karar vermek için konunun tamamını tartışarak ölçmeniz gerekecek; eğer sorularınız bu konuda hiçbir probleme işaret etmiyorsa 0'ı işaretleyip sonraki soruya geçin.

Eğer sorularınız o konuda bir problemi tespit ettiyse hastanın fonksiyonu o seviyeden daha mı iyi daha mı kötü anlamak için ortadaki şıkkı (seçenek 2 veya hafif) referans noktası olarak almalısınız. Cevaplar tıbbi terminoloji içerdiği için cevap şıklarını hastaya okumamalısınız. Hangi cevabı seçeceğinize karar vermek için gereken soruları soruyor olacaksınız.

Hastaya en uygun cevabı bulmak için yukardan aşağı ve aşağıdan yukarı bütün seçenekleri değerlendirin ve seçtiğiniz şıkkın üstündeki ve altındaki şıkları elediğiniz son bir kez kontrol edin.



1.2 VARSANILAR VE PSİKOZ <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Hem illüzyonları (gerçeğin yanlış yorumlanması) hem de varsanıları (spontan yanlış algı) göz önüne alın. Bütün ana duyu alanlarını değerlendirin (görme, duyma, dokunma, koklama ve tatma). Biçimlenmemiş (örneğin bir varlık hissi veya geçici yanlış izlenim) ve biçimlenmiş (tamamen gelişmiş ve ayrıntılı) algıların varlığını değerlendirin. Hastanın varsanılara dair içgörüsünü değerlendirin, sanrıları ve psikotik düşünceyi tespit edin. <u>Hasta ve hasta bakıcısı için yönerge:</u> Geçtiğimiz hafta içinde aslında olmayan bir şey gördüğünüz, duyduğunuz, hissettiğiniz veya kokusu aldığınız oldu mu? (Eğer evetse, değerlendiren kişi cevabı detaylandırmalı.) 0: Normal. Varsanı veya psikotik davranış yok. 1: Silik. İllüzyonlar veya biçimlenmemiş varsanılar; ancak hasta iç görüşünü kaybetmeden bunları fark edebiliyor. 2: Hafif. Çevresel uyarandan bağımsız biçimlenmiş varsanılar. İç görü kaybı yok. 3: Orta. İçgörü kaybıyla birlikte biçimlenmiş varsanılar. 4: Şiddetli. Hastanın sanrıları veya paranoyası var.	SKOR
1.3 DEPRESYON <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Duygudurum düşüklüğü, üzüntü, umutsuzluk, boşluk hissi veya haz kaybını değerlendirin. Geçtiğimiz hafta içinde olup olmadığını ve ne kadar sürdüğünü belirleyin, hastanın günlük rutinlerini devam ettirme ve sosyal etkileşimde bulunma yeteneğinin ne kadar etkilendiğini ölçün. <u>Hasta ve hasta bakıcısı için yönerge:</u> Geçtiğimiz hafta içinde mutsuz, üzgün, umutsuz ve hiçbir şeyden keyif alamadığınızı hissettiniz mi? Eğer evetse, bu his tek seferde bir günden uzun sürdü mü? Sizin normal işlerinizi yapmanızı veya başka insanlarla vakit geçirmenizi zorlaştırdı mı? (Eğer evetse, değerlendiren kişi cevabı detaylandırmalı.) 0: Normal. Depresyon yok. 1: Silik. Tek seferde bir günden uzun sürmeyen depresif duygudurum dönemleri var. Normal işlerini veya sosyal etkileşimi sürdürmeyi zorlaştırmıyor. 2: Hafif. Günlerce süren depresif duygudurum; ancak normal iş veya sosyal etkileşimi sürdürmeyi zorlaştırmıyor. 3: Orta. Normal işleri veya sosyal etkileşimi sürdürmeyi zorlaştıran ancak engellemeyen depresif duygudurum. 4: Ağır. Normal işleri ve sosyal etkileşimi sürdürmeyi engelleyen depresif duygudurum.	SKOR

Official MDS Translation | Copyright © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). All rights reserved.

1.4 ANKSİYETE <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Sinirlilik, gerginlik, endişe veya anksiyete gibi duyguları değerlendirin (panik atakları dahil). Geçtiğimiz hafta içinde olup olmadığını ve ne kadar sürdüğünü belirleyin, hastanın günlük rutinlerini devam ettirme ve sosyal etkileşimde bulunma yeteneğinin ne kadar etkilendiğini ölçün. <i>Hasta ve hasta bakıcısı için yönerge: Geçtiğimiz hafta içinde sinirli, gergin veya endişeli hissettiniz mi? Eğer evetse, bu his tek seferde bir günden uzun sürdü mü? Sizin normal işlerinizi yapmanızı veya başka insanlarla vakit geçirmenizi zorlaştırdı mı? (Eğer evetse, değerlendiren kişi cevabı detaylandırmalı.)</i> 0: Normal. Anksiyete yok. 1: Sılık. Anksiyete var; ancak tek seferde bir günden uzun sürmüyor. Normal iş veya sosyal etkileşimi sürdürmeyi zorlaştırmıyor. 2: Hafif. Anksiyete tek seferde bir günden uzun sürüyor; ancak normal iş veya sosyal etkileşimi sürdürmeyi zorlaştırmıyor. 3: Orta. Normal işleri veya sosyal etkileşimi sürdürmeyi zorlaştıran ancak engellemeyen anksiyete. 4: Şiddetli. Normal işleri ve sosyal etkileşimi sürdürmeyi engelleyen anksiyete.	SKOR
1.5 APATİ <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Spontan aktivite, kendine güven, motivasyon ve girişkenlik seviyelerini değerlendirin ve performans düşüklüğünün normal aktivitelere ve sosyal etkileşime etkisini ölçün. Burada değerlendiren kişi apati ile, depresyonla daha iyi açıklanabilen benzer semptomları, birbirinden ayırmaya çalışmalı. <i>Hasta ve hasta bakıcısı için yönerge: Geçtiğimiz hafta içinde günlük işleri yapmaya veya başka insanlarla vakit geçirmeye isteksiz olduğunuzu hissettiniz mi? (Eğer evetse, değerlendiren kişi cevabı detaylandırmalı.)</i> 0: Normal. Apati yok. 1: Sılık. Hasta veya hasta bakıcısı tarafından apati fark edilmiş; ancak hastanın normal işlerini ve sosyal etkileşimini etkilemiyor. 2: Hafif. Apati bazı işler ve sosyal etkileşimleri etkiliyor. 3: Orta. Apati çoğu işi ve sosyal etkileşimi etkiliyor. 4: Şiddetli. Pasif ve içine kapanık. Girişkenlik tamamen kaybedilmiş.	SKOR

Official MDS Translation | Copyright © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). All rights reserved.

5

1.6 DOPAMİN DİSREGÜLASYON SENDROMU <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Atipik veya aşırı kumarbazlık (örneğin kumarhaneler ve piyango biletleri), atipik veya aşırı cinsel istek veya merak (örneğin pornografiye, mastürbasyona karşı alışılmamış merak, partnerden cinsel talepler), diğer tekrarlayıcı aktiviteler (örneğin hobiler, nesneleri parçalarına ayırma, sınıflandırma veya düzenleme) veya fiziksel olmayan nedenler (örneğin bağımlılık) için reçetesiz ilaçların fazla kullanımını kapsayan çeşitli aktivitelere yönelimi değerlendirin. Bu anormal aktivite/davranışların kişinin kendi hayatı, ailesi ve sosyal ilişkileri (borç alma gereksinimi veya kredi kartlarının iptali gibi finansal sıkıntılar, aile içi büyük kavgalar, işten kaybedilen zaman veya aktivite yüzünden kaçırılan öğün veya azalan uyku dahil) üzerindeki etkilerini ölçün. <u>Hasta ve hasta yakını için yönerge:</u> Geçtiğimiz hafta içinde normalde hissetmediğiniz, kontrol edilmesi zor, güçlü istekleriniz oldu mu? Bir şeyi yapmak zorunda olduğunuzu veya bir şey hakkında düşünüp bunu durdurmanın zor olduğunu düşünüyor musunuz? (Kumar oynamak, temizlik yapmak, bilgisayar kullanmak, ekstra ilaç almak, yemek veya seksle ilgili takıntı gibi tamamen hastaya bağlı şeylerden örnek verin.) 0: Normal. Hiçbir problem yok. 1: Silik. Bu problemler var; ancak hasta veya hasta bakıcısı/ailesi açısından herhangi bir soruna yol açmıyor. 2: Hafif. Bu problemler var ve hastanın kişisel hayatı ve aile hayatında bir takım zorluklara yol açıyor. 3: Orta. Bu problemler var ve hastanın kişisel hayatı ve aile hayatında pek çok zorluğa yol açıyor. 4: Şiddetli. Bu problemler var ve hastanın normal işleri veya sosyal etkileşimlerini sürdürmesini veya hastanın kişisel hayatı ve aile hayatında önceki standartlarını yakalamasını engelliyor.	SKOR
Bölüm 1'den kalan sorular (Günlük Yaşamda Nonmotor Sorunlar) (uyku sorunları, gündüz uyuklama, ağrı ve diğer duyuşsal sorunlar, üriner sorunlar, konstipasyon, ayakta dururken iç geçme, halsizlik), Bölüm 2 (Günlük Yaşamda Motor Sorunlar) sorularıyla birlikte Hasta Anketinde yer almaktadır. Official MDS Translation Copyright © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). All rights reserved.	

Hasta Anketi

Yönerge:

Bu anket günlük hayatınızda yaşadıklarınıza dair sorulardan oluşmaktadır.

Anket 20 soru içermektedir. Titiz davranmaya çalışıyoruz, bazı sorulardaki problemler sizde hiç bir zaman olmayacaktır. Eğer soruda belirtilen konuda herhangi bir sorunuz yoksa "hayır" cevabı için 0'ı işaretlemeniz yeterlidir.

Lütfen her soruyu dikkatlice okuyun ve size en uygun cevabı işaretlemeyi önce bütün seçeneklere göz gezdirin.

Bugün de dahil olmak üzere geçtiğimiz haftadaki ortalama olarak yapabildiklerinizle ilgileniyoruz (en iyi ya da en kötü halinizi düşünmeyin). Her soru için yalnızca bir cevap verilmesi gerekmektedir, bu yüzden günün büyük kısmında yapabildiklerinizi belirten cevabı işaretleyin.

Parkinson hastalığı dışında başka hastalıklarınız da olabilir. Parkinson hastalığınızı diğer hastalıklarınızdan ayrı olarak değerlendirerek soruları cevaplamaya çalışmanıza gerek yok. Sadece size en yakın cevabı işaretlemeniz yeterlidir. Örneğin yürümeniz Parkinson'a değil de diz ağrısına bağlı olarak kötüyse, yine de "yürümem kötü" seçeneğini işaretleyin.

Cevap olarak sadece 0,1,2,3,4'ü kullanın. Cevaplanmamış soru bırakmayın.

Doktorunuz veya hemşireniz soruları sizinle birlikte gözden geçirebilir; ancak bu anket sadece hastalar ve eğer varsa hasta yakınları içindir.

Bu anketi kim dolduruyor? (En uygun cevabı işaretleyin)

☐ Hasta ☐ Hasta yakını ☐ Hasta ve hasta yakını birlikte eşit oranda

Bölüm 1: Non- Motor Sorunlar	
1.7 UYKU SORUNLARI Geçtiğimiz hafta içinde uykuya dalmakta veya uykuyu sürdürmekte güçlük yaşadınız mı? Sabah uyandığınızda kendinizi ne kadar dinlenmiş olarak hissettiğinizi göz önünde bulundurun. 0: Normal: Herhangi bir sorun yaşamadım. 1: Silik: Uyku sorunum var; ancak bu sorun uykumu almama engel olmuyor. 2: Hafif: Uyku sorunlarım genelde bütün gece deliksiz uyumama engel oluyor. 3: Orta: Uyku sorunlarım uykumu almamı çok zorlaştırıyor; ancak yine de gecenin yarısından çoğunda uyuyorum. 4: Şiddetli: Gecenin büyük bölümünde uyuyamıyorum.	SKOR
1.8 GÜNDÜZ UYUKLAMA Geçtiğimiz hafta içinde, gün içinde uyanık kalmakta zorluk çektiniz mi? 0: Normal: Gündüz uyuklamam olmuyor. 1: Silik: Gündüz uyuklamam oluyor; ancak buna karşı koyuyorum ve uyanık kalıyorum. 2: Hafif: Bazen tek başımayken ve dinlenirken uyuyakalıyorum; mesela televizyon izlerken ve okurken. 3: Orta: Bazen uygun olmayan zamanlarda uyuyakalıyorum; mesela yemek yerken veya başka insanlarla konuşurken. 4: Şiddetli: Uygun olmayan zamanlarda çok sık uyuyakalıyorum; mesela yemek yerken veya başka insanlarla konuşurken.	SKOR
Official MDS Translation Copyright © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). All rights reserved.	
8	

1.11 KONSTİPASYON Geçtiğimiz hafta içinde kabızlık şikayetiniz oldu mu? 0: Normal: Kabızlık olmadı. 1: Silik: Kabızlık yaşadım. Tuvaletimi yaparken zorlandım. Ancak bu sorun günlük işlerime engel olmuyor veya rahatsızlık hissi yaratmıyor. 2: Hafif: Kabızlığım, işlerimi yaparken bazı zorluklar oluşturuyor ve rahat hissetmemi biraz engelliyor. 3: Orta: Kabızlığım, işlerimi yaparken büyük oranda zorluk oluşturuyor ve rahat hissetmemi büyük oranda engelliyor. Ancak işlerimi yapmama engel olmuyor. 4: Şiddetli Genelde bağırsaklarımı boşaltmak için başka birinin fiziksel yardımına ihtiyaç duyuyorum.	SKOR
1.12 AYAKTA DURURKEN İÇ GEÇMESİ Geçtiğimiz hafta içinde otururken veya yatarken ayağa kalktığınızda baş dönmesi veya iç geçmesi hissettiniz mi? 0: Normal. Baş dönmesi veya iç geçme hissi olmadı. 1: Silik Baş dönmesi veya iç geçme hissi oluyor; ancak bu işlerimi yapmama engel olmuyor. 2: Hafif: Baş dönmesi veya iç geçme hissi bir yerlere tutunmama neden oluyor; ancak tekrar oturmaya veya yatmaya ihtiyaç duymuyorum. 3: Orta: Baş dönmesi veya iç geçme hissi, bayılma veya düşmeyi önlemek için oturmam veya yatmam gerekiyor. 4: Şiddetli: Baş dönmesi veya iç geçme hissi bayılmama veya düşmeme neden oluyor.	SKOR

Official MDS Translation | Copyright © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). All rights reserved.

10

2.6 TEMİZLİK	SKOR
Geçtiğimiz hafta içinde banyo, traş, diş fırçalama, saç tarama veya diğer kişisel bakım işlerinde yavaş mıydınız veya yardıma ihtiyaç duydunuz mu?	☐
0: Normal: Hiç sorun yaşamadım.	
1: Silik: Yavaşım; ama yardıma ihtiyaç duymuyorum.	
2: Hafif: Bazı kişisel bakım işlerinde başkasının yardımına ihtiyaç duyuyorum.	
3: Orta: Kişisel bakım işlerinde pek çok kez yardıma ihtiyaç duyuyorum.	
4: Şiddetli: Kişisel bakım işlerinde çoğunlukla veya her zaman yardıma ihtiyaç duyuyorum.	
2.7 YAZMA	SKOR
Geçtiğimiz hafta içinde insanlar el yazınızı okumakta zorlandı mı?	☐
0: Normal: Hiç sorun yaşamadım.	
1: Silik: El yazım düzgün değil, yavaş veya sarsak; ancak bütün kelimeler okunaklı.	
2: Hafif: Bazı kelimeler okunaklı değil ve zor okunuyor.	
3: Orta: Pek çok kelime okunaklı değil ve zor okunuyor.	
4: Şiddetli: Kelimelerin çoğu veya hiçbiri okunmuyor.	
2.8 HOBİLER VE DİĞER ETKİNLİKLER	SKOR
Geçtiğimiz hafta içinde hobilerinizle (balığa çıkmak, örgü örmek, televizyonda dizi takip etmek gibi) veya hoşunuza giden başka işlerle uğraşırken sorun yaşadınız mı?	☐
0: Normal: Hiç sorun yaşamadım.	
1: Silik: Biraz yavaşım; ancak bu işleri kolayca yapıyorum.	
2: Hafif: Bu işleri yaparken bazen zorlanıyorum.	
3: Orta: Bu işleri yaparken çoğu zaman zorlanıyorum; ama yine de çoğu işleri yapıyorum.	
4: Şiddetli: Bu işlerin çoğunu veya hiçbirini yapamıyorum.	
Official MDS Translation Copyright © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). All rights reserved.	14

2.9 YATAKTA DÖNME Geçtiğimiz hafta içinde yatakta dönerken sorun yaşadınız mı? 0: Normal: Hiç sorun yaşamadım. 1: Sılık: Dönerken biraz zorlanıyorum, ancak yardıma ihtiyaç duymuyorum. 2: Hafif: Çok zor dönüyorum ve bazen yardıma ihtiyaç duyuyorum. 3: Orta: Dönmek için çoğunlukla yardıma ihtiyacım oluyor. 4: Şiddetli: Başkasının yardımı olmadan yatakta dönemiyorum.	SKOR ☐
2.10 TİTREME Geçtiğimiz hafta içinde genel olarak titreme oldu mu? 0: Normal: Hiç olmadı. 1: Sılık: Titremem oluyor; ancak hiçbir işimi zorlaştırmıyor. 2: Hafif: Titremem sadece birkaç işimi zorlaştırıyor. 3: Orta: Titremem pek çok günlük işimi zorlaştırıyor. 4: Şiddetli: Titremem çoğu veya bütün işlerimi zorlaştırıyor.	SKOR ☐
2.11 YATAKTAN KALKMA, ARABADAN İNME, ALÇAK BİR SANDALYEDEN KALKMA Geçtiğimiz hafta içinde yataktan, araba koltuğundan veya alçak bir sandalyeden kalkarken sorun yaşadınız mı? 0: Normal: Hiç sorun yaşamadım. 1: Sılık: Yavaşım ve beceriksizliğim var; ancak genelde ilk denememde kalkabiliyorum. 2: Hafif: Birkaç kez denemem gerekiyor veya ara sıra yardıma ihtiyaç duyuyorum. 3: Orta: Kalkarken bazen yardıma ihtiyaç duyuyorum; ancak yine de çoğunlukla tek başıma kalkabiliyorum. 4: Şiddetli: Çoğunlukla veya her zaman yardıma ihtiyaç duyuyorum. Official MDS Translation Copyright © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). All rights reserved.	SKOR ☐ 15

2.12 YÜRÜME VE DENGİ	SKOR
Geçtiğimiz hafta içinde dengeyi korumakta veya yürümekte genel olarak zorlandığınız oldu mu?	☐
0: Normal: Hiç sorun yaşamadım.	
1: Silik: Biraz yavaşım veya bacağımı sürürebiliyorum. Hiç yürüme aygıtı kullanmıyorum.	
2: Hafif: Ara sıra yürüme aygıtı kullanıyorum; ancak başkasının yardımına ihtiyaç duymuyorum.	
3: Orta: Düşmeden daha güvenli yürümek için genelde walker veya baston gibi yürüme aygıtlarından birini kullanıyorum; ancak genelde başkasının yardımına ihtiyaç duymuyorum.	☐
4: Şiddetli: Düşmeden güvenli yürümek için genelde başka insanlardan yardım alıyorum.	
2.13 DONMA	SKOR
Geçtiğimiz hafta içinde sıradan bir gününüzde yürürken sanki ayaklarınız yere yapışmış gibi aniden durduğunuz veya donup kaldığınız oldu mu?	☐
0: Normal: Böyle bir sorun yaşamadım.	
1: Silik: Kısa süreliğine donuyorum; ancak kolayca tekrardan yürümeye başlayabiliyorum. Donma yüzünden başkasının veya bir yürüme aygıtının (baston, walker) yardımına ihtiyaç duymuyorum.	
2: Hafif: Donuyorum ve tekrar yürümeye başlarken zorlanıyorum; ancak donma yüzünden başkasının veya bir yürüme aygıtının (baston, walker) yardımına ihtiyacım olmuyor.	
3: Orta: Donduğumda tekrar yürümeye başlarken çok zorlanıyorum ve donma yüzünden bazen başkasının veya bir yürüme aygıtının (baston, walker) yardımına ihtiyaç duymuyorum.	☐
4: Şiddetli: Donma yüzünden çoğunlukla veya her zaman başkasının veya bir yürüme aygıtının yardımına ihtiyaç duymuyorum.	
Böylece anket tamamlandı. Sizde olmayan ve hatta hiç gelişmeyecek olan sorunlardan bahsetmiş olabilirim. Bütün hastalarda bütün bu problemler görülmez; ancak görülme ihtimali olduğu için her soruyu hastaların hepsine yöneltmek önemlidir. Bu anket için zaman ayırdığınız ve dikkatinizi verdiğiniz için teşekkür ederim.	
Official MDS Translation Copyright © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). All rights reserved.	

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, paralizi, 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 alçada 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?: ____

3.1 KONUŞMA <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Hastanın normal konuşmasına ve eğer gerekliyse 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 birbirine karışması)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 anlaşılabilirliği anlamakta zorlanılan konuşma. 4: Şiddetli: Konuşmanın çoğu anlaşılmiyor 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 ayık değil, ağız etrafında azalmış hareket). 3: Orta: Ağız dinlenimdeyken dudakların bazen ayık durmasıyla görülen maske yüz. 4: Şiddetli: Ağız dinlenimdeyken dudakların çoğu zaman ayık 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 saptanmıyorsa muayene yapılmayan ekstremitelerde parmak hareketleri, yumruk yapma 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, amplitüdünü, 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) İlk 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) ilk 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) ilk pronasyon-supinasyon dizisinden sonra amplitüd düşüyor. 4: Şiddetli: Yavaşlama, kesinti ve amplitüdün düşmesi nedeniyle hareketi çok zor yapıyor veya yapamıyor.	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 kaldıracabildiği kadar yukarı kaldırarak vurmasını söyleyin. Hızı, amplitüdü, duraksamaları, şaşkırmaları 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. İkibacağı 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, şaşkırmaları 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 vaye 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

3.9 SANDALYEDEN KALKMA <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Hastayı iki ayağı yerde olacak şekilde kolları olan düz arkalı 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 olmazsa 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 yürütmesi ile yapılır. Hasta en az 10 metre (30 feet) yürümeli ve sonra dönüp muayene eden kişiye doğru yürümelidir. Bu madde pek çok davranış ölçer: adım amplitüdü, adım hızı, ayağın kaldırıldığı yükseklik, yürürken ve dönerken topuk adımı ve kolları 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.	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 yapacağınızı 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 yakanmasına 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.	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 amplitüdü 1 cm'den küçük. 2: Hafif: Tremor amplitüdü en az 1 cm ; ancak 3 cm'den küçük. 3: Orta: Tremor amplitüdü en az 3 cm; ancak 10 cm'den küçük. 4: Şiddetli: 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, sakin sakin 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 ekstremit için ve dudak/çene için ayrı ayrı değerlendirilir. Son skor olarak herhangi bir anda görülen en yüksek amplitüdü ölçün. Ekstremit skoruması 0: Normal: Tremor yok. 1: Silik: En yüksek amplitüd $\leq$ 1 cm. 2: Hafif: En yüksek amplitüd > 1 cm; ancak < 3 cm. 3: Orta: En yüksek amplitüd 3 - 10 cm. 4: Şiddetli: En yüksek amplitüd > 10 cm. Dudak/çene skoruması 0: Normal: Tremor yok. 1: Silik: En yüksek amplitüd $\leq$ 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.	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 istirahatleyken, 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 bozukluğu 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 özürölülük, yarımsız ayakta durabilir ve yürüyebilir. Evre 5- Yardımsız tekerlekli sandalyeye ya da yatağa bağımlı.	SKOR
Official MDS Translation Copyright © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). All rights reserved.	

Bölüm 4 Motor Komplikasyonlar

Genel Bilgi ve Yönerge: Bu bölümde, değerlendiren, iki motor komplikasyonu, diskinezi ve motor dalgalanmaları (OFF- distonisin dahil), değerlendirmek için anamnestik ve nesnel bilgileri kullanır. Bugün dahil geçtiğimiz haftadaki fonksiyonu altı soruda özetlemek için hasta ve hasta bakıcısının verdiği bütün bilgileri ve muayeneyi kullanın. Diğer bölümlerdeki gibi sadece tam sayı kullanarak skorlama yapın (yarım puanlar kullanılmamalı) ve eksik skorlama bırakmayın. Eğer madde skorlanamıyorsa değerlendirilemedi anlamında D yazın. Yüzdelere göre bazı cevaplar seçmeniz gerekecek ve bu yüzden kaç saatin uyanık geçirildiğini belirlemeli ve bu sayıyı "OFF" zamanı ve diskineziler için payda olarak kullanmalısınız. "OFF distonisi" için "OFF" zamanının tamamı payda olur. Değerlendiren kişinin kullanması için işlevsel açıklamalar

Diskineziler: İstemsiz rasgele hareketler.

Hastaların diskineziler için bazen kullandığı kelimeler "düzensiz ani hareketler", "kıpırdanma", "seğirme" "atma"yı içerebilir. Hastaların diskinezileri değerlendirirken yaptığı yaygın hata olan diskinezi ve tremor arasındaki farkı hastaya vurgulamak önemlidir.

Distoni: Sıklıkla dönme komponentiyle birlikte bükük postür.

Hastaların distoni için sıklıkla kullandığı kelimeler "kasılma", "kramp" ve "bükülme"dir.

Motor dalgalanma: İlaça değişken cevap.

Hastaların motor dalgalanma için sıklıkla kullandığı kelimeler "ilacın etkisinin çabuk bitmesi", "bir iyi bir kötü olma", "on-off", "ilacın bazen etki etmemesi"dir.

OFF: Hastaların tedaviye rağmen kötü cevap verdiği tipik fonksiyonel durum veya hastaların parkinsonizm için tedavi almadığı süredeki tipik fonksiyonel cevap.

Hastaların sıklıkla kullandığı ifadeler "kötüleşme", "kötü zaman", "titreme", "yavaşlık", "ilacın etkisinin geçtiği zaman"dır.

ON: Hastaların tedavi aldığı ve tedaviye iyi yanıt verdikleri tipik fonksiyonel durum.

Hastaların sıklıkla kullandığı ifadeler "iyi zaman", "hastalığın yokmuş gibi olduğu zaman", "ilaçlarımın işe yaradığı zaman"ı içerir.

A. DİSKİNEZİLER (OFF- distonileri hariç)

4.1 Diskinezilerle geçirilen zaman

SKOR

Değerlendiren için yönerge: Bir gündeki uyanık geçirilen toplam saatleri sonra da diskinezilerin saatlerini değerlendirin. Yüzdeyi hesaplayın. Eğer hastanın muayene odasında diskinezileri varsa, hasta ve hasta bakıcısının neyi değerlendireceklerini anladıklarından emin olmak için bunları örnek olarak gösterebilirsiniz. Ayrıca hastada daha önceden gördüğünüz diskinetik hareketleri canlandırmak için veya diğer hastalarda tipik olarak görülen diskinetik hareketleri göstermek için oyunculuk yeteneğinizi kullanabilirsiniz. Sabah erken saatlerde ve gece süresince olan ağırlı distonileri bu soruda göz ardı edin.

Hasta ve hasta bakıcısı için yönerge: Geçtiğimiz hafta içinde gece uykusu ve gündüz kestirmeler dahil olmak üzere genel olarak günde kaç saat uyudunuz? Pekala eğer ____ saat uyuyorsanız, ____ saat uyanıksınızdır. Uyanık olduğunuz bu saatlerin toplam kaçında "düzensiz ani hareketler", "kıpırtı", "seğirme" niz oldu? Düzenli yukarı aşağıya sallanma (titreme) olan tremorunuzun veya sabah erken saatlerde veya gece saatlerinde olan ağırlı ayak krampları veya spazmlarınızın olduğu zamanları saymayın. Bunları daha sonra soracağım. Sadece bu "düzensiz ani hareketler", "kıpırtı", "seğirme" üzerine düşünün.

Uyanık olduğunuz zaman aralığı içindeki genel olarak bunların olduğu zamanları toplayın. Kaç saat ____ (hesaplamanız için bu sayıyı kullanın).

0: Normal: Diskinezi yok.

1: Slight: Uyanık geçirilen saatlerin toplamının $\leq 25\%$ i.

2: Hafif: Uyanık geçirilen saatlerin toplamının 26 - 50%si.

3: Orta: Uyanık geçirilen saatlerin toplamının 51 - 75%i.

4: Şiddetli: Uyanık geçirilen saatlerin toplamının $> 75\%$ i.

1. Uyanık geçirilen saat toplamı: ____
2. Diskinezili saat toplamı: ____
3. % Diskinezi = $((2/1) \times 100)$: ____

4.2 DİSKİNEZİDEN FONKSİYONEL ETKİLENME <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Diskinezinin aktiviteler ve sosyal etkileşim açısından hastanın günlük fonksiyonlarını ne derece etkilediğini belirleyin. En uygun şıkkı bulmak için hastanın ve hasta bakıcısının sizin sorunuza verdiği cevaptan ve muayeneniz sırasındaki gözlemlerinizden yararlanın. <u>Hasta ve hasta bakıcısı için yönerge:</u> Geçtiğimiz hafta içinde bu düzensiz ani hareketler olduğunda işlerinizi yapmakta veya başkalarıyla vakit geçirmekte genel olarak zorlandınız mı? Bu hareketler yaptığınız işe veya insanlarla vakit geçirmenize engel oldu mu? 0: Normal: Diskinezi yok veya diskinezi günlük işler veya sosyal etkileşimleri etkilemiyor. 1: Silik: Diskineziler bazı işleri etkiliyor; ancak hasta genelde diskinetik periyodlar süresince bütün işlere ve sosyal etkileşimlere devam ediyor. 2: Hafif: Diskineziler pek çok işi etkiliyor; ancak hasta genelde diskinetik periyodlar süresince bütün işlere ve sosyal etkileşimlere devam ediyor. 3: Orta: Diskineziler, hastaların diskinetik periyodlar süresince genel olarak bazı işleri yapamaması veya bazı sosyal etkinliklere katılamamasına sebep olacak kadar işleri etkiliyor. 4: Şiddetli: Diskineziler, hastaların diskinetik periyodlar süresince genel olarak çoğu işleri yapamaması veya bazı sosyal etkinliklere katılamamasına sebep olacak kadar işleri etkiliyor.	SKOR
Official MDS Translation Copyright © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). All rights reserved.	29

B. MOTOR DALGALANMALAR

4.3 OFF DURUMUNDA GEÇİRİLEN ZAMAN

SKOR

Değerlendiren için yönerge: 4.1'de hesaplanan uyanık geçirilen saatlerin sayısını kullanın ve "off" durumunda kaç saat geçirildiğini belirleyin. Yüzdeyi hesaplayın. Eğer hasta muayene sırasında off periyodundaysa o durumu örnek olarak gösterebilirsiniz. Tipik off periyodunu tarif etmek için hastaya dair bildiklerinizi de kullanabilirsiniz. Ayrıca hastada daha önceden gördüğünüz diskinetik hareketleri canlandırmak için veya diğer hastalarda tipik olarak görülen diskinetik hareketleri göstermek için oyunculuk yeteneğinizi kullanabilirsiniz. "OFF" süresinin tipik olarak kaç saat olduğunu not edin; çünkü bu sayıya 4.6'yı doldururken ihtiyacınız olacak.

Hasta ve hasta bakıcısı için yönerge: Parkinson hastalığı olan bazı hastalar uyanık olduğu zamanlarda tedaviye iyi yanıt verir ve bu duruma biz "on" zamanı deriz. Diğer hastaların tedavi almalarına rağmen "kötüleşme", "kötü zaman", "titreme", "yavaşlık", "ilacın etkisinin geçtiği zaman" gibi saatleri olabilir. Bu kötü hissedilen zaman aralıklarına doktorlar "off" zamanı der. Daha önceden geçtiğimiz hafta içinde genel olarak her gün ____ kadar saat uyanık olduğunuzu söylediniz. Uyanık geçirdiğiniz bu saatler içinde toplam kaç saat bu kötü durumunuz veya off durumunuz oluyor? ____ (Bu sayıyı hesaplamalarınız için kullanın.)

0: Normal: OFF zamanı olmuyor.

1: Sılik: Uyanık geçirilen zamanın $\leq 25\%$

2: Hafif: Uyanık geçirilen zamanın 26 - 50%si.

3: Orta: Uyanık geçirilen zamanın 51 - 75%.

4: Şiddetli: Uyanık geçirilen zamanın $> 75\%$.

1. Uyanık geçirilen saat toplamı: ____
2. Toplam OFF saati: ____
3. % OFF = $((2/1)*100)$: ____

4.4 MOTOR DALGALANMALARDAN FONKSİYONEL ETKİLENME <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Motor dalgalanmaların aktiviteler ve sosyal etkileşim açısından hastanın günlük fonksiyonlarını ne derece etkilediğini belirleyin. Bu soru on durumu ve off durumu arasındaki farklara odaklanır. Eğer hastanın "off" olduğu zaman hiç yoksa oran 0 olmalıdır; eğer hastada hafif dalgalanmalar olmasına rağmen aktiviteler hiç etkilenmiyorsa oranın yine 0 olması mümkündür. En uygun şıkkı bulmak için hastanın ve hasta bakıcısının sizin sorunuza verdiği cevaptan ve muayeneniz sırasındaki gözlemlerinizi yararlanın. <u>Hasta ve hasta bakıcısı için yönerge:</u> Geçtiğimiz hafta içinde kötü hissettiğiniz veya "off" zamanlarınızı düşünün. Bütün gün ilaçlarınızın işe yaradığını düşündüğünüz zamanla karşılaştığınızda işinizi yapmakta veya başka insanlarla vakit geçirmekte genel olarak zorlanıyor musunuz? İyi zamanlarınızda genel olarak yaptığınız ancak kötü zamanlarınızda yapmakta zorlandığınız veya yapamadığınız şeyler var mı? 0: Normal: Motor dalgalanmalar yok veya günlük işler veya sosyal etkileşimleri etkilemiyor. 1: Silik: Dalgalanmalar bazı işleri etkiliyor; ancak hasta OFF süresince tipik olarak ON durumunda yaptığı bütün işleri yapmaya ve sosyal etkileşimde bulunmaya devam ediyor. 2: Hafif: Dalgalanmalar pek çok işi etkiliyor; ancak hasta yine de OFF süresince tipik olarak ON durumunda yaptığı bütün işleri yapmaya ve sosyal etkileşimde bulunmaya devam ediyor. 3: Orta: Dalgalanmalar, hastaların OFF süresince genel olarak ON periyodunda yaptığı bazı işleri yapamaması veya ON periyodunda katıldığı bazı sosyal etkinliklere katılamamasına sebep olacak kadar işleri etkiliyor. 4: Şiddetli: Dalgalanmalar, hastaların OFF süresince genel olarak ON periyodunda yaptığı çoğu işi yapamaması veya ON periyodunda katıldığı çoğu sosyal etkinliğe katılamamasına sebep olacak kadar işleri etkiliyor.	SKOR
4.5 MOTOR DALGALANMALARIN KARMAŞIKLIĞI <u>Değerlendiren için yönerge:</u> OFF fonksiyonunun genel olarak doza, günün belirli saatine, yemek yemeye veya başka bir faktöre bağımlı olarak tahmin edilip edilemeyeceğini değerlendirin. Kendi gözleminize ek olarak hastanın ve hasta bakıcısının size verdiği bilgileri kullanın. Hastaya off zamanlarının öngörülebilirliğini soracaksınız. Onları güvenilir bir şekilde her zaman mı öngörebilir, çoğunlukla mı öngörebilir (bu durumda silikle hafifi ayırmak için daha fazla detaya inmelisiniz), bazen mi öngörebilir ya da off zamanları tamamen rastgele midir? Yüzdeyi düşürmek doğru cevabı bulmanıza yardımcı olur. <u>Hasta ve hasta bakıcısı için yönerge:</u> Bazı hastalar için kötü veya "off" dönemler günün belirli bir zamanında veya yemek yemek, spor yapmak gibi aktiviteler yaptığında ortaya çıkar. Geçtiğimiz hafta içinde kötü dönemlerinizin genel olarak ne zaman olduğunu daha önceden bilebiliyor musunuz? Yani, kötü zamanlarınız her zaman belirli bir saatte mi oluyor? Çoğunlukla belirli bir saatte mi oluyor? Bazen belirli bir saatte mi oluyor? Kötü zamanlarınız tamamen öngörülemez mi? 0: Normal: Motor dalgalanma yok. 1: Silik: OFF zamanları hep veya neredeyse hep tahmin edilebiliyor (>75%). 2: Hafif: OFF zamanları çoğu zaman tahmin edilebiliyor (51-75%). 3: Orta: OFF zamanları bazen tahmin edilebiliyor (26-50%). 4: Şiddetli: OFF zamanları nadiren tahmin edilebiliyor (≤ 25%).	SKOR

C. "OFF" DİSTONİSİ	
4.6 OFF DÖNEMİ AĞRILI DİSTONİSİ <u>Değerlendiren için yönerge:</u> Motor dalgalanmaları olan hastalarda genel olarak ağırlı distoni ile seyreden OFF dönemlerinin oranını belirleyin. OFF zamanının kaç saat sürdüğünü daha önceden belirlediniz (4.3). Bu saatler içinden ne kadarında distoni görüldüğünü belirleyin ve yüzdeyi hesaplayın. Eğer OFF zamanı olmuyorsa 0'ı işaretleyin. <u>Hasta ve hasta bakıcısı için yönerge:</u> Size daha önceden sorduğum sorulardan birinde Parkinson hastalığınız tam olarak kontrol altında tutulamadığı zamanlarda ____ saat kötü veya "off" zamanınız olduğunu söylediniz. Bu kötü veya "off" zamanlarda genelde ağırlı krampten ve spazmlarınız olur mu? Eğer gün içinde bu ağırlı krampların olduğu bütün zamanları toplarsanız ____ saatlik kötü zamanınızın kaç saatini oluşturur? 0: Normal: Distoni veya off zamanı yok. 1: Silik: OFF zamanının $\leq 25\%$i. 2: Hafif: OFF zamanının 26-50%si. 3: Orta: OFF zamanının 51-75%i. 4: Şiddetli: OFF durumundaki zamanın $> 75\%$i. 1. Toplam Off saati: ____ 2. Toplam distoni görülen Off saati: ____ 3. % Off distoni = $((2/1)*100)$: ____	SKOR
<u>Hasta için özet açıklama:</u> HASTAYA OKUYUN Böylece Parkinson hastalığınıza dair değerlendirmem bitti. Soruların ve yapmanızı istediğim hareketlerin zaman aldığını biliyorum; ancak bütün olasılıkları göz önüne alıp tam yapmak istedim. Bunun için sizde olmayan ve hatta hiç gelişmeyecek olan sorunlardan bahsetmiş olabilirim. Bütün hastalarda bütün bu problemler görülmez; ancak görülebileceği için her soruyu hastaların hepsine yöneltmek önemlidir. Bu ölçeği benimle birlikte doldurmak için zaman ayırdığınız ve dikkatinizi verdiğiniz için teşekkür ederim.	
Official MDS Translation Copyright © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). All rights reserved.	

Hasta Adı veya Numarası	Merkez umarası	Değerlendirme Tarihi (ay/gün/yıl)	Değerlendirenin İsmi Baş Harfleri
-------------------------	----------------	-----------------------------------	-----------------------------------

Hasta Adı ve Tarih

1.A	Bilginin esas olarak alındığı kişi	☐ Hasta ☐ Hasta bakıcısı ☐ Hasta+hasta bakıcısı	3.3b	Rijidite-SaÜE	
			3.3c	Rijidite-SoÜE	
Bölüm 1			3.3d	Rijidite-SaAE	
1.1	Kognitif tutulum		3.3e	Rijidite-SoAE	
1.2	Varsanılar ve psikoz		3.4a	Parmak vurma- sağ	
1.3	Depresyon		3.4b	Parmak vurma- sol	
1.4	Anksiyete		3.5a	Ei hareketleri- sağ	
1.5	Apati		3.5b	Ei hareketleri- sol	
1.6	DDS		3.6a	Elin pronasyon supinasyonu- sağ	
1.6a	Bilginin esas olarak alındığı kişi	☐ Hasta ☐ Hasta bakıcısı ☐ Hasta+hasta bakıcısı	3.6b	Elin pronasyon supinasyonu- sol	
1.7	Uyku sorunları		3.7a	Ayak vurma-sağ	
1.8	Gündüz uyuklama		3.7b	Ayak vurma- sol	
1.9	Ağrı ve diğer duyuşsal sorunlar		3.8a	Bacak hareketleri- sağ	
1.10	Üriner sorunlar		3.8b	Bacak hareketleri- sol	
1.11	Konstipasyon		3.9	Sandalyeden kalkma	
1.12	Ayakta dururken iç geçme		3.10	Yürüyüş	
1.13	Halsizlik		3.11	Yürürken donma	
Bölüm 2			3.12	Postüral stabilite	
2.1	Konuşma		3.13	Postür	
2.2	Siyalare		3.14	Genel spontanlık	
2.3	Çiğneme ve yutma		3.15a	Ellerde postural tremor- sağ	
2.4	Yeme		3.15b	Ellerde postural tremor- sol	
2.5	Giyinme		3.16a	Ellerde kinetik tremor- sağ	
2.6	Hijyen		3.16b	Ellerde kinetik tremor- sol	
2.7	Yazma		3.17a	İstirahat tremoru amplitüdü- SaÜE	
2.8	Hobi ve diğer ince motor etkinlikler		3.17b	İstirahat tremoru amplitüdü- SoÜE	
2.9	Yataкта dönme		3.17c	İstirahat tremoru amplitüdü- SaAE	
2.10	Tremorun günlük etkinliklere etkisi		3.17d	İstirahat tremoru amplitüdü- SoAE	
2.11	Yatağa yatıp kalkma, sandalyeye oturup kalkma		3.17e	İstirahat tremoru amplitüdü- dudak/çene	
2.12	Yürüme ve denge		3.18	Tremorun devamlılığı	
2.13	Donma			Diskinezi var mıydı?	☐ Hayır ☐ Evet
3a	Hasta ilaç kullanıyor mu?	☐ Hayır ☐ Evet		Bu hareketleri muayeneyi engelledi mi?	☐ Hayır ☐ Evet
3b	Hastanın klinik durumu	☐ Off ☐ On		Hoehn- Yahr evrelemesi	
3c	Hasta levodopa alıyor mu?	☐ Hayır ☐ Evet	Bölüm 4		
3.C1	Evetse, son dozun üzerinden kaç dakika geçmiş?		4.1	Diskinezilerle geçirilen zaman	
Bölüm 3			4.2	Diskineziden fonksiyonel etkilenme	
3.1	Konuşma		4.3	Off durumunda geçirilen zaman	
3.2	Yüz ifadesi		4.4	Motor dalgalanmalardan fonksiyonel etkilenme	
3.3a	Rijidite- boyun		4.5	Motor dalgalanmaların karmaşıklığı	
			4.6	Off dönemi ağırlı distonisi	

SCHWAB - ENGLAND GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ ÖLÇEĞİ

- %100 Tamamıyla bağımsız. Tüm işlerini yavaşlama, zorluk veya bozukluk olmadan yapıyor. Temelde normal bir güçlüğün farkında değil.
- %90 Tamamıyla bağımsız. Tüm işleri bir miktar yavaşlık, zorluk ve bozulma ile yapıyor. Normalden iki misli zaman alabilir. Güçlüklerin farkına varmaya başlamıştır.
- %80 Birçok işte tamamen bağımsız. Yapması iki misli zaman alabilir. Güçlüklerin ve yavaşlığın farkındadır.
- %70 Tamamen bağımsız değil. Bazı işleri daha güç yapıyor. Bazıları üç dört misli fazla zaman alabilir. Günün büyük kısmını bunlarla geçiriyor.
- %60 Bir ölçüde bağımlı. Birçok işi yapıyor ancak çok yavaş ve büyük gayretle. Bazı işlerini hatalı yapar, bazılarını hiç yapamaz.
- %50 Daha bağımlı işlerin yarısında yardıma ihtiyacı var, daha yavaş ve her işte zorlanma.
- %40 Çok bağımlı. Tüm işlere yardımcı olabilir ama çok azını yalnız yapabilir.
- %30 Zaman zaman çaba göstererek bazı işleri kendi yapar ya da kendi başlar. Çok yardım gerekir.
- %20 Tek başına yapamaz. Bazı işleri yardımla kısmen yapabilir. Ağır bakıma muhtaç.
- %10 Tümünüyle bağımlı, çaresiz. Tamamen bakıma muhtaç.
- %0 Yutkunma, mesane, barsak fonksiyonları gibi vejetatif fonksiyonlar işlev görmüyor. Yatağa bağımlı.

EK 4. Beck Depresyon Ölçeği

Beck Depresyon Ölçeği

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- | | |
|-----------|--|
| 1 | ☐ (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
☐ (1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
☐ (2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
☐ (3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum. |
| 2 | ☐ (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
☐ (1) Gelecek için karamsarıyım.
☐ (2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
☐ (3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmış gibi geliyor. |
| 3 | ☐ (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
☐ (1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
☐ (2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.
☐ (3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum. |
| 4 | ☐ (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
☐ (1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
☐ (2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
☐ (3) Herşeyden sıkılıyorum. |
| 5 | ☐ (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
☐ (1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
☐ (2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
☐ (3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum. |
| 6 | ☐ (0) Kendimden memnunum.
☐ (1) Kendimden pek memnun değilim.
☐ (2) Kendime kızgıyım.
☐ (3) Kendimden nefrete ediyorum. |
| 7 | ☐ (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
☐ (1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.
☐ (2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
☐ (3) Herşeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum. |
| 8 | ☐ (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
☐ (1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
☐ (2) Kendimi öldürmek isterdim.
☐ (3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm. |
| 9 | ☐ (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
☐ (1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
☐ (2) Çoğu zaman ağlıyorum.
☐ (3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum. |
| 10 | ☐ (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.
☐ (1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
☐ (2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
☐ (3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum. |

- 11** ☐ (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
☐ (1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
☐ (2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
☐ (3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.
- 12** ☐ (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
☐ (1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
☐ (2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
☐ (3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
- 13** ☐ (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.
☐ (1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
☐ (2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
☐ (3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14** ☐ (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabilirim.
☐ (1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
☐ (2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabilirim.
☐ (3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
- 15** ☐ (0) Uyku her zamanki gibi.
☐ (1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
☐ (2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
☐ (3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16** ☐ (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
☐ (1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
☐ (2) Her şey beni yoruyor.
☐ (3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17** ☐ (0) İştahım her zamanki gibi.
☐ (1) Eskisinden daha iştahsızım.
☐ (2) İştahım çok azaldı.
☐ (3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18** ☐ (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
☐ (1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
☐ (2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
☐ (3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19** ☐ (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.
☐ (1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
☐ (2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
☐ (3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 20** ☐ (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.
☐ (1) Eskisine oranla sekse ilgim az.
☐ (2) Cinsel isteğim çok azaldı.
☐ (3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
- 21** ☐ (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.
☐ (1) Yaptıklarımın dolayısı cezalandırılabilceğimi düşünüyorum.
☐ (2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
☐ (3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam skor:

10. ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri

Adı : İnci
Soyadı : Emekli
Doğum Yeri : Elazığ
Doğum Tarihi : 20.01.1990
E-Posta Adresi : inci-sahin@hotmail.com

Eğitim

2015 – halen : İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı
2008 – 2014 : Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Elazığ

Ulusal Toplantılarda Sunumlar

- Şahin İ**, Sezgin M, Gündüz T, Kürtüncü M. Kalıtsal nörolojik hastalıkların tanısında ne kadar ileri gidilmeli ? Bir CARASIL olgusunun analizi. 53. Ulusal Nöroloji Kongresi, Poster Sunumu, Antalya, Kasım 2017.
- Şahin İ**, Bebek N, Gürses C, Baykan B. Epilepsi hastalarında vertigo ile prezentasyon: “Vertiginöz Epilepsi”. 4. Epilepsi Sempozyumu, Poster Sunumu, Bolu, Mayıs 2017.