

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MALATYA İLİ VE ÇEVRESİNDE İDİOPATİK PARKINSON
HASTALIĞININ PROFİLİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. AHMET ADIGÜZEL
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. SİBEL ALTINAYAR

MALATYA-2018

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MALATYA İLİ VE ÇEVRESİNDE İDİOPATİK PARKINSON
HASTALIĞININ PROFİLİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. AHMET ADIGÜZEL
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. SİBEL ALTINAYAR

MALATYA-2018

TEŞEKKÜR

Deneyimlerinden yararlandığım birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen, özellikle tezimin hazırlanması sürecinde olağanüstü anlayış ve sabır gösteren danışman hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Sibel ALTINAYAR'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli hocalarım, Prof. Dr. Cemal ÖZCAN'a, Prof. Dr. Yüksel KABLAN'a, Doç. Dr. Özden KAMIŞLI'ya, Doç. Dr. Suat KAMIŞLI'ya ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet TECELLİOĞLU'na saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitiminin ilk yıllarında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yanlarında çalıştığım hocalarım Doç. Dr. Ersel DAĞ ve Doç. Dr. Yakup TÜRKEK'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süresi boyunca bizimle her zaman dayanışma içinde çalışan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Zorlu çalışma dönemlerimde desteğini benden esirgemeyen ve her koşulda yanımda olan sevgili eşim Ayşe ADIGÜZEL'e ve evimizin neşesi, güzel kızım Beren'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca benden desteğini esirgemeyen kıymetli babama, anneme ve kardeşlerime sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ahmet ADIGÜZEL

MALATYA 2018

ÖZET

İdiopatik Parkinson Hastalığı progresif dejeneratif bir hastalıktır. Altmış beş yaş üstünde görülme sıklığı artar. İleri yaşta özürllülüğe neden olan önemli hastalıklardan biridir. Kliniğinde motor ve non-motor bulguların görüldüğü, semptomatik tedavi yaklaşımı olan bir hastalıktır. Erkeklerde daha sık görülür. Bu çalışmada son 17 yılda hareket hastalıkları polikliniğine gelen İdiopatik Parkinson hastalarının bilgilerini inceledik. Hastaların demografik ve klinik bulgularını, tedavi seçeneklerini değerlendirmeye aldık. Yaşadığımız bölgede İdiopatik Parkinson hastalığının profilini oluşturmayı ve çıkan sonuçları literatürle karşılaştırmayı amaçladık.

Nöroloji bölümü hareket hastalıkları polikliniğine parkinsonizm nedeniyle başvuran 1150 hasta değerlendirildi. Bunlardan İdiopatik Parkinson Hastalığı tanısı olan 578 hasta çalışmaya alındı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, doğum yeri, yaşadığı yerleşim yeri, eşlik eden hastalıkları, soygeçmişleri, alışkanlıkları gibi demografik verileri kaydedildi. Klinik olarak da; hastalığın başlangıç yaşı, ilk klinik bulgu, baskın olan semptom, non-motor bulgu, tedavi seçeneği, tedaviye bağlı gelişen sorunlar kaydedildi. Hastaların %63.5 i erkek, %36.5 i kadındı. Hastalığın yaş ortalaması erkekte 68.51 (SD± 10.35), kadında 68.37 (SD± 11.22), hastalığın başlangıç yaşı erkekte 62.61 (SD±11.31), kadında 62.55 (SD±12.46). Hastaların %69 u Malatya doğumluydu. Tremor, hastaların %66.4 ünde ilk klinik bulgu iken %55.4 ünde de önde gelen yakınma olarak tespit edildi. Hastaların %57 sinde non-motor bulgunun olduğu görüldü. Hastaların %52.8 inde demans olmadığı görüldü. Klinik evre ilerledikçe demans oranında belirgin artış olduğu tespit edildi. Hipertansiyon (E/K: %35.2 / %47.2) ve tiroid hastalıkları (E/K: %2.3 / %10.3) kadın hastaların özgeçmişlerinde erkeklere oranla daha fazla görüldü. Tedaviye bağlı sorunlardan impulsif kompulsif davranışlar erkeklerde daha fazla görüldü (E/K: %17.8 / %8.5).

Bu çalışmada Malatya ve çevresinde İdiopatik Parkinson hastalığının genel profilini oluşturduk. Değerlendirebildiğimiz parametrelerin sonuçları literatürle büyük oranda benzer bulundu. Eksik veya yetersiz sorgulanan parametreleri dikkate alarak, gelecek zamanda daha kapsamlı bir çalışma yapılması, hastalığın bölgemizdeki profilinin daha ayrıntılı olmasını sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: demografik özellikler, dejeneratif hastalık, İdiopatik Parkinson Hastalığı,

ABSTRACT

Idiopathic Parkinson's disease is a progressive degenerative disease. The incidence increases over the age of 65 years. It is one of the important diseases that causes disability in advanced age. It is a disease that motor and non-motor findings can be seen in its clinic and that has a symptomatic treatment approach. It is more common in males. In this study, we reviewed the information about the patients with idiopathic Parkinson's disease who had been admitted to the outpatient clinic in the last 17 years. We evaluated the demographic and clinical findings, treatment options of patients. We aimed to create a profile of the Idiopathic Parkinson's disease in the area where we live and compare the obtained results with the literature.

1150 patients who were referred to the neurology department of movement disease polyclinic for parkinsonism were evaluated. 578 patients diagnosed with Idiopathic Parkinson's disease were included in the study.

Demographic data such as age, sex, place of birth, place of residence, accompanying diseases, family history, habits of patients were recorded. Clinically, age at onset of disease, initial clinical symptoms, dominant symptom, non-motor findings, treatment options, and problems related to treatment were recorded. 63.5% of the patients were male, 36.5% were female. The mean age of the disease was 68.51 (SD $\pm$ 10.35) in males, 68.37 (SD $\pm$ 11.22) in females, the onset age of the disease was 62.61 (SD $\pm$ 11.31) in males and 62.55 (SD $\pm$ 12.46) in females. 69% of the patients were born in Malatya. 66.4% of the patients had the first clinical finding as tremor, while 55.4% had the tremor as the leading complaint. It was seen that 57% of the patients had non-motor finding. It was observed that 52.8% of the patients did not have dementia. As the clinical stage progressed, it was determined that there was a significant increase in dementia rate. Hypertension (M / F: 35.2% / 47.2%) and thyroid diseases (M / F: 2.3% / 10.3%) were more frequent in female patients than in male patients. Impulsive-compulsive behaviors which are treatment-related problems were more common in males than in females (M / F: 17.8% / 8.5%).

In this study, we have created the general profile of Idiopathic Parkinson's disease in and around Malatya. The results of the parameters that we were able to evaluate were largely similar to the literature. A more comprehensive study in the future by considering missing or insufficiently questioned parameters, will provide a more detailed disease profile in our region.

Key words: demographic characteristics, degenerative disease, Idiopathic Parkinson's disease

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1.İdiopatik Parkinson Hastalığının Tarihçesi ve Tanımı:	2
2.3. Parkinson Hastalığının Patolojisi	3
2.4. Parkinson Hastalığı'nın Nöroanatomik Mekanizmaları	5
2.5. Klinik Özellikler	7
2.6. Temel Motor Bulgular	8
2.6.1. Bradikinezi	8
2.6.2.Tremor	9
2.6.3.Rijidite.....	9
2.6.4.Postural İnstabilite.....	9
2.7. Diğer motor bulgular	10
2.7.1.Distoni	10
2.7.2.Postural deformiteler	10
2.7.3.Yürüme bozukluğu.....	10
2.7.4.Konuşma bozukluğu	11
2.7.5.Disfaji.....	11
2.8. Parkinson Hastalığında Görülen Motor Olmayan Bulgular	14
2.8.1.Duysal belirtiler	15
2.8.2.Kognitif ve Psikiyatrik Belirtiler	15
2.8.3.Otonom Bulgular	17
2.8.4.Uyku Bozuklukları ve Huzursuz Bacak Sendromu	18
2.9.Parkinson Hastalığının Tedavisi	19
GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1.Araştırmanın Tipi	24
3.2.Araştırmanın Evreni.....	24
3.3.Araştırmanın Dâhil Etme ve Dışlama Kriterleri.....	24
3.4.İstatistiksel Değerlendirme.....	24
3.5.Kullanılan Ölçekler	24
BULGULAR	25
TARTIŞMA.....	36
SONUÇ	44
KAYNAKLAR	46

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Parkinson Hastalığında Lewy Patolojisinin Braak Evrelemesi.....	4
Tablo 2. Histopatolojik için Önerilen Ölçütler.....	5
Tablo 3. Parkinson Hastalığında Motor Bulgular.....	8
Tablo 4. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Cemiyeti Beyin Bankası Tanı Kriterleri.....	11
Tablo 5: Ayırıcı Tanılar.....	12
Tablo 6: Ayırıcı Tanı Algoritması	13
Tablo 7: Motor Olmayan bulgular.....	14
Tablo 8: m-Hoehn Yahr Evrelemesi.....	19
Tablo 9. Hastaların Cinsiyete Göre Yaş Ortalamaları	25
Tablo 10. Cinsiyete Göre Hastalık Başlama Yaşı	26
Tablo 11. Hastaların İlk Semptomu ve Önde Gelen Klinik Yakınması	29
Tablo 12. Pre-Morbid Ağrı	29
Tablo 13. Nöropsikolojik Test Sonuçları	31
Tablo 14. Hastaların Özgeçmişi.....	32
Tablo 15. Demans ile Özgeçmiş İlişkisi	33
Tablo 16. Cinsiyet Özgeçmiş İlişkisi	33
Tablo 17. Demans ile H&Y Evrelemesi	34
Tablo 18. Cinsiyet ile Sigara Alışkanlığı	34
Tablo 19. Tedavi Bağlı Sorunların Demansla İlişkisi	36
Tablo 20. Cinsiyet ile IKD İlişkisi	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Parkinson Hastalığının Nöroanatomik Mekanizmaları.....	6
Şekil 2. Çalışmaya Katılan Hastaların Cinsiyet Durumu	25
Şekil 3: Hastaların Cinsiyetlerine Göre Yaş Dağılımları.....	26
Şekil 4. Cinsiyete Göre Hastalık Başlangıç Yaşı Dağılımları.....	27
Şekil 5. Hastaların Doğum Yerleri	28
Şekil 6. Hastaların Son 5 Yılda Yaşadığı Yerleşim Birimi	28
Şekil 7. Klinik Evre (H&Y Evrelemesi).....	30
Şekil 8. Non-Motor Bulgular	30
Şekil 9. Non-Motor Bulguların Dağılımı	31
Şekil 10.Hastalık Sürecinde Kullanılan Tedavi Grupları	32
Şekil 11.Tedaviye Bağlı Sorunlar.....	35
Şekil 12.Diskinezi Tipleri	35

KISALTMALAR

BG	:Bazal Ganglion
DDS	:Dopamin Disregölasyon Sendromu
DA	:Dopamin Agonisti
DM	:Diabetes Mellitus
DKB	:Dürtü Kontrol Bozukluğu
FDA	:Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GPe	:Globus Pallidus Eksternus
GPI	:Globus Pallidus İnternus
HBS	:Huzursuz Bacak Sendromu
H&YE	:Hoehn Yahr Evrelemesi
İKD	:İmpulsif-Kompulsif Davranışlar
İPH	:İdiopatik Parkinson Hastalığı
KOMT	:Katekol-O-Metiltransferaz
LC	:Lewy Cisimciği
MAO-B	:Monoamin Oksidaz B
NMB	:Non Motor Bulgu
NMDA	:N-Metil-D-Aspartat
NPT	:Nöropsikolojik Test
PH	:Parkinson Hastalığı
RDB	:REM Uyku Davranış Bozukluğu
SN	:Substansiya Nigra
SNC	:Substansiya Nigra Pars Compacta
SNr	:Substansiya Nigra Pars Retikülata
SSRI	:Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
STN	:Subtalamik Nukleus

GİRİŞ VE AMAÇ

İdiopatik Parkinson Hastalığı (İPH), 65 yaş üzerindeki insanların yaklaşık % 1'ini ve 85 yaşın üstündeki kişilerin % 5'ini etkileyen, Alzheimer hastalığından (AH) sonra ikinci sıklıkta gelen nörodejeneratif bir hastalıktır (1). İdiopatik Parkinson Hastalığının en belirgin motor bulguları, istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postüral instabilitedir. Hastalığın bu motor bulgularının yanında motor olmayan ağrı, depresyon, REM uyku davranış bozukluğu (RDB), koku alma bozukluğu gibi bulguları da olabilir(2). Histopatolojik olarak substansia nigra pars kompaktada (SNc) dopaminerjik nöronların kaybı ve eozinofilik, intrastoplazmik proteinöz inklüzyon olan Lewy cisimcikleri (LC) gözlemlenir (3). İdiopatik Parkinson Hastalığının tedavi yönetiminin temeli dopamin konsantrasyonunu artıran veya doğrudan dopamin reseptörlerini uyaran ilaçlarla semptomatik bir yaklaşımdır (4). İleri yaşta daha sık görülen İPH; hafif fiziksel aktivite bozukluğundan, yatağa bağımlı hale getirecek kadar şiddetli bir klinik oluşturabilir. Bu nedenle erken evrede tanı konulması, tedavi için uygun medikal ajanın bulunması ve düzenli klinik takip çok önemlidir. Toplumun yaş ortalamasının yükselmesi sonucunda yeni tanı Parkinson hastalarının sayısı her geçen gün artmaktadır. Dünya genelinde 2030 yılına kadar yeni tanı almış hastaların yaklaşık 9 milyon olacağı tahmin edilmektedir (5). Bu progresif kronik hastalık giderek artan bir sosyoekonomik yüke sebep olmaktadır. Parkinson hastalığının prevalansı Avrupada 66-1500/100.000, Kuzey Amerikada 111-329/100.000, Güney Amerikada 31-470/100.000 ve yıllık insidansı 10-18/100.000 olarak tespit edilmiştir. (x). Hastalık, erkeklerde daha fazla görülmektedir; E/K:3/2. En büyük risk faktörü, ileri yaş olarak belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda etyolojide etnik köken, çevresel faktörlerin önemli olduğu vurgulanmıştır. ABD'de, İPH, İspanyol kökenli insanlarda en yüksek insidansa sahipken, bunu İspanyol olmayan beyazlar, Asyalılar ve siyahlar izlemektedir (6). İdiopatik Parkinson Hastalığı da genetik geçiş te söz konusu olup bir çok mutant gen (Parkin, LRRK2 ,SIPA1L2 ...) sorumludur (7). Kırsal yaşam, pestisit maruziyeti , kuyu suyu kullanımı gibi çevresel faktörlerin etyolojide önemli olduğu belirtilmiştir (8).

Yaşadığımız çevrede İPH ile ilgili etyolojik, epidemiyolojik, klinik süreç, kullanılan tedavi seçenekleri ve sonuçları ile ilgili bir veri tabanı bulunmamaktadır. Yapılan bu çalışmada 2000-2017 yılları arasında polikliniğimizde İPH tanısıyla takip edilen hastaları değerlendirmeye aldık. Bu süreçte, hastaların yaşı, hastalığın başlangıç yaşı, özgeçmişi, cinsiyeti, yaşadığı yer gibi demografik özellikleri, kullandığı ilaçları ve varsa ilaç yan etkisi gibi hastalığın seyrinde görülen değişiklikler kaydedildi. İdiopatik Parkinson Hastalığının klinik evresini değerlendirmek için Hoehn Yahr Evrelemesini (H&YE) kullandık. Malatya ili

ve çevresinde yaşayan İPH'nın profilini çıkarmayı ve İPH ile ilgili bir veri tabanı oluşturmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

2.1.İdiopatik Parkinson Hastalığının Tarihçesi ve Tanımı:

Tarihte ilk olarak 1817 yılında doğu Londra'da James Parkinson tarafından- An Essay on the Shaking Palsy- adlı yazısında tanımlanmıştır. Yazısında bu kliniği shaking palsy (paralysis agitans) olarak tariflemiştir (9). Sonraki yıllarda hastalık kendi adıyla terminolojiye geçmiştir. 1865 yılında Fransız bilim adamı Jean-Martin Charcot- maladie de Parkinson's- olarak hastalıktan bahsetmiş (10) . Charcot bu hastalığın güçsüzlük olmadan hareketlerde yavaşlama ile karakterize non-tremor formunu tanımlamıştır (11) . 1919'da Salpêtrière'de Constantin Trétiakoff parkinsonizmlı hastaların substantia nigrasında (SN) patolojik inklüzyonların varlığını raporlamıştır (12). Trétiakoff, Fritz Jakob Heinrich Lewy tarafından daha önce tanımlanan bu inklüzyonları -corps de Lewy – lewy cisimciği olarak adlandırmıştır (13). Parkinson hastalarının SN sında hücre kaybının olduğu 1919 yılında anlaşılmıştır. 1960' da striatumda dopamin miktarının azaldığı Carlsson ve arkadaşları tarafından raporlanmıştır (14). Parkinson hastalığı ileri yaşta sık görülen ve motor ve non-motor belirtilerle karakterize progresif dejeneratif bir hastalıktır. Temel patoloji SN başta olmak üzere bazal ganglion dejenerasyonudur. En sık görülen motor bulguları rijidite, bradikinezi, istirahat tremoru ve postural refleks kaybıdır. Bunun yanında ağrı, depresyon, REM uyku davranış bozukluğu (RDB), koku alma bozukluğu gibi motor olmayan bulgular (NMB) hastalarda bulunabilir.

2.2.Epidemiyoloji

İdiopatik Parkinson Hastalığı dünya genelinde Alzheimer hastalığından sonra ikinci en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır (15). İleri yaşlarda en sık görülen hareket bozukluğu hastalığıdır (16). Tüm toplumlarda görülebilmektedir, bu nedenle coğrafyaya, ırklara göre farklı prevalans sonuçları çıkmaktadır (17). Ancak yapılan çalışmalarda kesin olarak görülen iki sonuç vardır; erkeklerde daha sık görülmesi ve hastalığın görülme sıklığının yaşla doğru orantılı olarak artması (18).

İdiopatik Parkinson Hastalığı, tüm hastaların sadece %5'inde 40 yaşından önce başlamaktadır, buna erken başlangıçlı Parkinson hastalığı (PH) denir. Juvenil Parkinsonizm ise 20 yaşından önce başlayan tabloya verilen isimdir (19).

İdiopatik Parkinson Hastalığının prevelansı 150/100.000 olarak hesaplanmıştır. Ülkemizde 2 farklı bölgesel (Eskişehir- Mersin) çalışmada prevelans 111/100.000 ve 310/100.000 olarak hesaplanmıştır(20,21). Son olarak ülkemizde 2015'te yayınlanan ilk büyük popülasyon çalışmasında prevelans 202/100.000 ve yıllık insidans 10-18/100.000 olarak hesaplanmıştır (22). İnsidans 6. dekattan sonra belirgin bir artış gösterir.

İdiopatik Parkinson Hastalığında cinsiyet ve yaş dışında riski artıran durumlar da vardır. Beyaz ırkta İPH daha fazla görülür.

Soygeçmişinde İPH olan bireylerde risk 2-3 kat artmaktadır (23). Parkinson Hastalığında ilk saptanan gen SCNA dır ve missense mutasyonunda α -synuclein agregatları oluşarak otozomal dominant parkinsonizm gelişir (24). Otozomal dominant geçişli olup parkinsonizm yapan 7 gen saptanmıştır; SCNA, LRRK2, VPS35, EIF4G1, DNAJC13, CHCD2 ve GBA. Parkin, PINK1 ve DJ-1 ise otozomal resesif geçişlidir (25-28). Erken başlangıçlı hastalarda PARKİN (PARK2), ileri yaşta görülen hastalarda ise LRRK2 (PARK8) geni mutasyonuna sık rastlanmaktadır (29).

Esansiyel tremor (ET) İPH riskini 4 kat artırmaktadır, bunun etyopatogenezi net olarak aydınlatılmamıştır.

Çevresel faktörler de bu klinikle yakından ilişkilidir. Doğada olmayan sentetik bir toksin olan MPTP nin parkinsonizm tablosuna neden olduğu gösterilmiştir. Ağır metal ve tarım ilaçları maruziyeti, kuyu suyu tüketimi, karbondioksit intoksikasyonu gibi diğer çevresel nedenler de hastalığa yakalanma riskini artırmaktadır (30,31). Kırsal kesimde yaşam, kuyu suyu kullanımı muhtemelen tarımsal ilaçlara maruziyeti artırdığı için riski artırmaktadır.

Tekrarlayan kafa travması veya şiddetli kafa travması tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak bazı yayınlarda risk faktörü olarak geçer (32) .

Sigara ve kahvenin koruyucu faktörler olduğu bilinmektedir. Özellikle kahve tüketiminin doz bağımlı olarak riski azalttığı saptanmıştır (33).

2.3. Parkinson Hastalığının Patolojisi

İdiopatik Parkinson Hastalığı, ekstrapiramidal sistem tutulumuyla karakterizedir. Ekstrapiramidal sistemin ana oluşumu bazal gangliyonlardır (BG). Bazal ganglion yapıları kaudat nükleus, putamen, globus pallidustur ve bu yapılar SN ve subtalamik nükleusla (STN) fonksiyonel olarak yakın ilişki içindedir. Bazal ganglionlar, istemli motor hareketi module etmenin yanında hareketin emosyonel yönü ile de ilişkili limbik sistem ve okulomotor sistemle bağlantıları vardır (34).

İdiopatik Parkinson Hastalığındaki patolojik değişiklikler substansiya nigranın pars kompaktasındaki (SNc) melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybıyla karakterizedir (4).

Hastalığın kardinal bulguları nigral dopaminerjik nöronların %50-60 ı nörodejenerasyondan etkilendiğinde, striatal dopamin içeriği yaklaşık %80 oranında azaldığında görülmektedir (35). İdiopatik Parkinson Hastalığında, SNCA gen mutasyonu bulunması ile α -synuclein proteini tanımlanmıştır (36). Anormal katlanmış α -synuclein, çözünmeyen agregatlar oluşturur ve nöron gövdesinde intraselüler bölgede LC ve nöronların uzantılarında Lewy nöritleri birikir (37). Lewy cisimciklerinin ana bileşeni alfa-sinnüklein proteinidir. Lewy cisimciklerinde bu protein, 129. serin aminoasidinden fosforile olmuş ve ubiquitin bağlanmıştır. Bu fosforilizasyon alfa-sinnükleinin çözünmez fibriler yapıda olmasını kolaylaştırır. Lewy Cisimcikleri oluşumunda önce fibriler özellikte alfa-sinnüklein monomerlerin, takiben oligomerik protofibrillerin ve bunların bileşimi ile de fibrillerin oluşarak inklüzyon cisimciği şeklinde birikimler yaptığı düşünülmektedir (38). Lewy patolojisi İPH’da nörodejenerasyonun biyolojik bir belirleyicisidir, LC nin nöron kaybında rolü vardır (39). Lewy patolojisi sadece beyinde değil, spinal kordda ve vagus siniri, sempatik gangliyonlar, kardiyak pleksus, enterik sinir sistemi, tükürük bezleri, adrenal medulla, kutanöz sinirler, siyatik sinir gibi periferik sinir sisteminde de görülür (40,41). Non-motor bulgulardan bilişsel bozukluk ile kortikal Lewy patolojisinin şiddeti arasında güçlü korelasyon saptanmıştır (42). Braak ve arkadaşları periferik sinir sisteminden başlayan ve progresif olarak santral sinir sistemini etkileyen, altı evre tanımlamışlardır. Braak modeli Lewy patolojisinin zamansal ve mekansal ilerlemesini göstermektedir (43).

Evre 1 ve 2 premotor semptomların görüldüğü faza, evre 3 nigrostriatal dopamin eksikliğine bağlı motor bulguların görüldüğü faza, evre 4-6 ileri dönem hastalık ve non motor bulgulara karşılık gelmektedir. (Tablo 1)

Tablo 1: Parkinson Hastalığında Lewy Patolojisinin Braak Evrelemesi	
Evre 1	Periferik sinir sistemi, olfaktör sistem , medulla (vagusun ve glossofarangeal sinirlerin dorsal motor nükleusu)
Evre 2	Pons (loqus seruleus, retiküler formasyonun magnoselüler parçası, posterior raphe nükleusu), spinal kord gri madde
Evre 3	Pons (pedünkülopontin nükleus), mesensefalon (substantia nigra pars kompakta), bazal önbeyin (Meynert’in bazal nükleusunu içeren magnoselüler nükleus), limbik sistem (amigdalanın santral subnükleusu)

Evre 4	Limbik sistem (amigdalanın aksesuar kortikal ve bazolateral nükleusu, stria terminalisin intertisyel nükleusu, ventral klastrum), talamus (intralaminar nükleusu), temporal korteks (anteromedial temporal mezokorteks, hipokampüsün CA2 alanı)
Evre 5 ve 6	Multipl kortikal alanlar (insular korteks, kortikal asosiyasyon alanları, primer kortikal alanlar)

İdiopatik Parkinson Hastalığı tanısı için herkes tarafından kabul edilen histopatolojik ölçütler bulunmamaktadır. Tablo 2 de sunulan ölçütler, yayınlanmış klinik-patolojik serilerde kullanılan tipik ölçütlere uygundur (44).

Tablo:2 İdiopatik Parkinson Hastalığının Histopatolojik Doğrulaması için Önerilen Ölçütler

1. Substansiya nigra da önemli boyutlarda sinir hücresi kaybı ve buna eşlik eden gliozis
2. Substansiya nigra ya da lokus seruleusta en az bir Lewy Cisimciği
3. Parkinsonizme yol açan diğer hastalıklara ilişkin patolojik bulgu olmaması

Dopaminerjik nöronların nihai ölüm şekli ve aşamaları tam olarak bilinmemektedir. Temelde apoptotik mekanizmalarla ve kısmen de bazı aşamalarda devreye giren otofajik ve nekrotik süreçler sorumludur. Dopaminerjik nöron kaybına, mitokondrial disfonksiyon, oksidatif stres, eksitoksisite, nitrik oksit toksisitesi, nörotrofik faktör deprivasyonu ve glial kökenli inflamasyon gibi birçok faktörün katkısı olduğu bilinmektedir.

2.4. Parkinson Hastalığı'nın Nöroanatomik Mekanizmaları

Bazal gangliyonlar, büyük bir çekirdek grubudur. Serebral hemisferin ventromedialinde yerleşmiştir. Ana görevi kontrol, ince ayar ve modülasyon olduğu düşünülen BG lar bu işlevi yerine getirebilmek için bu bölgelerden bilgi almakta ve o bölgelere bilgi vermektedir (45).

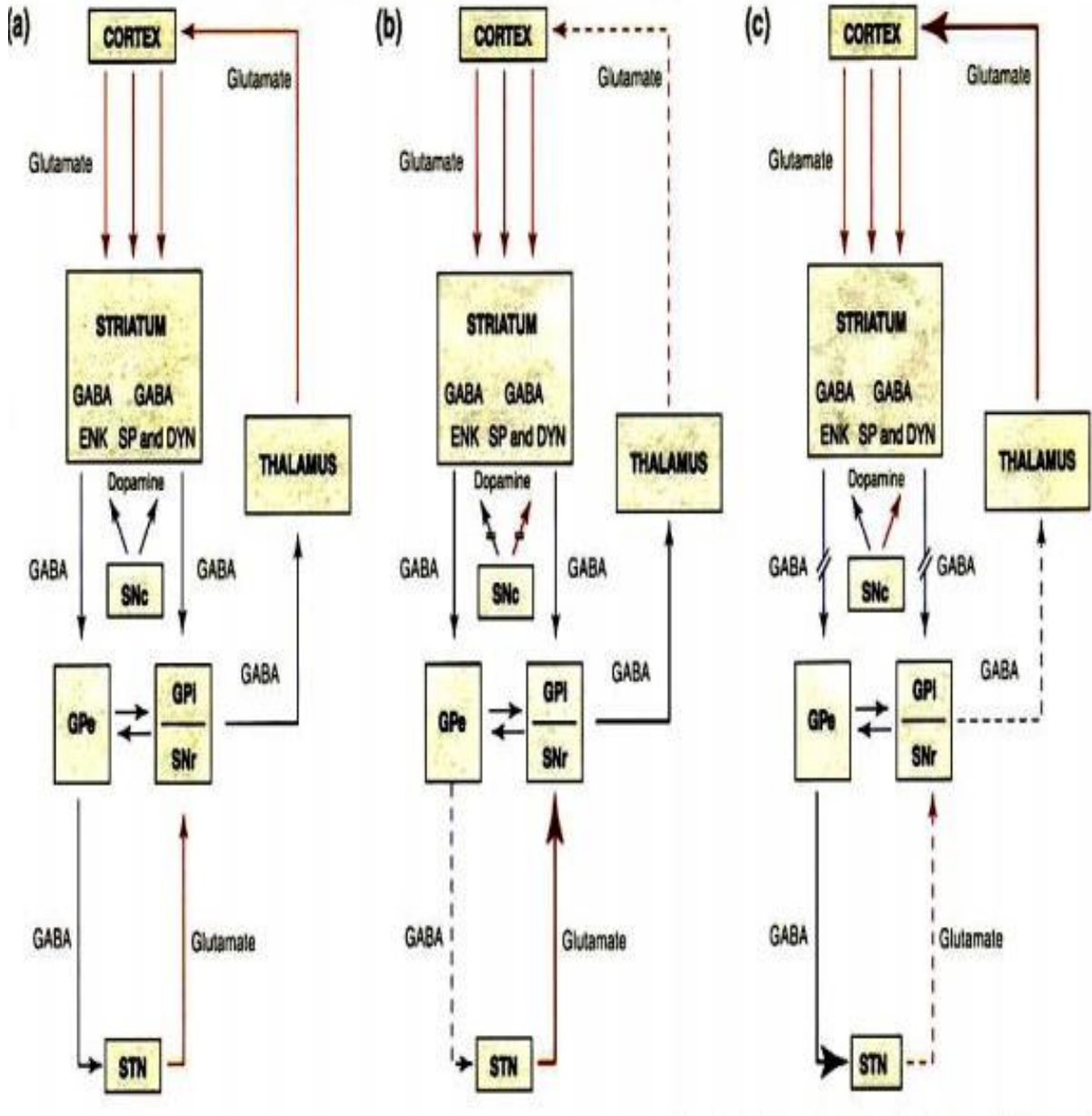
Bazal gangliyonlar şu yapılardan oluşur:

- 1) Striatum: Kaudat nukleus, putamen, nukleus akkumbens
- 2) Globus pallidus – interna,eksterna (GPi ve GPe)
- 3) Subtalamik nukleus (STN)
- 4) Substansiya nigra – pars retikularis,pars kompakta (SNr ve SNc)

Kaudat nukleus, putamen ve nukleus akkumbens neostriatumu, GP ve SN ise paleostriatumu oluşturur.

Kaudat nükleus, putamen, GP beraberce korpus striatumu, globus pallidus ve putamen de Lentiform çekirdeği oluşturur.

Şekil 1: Parkinson Hastalığının Nöroanatomik Mekanizmaları



a) Bazal ganglionların normal işleyiş mekanizmaları b) SNc' deki dopaminerjik çıkışların kesintiye uğraması
c) Striatal GABAerjik nöronların hasarı

Bazal ganglionların afferent girdilerinin önemli bir kısmı frontal korteksten, bir kısmı da parietal korteksten gelir. (şekil 1) Bazal ganglionların primer giriş kapısı striatumdur. Bazal

ganglionlarda işlem gören bilgilerin çıkış kapısı ise GPi ve SNr'dır. Bazal ganglionların efferent sinyallerinin büyük bir kısmı talamusa, küçük bir kısmı ise beyin sapındaki pedinkülopontin nukleusa giderler (4,46).

Serebral korteks ve bazal gangliyonlar arasında biri direkt diğeri indirekt olmak üzere iki yol vardır. Direkt yol korteksin aktivitesini arttırırken, indirekt yol ise inhibe eder. Direkt yolda korteksten putamene giren sinyaller BG içindeki diğeri yollara uğramadan doğrudan çıkış kapısına yani Gpi ve SNr'ye yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. İndirekt yolda ise korteksten putamene giren sinyaller (GPe), (STN) ara istasyonlarından geçtikten sonra çıkış kapısına, yani Gpi/SNr'ye yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler (47, 48).

Direkt yol GABAerjiktir (bastırıcı, inhibe edici) ve nöropeptid olarak Substans P/dinorfin içerir. Hücre gövdelerinde esas olarak D1 reseptörü vardır. SN ve GP'un internal segmentini innerve eder. İndirekt yol da GABAerjiktir, nöropeptid olarak enkefalinleri içerir. Hücre gövdelerinde D2 reseptörlerini bulundurur. Globus pallidusun eksternal segmentini innerve eder. Dopamin, direkt yolu uyarıp indirekt yolu baskılayarak talamokortikal çıkış sinyallerini her iki yolda arttırır ve korteks aktive olur. Normalde bu iki yol dengededir. İdiopatik Parkinson Hastalığı'nda bu denge indirekt yolun lehine bozulur ve talamus üzerine indirekt yolun artmış etkisi ortaya çıkar, kortikal aktivasyonda azalma olur (4,47). Bazı araştırmalarda daha komplike yolakların olduğunu, normal beyinde bazal gangliyonlardaki bilgi akışının bağımsız ve paralel döngülerle olurken İPH'da bu döngülerin kırıldığı, aktif ve senkronize hale geldiği bildirilmiştir (4).

2.5. Klinik Özellikler

İdiopatik Parkinson Hastalığının motor bulguları genellikle tek ekstremitte tutulumuyla başlar . Ancak progresif bir seyir izleyerek bazı hastalarda günlük aktiviteleri engelleyecek kadar özürölülük durumu yapabilir. İdiopatik Parkinson Hastalığının 4 kardinal bulgusu vardır . Bunlar istirahat tremoru, rijitide, bradikinezi ve postural instabilitedir (4,49). (Tablo 3) Bu bulgular her hastada aynı anda olmayabilir (49). Genellikle ilk tutulan tarafta klinik bulgular daha baskın olacak şekilde asimetrik tutulum hastalık boyunca devam eder.

Klinik gözleme dayanarak hastalığı 2 ana gruba ayırabiliriz; tremor dominant PH ve tremor dominant olmayan PH (4). Tremor dominant olmayan PH, tremor dominant olana göre daha progresif ilerler ve daha fazla fonksiyonel özürölülük geliştirir (4,50).

Tablo 3: Parkinson Hastalığında Motor Bulgular

Temel motor bulgular	Diğer motor bulgular
• Bradikinezi • İstirahat tremoru • Rijidite • Postural instabilite	• Magnetik yürüyüş, festinasyon • Bradimimi, hipofoni, maske yüz • Konuşmada monotonlaşma (aprozodi) • Mayerson bulgusu, mikrografi • Harekete başlamada güçlük • Distoni, kamptokormi

2.6. Temel Motor Bulgular

2.6.1. Bradikinezi

İdiopatik Parkinson Hastalığının en karakteristik klinik bulgusudur (49). İdiopatik Parkinson Hastalığı tanısı için kullandığımız Birleşik krallık Parkinson Hastalığı Cemiyeti Beyin Bankası Klinik tanı kriterlerine göre bradikinezinin olması şarttır. Bradikinezi ve hipokinezi terimleri ise sırasıyla hareketin hızının yavaşlamasını ve amplitüdünün azalmasını tanımlar, çoğu kez birlikte görülürler. (51) Akinezi ise hareketin kaybı veya fakirleşmesi anlamındadır, tipik olarak otomatik yapılan göz kırpma, yutkunma gibi hareketlerin normal sayısında azalma şeklindedir.

Bradikinezi tüm vücut hareketlerinde yavaşlık ve beceri gerektiren ince hareketlerde bozuklukla kendini gösterir. Bu belirtiler yüz bölgesinde hipomimi (maske yüz), hipofoni, monoton ve kısık sesle konuşma (aprozodi), çenede açılma ve bazen spontan salya akması; göz kırpmada yavaşlık-azalma şeklindedir (51). Gövdede bradikinezi, anamnezde oturulan yerden kalkmada, yatakta dönmede, arabaya girip-çıkma zorluk gibi belirtiler, muayenede omuz kaldırmada yavaşlık ve azalma gibi bulgularla kendini gösterir. Ekstremitelerde ise tüm istemli kol ve bacak hareketlerinde, spontan jestlerde azalma, yavaşlama, elle yapılan yazma (mikrografi), günlük aletleri kullanma gibi ince hareketlerde ve ayak hareketlerinde çoğunlukla yürümeye yansıyan yavaşlık-bozulma şeklinde görülür (52) .

Bradikinezi kendisini en iyi yürümede gösterir. Yürürken kolları sallamada azalma, adım uzunluğunun ve yüksekliğinin azalması, sürükleyerek küçük adımlarla yürüme gibi bulgular muayenede tespit edilir. (51) Hastalık ilerledikçe bradikineziden dolayı hastalar günlük

işlerini yapamaz hale gelirler. Hastalarda gelişen özürllülüğün en büyük sorumlusunun bradikinezi olduğunu söyleyebiliriz (49).

Bradikinezi emosyonel durumlardan etkilenebilir. Örneğin; hareketsiz bir hasta aniden kendine atılan cismi tutabilir veya korkunca aniden koşmaya başlayabilir. Buna 'paradoksal kinezi' denir (53,54).

2.6.2.Tremor

Tipik olarak istirahat halinde ortaya çıkan bulgudur (49) . Parkinson hastalarının yaklaşık %75 de görülür (55). Genellikle ekstremitelerin distalinde belirgin olan 4-6 Hz frekansında görülür. Ekstremiteler dışında dudaklar, çene ve dilde de istirahat pozisyonunda görülebilir, başta çok nadirdir, bu durumda varlığı daha çok esansiyel veya serebellar tremoru düşündürmelidir (51). El baş parmağında istirahat halinde ortaya çıkan, para sayar tarzda tremor, İPH'nin karakteristik bulgusudur. Yürürken ellerdeki tremor artabilir. Tremor gün içinde aralıklı olarak veya değişen frekanslarda ortaya çıkabilir ve uykuda kaybolup emosyonel stres varlığında şiddetlenir (56) .

İstirahatteki tremorun postür oluşturmak üzere harekete başlandığında geçmesi ve postür oluşturduktan birkaç saniye sonra tekrar ve aynı frekansta ortaya çıkmasına re-emergent tremor denir. Alt ekstremitede üste göre daha nadirdir, bazı hastalar dışarıdan görülmeyen bir “içsel tremordan” da şikayet edebilirler, bunların hepsi istirahatte belirgin olup, aksiyonla kaybolur (51).

2.6.3.Rijidite

Rijidite herhangi bir eklemden pasif harekete karşı ortaya çıkan, artmış kas tonusüdür ve İPH'nin kardinal bulgularından biridir .Rijidite genellikle eklemlerde hareket kısıtlılığına neden olur, daha çok ekstremitelerin distallerinde tespit edilir, her yöne doğru harekette oldukça eşit derecede saptanması nedeniyle kurşun boru arazi olarak isimlendirilir (57). Hastalar rijiditeyi ekstremitelerde, boyunda, bazen de sırt kaslarında subjektif sertlik veya kasılma şeklinde tanımlayabilir (p6). İdiopatik Parkinson Hastalığı için klasik ve tanısal değerde olan “dişli çark” belirtisi, rijiditenin ritmik kesintilerle bölünmesiyle ortaya çıkar (51). Rijidite en sık el bileklerinde bulunur ancak tüm kas gruplarını da tutabilir (4). Rijiditenin derecesi değişkendir ve genellikle tremor gibi unilateral başlar ve daha sonra karşı tarafa yayılabilir (58).

2.6.4.Postural İnstabilite

Postüral refleksler postürümüzü sürdürürken ve yürüyüş sırasında, dengenin sağlanmasını,

dengemizi kaybetmememizi ve sabit durmamızı sağlar (59). Klinikte çekme testi ile tespit edilir, hastayı omuzlarından çekme ile normalde bir-iki adımda sağlanan dengenin daha çoklu adımlamayla sağlanması veya hiç yapılamaması postüral instabilitenin derecesini belirler. Postüral instabilite fleksiyon postürü ile birleştiğinde çekim merkezi vücudun önüne düştüğü için, özellikle yokuş aşağı yürümede kendini gösteren öne doğru giderek hızlanmaya (festination) neden olur, bu da şiddetli olduğunda ve donmalarla beraber düşme riskini artırır (51). Genellikle hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkar. İdiopatik Parkinson Hastalığının en fazla özüllülük yaratan ve tedavisi en güç olan belirtisidir. Erken dönemde ortaya çıkan postural instabilite, atipik parkinsonizm sendromlarını düşündürmelidir (59).

2.7. Diğer motor bulgular

2.7.1. Distoni

Kadın cinsiyet, kliniğin erken başlangıçlı olması ve uzun hastalık süresi İPH da distoni için artmış risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Distoni, Parkin gen mutasyonu olan hastalarda ilk belirti olabilir. Levodopa tedavisinin bir komplikasyonu olarak da görülebilir (60).

2.7.2. Postural deformiteler

Boyun ve gövde rijiditesi (aksiyal rijidite) görülebilir ve anormal aksiyal postürle (anterokollis, skolyozis) sonuçlanabilir. Gövdede ileri derece antefleksiyon postürü olabilir buna kamptokormi denir. Striatal ekstremite deformiteleri (striatal el, striatal ayak) gelişebilir. Striatal el ulnar deviyasyon, metakarpofalangeal eklemlerin fleksiyonu ve proksimal interfalangeal eklemlerin ekstansiyonu, distal interfalangeal eklemlerin fleksiyonu ile karakterizedir (61).

2.7.3. Yürüme bozukluğu

İdiopatik Parkinson Hastalığında yürüme paterni hastalığın değişik evrelerinde farklı olduğu gibi, her hastada değişik derecede etkilenir. Tipik olarak, hastalar ufak adımlı, yavaş ve ayaklarını sürüyerek yürürler. İlk yıllarda, yürürken bir kolda asosiye hareketlerin azalması dışında yürüme hızı, adım mesafeleri ve dönüşler normaldir (51). Dönüşler yavaşlamış, çok adımlı ve blok şeklindedir. Asosiye kol hareketleri ilk semptomun başladığı tarafta belirgin olmak üzere bilateral azalmıştır (4). Donma durumunda (kilitlenme, motor bloklar), hasta düzgün biçimde yürürken aniden ayakları yere yapışmış gibi kalakalır. Özellikle yürüme başlangıcında veya kapı eşiği gibi dar mekanlarda ya da dönüşler sırasında donma olur.

Birkaç saniye ya da birkaç dakika sonra bu durum aniden çözülür. Donmalar ağır olduğu takdirde dengeyi bozarak düşmeye yol açabilir (51).

2.7.4.Konuşma bozukluğu

Genellikle hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkar. Hipofonik, monoton ve yavaş bir konuşma (aprozodi) söz konusudur. (62). Yürüyüş bozukluğunda olduğu gibi, konuşma giderek hızlanan tarzda olabilir, buna takifemi denir (63).

2.7.5.Disfaji

Sıklıkla yutmanın başlatılamaması ya da yutma sırasındaki larengeal veya özefageal hareketlerin uzaması sonucu görülür. Salya artışı yutmanın azalmasına bağlı olabilir (64). Her hastada olmamakla birlikte, ileri evrelerde görülebilir (51).

Parkinson Hastalığı tanısında altın standart nörolojik muayenedir. İdiopatik Parkinson Hastalığı tanısı için değişik tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında en sık kullanılanlardan biri 1992 yılında yayınlanan tanı kriterleridir. Bu kriterlere göre tanı 3 basamaktan oluşmaktadır. (tablo 4)

Tablo 4: Birleşik krallık Parkinson Hastalığı Cemiyeti Beyin Bankası Klinik tanı kriterleri

A- Parkinsonien Sendromun Tanısı
✓ Bradikinezi (istemli harekete başlamakta yavaşlama, hareket hızının ve amplitüdünün tekrarlayan hareketlerde giderek azalması) ✓ Aşağıdakilerden en az birinin bulunması ○ Rijidite ○ İstirahat tremoru ○ Postural instabilite (görsel, vestibuler, serebellar veya proprioseptif fonksiyon bozukluğunun neden olmadığı)
B- Parkinson Hastalığı için dışlama ölçütleri
✓ Parkinsoniye bulguların basamaklı ilerlemesi ile tekrarlayıcı stroke anamnezi ✓ Tekrarlayıcı kafa travması öyküsü ✓ Kesin ensefalit öyküsü ✓ Okülojirik krizler ✓ Semptomların başlangıcında nöroleptik tedavi öyküsü ✓ Sürekli remisyon ✓ 3 yıldan sonra bulguların hala ünilateral olması ✓ Supranükleer bakış felci

- ✓ Serebellar bulgular
- ✓ Erken evrede ağır otonomik tutulma
- ✓ Bellek, konuşma ve praksi bozukluklarıyla erken evrede ağır demans
- ✓ Babinski bulgusu
- ✓ BT’de beyin tümörü veya komünikan hidrosefali olması
- ✓ Yüksek dozda levodopaya negatif yanıt (eğer malabsorpsiyon dışlandıysa)

C- Destekleyici Kriterler

- ✓ (Kesin PH tanısı için 3 veya daha fazlası gerekir)
- ✓ Unilateral başlangıç
- ✓ İstirahat tremoru varlığı
- ✓ Progresif seyir
- ✓ Başlayan tarafta belirgin olmak üzere kalıcı asimetri
- ✓ Levodopaya çok iyi yanıt
- ✓ Levodopaya bağlı ağır kore
- ✓ Levodopa yanıtının 5 yıl veya daha uzun sürmesi
- ✓ Klinik seyrin 10 yıl veya daha uzun sürmesi

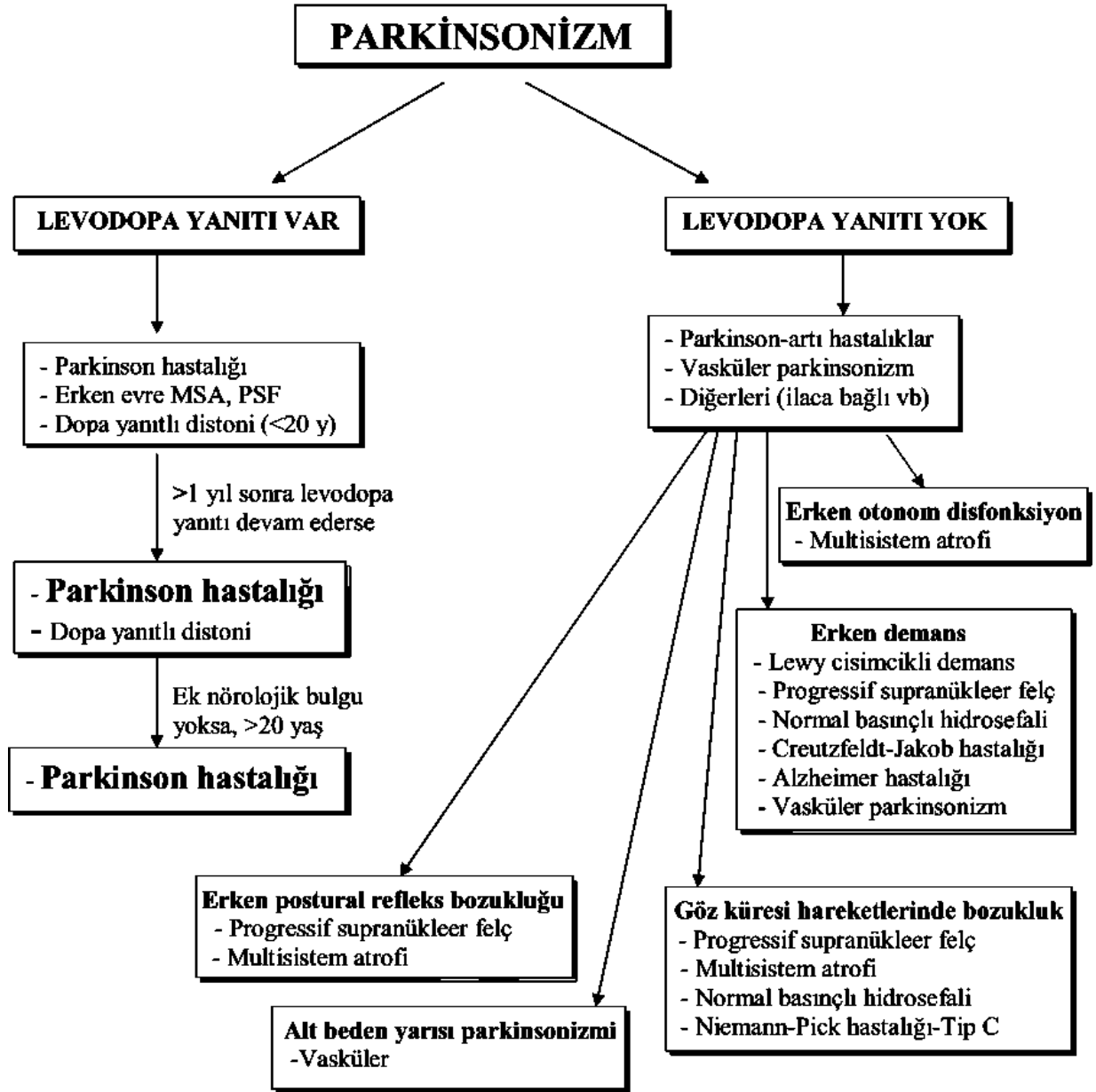
İdiopatik Parkinson Hastalığının ayırıcı tanısında, kliniğin başlangıcına göre veya verilen tedaviye alınan yanıtla göre göz önünde bulundurulması gereken durumlar aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir (51). (Tablo 5 ve 6)

Tablo 5: Ayırıcı Tanılar



Unilateral başlangıçlı parkinsonizm	Bilateral başlangıçlı parkinsonizm
➤ Parkinson hastalığı ➤ Kortikobazal dejenerasyon ➤ Hemiatrofi-hemiparkinsonizm send. ➤ Kontralateral bazal gangliya lezyonu ➤ Psikojen	➤ Multisistem atrofi ➤ Progressif supranükleer felç ➤ Normal basınçlı hidrosefali ➤ İlaçlara bağlı ➤ Toksik-metabolik ➤ Vasküler (ateroskleroz) ➤ Psikojen

Tablo 6: Ayırıcı Tanı Algoritması



2.8. Parkinson Hastalığında Görülen Motor Olmayan Bulgular

Yapılan çalışmalarda İPH da patolojik değişikliklerin önce medulla oblongata, pons ve olfaktör bulbusta ortaya çıktığı, zamanla mezensefalon ve neokortekse yayıldığı gösterilmiştir (65). Dolayısıyla İPH'nın bir nigrostriatal hastalıktan fazlası olduğu düşünülmüştür. Etkilenen bölgelere göre hastalarda motor belirtiler yanında çeşitli motor olmayan belirtiler görülebilmektedir (66). Birçok çalışmada koku duyusu bozuklukları, kabızlık, depresyon ve erektil disfonksiyon gibi bazı NMB'nin motor bulgulardan ve İPH tanısından önce ortaya çıktığı izlenmiştir (67). Non-motor bulgular hastalığın herhangi bir evresinde görülebilir. (Tablo 7)

Parkinson hastalarında ağrının ortaya çıkmasında hem arka kök sinapslarına inen inhibitör dopaminerjik ve noradrenerjik nöron kaybının, hem de santral ağrı işleme merkezlerindeki bozukluğun sorumlu olduğu bildirilmiştir. Medullar vagal sistem tutulumu ve postgangliyonik kardiyak sempatik denervasyon (Lewy cisimcikleri ile ilişki içinde), ortostatik hipotansiyon gibi otonomik yetmezliğin oluşmasından sorumlu tutulmaktadır (68).

Kabızlığın, periferik otonomik sinir sistemindeki LC ve miyenterik plexustaki kolonik sempatik denervasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (69).

Tablo 7: Motor Olmayan bulgular	
Pskiyatrik ve kognitif bulgular • Depresyon, anksiyete • Panik atak, psikoz • Bradifreni, Demans	Otonom bulgular • Ortostatik hipotansiyon, kabızlık • Sialore, üriner ve cinsel disfonksiyon • Aşırı terleme
Uyku bozuklukları • REM uyku davranış bozukluğu • Gündüz uyku hali, uyku fragmentasyonu • Huzursuz bacak sendromu	Diğer motor olmayan bulgular • Hiposmi, anosmi • Ağrı, uyuşma, yorgunluk • Seboreik dermatit

Yapılan alışmalarda Parkinson hastalarında, kontrollere oranla daha fazla depresyon öyküsü alınmıştır (70). Depresyon gelişimi dopaminerjik mezokortikolimbik projeksiyon kaybı ve mezokortikal serotonerjik hücre kaybı ile ilişkili olabilir (71,72).

İdiopatik Parkinson Hastalığında demans gelişimi, özellikle geç aşamalarda yaygındır(73). Demanslı Parkinson hastalarında mezokortikal, mezolimbik yollarda dejenerasyona bağlı dopamin yokluğu, yine nöron kaybına bağlı olmak üzere lokus seruleusta noradrenalin yetersizliği, ventral tegmental alanda dopamin eksikliği üzerinde durulmuştur (74).

2.8.1.Duysal belirtiler

Pozitif duysal belirtilerden ağrı hastaların yaklaşık yarısında görölmektedir. En sık bacaklarda daha seyrek olarak da kollar, boyun, bel, epigastrik bölgede görölür (75). Hastalarda sabah saatlerinde distoni ile ilişkili ağrı görölebilir. Uyuşma, yanma, karıncalanma gibi subjektif pareteziler de sık olarak görölür, ancak hastalarda nörofizyolojik bir duyu kusuru saptanmaz (76). Bu yakınmalardan ağrı, uygun dozlardaki anti-parkinsonien ilaçlar ile genellikle düzelir (51).

Uluslararası Parkinson Hastalığı Cemiyeti İPH da ağrı sendromlarının genellikle aşağıdaki 5 nedenden ileri geldiğini öne sürmektedir:

- ✓ Kötü postüre, fiziksel yıpranma ya da anormal mekanik fonksiyonlara bağlı olan ağrı
- ✓ Sinir ya da kök ağrısı
- ✓ Distoniye bağlı ağrı
- ✓ Aşırı huzursuzluğa (akatzizi) bağlı rahatsızlık
- ✓ Beyinden kaynaklanan, primer ya da santral ağrı olarak bilinen ve ender görölen bir ağrı sendromu

Koku duyusunun azalması veya kaybı hastaların yaklaşık % 80 inde görölür (77). Görölme sıklığı bu kadar yüksek olmasına rağmen, genellikle hastalar bu durumdan çok şikâyetçi değildir, sorgulanınca farkına varır. Olfaktör işlev bozukluğu hemen her zaman motor belirtilerden önce ortaya çıkar (78). Braak evrelemesine göre evre 1-2 nin öncöl belirtisi koku duyusu kaybıdır.

2.8.2.Kognitif ve Psikiyatrik Belirtiler

Yapılan bir çalışmada 537 hastanın %58'inde depresyon, %49'unda ise anksiyete göröldüğü bildirilmiştir. Sıklıkla anhedoni, insiyatif kaybı, anksiyete veya panik ataklarla birliktedir.

Depresyon gelişiminde dejeneratif sürecin serotonin, noradrenalin ve asetilkolin salgılayan nöronları da etkilemesinin rolü vardır (79) .

Psikoz, genelde Parkinson hastalarında halüsinasyon (en sık görsel) ve paranoid delüzyonel bir bozukluk şeklinde görülür (80) . İdiopatik Parkinson Hastalığı tedavisinde kullanılan tüm ilaçlar, özellikle yaşlı ve kognitif yıkımı olan hastalarda halüsinasyonlara yol açabilir. Parkinson hastalığında psikoz, hastalığın genelde ileri evresinde ortaya çıkar.(4) Erken prezente olan psikoz durumunda tanıyı yeniden gözden geçirmek gerekir.

Dürtü Kontrol Bozukluğu; başta dopamin agonistleri olmak üzere, İPH tedavisinde kullanılan ilaçlara sekonder ortaya çıkan, hastaların günlük yaşamlarını olumsuz yönde etkileyen bazı istenmeyen davranışlardır. Genç erkek hastalarda daha sık ortaya çıkar. Bu davranış bozuklukları, amaçsız stereotipik davranışlar (punding), agresif hiperseksüalite, kompulsif yemek yeme, kumar oynama ve kompulsif ilaç kullanma (Dopamin Disregülasyon Sendromu-DDS-) şeklindedir (81,82). İlaça bağlı ortaya çıkan bu istenmeyen davranış bozukluklarının tamamına impulsif kompulsif davranışlar (İKD) denir.

Parkinson hastalarının yaklaşık yarısında bilişsel işlev bozukluğu ve düşünce işlemede yavaşlık vardır (73). Hastalar, konuşma sırasında doğru kelimeleri bulmada ve karmaşık cümleleri anlamada güçlük çekerler (83). Parkinsonizm semptomları olan hastalarda kognitif fonksiyonlarda bozukluk, ilk motor semptomların başlamasından 2 yıl sonra ortaya çıkıyorsa bu durum Parkinson hastalığı demansı (PHD) olarak değerlendirilmektedir. Eğer kognitif yıkım belirtileri motor belirtilerden önce ortaya çıkıyorsa, Lewy cisimcikli demans (LCD) düşünmek gerekmektedir. Uzaysal yönelim, bellek, dikkat ve yürütücü işlevlerde bozulma hastalığın özellikle orta ve ileri evrelerinde dikkat çeker (84).

Parkinson Hastalığı demansı için belirlenmiş risk faktörleri arasında en önemlileri şunlardır (85)

- ✓ Bradikinezi dominant tip İPH
- ✓ Uzun hastalık süresi
- ✓ Hoehn&Yahr evresinin yüksek olması
- ✓ Günüçi aşırı uykululuk hali
- ✓ Otonomik disfonksiyon
- ✓ Erkek cinsiyet
- ✓ Depresyon
- ✓ Görsel varsanıların varlığı
- ✓ Düşük eğitim düzeyi

2.8.3.Otonom Bulgular

İdiopatik Parkinson Hastalığında nörodejeneratif patoloji, sempatik ganglionlar, kardiyak sempatik efferentler ve barsakta myenterik plexusu tutarak periferik otonom sinir sistemine de uzanır. Braak evrelemesinde evre 1de IX ve X. kranial sinir dorsal motor çekirdek komplekslerinde belirgin ve ilerleyici Lewy patolojisi olduğu gösterilmiş, bu etkilenmenin konstipasyon ve hipotansiyon gibi bilinen otonomik belirtileri açıklayabileceği düşünülmüştür (86). Parkinson hastalarının yaklaşık yarısında otonomik belirti olduğu bildirilmiştir(87).

Ortostatik hipotansiyon, sıklıkla İPH'nın geç döneminde ortaya çıkar ve olguların %30-47'sinde semptomatiktir(87). Ortostatik hipotansiyonda pozisyonla ilişkili olarak baş dönmesi, yorgunluk ortaya çıkabilir. Hastalar yatar durumdayken ölçülen sistolik kan basıncı değerinin, ayakta 3 dakika durduktan sonraki ölçümde 20 mm Hg ve daha fazla düşmesi anlamlıdır. Ayrıca İPH tedavisinde kullanılan dopaminerjik ilaçlar da ortostatik hipotansiyona yol açabilir (51).

Gastrointestinal semptomlar, özellikle de kabızlık İPH da sık rastlanan bir özelliktir. Hastaların yaklaşık %80' inde görülür. Kadınlarda daha sıktır. Sıklıkla tanıdan hatta hastalığın motor belirtilerinden önce gelişmektedir. Gastroparezi ise hastalığın tedavisiyle ilişkili ya da ilişkisiz olarak gelişebilir, genelde ileri evre hastalarda izlenir. Gastrik boşalmanın gecikmesi ile hastalar, bulantı ve şişkinlik hissinden yakınırırlar. Bu durum levodopan dolaşıma geçme süresini artırarak gecikmiş açılma yanıtına neden olabilir (88,89)

İleri evre hastalarda sialore de görülür. Özellikle disfaji mevcut olan hastalarda sialore daha belirgindir (51).

Aşırı terleme; İPH'da ter bezlerinin kontrolü zayıflamıştır ve hastanın bulunduğu ortam normal bir ısıdayken bile, hastayı rahatsız eden terleme atakları olabilir. Tedavinin yetersiz olduğu hastalarda daha sık ortaya çıkar (51).

İleri evre İPH da sık görülen diğer bir bulgu da üriner sistem bozukluklarıdır. İdrar yapma kusurları, oluş mekanizmasına göre sık idrara çıkma/yetişememe, idrar retansiyonu ve stres inkontinans şeklinde sınıflandırılabilir. Stres inkontinans, sfinkter işlev kaybını gösterir. Noktüri geceleri uykuyu bozar. Bunların aksine, nadir de olsa mesane kaslarında tutukluk hali olabilir ve idrar yapma sık ve az çıkma şeklinde olabilir (51).

Parkinson hastalarında cinsel işlev bozuklukları da sık görülür ancak bu durum hastalar tarafından genellikle ifade edilmez. Bu hastalarda sempatik işlev bozukluğu ile ilişkili libido

azalması ve erektil işlev bozukluğu olabilir. İdiopatik Parkinson Hastalığında kullanılan antidepressan ilaçlar da bu problemleri yaşatabilir. Bazen de dopaminerjik ilaçların yan etkisi ile ilişkili libido artışı görülebilir (90,91) .

2.8.4.Uyku Bozuklukları ve Huzursuz Bacak Sendromu

Hastalığın seyri boyunca birçok uyku bozukluğu görülebilir. Ancak klinikte daha çok gün içi uyuklama ve RDB bozukluğu görülmektedir (92). Uykuya dalmada zorluk veya uyku bölünmesi yaygın bir yakınmadır. Orta ve ileri evrelerde görülen, levodopa etkisinin tükendiği gece saatlerinde ortaya çıkan tremor, rijidite ve bradikinezi uykuya dalmayı, levodopaya bağlı diskineziler, distoni ve ağrı, ağrılı bacak krampları ise uykunun sürdürülmesini bozan nedenlerdir. Sonuç olarak bu hastalarda gün içinde uyuklama hali olur.

Birçok İPH hastasında, uykunun REM döneminde kaslarda atoni olmadığı için hastalar rüyalarını canlı yaşarlar. RDB tanıdan önce görülebilir hatta hastalığın ilk belirtisi olabilir. Yapılan histopatolojik incelemelerde RDB ile ilişkili bölgelerin preseruleus, sublateralodorsal nükleus ve lateral pontin tegmentum olduğu görülmüştür (93,94). Bu anatomik bölgeler, Braak evrelemesine göre striatal Lewy cismi patolojisi gelişmeden önce tutulan beyin sapı bölgelerine uyar (evre 1-2). Bu sonuç İPH'da yüksek RDB prevalansını ve neden motor semptomlardan önce sık görüldüğünü açıklayabilir. RDB erkeklerde bayanlara oranla daha sık ortaya çıkar. Ancak RDB, İPH için patognomik bir bulgu değildir ve diğer parkinsonizm sendromlarında da sık görülür.

Huzursuz bacak sendromu (HBS), genel popülasyona göre Parkinson hastalarında daha sık görülür ve hastaların bir kısmında motor bulgulardan önce gelişir. Ancak yapılan çalışmalarda genç yaşta başlayan HBS hastalarında ileride Parkinsonizm gelişebileceğini gösteren yeterli kesin kanıt bulunamamıştır (95).

Bütün bu klinik bulguları kullanarak klinik evreleme yapmak, bize klinik progresyon hakkında bilgi verir. Modifiye H&Y Evrelemesi, poliklinik şartlarında kullanılan pratik bir evreleme sistemidir. (Tablo 8)

Tablo 8: m-Hoehn Yahr Evrelemesi

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

2.9.Parkinson Hastalığının Tedavisi

İdiopatik Parkinson Hastalığında farmakolojik ve cerrahi tedaviler mevcuttur. Hastalığın tedavisi semptomatiktir. Günümüzde nörodejeneratif sürecin durmasını sağlayan veya nöroprotektif bir tedavi yoktur. Tedavide amacımız; hastayı mümkün olan en uzun süre bağımsız olarak fonksiyonel bir halde tutmak, aktif ve mobil kalması için cesaretlendirmektir. Temel yaklaşım dopaminerjik etkinliği arttırmaya yönelik tedavilerdir (4). Bu tedavilerde, intraserebral dopamin konsantrasyonlarında artış ve dopamin reseptörlerinin uyarılması amaçlanır. Levodopa (LD), dopamin agonistleri (DA), monoamine oksidaz tip B (MAO-B) inhibitörleri, amantadine gibi ilaçlar tedavide monoterapi veya kombine edilerek kullanılır (96).

Dopamin kan-beyin bariyerini geçemediğinden dolayı tedavide prekürsörü olan LD kullanılır (97). Hastalığın halen en etkili ve altın standart olarak kullanılan ilacı LD'dır .

Levodopa, nötral bir aminoasit olması nedeniyle ile hem bağırsak emilimi sürecinde hem de kan beyin bariyerini geçmesi esnasında diğer aminoasitler ile yarışa girer. Yani proteinli gıdalar ile alınırsa beyne geçebilen miktar çok azalır. Bu nedenle açken alınmalıdır.

Levodopa; periferel dopa dekarboksilaz inhibitörü olan karbidopa veya benserazid veya katekol-O-metiltransferaz (KOMT) inhibitörü olan tolkapon veya entakapon ile kombine preparatlar halinde verilir. Levodopaya Tolkapon veya Entakapon eklendiğinde plazma yarı ömrünü uzatır. Entakapon, diare yapabilir ve bazı hastalarda idrar renginin koyulaşmasına neden olabilir. Tolkapon ise, karaciğere toksik etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır (98).

Özellikle bradikinezi ve rijidite üzerine en etkili seçenek LD dır. Levodopa ile tedavi ilk 5 yılda, semptomlarda belirgin düzelme sağlamaktadır. Fakat 5 yıl sonrasında %30-80 hastada, motor komplikasyonlar (diskineziler, on-off, wearing off), kognitif bozukluklar, uyku bozuklukları, otonomik bozukluklar (postural hipotansiyon), psikoz, depresyon, panik bozukluk gibi istenmeyen yan etkiler görülmektedir (99). Levodopa kullanımı DA ile karşılaştırıldığında doz sonu kötüleşmesini kapsayan motor komplikasyonlar, diskinezi ve açık-kapalı dönemlerin (on-off fenomeninin) daha sık görüldüğü saptanmıştır. Doz sonu kötüleşmesi (wearing-off), LD klinik etkisinin bir sonraki tedavi saatine kadar sürmemesi ya da bir dozun etkisinin dört saatten kısa sürmesidir. Uzun süreli LD tedavisinin genellikle ilk komplikasyonu olarak karşımıza çıkar (100).

Diskineziler LD dozu ile ilgili sıklıkla koreiform özellikte istemsiz hareketlerdir ve ilaçla zamansal ilişkisine göre sınıflandırılırlar. İlacın en faydalı olduğu zaman ortaya çıkanlar "tepe dozu diskinezileri"; ilaç faydalı olmaya başladığında ve faydası kaybolurken görülenler "difazik diskineziler"; off dönemlerinde veya erken sabah saatlerinde ortaya çıkanlar "off diskinezileri" olarak adlandırılırlar.

Diskinezilerin tedavi yönetiminde yapılabilecek basamaklar (49):

- Daha düşük, daha sık LD dozları almak (wearing- off sorun haline gelebilir)
- Levodopa dozunu düşürürken bir DA veya MAO-B inhibitörü eklemek (ancak MAO-B inhibitörleri yaşlı hastalarda yan etki riski oluşturur)
- Klozapin ekleme (kan seviyelerini ve karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını izlemek için periyodik laboratuvar testleri gereklidir)
- Amantadin ekleme (bilişsel yan etkiler yaratabilir)

Amantadin, N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olup, İPH da sıklıkla diskinezi ve yorgunluğun tedavisinde kullanılır (101).

Dopamin agonistleri postsinaptik dopamin reseptörlerini uyararak etkilerini gösterirler. İdiopatik Parkinson Hastalığının tedavisinde iki farklı amaçla kullanılmaktadır. Hastaların erken dönemlerinde tek başına verildiğinde genç hastalarda LD tedavisini 3-5 yıl geciktirirler. Hastaların daha ileri dönemlerinde LD ile birlikte verildiğinde ise, LD'nin yol açtığı motor yan etkileri azaltmaktadır.

Dopamin reseptör agonistleri 2 majör alt gruba ayrılmaktadır:

1-Ergot türevleri (Bromokriptin, pergolid, lisurid, kabergolin).

2-Non-ergot türevleri (Piripedil, pramipeksol, ropinirol, apomorfin, rotigotin).

Ergot türevleri ilk DA ilaçlar olmasına rağmen kalpte fibrotik valvuler hastalık yapma riski nedeniyle kullanımları son derece azalmıştır. Diğer DA'nin ise oral (pramipeksol, ropinirol) , transdermal (rotigotin), subkutan (apomorfin) formları ve günde tek doz kullanım avantajı olan uzun etkili formları mevcuttur. Uzun etkili formlar motor dalgalanmaları azaltmak amacı ile ilaç plazma konsantrasyonunu sabit tutar. Levodopa ile kıyaslandığında tüm DA nin diskineziye yol açma olasılığı düşüktür. Dopamin agonistlerinde yan etki olarak; halüsinasyon, konfüzyon, bulantı, postural hipotansiyon, somnolans ve alışveriş yapma, aşırı yeme, hiperseksualite gibi impuls kontrol bozuklukları görülebilir.

Mono-Amino-Oksidaz-B inhibitörleri; LD nın MAO-B enzimi ile yıkımını önleyerek dopamin etkinliğini artırır. Erken evre İPH nda kullanımı LD ihtiyacını geciktirir. Tek başına ya da LD ile birlikte verilebilir. Üç ayrı MAO-B inhibitör formu vardır; Selejilin, rasajilin ve lazabemid. Günümüzde tedavide en sık rasajilin kullanılmaktadır. Rasajilin yan etki açısından plaseboya yakın bulunmuştur (102).

Genel yaklaşım; genç hastalarda (65 yaş altı), erken evrede rasajilin ya da gerekiyorsa pramipeksol veya ropinirol ile tedaviye başlamaktır. 65 yaş üstü hastalarda da hastanın kognitif durumu iyi ise benzer bir yaklaşım olmakla birlikte semptomatik etki ihtiyacına göre doğrudan LD ile tedaviye başlanabilir.

Motor olmayan bulgulardan ortostatik hipotansiyonun medikal tedavisinde indometazin, fludrokortizon, domperidon gibi ajanlar kullanılabilir. Bunun yanında günlük tuz ve su alımını artırmak da ortostatik hipotansiyonu düzeltebilir.

Konstipasyon tedavisinde, öncelikle antikolinergiklerin azaltılması ya da kesilmesi, egzersiz, lifli besinlerden zengin gıda alınması, ve günlük su alımının artırılması denenmelidir. İlaç seçenekleri ise laksatif, laktüloz, polietilen glikol, domperidon ve lavmandır. Gastroparezi için domperidon verilebilir.

Siyalore tedavisinde antikolinergik ilaçlar, palatal cerrahi girişimler, botulinum toksini, tükürük bezi denervasyonu uygulanabilir.

Hiperaktif mesane için oksibütinin, tolterodin, trospiyum klorid ve propantelin gibi antimuskarinik ilaçlar verilebilir. İdrar retansiyonu için betanekol gibi muskarinik reseptör agonistleri kullanılabilir.

İdiopatik Parkinson Hastalığında görülen ağrı, etkin dozda verilen LD ya iyi yanıt verir ve başka bir tedavi verilmeden geçebilir.

Depresyon tedavisinde antidepresanlar kullanılmaktadır. Dopamin agonistlerinden olan pramipeksolün, antidepresan etkisinin de olduğu gösterilmiş. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), İPH depresyonunun tedavisinde yan etkilerinin azlığı nedeniyle sık kullanılır, ancak MAO-B inhibitörleri ile birlikte kullanımında fatal serotonin sendromuna neden olabilir. Trisiklik antidepresanların ortostatik hipotansiyon yapma potansiyeli göz önüne alınarak, dikkatli kullanmak gerekir.

Psikoz ve dürtü bozukluklarının yönetiminde, antiparkinsonien ilaçların yeniden gözden geçirilmesi ve düzenlenmesi önemlidir. Rivastigmin gibi kolinesteraz inhibitörleri, demansı olan İPH hastalarında görsel varsanılar ve sanrıları azaltabilir (103). İdiopatik Parkinson Hastalığında psikoz en etkin biçimde klozapin ile tedavi edilir, ancak hematolojik durumun düzenli izlenmesi gereklidir, çünkü klozapin, hayatı tehdit eden agranülositoz ortaya çıkarabilir (104). Bunun dışında tedavide diğer atipik antipsikotiklerden yararlanılabilir.

REM uyku davranış bozukluğu tedavisinde klonazepam ve melatonin etkili tedavi seçenekleridir (94). Gündüz uyku hali fazla olan hastalara modafinil verilebilir.

Parkinson Hastalığı Demansının tedavisinde bellek bozukluğu için asetilkolinesteraz inhibitörlerinden rivastigminin etkisi onaylanmıştır.

Derin beyin stimülasyonu (DBS) İPH'nın daha çok motor semptomları için uygulanan iyi bilinen bir tedavidir. Beyindeki belli nükleusların kronik elektriksel uyarımı, hareket bozukluklarındaki DBS uygulamasının temelini oluşturur. Uyarının enerji kaynağı, göğüs ön duvarına yerleştirilen bir pildir. Pil ile beyin içerisine yerleştirilen elektrotlar arasındaki bağlantı deri altından iletilen tellerle sağlanır. Elektrotlar belirlenen ilgili hedef çekirdeğe takılır. Klinik etki, her bir elektrodun uyguladığı uyarının frekans, genişlik, voltaj ve derinliğinin değiştirilmesi ile elde edilen çeşitli kombinasyonlar yoluyla hedef bölgenin nöronal aktivitesinin baskılanmasıyla sağlanır (105). Bu tedavi biçimi, 2002'de FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu) tarafından, ilaç tedavisi ile yeterince düzelme göstermeyen ileri evre ve LD yanıtı Parkinson hastalığının bazı belirtilerinin azaltılması amacı ile uygulanabilecek bir tedavi olarak onaylanmıştır. Yapılan klinik araştırmalara göre, orta – ileri evre İPH da STN veya GPi derin beyin stimülasyonunun etkili olduğunu kanıtlanmıştır (a). Talamik derin beyin stimülasyonu da tremor tedavisinde bir seçenektir. Cerrahi tedaviye

genellikle İPH tanısından yaklaşık 10-13 yıl sonra geçilir (106). Ancak çok merkezli randomize bir çalışma olan EARLYSTIM (2013) araştırmasının bulgularına göre, hastalığın erken evresinde (ortalama hastalık süresi 7,5 yıl, motor bulgular 3 yıldan az) subtalamik nükleus (STN) derin beyin stimülasyonunun hastanın yaşam kalitesini iyileştiren ve hastalığa sekonder gelişen birçok klinik durumu (başta sözel bellek ve anksiyete sorunlarını) düzelten en iyi tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir. Bu araştırmanın sonuçları muhtemelen hastalığın seyrinde cerrahi müdahaleleri geciktiren mevcut uygulamayı değiştirecektir(107).

Ocak 2015'te FDA onayı alan infüzyon pompası tedavide yeni bir seçenektir. Doğrudan ince bağırsağa verilen jel formundaki Levodopa-karbidopa tedavisi, motor dalgalanmaları en aza indirmeyi hedeflemektedir.



GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Tipi

Çalışmamız retrospektif kesitsel bir araştırmadır.

3.2.Araştırmanın Evreni

Bu çalışmaya 1 Ocak 2000-1 Ocak 2017 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Hareket Bozuklukları Polikliniğinde takip edilen İPH tanılı hastalar dahil edildi. Bunun için, Parkinsonizm tablosu ile başvuran 1150 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi, araştırma kriterlerine uyan 578 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.3.Araştırmanın Dâhil Etme ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya İdiopatik Parkinson hastalığı tanısı olan 18 yaş üzeri hastalar dahil edildi.

Poliklinik takibi 3 defadan az olan ve dosyasında yeterli bilgi olmayan İPH tanılı hastalar ve Sekonder Parkinsonizm, MSA ve PSP gibi Parkinson Plus sendromu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Araştırmaya dahil edilen hastaların yaşı, doğum yeri, son 5 yılda yaşadığı yerleşim birimi, özgeçmiş ve soygeçmişinde ki hastalıklar, alışkanlıkları ve hastalık ile ilgili özellikleri (başlangıç yaşı, hastalık evresi, premorbid ağrı, hastalığın ilk belirtisi ve önde gelen semptomu, kullandığı tedavi, non motor bulgular, on- off dönemi, doz sonu kötüleşmesi, distoni ve diskinezilerin varlığı) kaydedildi.

3.4.İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz için SPSS Version17 programı, Verilerin analizinde ise Pearson Kİ-Kare testi kullanıldı. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ olarak kabul edildi.

3.5.Kullanılan Ölçekler

İdiopatik Parkinson Hastalığı tanısı, Hughes ve ark. tarafından 1992 yılında belirlenen ‘Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Cemiyeti Beyin Bankası tanı kriterleri’ kullanılarak konuldu. (Tablo 4)

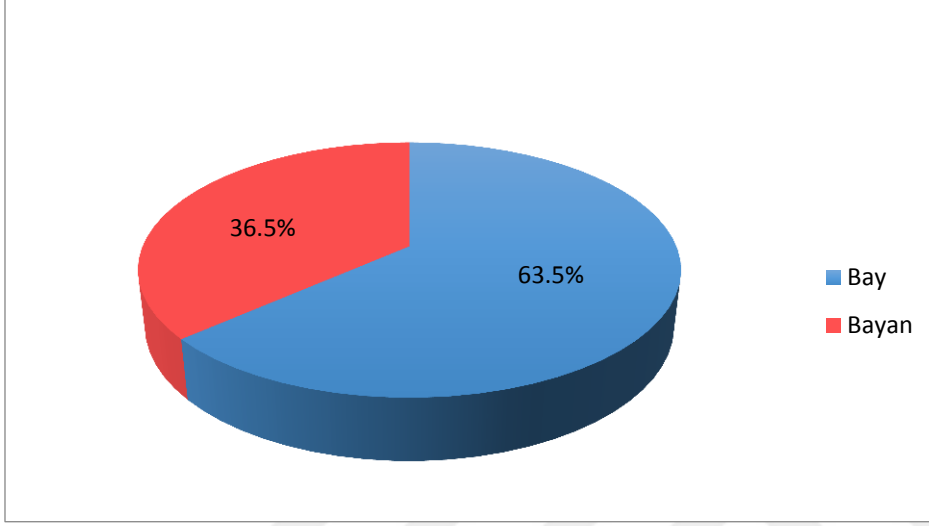
İdiopatik Parkinson Hastalığının evresi Modifiye H&Y Evreleme Ölçeği ile belirlendi.

(Tablo 8) H&Y ölçeği ilk olarak 1967'de 1-5 arasında puan veren evreleme sistemi olarak tanımlanmıştır. Ancak daha sonra İPH'nin 1.5 ve 2.5 aşamaları eklenerek modifiye edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma grubuna 367 (% 63.5) erkek, 211 (%36.5) kadın olmak üzere toplamda 578 hasta dahil edildi. (Şekil 2)

Şekil 2. Çalışmaya katılan hastaların cinsiyet durumu



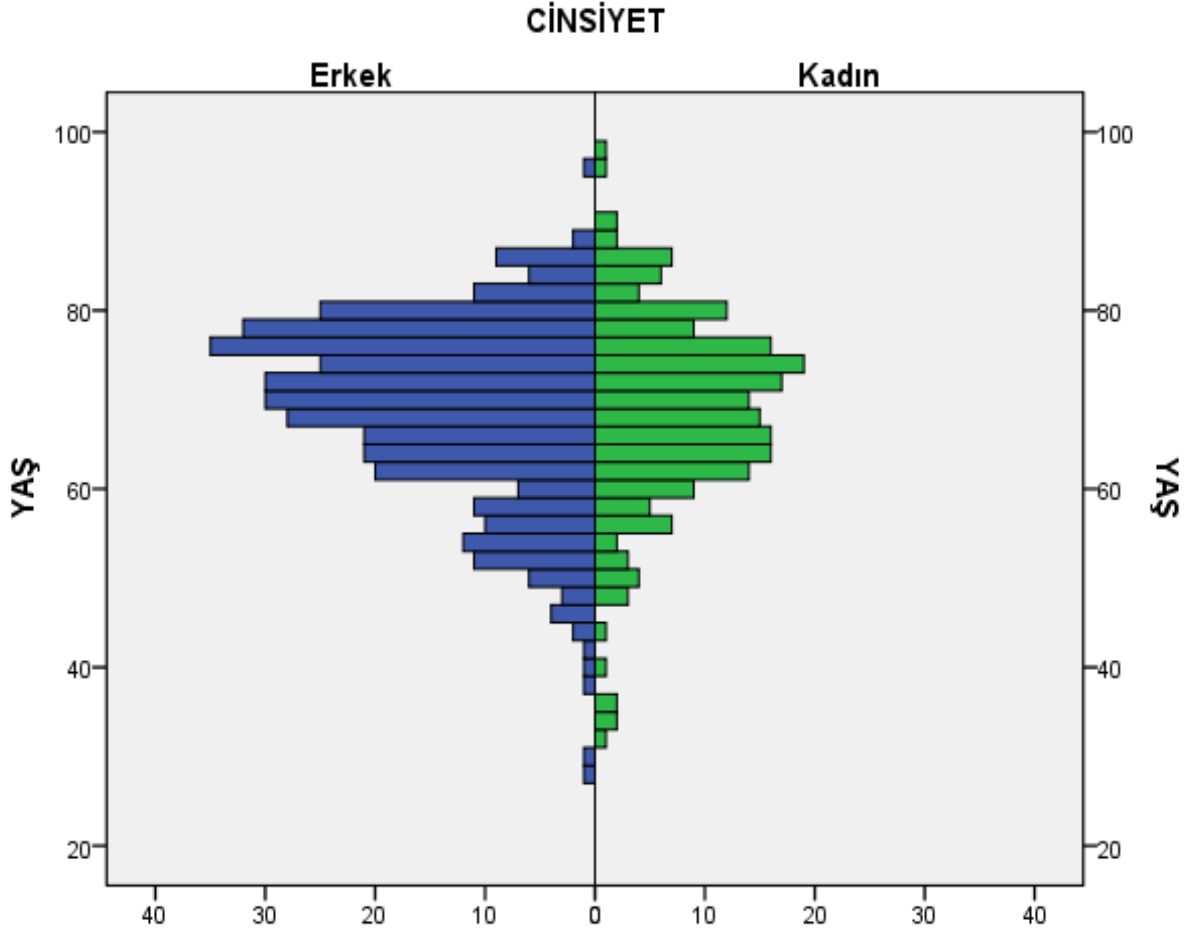
Hastaların yaş ortalaması erkeklerde 68.51 (SD± 10.359), kadınlarda 68.37 (SD± 11.221) olarak tespit edildi. Erkek hastaların yaş aralığı 28-96 arasında, kadın hastaların yaş aralığı 31-98 idi.. (Tablo 9, Şekil 3)

Tablo 9. Hastaların Cinsiyete Göre Yaş Ortalamaları

Cinsiyet	n	%	Min.-Max	Ort. Yaş	SD ±
Erkek	367	63.5	28-96	68.51	10.359
Kadın	211	36.5	31-98	68.37	11.221
Toplam	578	100			

SD: Standart Deviasyon

Şekil 3: Hastaların cinsiyetlerine göre yaş dağılımları



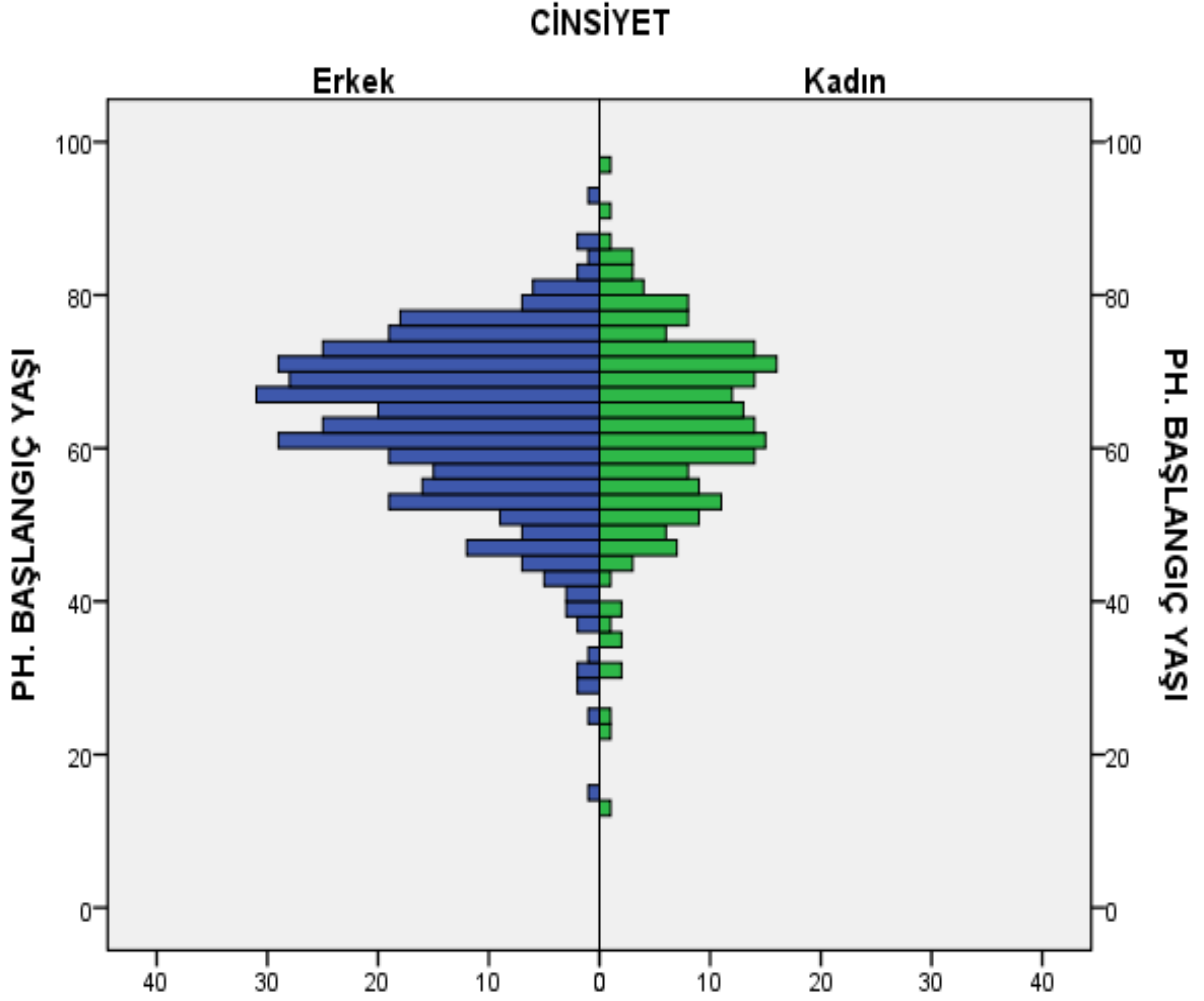
Hastalık başlangıç yaşı; erkeklerde 62.61 ± 11.31 , (15-92), kadınlarda 62.55 ± 12.462 (13-98) idi. (Tablo 10, Şekil 4)

Tablo 10 : Cinsiyete Göre Hastalık Başlama Yaşı

Cinsiyet	n	%	Min- Max	Ort. Yaş	SD $\pm$
Erkek	367	63.5	15-92	62.61	11.31
Kadın	211	36.5	13-96	62.55	12.46
Toplam	578	100			

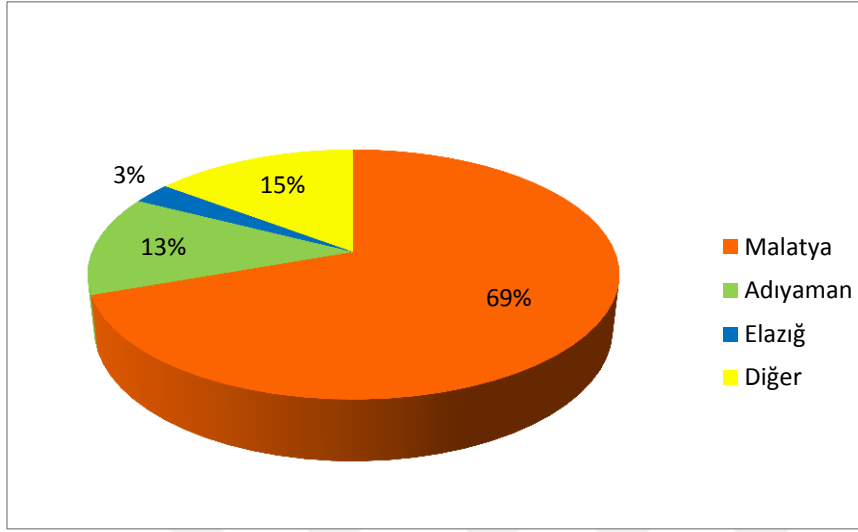
SD: Standart Deviasyon

Şekil 4. Cinsiyete Göre Hastalık Başlangıç Yaşı Dağılımları



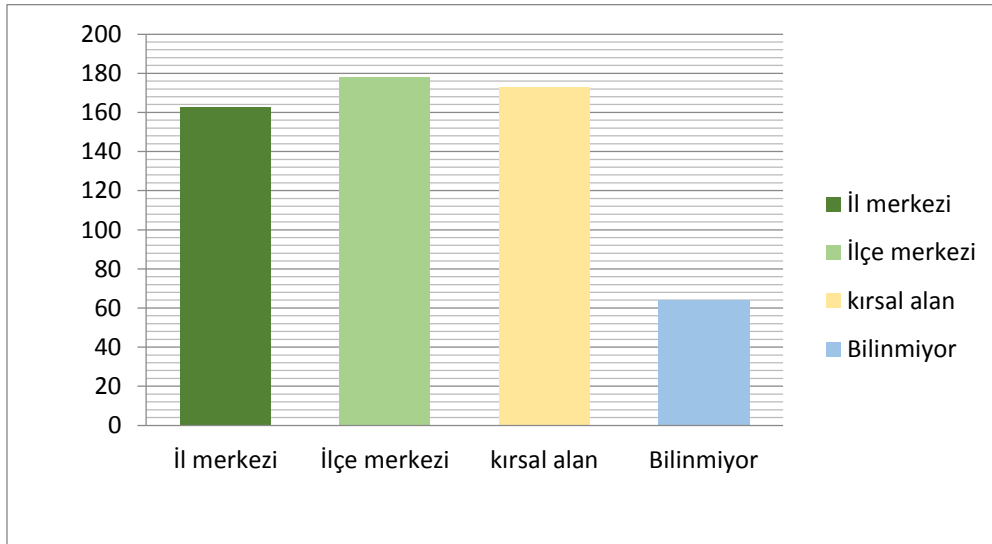
Çalışmamıza katılan hastaların doğum yerlerini Malatya, Adıyaman ve Elazığ (komşu iller), bu iller dışında olanları da diğer iller olarak kaydettik. Hastaların doğum yeri; Malatya %69 (n:402), Adıyaman %13 (n:75), Elazığ %3 (n:16) ve diğer iller %15 (n:85) şeklinde dağılmıştı. (Şekil 5)

Şekil 5. Hastaların Doğum Yerleri



Hastaların son 5 yılda yaşadığı yerleri dört yerleşim birimine kategorize ederek değerlendirdik. Buna göre hastaların; % 28.2 i (n:163) il merkezinde , % 30.8 i (n:178) ilçe merkezinde , %29.9 u (n:173) kırsal alanda yaşıyordu. Hastaların %11.1 (n:64) yaşadığı yerleşim birimini bilinmeyen olarak kaydettik. (Şekil 6)

Şekil 6. Hastaların Son 5 Yılda Yaşadığı Yerleşim Birimi



Hastaların ilk klinik bulgularını tremor, bradikinezi ve diğer bulgular (ağrı, RDB, kabızlık gibi pre-motor görülen semptomlar) olarak 3 kısımda inceledik. İlk bulgu; 384 (%66.4) hastada tremor, 179 (%31.0) hastada bradikinezi, 15 (%2.6) hastada diğer bulgular olarak saptandı.

Önde gelen klinik yakınma (baskın semptom) tremor ve bradikinezi olarak iki ana gruba ayrıldı. Buna göre önde gelen klinik yakınma; 320 (%55.4) hastada tremor, 258 (%44.6) hastada bradikinezi olarak tespit edildi. (Tablo 11)

Tablo 11. Hastaların İlk Semptomu ve Önde Gelen Klinik Yakınması

	İlk Klinik Bulgu		Önde Gelen Klinik Yakınma	
	n	%	n	%
Tremor	384	66.4	320	55.4
Bradikinezi	179	31.0	258	44.6
Diğer bulgular	15	2.6		
Total	578	100	578	100

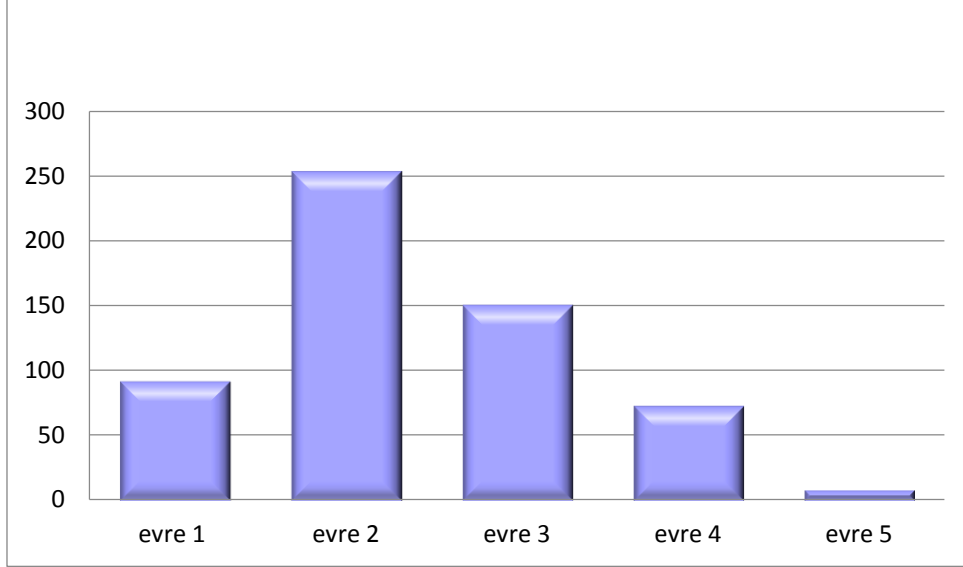
Hastaların %12.4'ünde (n:74) pre-morbid ağrı vardı.(Tablo 12)

Tablo 12. Pre-Morbid Ağrı

	n	%
Var	74	12.4
Yok	336	58.1
Bilinmiyor	168	29.1
Toplam	578	100

Hastaların son muayeneleri H&Y Evrelemesi'ne göre değerlendirildiğinde; 92 (%15.9) hasta Evre 1, 254 hasta (%43.9) Evre 2, 151 hasta (%26.1) Evre 3, 73 hasta (%12.6) Evre 4, 8 hasta (%1.4) Evre 5 te idi. (Şekil 7)

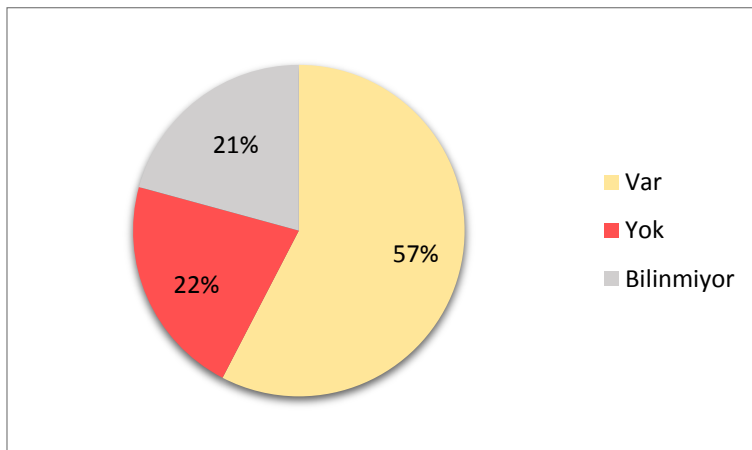
Şekil 7. Klinik Evre (H&Y Evrelemesi)



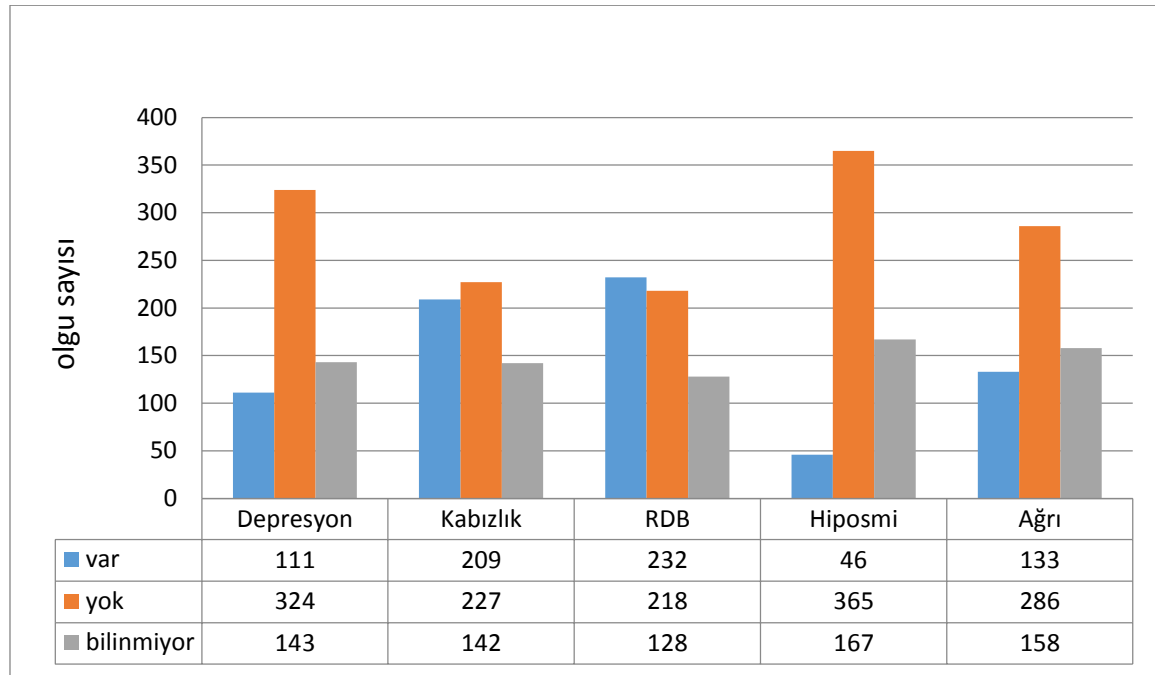
Parkinson Hastalığının NMB bulgularından 5 tanesini poliklinik verilerinden değerlendirmeye aldık. Öncelikle hastaların non-motor bulgularının olup olmadığını tespit ettik. Buna göre hastaların %57 sinde (n:333) NMB var, %22 sinde (n:125) yoktu, %21 hastada (n:120) ise NMB ile ilgili bilgi yoktu. (Şekil 8)

Non-motor bulgulardan; depresyon hastaların %19.2 sinde (n:111), kabızlık hastaların %36.2 sinde (n:209), REM uyku davranış bozukluğu hastaların %40.1 inde (n:232), hiposmi hastaların %8 inde (n:46), ağrı hastaların %23 ünde (n:133) tespit edildi. (Şekil 9)

Şekil 8. Non-Motor Bulgular



Şekil 9. Non-Motor Bulguların Dağılımı



RDB: REM uyku davranış bozukluğu

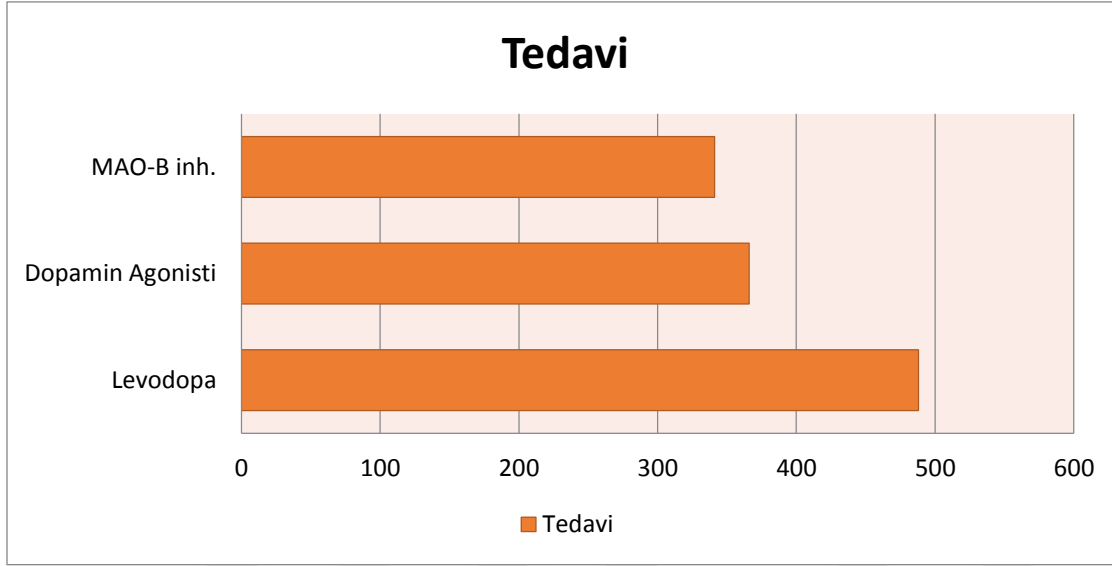
Hastaların kognitif durumunu tespit etmek için yapılan nöropsikolojik test (NPT) sonuçları değerlendirmeye alındı. Buna göre hastaların %52.8'inde (n:305) demans görülmedi. Hafif demans %14 ünde (n:81), hafif-orta demans %15.1 inde (n:87), orta demans %5.4 ünde (n:31), orta-ağır demans %1.4 ünde (n:8) tespit edildi. Hastaların %11.4 ünün (n:66) kognitif durumu hakkında yeterli bilgiye erişilemedi. (Tablo 13)

Tablo 13. Nöropsikolojik Test Sonuçları

	n	%
Demans yok	305	52.8
Hafif Demans	81	14.0
Hafif-orta Demans	87	15.1
Orta Demans	31	5.4
Orta-ağır Demans	8	1.4
<i>Bilinmiyor</i>	66	<i>11.4</i>
Total	578	100

Hastalara IPH tanısı konulduktan sonra kombine ve/veya monoterapi olarak herhangi bir zamanda kullandığı anti-parkinson ilaçları 3 grup olarak sınıflandırdık; LD preparatları , DA ve MAO-B inhibitörleri. Hastaların %84.4 ü (n:488) LD , %63.3 ü (n:366) DA, % 59 u (n:341) MAO-B inhibitörlerini hastalık süresinde kullanmıştı. (Şekil 10)

Şekil 10. Hastalık Sürecinde Kullanılan Tedavi Grupları



Hastaların özgeçmişlerindeki hastalıklar 5 grupta; Hipertansiyon (HT), kardiyak hastalıklar (HT hariç), diabetes mellitus (DM), tiroid hastalıkları, ve diğer hastalıklar (astım, benign prostat hipertrofisi, karaciğer hastalıkları, malignite, epilepsi vb.) olarak kategorize edildi. Çalışma grubunun %28.9 unda (n:167) HT, %21.1 inde (n:122) kardiyak hastalıklar, %13.3 ünde (n:77) DM, %3.8 inde (n:22) tiroid hastalıkları, %38.1 inde (n:220) diğer hastalıklar tespit edildi. (Tablo 14)

Tablo 14. Hastaların Özgeçmişi	n	%
Hipertansiyon	167	28.9
Kardiyak hastalıklar	122	21.1
Tiroid hastalıkları	22	3.8
DM	77	13.3
Diğer hastalıklar	220	38.1

Demans-özgeçmiş ilişkisi incelendiğinde, demansı olmayanlarda kardiyak hastalıklar anlamlı olarak daha azdı. (Tablo 15)

Tablo 15. Demans ile Özgeçmiş İlişkisi

Demans	HT		Kardiyak hastalık		Tiroid hastalıkları		DM	
	Var n	Yok n	Var n	Yok n	Var n	Yok n	Va n	Yok n
Var	73	86	57	99	5	151	31	134
Yok	77	136	43	169*	17	197	38	179
Toplam	150	222	100	268	22	348	69	313

*p=0.001

Özgeçmiş ile cinsiyet ilişkisi incelendiğinde, kadın hastalarda hipertansiyon ve tiroid hastalıkları erkeklere göre istatistiksel olarak daha fazla görüldü. (Tablo 16)

Tablo 16. Cinsiyet Özgeçmiş İlişkisi

Cinsiyet	HT		Tiroid hastalıkları	
	var	yok	var	Yok
Erkek	92	166	6	250
Kadın	75*	84	16**	140
Toplam	167	250	22	390

*p=0.020 **p=0.001

Demans ile hastalığın klinik evresi değerlendirildi. Demansı olan hastaların oranı; Evre 1de %25.3 (n:21), evre 2de %35.7 (n:82), evre 3de %46.2 (n:60), evre 4de %62.3, evre 5te %75.0 (n:6) idi. Evre ilerledikçe demanslı hasta oranında artış olduğu tespit edildi. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi. (Tablo 17)

Tablo 17. Demans ile H&Y Evrelemesi

Demans	Evre 1		Evre 2		Evre 3		Evre 4		Evre 5	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Var	21	25.3	82	35.7	60	46.2	38	62.3	6*	75.0
Yok	62	74.7	148	64.3	70	53.8	23	37.7	2	25.0
Toplam	83	100	230	100	130	100	61	100	8	100

* $p < 0.05$

Hastaların alışkanlıkları cinsiyete göre incelendiğinde, erkek hastalarda sigara alışkanlığı kadınlara göre anlamlı düzeyde daha fazla idi. (Tablo 18)

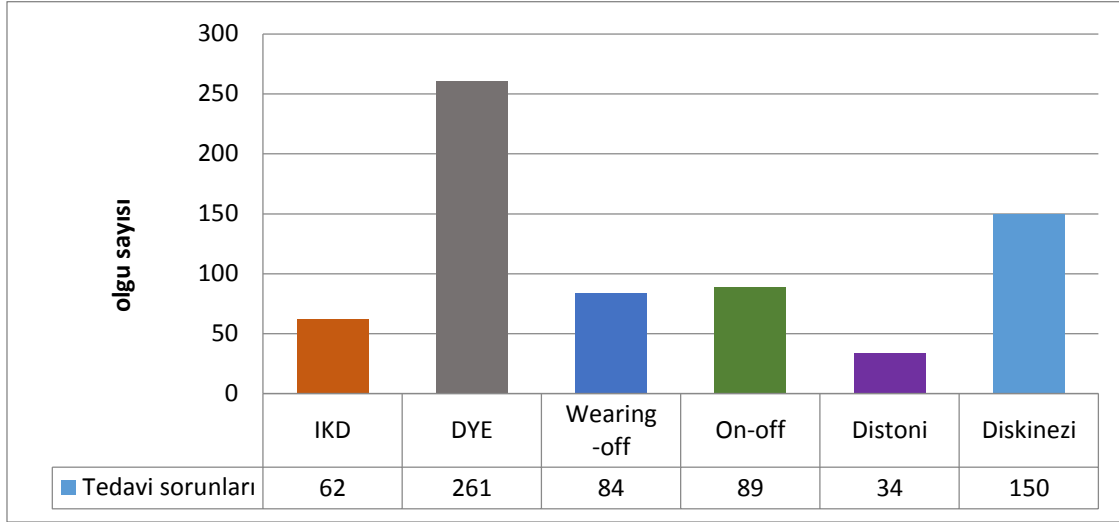
Tablo 18. Cinsiyet ile Sigara Alışkanlığı

Cinsiyet	Sigara		Toplam
	var- n	yok-n	
Erkek	61*	87	148
Kadın	7	127	134
Toplam	68	214	

$p < 0.05$

Hastaların kullandıkları anti-parkinson ilaçlara bağlı gelişen tedavi sorunlarını 6 grupta değerlendirdik. Dopaminerjik tedaviye bağlı yan etkiler (DYE) (bulantı kusma, hipotansiyon, sıcak basması, baş dönmesi vs.) hastaların %45.2 sinde (n:261), İmpulsif-Kompulsif Bozukluklar (IKD) hastaların %10.7 sinde (n:62), wearing-off fenomeni %14.5ünde (n:84), on-off fenomeni %15.4 ünde (n:89), distoni %5.9 unda (n:34), diskinezi %26.0 ında (n:150) tespit edildi. (IKD; Dopamin Disregülasyon Sendromu (DDS) punding ve dürtü kontrol bozukluğu (DKB) olarak 3 gruba ayrıldı.) (Şekil 11)

Şekil 11. Tedaviye Bağlı Sorunlar

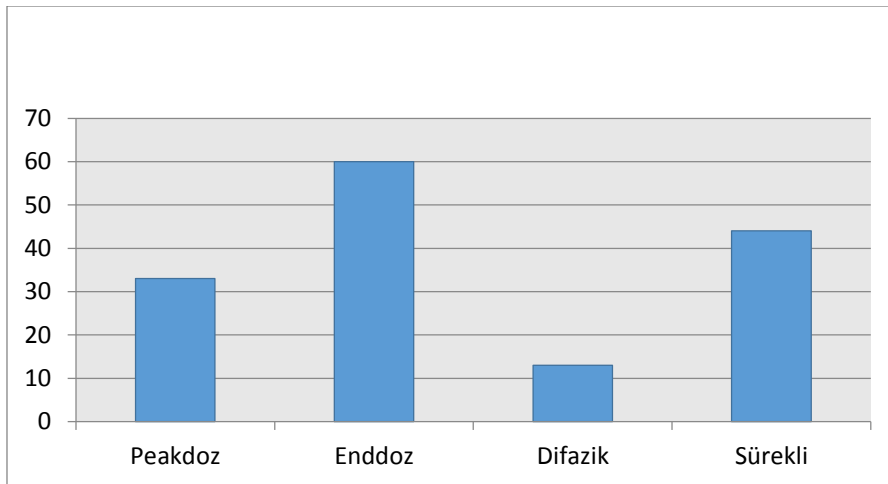


IKD: Impulsif kompulsif davranışlar

DYE: Dopamin Yan Etkileri

Tedavi sorunlarından diskineziyi alt gruplara ayırdığımızda; %5.7 sinde (n:33) peakdoz, %10.4 ünde (n:60) enddoz, %13 (n:22) difazik, %7.6 sında (n:44) sürekli diskinezi olduğunu gördük. (Şekil 12)

Şekil 12. Diskinezi Tipleri



Dopamin Yan Etkileri ve on-off fenomeni demanslı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla idi. (Tablo 19)

Tablo 19. Tedavi Bağı Sorunların Demansla İlişkisi

Demans	DDS		toplam	DYE		toplam	wearing-off		toplam	on- off		toplam
	var	yok		var	yok		var	yok		var	yok	
var	23	130	153	105*	72	177	35	137	172	38**	123	161
yok	34	205	239	123	149	272	41	224	265	38	223	261
toplam	57	335		228	221		76	361		76	346	

DDS: Dopamin Disregülasyon Sendromu DYE: Dopamin Yan Etkileri * $p=0.003$ ** $p=0.019$

Tedaviye bağı sorunlar ile cinsiyet incelendiğinde erkeklerde IKDın bayanlara göre daha fazla olduğu görüldü. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi.(Tablo 20)

Tablo 20. Cinsiyet ile IKD İlişkisi

Cinsiyet	IKD	
	var -n	yok - n
Erkek	48*	221
Kadın	14	151
Toplam	62	372

* $p=0.007$

TARTIŞMA

Tez çalışmamızda bulunduğumuz çevrede IPH'nın epidemiyolojik ve demografik özelliklerini, klinik semptomlarını, tedavi, tedaviye ve hastalığın kendisine bağlı sekonder gelişen klinik bulgularını araştırdık.

İdiopatik Parkinson hastalığı 40 yaşın altında nadir görülen ancak ileri yaşlarda sık görülen nörodejeneratif bir hastalıktır (108). Yapılan tüm çalışmalarda, hastalığın tüm toplumlarda tespit edilen en önemli risk faktörünün yaş olduğu gösterilmiştir (109). Popülasyonun giderek yaşlanması, özellikle de gelişmiş ülkelerde her geçen gün hasta sayısını artırmaktadır (110). Epidemiyolojik çalışmalar IPH'nın dünya genelinde görüldüğünü ve 65 yaşın üzerinde olanların % 1-2'sini ve 85 yaşın üzerindeki kişilerin % 4-5'ini etkilediğini göstermiştir (111). Yapılan başka bir çalışmada prevelans ve insidansın, yaşla birlikte neredeyse katlanarak arttığını ve 80 yaş ve üzerinde pik yaptığını göstermiştir (112,113). Hastalık ortalama 50-60 lı yaşlarda başlamaktadır ve yaklaşık 10-20 yıllık bir süreçte progressif olarak ilerlemektedir (114).

Çalışmamızda, hastaların yaş ortalaması; erkeklerde 68.51, kadınlarda 68.37 bulunmuştur. Hastalık başlangıç yaşı ortalaması; erkeklerde 62.61, kadınlarda 62.55 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca hastaların yaş dağılımına baktığımızda 75-85 yaş arasında her iki cinsiyette pik yaptığını görüyoruz. (Şekil 3) Aynı şekilde hastalık başlangıç yaşı dağılımına baktığımızda 55-65 yaş arasında pik yaptığını görüyoruz. (Şekil 4) Değerlendirmeye aldığımız hastaların yaşı ve dağılımı, hastalığın başlangıç yaşı ve dağılımı, literatür ile uyumlu bulunmuştur. Bu sonuç bulunduğumuz popülasyonda IPH'nın görülme sıklığının ileri yaşlarda belirgin arttığını ve tüm dünyadaki dağılımla benzer olduğunu göstermektedir.

Yapılan çalışmalara göre, bilinen diğer bir risk faktörü ise cinsiyettir, İspanya'nın üç farklı bölgesinde 65 yaş üstü 5278 kişiyle yapılan bir çalışmada IPH tanılı hastaların erkek-kadın oranı yaklaşık 3/2 bulunmuştur (115). Kaliforniya'da 588 yeni tanı Parkinson hastasıyla yapılan başka bir çalışmada aynı yaş grubunda IPH için erkeklerde kadınlara göre 1.5-2.5 kat artmış risk gösterilmiştir (116). Araştırmamızda erkek/kadın (erkek %63.5, kadın %36.5) oranını 1.73 olarak tespit ettik. Bu sonuç, bulunduğumuz çevrede IPH da risk faktörü olarak cinsiyetin; erkekler lehine dünya geneliyle benzer olduğunu gösterdi. İdiopatik Parkinson Hastalığında, erkeklerin daha fazla risk altında görüyoruz koruyucu faktörler olarak bildiğimiz sigara ve kahve, çay tüketiminin erkeklerde daha fazla olmasına rağmen böyle bir

sonuç çıkması, bize patogeneizde östrojenin rol oynadığını düşündürmektedir. Amerika’da 2003 yılında yayımlanan bir makalede östrojenin nöroprotektif etkisine değinilmiştir (117).

Risk faktörlerinden bir diğeri, kırsal alanda yaşamdır (118). Tarım ilaçlarına maruziyet ve kuyu suyu tüketimi kırsal alanda daha fazla görülmektedir (119). Bu nedenle İPH nın kırsal alanda yaşayanlarda daha fazla görüldüğü ileri sürülmektedir. Litaratüre baktığımızda 2016 yılında çevresel risk faktörleri ile ilgili yayınlanan bir derlemede kuyu suyu kullanımı ve kırsal alanda yaşam potansiyel risk faktörü olarak görülmüş (31). İngiltere’de yayımlanan başka bir makalede kırsal alanda yaşam, çiftçilik ve kuyu suyu kullanımının İPH için risk faktörü olduğu belirtilmiş (120). 2012 yılında yayınlanmış 178 çalışmayı içeren kapsamlı bir meta-analizde de yine kırsal alanda yaşamın kentte yaşama göre risk faktörü olduğu gösterilmiş (121). Bölgemizdeki hastalar arasında kırsal alanda yaşayanların oranı %29.9 olarak tespit edildi. İl de yaşayanlarda bu oran %28.2, ilçedekilerde ise %30.8 tespit edildi. Bu üç oranın birbirine çok yakın bulunması düşündürücüdür. İlimizin bölgedeki en büyük il olması, yakın dönemde büyükşehir belediyesi haline gelmesi ve Güneydoğu bölgesinde tırmanan terör olayları; son yıllarda kırsal alandan büyük göç alan bir merkez olmasına yol açmıştır. Her ne kadar hastaların yerleşimlerini sorgularken son 5 yılı baz alsak ta, diğer dejeneratif hastalıklarda olduğu gibi muhtemelen İPH da nöropatolojik olarak çok daha önce başlamaktadır. Çalışmamızda hastalık başlamadan önce kırsal çevrede yaşayanların görünenden çok daha fazla olduğu kanaatindeyiz. Ancak bu spekülatif düşünceyi doğrulamak için hastalarımızın yaşamsal çevrelerini, 5 yıldan daha uzun geçmişe dönük sorgulamamız gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca göçle il merkezine yerleşen büyük kesim, hala kırsal alanla ilişkisini sürdürmekte ve tarımsal faaliyetler için sık sık köyüne dönmektedir. Bu durumun sonucumuzu etkileyen bir başka faktör olabileceği ortadadır.

Idiopatik Parkinson hastalığı tremor dominant ve tremor dominant olmayan (bradikinezi dominant) olarak 2 ana gruba ayrılır. Bradikinezi, ‘Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Cemiyeti Beyin Bankası’ tanı kriterlerine göre İPH tanısı için şarttır. Başka bir deyişle hastaların hepsinde bradikinezi vardır. Diğer bir temel bulgu olan tremor daha çok ekstremitelerden asimetrik başlar ve her hastada görülmeyebilir. 2017 yılında yayımlanan bir derlemede, 2 farklı çalışma grubunun sonuçlarına göre; hastalığın erken evresinde hastaların %70 inde tremor olduğu belirtilmiştir (122,123). Yüz İPH tanılı hasta üzerinde yapılmış başka bir çalışmada, hastaların %85 inde hastalık sürecinde tremor geliştiği görülmüştür (124). Yüz hasta ile yapılan başka bir çalışmada hastaların %75 tremor olduğu ancak %69 unun

tremordan yakındığı tespit edilmiştir. Bizim hastalarımızda, ilk klinik bulgunun %66.4 oranında tremor olduğu saptandı. Yani erken evrede tremor oranı yüksek bulundu. Önde gelen yakınmaya baktığımızda; hastaların %55.4 ü tremordan yakınırken, %44.6 sı bradikineziden yakınmaktaydı. Sonuçlarımız literatürle uyumlu idi.

İdiopatik Parkinson Hastalığında görülen NMB, motor bulgulardan önce ortaya çıkabilir ve hastalık süresince yeni NMB da eklenebilir. Non-motor bulgular aynı anda her hastada görülmeyebilir ve her hastada farklı şiddette bir klinik yaratır.

Nonmotor bulgu olarak ağrıdan pek çok çalışmada bahsedilmiştir. 2009 yılında 176 hastanın katıldığı bir çalışmada 146 (%83) hastada ağrı olduğu tespit edilmiş (125). Türkiye’de 2011 yılında 96 hasta ile yapılan bir çalışmada 63 (%64.9) hastada ağrı olduğu tespit edilmiş (127). Amerika’da 2004 de yayınlanan başka bir makalede ise, bu oran yaklaşık %50 tespit edilmiştir (127). Bizim hastalarımızda ağrı, %23 oranında saptandı. Literatürde de farklar olmakla birlikte çalışmamızda ağrı, literatürden daha az görüldü. Bunun nedeni, toplumumuzda ileri yaşta ağrının kabullenilmesi ve hasta tarafından da Parkinson hastalığıyla ilgisi olmadığı düşünülüp dile getirilmemesi ya da bizim poliklinik koşullarında NMB ları yeterince sorgulayamamamız olabilir.

REM uyku davranış bozukluğu pre-motor veya hastalık sürecinde NMB olarak ortaya çıkabilir. 2006 yılında yayınlanan bir derlemede hastalık süresince RDB’nun hastaların yaklaşık yarısında görüldüğü belirtilmiş (128). Japonya’da 2009 da 150 hastada yapılan başka bir çalışmada NMB olarak RDB 81 (%54) hastada tespit edilmiş (129). Amerika’da 2015 de prospektif bir çalışmada RDB olan hastaların %50’sinin 10 yıl içinde parkinsonizm bulguları gösterdiği saptanmıştır. (130). Araştırmamızda, hastaların %40.1 inde hastalık sürecinde RDB görüldü. Hastaların %22.1 inde RDB ile ilgili veri elde edilemedi. Bu sonuç; literatürdeki rakamlara yakın olmakla birlikte %22.1 hastada, çalışmamızın eksik yönlerinden biri olarak NMB nin yeterince sorgulanamadığını göstermektedir.

Yapılan bir çalışmada koku alma bozukluklarının genelde motor belirtilerden önce görüldüğü ve tüm Parkinson hastalarının yaklaşık %90 ını farklı şiddette etkilediği bildirilmiştir (68). Başka bir araştırmada hiposmisi olan kişilerin, asemptomatik akrabaları ile karşılaştırıldığında 2 yıl içinde %10 artmış hastalık riski taşıdığı bulunmuştur (131). Yine Malatya’da 2014 de yapılan bir çalışmada, 41 İPH nın butanol eşik testi ve koku ayırt etme testi değerlendirilmiş ve hastaların koku eşik testinden çok koku ayırt etmede başarısız oldukları gözlenmiştir (132). Bizim çalışmamızda hastaların sadece %8 i sorulduğunda koku almasının zayıfladığını

söyledi. Yüz altmış yedi hastada koku bozukluğu ile ilgili bilgi alamadık. Koku alma yeteneğinin araştırıldığı çalışmaların büyük kısmında, hiposmi koku testiyle değil, anket sorusuyla tespit edilmiştir. Koku testi yapıldığında ise, Malatya’da yapılan çalışmada olduğu gibi kokuları ayırt etmede daha fazla sorun yaşandığı görülmüştür. Dolayısıyla hastaların büyük kısmı, hiposminin farkında olmamakta ancak test yapıldığında hiposmi farkedilmektedir. Yine de hiposminin yeterli sorgulanmamasının bu çalışmanın eksik yönlerinden biri olduğunu söyleyebiliriz.

Non-motor bulgulardan kabızlık İPH’nin otonomik bir bulgusudur ve motor bulgulardan önce veya tanıdan sonra görülebilir. Almanya’da 2005’de 141 hastada yapılan çalışmada kabızlığın İPH’da görülme sıklığının %50’nin üzerinde olduğu ve bayanlarda sık olduğu belirtilmiştir (133). Japonya’da 2005’de yayınlanan bir makalede hastaların %60-80’inde kabızlığın olduğu belirtilmiştir. Aynı makalede yapılan bir çalışmaya 94 (50 erkek, 44 kadın) hasta katılmış. hastaların %78.7’de kabızlık olduğu görülmüş. Kadınlarda daha fazla kabızlık olduğu (erkeklerden %14 daha fazla) tespit edilmiştir (134). Çalışma grubumuzda hastaların %36.2 (n:209) inde kabızlık saptandı ve bu oran kadınlarda biraz daha fazlaydı. Literatüre göre kabızlığın daha düşük oranda görülmesi, barsak hareketlerini düzenleyen kayısı üretimi ve tüketiminin bölgemizde çok yüksek oranda olması ile açıklanabilir.

Parkinson hastaları ileri yaşta oldukları için İPH’ya bir çok hastalık eşlik etmektedir. Bu hastalarda, eşlik eden hastalıklarla ilgili çok sayıda çalışma yoktur. Genel popülasyon veya geriatrik dönemde görülen hastalıklar şeklinde seri çalışmaları vardır. Ülkemizde 59 merkezde, 3689 katılımcı ile yapılan bir çalışmada hipertansiyonun 50 yaş ve üzerindeki erkeklerde % 26, kadınlarda %40 oranında görüldüğü tespit edilmiştir. Uluslararası karşılaştırmada, Türk erkeklerinde tansiyon riski oldukça sınırlı iken, kadınlarında risk orta yükseklikte bulunmuştur (135). Sivas’ta 65 yaş ve üzeri 750 katılımcıyla yapılan bir çalışmada ise; HT, katılımcıların %60.9’unda görülmüştür. Kadınların %69.4’de HT tespit edilirken erkeklerde bu oran daha düşük bulunmuştur (136). Yaş ve tiroid hastalıkları ile ilişkili İtalya’da yapılan bir çalışmada artan yaşla birlikte tiroid bezi boyutunun arttığı, özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde guatr görülme sıklığının bu popülasyonda %70’lere varan oranlarda olduğu bildirilmiştir (137). Colorado çalışmasında 74 yaş üstü hastalarda hipotiroidi prevelansının kadınlarda %21 ve erkeklerde %16 olduğu saptanmıştır. Tüm yaş gruplarında tiroid hastalıklarının bayanlarda fazla olduğu görülmüştür (138). Bursa’da yapılan bir çalışmada bilinen bir tiroid öyküsü olmayan 65 yaş ve üstü 50 hasta değerlendirilmiştir. Kadınlarda yaklaşık 4 kat daha fazla tiroid hastalığı (hipotiroidi-hipertiroidi) tespit edilmiştir

(139). Çalışmamızda tiroid hastalıkları 22 hastada(%3.8), HT 167 hastada (%28.9) saptandı. Bizim hastalarımızda HT ve tiroid hastalıklarını kadınlarda anlamlı düzeyde daha fazla bulduk. HT erkekte %35.7, kadında %47.2, tiroid hastalıkları erkekte, %2.3, kadında %10.3 . Literatürde genel popülasyon üzerine yapılan verilerle uyumlu sonuçlar çıktı. Sonuç olarak, bu iki hastalığın, popülasyonda kadınlarda İPH dan bağımsız olarak da daha fazla olduğunu söyleyebiliriz.

İleri yaş, hem demans hem de kardiyak hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Pensilvanya'da 2005 de yapılan araştırmada kardiyovasküler ve periferik arter hastalığı olan 3602 hasta ortalama 5.4 yıl takip edilmiş. Sonuç olarak demans riskinin kardiyovasküler hastalığı olanlarda daha fazla olduğu ortaya çıkmış. Kardiyovasküler hastalığı olanlar için yıllık risk %3.4 iken, diğer grupta bu risk %2.2 olarak tespit edilmiş(140). Beş kohort çalışmasının incelendiği 2017 de İsveç'te yayınlanan bir makalede demanslı hastaların %70 inde kardiyak hastalık olduğu bulunmuş. Kardiyak hastalığı en fazla olan demans grubu; vasküler demans iken en az olan PHD olduğu bildirilmiş (141). Çalışmamızda, demansı olmayan hastalarda kardiyak hastalıklar (HT hariç) daha az görülmüştür (Demans olmayanların %79.7 de kardiyak hastalık yoktu). Kardiyak hastalığı olan ve kardiyak açıdan risk faktörü olan Parkinson hastalarının düzenli kardiyak kontrole gitmesi, muhtemel bir demans tablosunu engelleyebilir yada demansın daha hafif bir şekilde kalmasını sağlayabilir.

Parkinson hastalarında bilişsel bozukluk insidansı bariz olarak yüksektir. Kanada'da 2016 yılında yayınlanan bir derlemede İPH da demans riskinin yüksek olduğu vurgulanmıştır. Aynı derlemede erken evre Parkinson hastalarda risk %20-40 iken , ileri evrede (tanıdan 20 yıl sonra) riskin %80 lere çıktığı vurgulanmış (142). Prospektif, uzunlamasına yapılan bir diğer 12 yıllık kohort çalışmasında 4, 8, 9, 10, 11 ve 12. yıllarda yapılan değerlendirmelerde çalışmanın sonunda %60 hastada demans geliştiği ve kümülatif insidansın ise hasta yaşı ve hastalık süresiyle orantılı olarak arttığı ve 90'lı yaşlarla beraber %80-90'lara ulaştığı bildirilmiş, hastalığın ileri evrelerinde demans oranının arttığına dikkat çekilmiştir (143). Çin'de yapılan başka bir çalışmada, H&Y ve UPDRS skorunda artışla bilişsel bozukluğun korele olduğu gösterilmiştir (144). Çalışmamızda demanslı hastalarda klinik evreyi incelediğimizde; demans H&Y evre 1 de %25.3, evre 2de %35.7, evre 3de %46.2, evre 4de %62.3, evre 5de % 75.0 olarak saptandı. Bu sonuç istatistiksel olarak evre ile demans sıklığının korele olduğunu göstermiştir ve literatürle uyumludur. Parkinson hastalığında süreç ilerledikçe demansiyel olgu oranının artması dejeneratif patogenezele açıklanabilir.

Tedaviye bağılı sorunlar olarak; dopamin yan etkileri (DYE), impulsif kompulsif davranışlar (IKD), on-off ve wearing off fenomenleri, distoni ve diskinezileri araştırmamıza dahil ettik. Hastaların %45.2 sinde DYE görüldü. Bu yan etkiler özellikle tedavinin ilk günlerinde görülen bulantı kusma, hipotansiyon, sıcak basması, baş dönmesi gibi non-spesifik semptomlardır. Hastaların %10.7sinde IKD tespit edildi. Hastaların %26 sında diskinezi tespit edildi. Diskineziler ; peakdoz %5.7, enddoz %10.4 difazik %2.2 ve sürekli diskinezi %7.6 oranlarında bulundu. Wearing-off fenomeni hastaların %14.5ünde, on-off fenomeni hastaların %15.4 ünde, distoni hastaların %5.9 unda görüldü.

Amerika’da 2005 yılında 300 hasta ile yapılan bir araştırmada en az 5 yıldır LD kullanan hastaların %100 de en az bir kere doz sonu kötüleşmesi (wearing-off) bulguları tespit edilmiş (145). Yine Amerika’da 2004 de 301 hasta ile yapılan başka bir seride LD dozunun artışıyla wearing-off fenomeninin sıklığında artış olduğu gösterilmiş (146). Wearing-off fenomenini azaltmak için hastanın LD ya geçiş süresini geciktirmek ve fayda görülen minimum dozda tedaviyi idame ettirmek önerilmektedir. LD ya geçiş süresini uzatmak için, özellikle genç hastalarda DA ve MAO-B inhibitörleri ile tedaviye başlamak en uygun tedavi yöntemidir.

Dopamin agonisti kullananlarda IKD daha sık görülmektedir (147). Meksika’da 2004 de yapılan çalışmada uzun salınımlı pramipeksol kullananlarda IKD diğer ilaçları kullananlara göre daha sık görülmüş (148). İmpulsif kompulsif davranış riskini artıran durumlar şunlardır; tanı yaşı < 45, hastalık süresi >5 yıl, impulsif karakter özellikleri, öz geçmişte risk içeren aktiviteler içinde yer almış olmak, dürtü kontrol bozukluğu (DKB) veya punding, madde veya alkol kullanımı, depresyon öyküsü ve uykusuzluk (97,149). Çalışmamızda IKD, literatürle uyumlu şekilde, erkeklerde daha fazla bulundu (erkek %17.8, kadınlarda %8.5 – p:0.007) . Bu sonuçta göstermiştir ki, genç erkek hastalarda DA başlamadan önce, anamnezi derinleştirmek, kişilik özellikleri hakkında bilgi sahibi olmak ve psikiyatrist görüşü almak gerekli olabilir.

Tedaviye ve hastalığın kendisine bağılı sorunları azaltmak için ortaya çıkan bulgunun doğru adlandırılması önemlidir. Bunun için sürekli olmayan bu sorunları görmek için video kaydı istenebilir. IPH Kronik bir süreç olması nedeniyle hastalar kesin bir tedavi umuduyla hastanesini veya doktorunu değiştirebilmektedir. Birde yan etki yapan ilaçların bazı hastalar tarafından kesilmesi, hastalar yeni bir kliniğe başvurduğunda önceki ilaçlarını bilmemesi, değerlendiren klinisyeni tedavi verirken yanıltabilmektedir. Bizim çalışmamızda da bir süre takibe gelmeyen hastaların, tedaviyi aksattığı veya bıraktığını ya da başka merkezlerde

değişik tedavi protokolleri aldığını gördük. Hastalara ve hasta yakınlarına tanı konulduktan hemen sonra ve belli aralıklarla yardımcı sağlık personelleri tarafından eğitim verilmesi, hastaların yanında bulunması için, kullanılan ilaçların bilgileri, ilaç geçiş süreleri ve tedaviye bağlı görülen sorunları yazılı olduğu hastalık takip formu yapılması ve her hastaya verilmesi tedavide ve takipte daha etkin bir sonuç almamızı sağlayacaktır.



SONUÇ

Malatya ili ve çevresinin IPH profilini araştırmak amacıyla yapılan bu çalışmada çıkan sonuçlar şöyledir.

1.Çalışmaya katılanların %69 u Malatya , %13 ü Adıyaman, %3 ü Elazığ, %15 de diğer illerdendi.

2 Dünya geneliyle uyumlu olarak erkek hastaların sayısı kadınlardan fazla tespit edildi

3.Hastalığın ortalama başlangıç yaşı ve hastaların yaş ortalamaları arasında erkek ve kadında anlamlı bir fark bulunmadı.

4.Hastaların son 5 yılda yaşadığı yerleşim birimleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi. İl,ilçe,ve kırsal kesimde yaşayan hasta sayıları birbirine yakın tespit edildi.

5.İlk motor bulgu ve önde gelen motor yakınma olarak tremor daha fazla görüldü.

6.Hastaların dağılımının H&Y evrelemesine göre en fazla hastanın evre 2 de olduğu tespit edildi.

7.Hastaların %57 sinde en az bir non-motor bulgu olduğu görüldü.

8.Hastaların yaklaşık yarısında (%52) demans yoktu. Demans olan hastaların büyük çoğunluğu hafif ve hafif-orta evreydi.

9.Levodopa kullanan hastalarda daha fazla demans görüldüğü saptandı. Diğer tedavi seçenekleriyle kıyaslandığında bu sonuç anlamlı kabul edildi.

10.Hastaların özgeçmişlerinde en fazla HT ve kardiyak hastalıklar görüldü.

11.Kadın hastaların özgeçmişinde tiroid hastalıkları ve HT, erkeklere oranla daha fazla görüldü.

12.Demansı olmayanlarda kardiyak hastalıklar daha az görüldü.

13.Soy geçmişlerinde Parkinson hastalığı olanlarda demans daha az görüldü .

14.Hoehn Yahr Evrelemesine göre evre ilerledikçe demans oranı artmış bulundu

15.Erkek hastalarda sigara alışkanlığının anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü.

16.Hastalarda tedaviye bağlı sorunlardan en fazla DYE, en az distoni görüldü.

17.Tedaviye bağlı gelişen sorunlardan DYE ve on-off fenomeni demanslı hastalarda daha fazla bulundu.



KAYNAKLAR

1. Tanner, C.M.; Goldman, S.M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol. Clin.* 1996, 14, 317–335.
2. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR, NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 399–406.
3. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol* 2012; 9: 13–24.
4. Lorraine V Kalia, Anthony E Lang Parkinson's disease. *Lancet* 2015; 386: 896–912
5. Dorsey, E.R. Constantinescu, R. Thompson, J.P. Biglan, K.M. Holloway, R.G.; Kieburtz, K.; Marshall, F.J. Ravina, B.M. Schifitto G. Siderowf, A. et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007, 68, 384–386.
6. Von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 473–90.
7. Van Den Eeden SK. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 1015–22.
8. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2012; 72: 893–901.
9. Parkinson, J. An Essay on the Shaking Palsy (Whittingham and Rowland, 1817).
10. Hurwitz, B. Parkinson's disease: what's in the name? *Lancet* 389, 2098–2099 (2017).
11. Charcot, J.-M. & Vulpian, A. De la paralysie agitante. A propos d'un cas tiré de la clinique du Professeur Oppolzer [French]. *Gaz. Hebdom. Méd. Chir.* 8,
12. Trétiakoff, C. Contribution à l'étude de l'Anatomie pathologique du Locus Niger [French] (Jouve & Co., 1919).
13. Lees, A. J., Selikhova, M., Andrade, L. A. & Duyckaerts, C. The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff. *Mov. Disord.* 23, 777–783 (2008).
14. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T, Waldeck B 1958. On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. *Science* 127: 471.

15. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007; 68: 384–86
16. Alzheimer's Association. 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2014; 10: e47–e92.
17. Van Den Eeden SK. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003;157: 1015–22.
18. De Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 525–35.
19. Raming LA, Gould WJ. Speech characteristic in Parkinson's disease. *Neurol Consult.* 4:1-8,1986
20. Torun Ş., Uysal M., Gücüyener D., Özdemir G. Parkinson's Disease in Eskisehir, Turkey. *European Journal of Neurology.* 1995; 2(1):44-45.
21. Doğu O. Parkinson Hastalığı'nın epidemiyoloji ve risk faktörleri. Emre M. (2010) Parkinson Hastalığı Güneş Tıp Kitapevi Yayınları: Ankara.
22. Durmus H, Gokalp M.A, Hanagasi H.A, Prevalence of Parkinson's disease in Baskale, Turkey: a population based study , *Neurological Sciences* , March 2015
23. Gaare JJ, Skeie GO, Tzoulis C, Larsen JP, Tysnes OB. Familial aggregation of Parkinson's disease may affect progression of motor symptoms and dementia. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society.* 2017;32(2):241-5.
24. Devine MJ, Gwinn K, Singleton A, Hardy J. Parkinson's disease and alpha-synuclein expression. *Mov Disord* 2011; 26: 2160–68.
25. Vilariño-Güell C, Rajput A, Milnerwood AJ, et al. DNAJC13 mutations in Parkinson disease. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 1794–801.
26. Vilariño-Güell C, Wider C, Ross OA, et al. VPS35 mutations in Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 162–67.
27. Zimprich A, Benet-Pagès A, Struhal W, et al. A mutation in VPS35, encoding a subunit of the retromer complex, causes late-onset Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2011;89:168–75.
28. Aasly JO, Vilariño-Güell C, Dachsel JC, et al. Novel pathogenic LRRK2 p.Asn1437His substitution in familial Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 2156–63.
29. Lesage S, Dürr A, Tazir M, et al. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in North African Arabs. *N Engl J Med* 2006; 354: 422–23.

30. Tan EK, Tan C, Fook-Chong SM, Lum SY, Chai A, Chung H, et al. Dose-dependent protective effect of coffee, tea, and smoking in Parkinson's disease: a study in ethnic Chinese. *Journal of the neurological sciences*. 2003;216(1):163-7.
31. Breckenridge CB, Berry C, Chang ET, Sielken Jr RL, 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(4):e0151841.
32. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease: a test of multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology* 1993;43:1173-1180.
33. Tan E-K, Tan C, Fook-Chong S, Lum S, Chai A, Chung H, et al. Dose-dependent protective effect of coffee, tea, and smoking in Parkinson's disease: a study in ethnic Chinese. *Journal of the neurological sciences*. 2003;216(1):163-7.
34. Dickson DW, Braak H, Duda JE, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1150–57.
35. Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson's Disease and Movement Disorders* (fifth edition). 2006.
36. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388: 839–40.
37. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol* 2012; 9: 13–24.
38. Schulz JB, Falkenburger BH. Neuronal pathology in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res* 2004;318:135-147.
39. Kovacs GG, Wagner U, Dumont B, et al. An antibody with high reactivity for disease-associated α -synuclein reveals extensive brain pathology. *Acta Neuropathol* 2012;124: 37–40.
40. Kovacs GG, Wagner U, Dumont B, et al. An antibody with high reactivity for disease-associated α -synuclein reveals extensive brain pathology. *Acta Neuropathol* 2012; 124: 40–50.
41. Jellinger KA. A critical evaluation of current staging of alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Biochimica et biophysica acta*. 2009;1792(7):730-40.
42. Beach TG, Adler CH, Sue LI, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 689–702.
43. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197–211.

44. Mortimer JA, Pirozzolo FJ, Hansch EC, et al. Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson's disease. *Neurology* 1982;32:133-137.
45. Garrett E. Alexander, Biology of Parkinson's disease: pathogenesis and pathophysiology of a multisystem neurodegenerative disorder. State of the art
46. Wooten GF. Neurochemistry and neuropharmacology of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC. Eds. *Movement Disorders Neurologic principles and practice* McGraw-Hill Companies. New York. 11:1153-1160 1997
47. 141. Zileli T, Baysal AI. Nöroanatomi-Nörofizyoloji esasları. Hacettepe Üniv. Yayınları B32 Ankara, 1989:10-15
48. Taner D. Fonksiyonel nöroanatomi ODTÜ geliştirme vakfı yayıncılık ve iletişim AŞ, METU press, Ankara 1998:170-179.
49. Hubert H. Fernandez, 2015 Update On Parkinson Disease. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine*, September 2015
50. Marras C, Lang A. Parkinson's disease subtypes: lost in translation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 409–15.
51. Türk Nöroloji Derneği Hareket Bozuklukları Çalışma Grubu. Hareket Bozuklukları Tanı Ve Tedavi Rehberi.
52. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*. 2001;124(Pt 11):2131–46.
53. Emre M. Parkinson Hastalığı. 1. Baskısı, Güneş Tıp Kitabevleri 2010:1-247
54. Tomas B, Beal MF. Parkinson's disease *Hun Mol Genet* 2007;16: 183-194.
55. Hughes A.J., Daniel S.E., Blankson S., Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Archives of neurology*. 1993;50:140-8.
56. Ertan S. Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji Sempozyum Dizisi No: 42; s. 249-254 2005
57. Kızıltan G. Parkinson hastalığının hareketle ilişkili ve ilişkisiz belirti ve bulguları. In: Elibol B. editör. Hareket Bozuklukları. 1. ed. Ankara: Rotatıp kitabevi; 2011. p. 113-28.
58. Saman Zafar; Sridhara S. Yaddanapudi. Parkinson Disease. December 4, 2017.
59. Coelho M., Marti M.J., Tolosa E., Ferreira J.J., Valldeoriola F., Rosa M., Sampaio C. Late stage Parkinson's disease: the Barcelona and Lisbon cohort. *Journal of neurology*. 2010;257:1524-32

60. Lohmann E., Periquet M., Bonifati V., Wood N.W., De Michele G., Bonnet A.M., Fraix V., Broussolle E., Horstink M.W., Vidailhet M., Verpillat P., Gasser T., Nicholl D., Teive H., Raskin S., Rascol O., Destée A., Ruberg M., Gasparini F., Meco G., Agid Y., Durr A., Brice A; French Parkinson's Disease Genetics Study Group; European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease. How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype? *Annals of Neurology*. 2003 Aug;54(2):176-85.
61. Ashour R, Tintner R, Jankovic J. Striatal deformities of the hand and foot in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2005;4:423–31.
62. Tjaden K. Speech and swallowing in Parkinson's disease. *Top Geriatr Rehabil*. 2008;24(2):115–26.
63. Louis E.D., Winfield L., Fahn S., Ford B. Speech dysfluency exacerbated by levodopa in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2001;16:562-565.
64. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 79: 368-376.
65. Braak H., Tredici KD., Vos RAID, Steur ENHJ, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*. 2003; 24:197-211.
66. Davie CA. A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull*. 2008;86:109–27.
67. Chaudhuri KR, Healy D, Schapira AHV. The non motor symptoms of Parkinson's disease. Diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; 5: 235–45.
68. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 67-76. 2007
69. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 396:67-72. 2006
70. 196. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's Disease: A case-control study. *Mov. Disord*. 2000; 15 (4): 669-77.
71. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 128:1314-22. 2005
72. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH; National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 5:235-45. 2006

73. Caballol N, Marti MJ, Tolosa E. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Mov Disord*. 2007;22(Suppl 17):S358–66.
74. Markham CH, Diamond SG Clinical overview of Parkinson's disease. *Clin Neuroscience*, 1:5-11. 1993
75. Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Mov Disord* 2014; 29: 195–202.
76. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27: 617–26.
77. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;63(2):167-173.
78. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;63(2):167-173.
79. Aarsland D., Bronnick K., Ehrt U., De Deyn P.P., Tekin S., Emre M., Cummings J.L. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*. 2007;78:36–42.
80. Stacy M. Medical treatment of Parkinson disease. *Neurol Clin*;27:605-31. 2009.
81. Giovannoni G, O'sullivan JD, Turner K, et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:423-428.
82. Evans AH, Lees AJ. Dopamin dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2004;17:393-398
83. Meireles J, Massano J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: clinical features, diagnosis, and management. *Front Neurol*. 2012;3:88.
84. Emre M., Aarsland D., Brown R., Burn D.J., Duyckaerts C., Mizuno Y. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2007;22:1689-707.
85. Yıldız B G. Parkinson Hastalığı Demansı . *Türkiye Klinikleri J Geriatr-Special Topics* 2015;1(2)
86. Braak H, Muller CM, Rub U, Ackermann H, Bradzke H, de Wos RA, Del Tredici K. Pathology associated with sporadic Parkinson's disease-where does it end? *J. Neurol transm* 2006b; Supple:89-97.

87. Allcock L.M., Ulliyart K., Kenny R.A., Burn D.J. Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004;75:1470-1.
88. Chaudhuri KR, Schapira AHV. Non motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 8:464-474 2009
89. Chaudhuri KR, Naidu Y. Early Parkinson's disease and non motor issues. *J Neurol* 255 Suppl 5:33-38 2008
90. Wolters ECh. Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2009;15 Suppl 3:S6-12.
91. Politis M., Wu K., Molloy S.G., Bain P., Chaudhuri K.R., Piccini P. (2010) Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 25:1646-51
92. A,Dawson GuptaVL, Dawson TM. What causes cell deathin Parkirson's disease. *Ann neurol* 2008;64(suppl):S3-S5.
93. A,Dawson GuptaVL, Dawson TM. What causes cell deathin Parkirson's disease. *Ann neurol* 2008;64(suppl):S3-S5.
94. Aurora RN, Zak RS, Maganti RK, et al. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 85–95.
95. Günal Dİ. Parkinson hastalığı ve uyku bozuklukları.T.Klin. Nöroloji.1:218-22. 2003
96. Connolly B, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson's disease: a review. *JAMA* 2014; 311: 1670–83.
97. PD MED Collaborative Group. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet* 2014;384: 1196–205.
98. Gilroy J. "Movement Disorders" Basic Neurology. USA:The McGraw-Hill Companies;2000.
99. Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease.*New England Journal of Medicine* 2004; 351: 2498–2508.
100. Stacy M., Bowron A., Guttman M., Hauser R., Hughes K., Larsen J.P., LeWitt P., Oertel W., Quinn N., Sethi K., Stocchi F. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Movement Disorders*. 2005 20:726-33.

101. Snow BJ, Macdonald L, Mcauley D, Wallis W. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23:82–85.
102. Macleod AD, Counsell CE, Ives N, Stowe R. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20; (3):CD004898.
103. Burn D, Emre M, McKeith I, et al. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 1899–907.
104. Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, Bianchini A, Schein J. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 3): 3–7.
105. Follett K.A, Weaver F.M., Stern M., Hur K., Harris C.L., Luo P., Marks W.J. Rothlind J., Sagher O., Moy C., Pahwa R., Burchiel K., Hogarth P., Lai E.C., Duda J.E., Holloway K., Samii A., Horn S., Bronstein J.M., Stoner G., Starr P.A., Simpson R., Baltuch G., De Salles A., Huang G.D., Reda D.J; CSP 468 Study Group. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. 2010 Jun 3;362(22):2077-91.
106. Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol* 2012; 11: 429–42.
107. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013; 368: 610–22.
108. M. Broeders, D.C. Velseboer, R. de Bie et al. "Cognitive change in newly-diagnosed patients with Parkinson's disease: a 5-year follow-up study," *Journal of the International Neuropsychological Society*, vol. 19, no. 6, pp. 695–708, 2013.
109. Martin I, Dawson VL, Dawson TM. Recent advances in the genetics of Parkinson's disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2011;12:301–25.
110. Cannon JR, Greenamyre JT. The role of environmental exposures in neurodegeneration and neurodegenerative diseases. *Toxicol Sci*. 2011; 124(2):225–50.
111. Davie CA. A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull*. 2008;86:109–27.
112. Driver JA, Logroscino G, Gaziano JM, Kurth T. Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age. *Neurology* 2009; 72: 432–38.
113. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014; 29: 1583–90.

114. Raming LA, Gould WJ. Speech characteristic in Parkinson's disease. *Neurol Consult.* 4:1-8.,1986
115. Benito-León JI, Bermejo-Pareja F, Rodríguez J, Molina JA, Gabriel R, Morales JM; Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. *Mov disord.*2003
116. Van Den Eeden SK, Tanner CM, et al. Incidence of parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003;157:1015-1022.
117. Saunders-Pullman R. Estrogens and Parkinson disease: neuroprotective, symptomatic, neither, or both? *Endocrine* 2003;21: 81–87.
118. Current Clinical Practice. Parkinson's disease and Movement Disorders. Ed. Adler C, Ahlskog JE. New Jersey 2000.
119. Forno LS Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 55:259-272. 1996
120. Benjamin C.L. Lai, MD, MSc , Joseph K.C. Tsui, Epidemiology of Parkinson s disease. *BCMJ*, Vol. 43, No. 3, April 2001, page(s) 133-137
121. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2012; 72: 893–901.
122. Goldenberg MM. Medical management of Parkinson's disease. *P & T : Peer-Reviewed J Formulary Manag.* 2008;33(10):590–606.
123. Bhidayasiri R: Differential diagnosis of common tremor syndromes. *Postgrad Med J* 2005, 81(962):756-762.
124. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, et al. Parkinson's disease: clinical analysis of 100 patients. *Neurology.* 23:783-790. 1983
125. A.G.Beiske J.H.Loge A.Rønningen E.Svensson. Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *PAIN® Volume 141, Issues 1–2, January 2009, Pages 173-177*
126. Hasmet A.,Hanagasi,SinemAkut, HakanGurvit,JaleYazici MuratEmre. Pain is common in Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery Volume 113, Issue 1, January 2011, Pages 11-13*
127. Sage JI. Pain in Parkinson's Disease. *Curr Treat Options Neurol.* 6(3):191-200, 2004
128. Gagnon J.F., Postuma R.B., Mazza S., Doyon J., Montplaisir J.. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorderand neurodegenerative diseases. *Lancet Neurology.* 2006;5:424-32.
129. Yoritaka A, Ohizumi H, Tanaka S, Hattori N. Parkinson's disease with and without REM sleep behaviour disorder: are there any clinical differences? *Eur Neurol* 61:164-70. 2009

130. Howell MJ, Schenck CH. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Neurodegenerative Disease. *JAMA Neurol.* 2015;72(6):707-12.
131. Ponsen M.M., Stoffers D., Booij J. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;56:173–81.
132. Altınayar S¹, Oner S, Can S, Kizilay A, Kamisli S, Sarac K. Olfactory dysfunction and its relation olfactory bulb volume in Parkinson's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(23):3659-64.
133. Magerkurth C., Schnitzer R., Braune S., Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clinical Autonomic Research.* 2005;15:76-82.
134. Akira Ueki, Mieko Otsuka. Life style risks of Parkinson's disease: association between decreased water intake and constipation. *J Neurol.* 2004 Oct;251 Suppl 7:vII18-23.
135. Altan Onat¹, Mustafa Şenocak ve ark. Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması: 5. Hipertansiyon ve Sigara İçimi. Türk Kardiyoloji Derneği ve T.C. Sağlık Bakanlığı Ortak Taraması.
136. Levent Özdemir , Gülay Koçoğlu , Haldun Sümer ve ark. Sivas İl Merkezinde Yaşlı Nüfusta Bazı Kronik Hastalıkların Prevalansı ve Risk Faktörleri, 2005
137. Cavaliere R, Antonangeli L, Vitti P, et al. The aging thyroid in a mild to moderate iodine deficient area of Italy. *J Endocrinol Invest* 2002; 25 (Suppl 10): 66-8.
138. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000; 160(4): 526-34.
139. Özen Öz Gül, Serkan Şahin ve ark. Endokrinoloji Polikliniğine Başvuran Hastalarda Tiroid Fonksiyonlarının Yaş ile Olan İlişkisinin İncelenmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 37 (2) 67-70, 2011
140. Anne B. Newman, Annette L. Oscar Lopez, Sharon Jackson. Dementia and Alzheimer's Disease Incidence in Relationship to Cardiovascular Disease in the Cardiovascular Health Study Cohort. 29 April 2005
141. Pavla Čermáková. Cardiovascular Disease In Dementia. From Department of Neurobiology, Care Sciences and Society Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. 2017
142. Oury Monchi, Alexandru Hanganu, Pierre Bellec. Markers of cognitive decline in PD: The case for heterogeneity. *Parkinsonism & Related Disorders.* Volume 24, March 2016, Pages 8-14

143. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, Larsen JP, Brayne C, Aarsland D. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology* 2008;70(13): 1017-22.
144. K. Pigott, J. Rick, S. X. Xie et al. "Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease," *Neurology*, vol. 85, no. 15, pp. 1276–1282, 2015. 145.
145. Stacy M., Bowron A., Guttman M., Hauser R., Hughes K., Larsen J.P., LeWitt P., Oertel W., Quinn N., Sethi K., Stocchi F. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Movement Disorders*. 2005 20:726-33.
146. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Archives of Neurology*. 2004a;61:1044-1053.
147. Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2006;5(6):525-35.
148. Violante MR, Latapi PG, Arriaga AC, Ordonez AC, Weintraub D. Impulse control and related disorders in Mexican Parkinson's disease patients. *Parkinsonism and Related Disorders* 2014;20:907-910.
149. Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, de Souza M, Shafro A, Fox SH, et al. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Archives of neurology*. 2007;64(2):212-6