



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PARKİNSON HASTALARINDA
OSTEOPOROZ SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

**Dr. ŞEMSETTİN ATTI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2012



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PARKİNSON HASTALARINDA
OSTEOPOROZ SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

**Dr. ŞEMSETTİN ATTI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç.Dr. ERTUĞRUL UZAR**

DİYARBAKIR-2012

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, değerli hocam ve anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Nebahat TAŞDEMİR'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tezimin hazırlanmasında katkıları olan Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalından Uz.Dr.Banu DİLEK'e, Halk sağlığı ve Biyoistatistik uzmanı Uz.Dr. Ünal ÖZTÜRK'e, Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünden Doç. Dr. Recep KARAKAŞ'a tezime olan katkı ve yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca eğitim sürecimin en büyük bileşenlerinden biri olan hasta ve hasta yakınlarına teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan hocalarıma teşekkür ederim.

Her türlü desteğini benden esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire ve personeline içtenlikle teşekkür ederim.

Ekim 2012

Şemsettin ATTI

ÖZET

Amaç: Parkinson hastalığı daha çok ileri yaşta görülen, tremor, rijidite, akinezi, postural reflekslerde kayıp, immobilité ve düşmelerle karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Bu hastalıkta meydana gelen hareket kısıtlılığı, ilerleyen aşamalarda immobilizasyon; osteoblast fonksiyonu için gerekli olan mekanik stres ve yükü azaltmakla beraber ev dışına daha az çıkan hastalarda yeterince güneş ışığı alınamadığından vitamin D eksikliği gelişebileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada İdyopatik Parkinsonlu hastalarda kemik mineral yoğunluğunun ve 25(OH) D'nin seviyelerinin değerlendirilmesi ve sonuçların kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji polikliniğinde takip edilmekte olan Parkinsonlu hastalar içinden İPH tanı kriterlerine uyan ambule hastalar alınmıştır. Çalışmaya 28 kadın, 44 erkek 72 Parkinsonlu hasta ve yaş ve cins olarak uyumlu 28 kadın, 42 erkek 70 kişiden oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir. Katılımcıların kemik yoğunluk ölçümleri DEXA cihazı kullanılarak lomber omurga (L1-4) ve çift femur (her iki femur total) bölgelerinden yapılmıştır. Katılımcıların serum 25(OH) D vitamini ve PTH seviyelerine bakılmıştır.

Bulgular: Hasta grubunda femur total Kemik mineral yoğunluğu değeri, T skoru, Z skoru, lomber KMY değeri, T skoru ve Z skoru kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur ($p<0,01$). PTH değerleri ile femur total KMY, femur total T skor, lomber KMY ve lomber T skor değerleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Kompresyon fraktürleri ile femur total KMY ve femur total T skor değerleri arasında negatif korelasyon vardı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre serum 25(OH) D eksikliği ($p<0,01$) ve buna sekonder hiperparatroidizm ($p<0,01$) tespit edilmiştir. Parkinsonlu hastalarda ambule ve ambule olmayan grup arasında femur total KMY, T skor, lomber KMY, T skor, PTH ve 25(OH) D değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada İdyopatik Parkinsonlu hastalarda proksimal femur kemik mineral yoğunluğu ile serum 25(OH) D seviyeleri kontrol grubuna göre düşük

bulunmuştur. Bu nedenle Parkinson hastalarının osteoporoz açısından değerlendirilmesi, vitamin D ve parathormon düzeylerinin incelenmesi ve gerekli tedavilerin başlanması önemlidir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Parkinson hastalığı, DEXA, kemik mineral yoğunluğu, osteoporoz, osteopeni

ABSTRACT

Objectives: Parkinson's disease which is a neurodegenerative disease mostly seen in elderly persons is characterized by the loss of tremor, rigidity, akinesia, and postural reflexes; and by the immobility and falls. It is thought that Vitamin D deficiency can occur for the patients who cannot receive enough sunlight due to getting out of their houses less often; beside the fact that the limitation of motion occurring in this disease, the immobilization at a later stage reduce the mechanical stress and load which are necessary for osteoblast function. This study aimed at evaluating bone mineral density and 25(OH) D levels of patients with idiopathic Parkinson's disease and at comparing the results with control group.

Material and Methods: The patients fulfilling the criteria for diagnosis of IPH among the Parkinson's patients under follow-up at Dicle University, Medical Faculty Hospital, Neurology Clinic are included in our study. 28 women, 44 men, including a total of 72 Parkinson's patients and a control group of 70 people composed by 28 women and 42 men compatible with age and gender are included in our study. The measurements of participants' bone density has been done by a device called DEXA applied on the parts such lumbar spine (L1-4) and double-femur (total femur). The serum 25 (OH) vitamin D and PTH levels Participants were examined.

Results: The total femur Bone mineral density value, T-Score, Z-Score; lumbar spine BMD value, T-Score and Z-Score in the patient group were lower than in the control group ($p < 0.01$). A negative correlation has been found between PTH values and total femur BMD, total femur T-score, lumbar spine BMD, lumbar spine T-score. There was a negative correlation between the compression fractures and the femur total BMD, total femur T-Score. In the patient group comparing with the control group, the serum 25(OH) D deficiency ($p < 0.01$) and its effect as secondary hyperparathyroidism ($p < 0.01$) has been identified. No statistical significant difference has been found between total femur BMD, T-score, lumbar spine BMD, T-score, PTH and 25 (OH) D values related to the groups of ambulant and non-ambulant Parkinson's patients ($p > 0.05$).

Conclusion: In this study, the proximal femur bone mineral density in patients with idiopathic Parkinson's disease and the serum 25(OH) D levels were significantly lower compared to the control group. For this reason, its important to initiate the necessary treatment for the evaluation of Parkinson's patients according to the osteoporosis and examination of vitamin D and parathyroid hormone levels.

KEY WORDS: Parkinson's disease, bone mineral density, DEXA, osteoporosis, osteopeni

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hareket Bozuklukları	2
2.2. Parkinsonizm	2
2.3. Parkinson Hastalığı	3
2.3.1. İstirahat tremoru	6
2.3.2. Bradikinezi	6
2.3.3. Rijidite	7
2.3.4. Postural instabilite	8
2.3.5. Donma	9
2.3.6. Diğer motor belirtiler	9
2.3.7. Motor olmayan belirtiler	9
2.4. Normal Kemik Dokusu	17
2.4.1. Kemik Dokusu Hücreleri	18
2.4.2. Kemiğin Mineral Yapısı	18
2.4.3. Kemiğin Yapılanması	19
2.4.4. Kemiğin Yeniden Yapılanması	19
2.4.5. Kemik Metabolizmasında Etkili Hormonlar	19
2.5. Osteoporoz	20
2.5.1. Osteoporozun sınıflandırılması	21
2.5.2. Osteoporozda epidemiyoloji	25
2.5.3. Risk faktörleri	25
2.5.4. Osteoporozda patofizyoloji	27
2.5.5. Osteoporozda tanı yöntemleri	29
2.5.6. Osteoporozda görüntüleme yöntemleri	30

2.5.7 Osteoporoz tedavisi	33
2.6. Parkinson ve Osteoporoz	37
3.GEREÇ VE YÖNTEM	39
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ	63
7. KAYNAKLAR	65
8. EKLER.....	80

KISALTMALAR LİSTESİ

BG	: Bazal gangliyonlar
ÇKSB	: Çok kısa süreli bellek
DDS	: Dopamin disregülasyon sendromu
GPe	: Globus pallidus eksternus
GPi	: Globus pallidus internus
MAO-B inhibitörleri	: Monoamino oksidaz –B inhibitörleri
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MOB	: Motor olmayan belirtiler
PH	: Parkinson Hastalığı
SNr	: Substansiya nigra pars retikülata
SPSS16.0	: Statistical Package for Social Sciences for Windows 16.0
SPECT	: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
STN	: Subtalamik nukleus
BPHDÖ	: Birleşik Parkinson Hastalığının Değerlendirme Ölçeği
İPH	: İdyopatik Parkinson Hastalığı
MPTP	: 1-metil-4-fenil1,2,3,6 tetrahidropiridin
PET	: Pozitron emisyon tomografi
SN	: Substansiya Nigra
STN	: Subtalamik Nukleus
PTH	: Paratroid Hormon
GH	: Growth Hormon
DEXA	: Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
BMC	: Bond Mineral Content
BMD	: Bond Mineral Density
SS	: Standart Sapma
BUN	: Kan Üre Azotu
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
LH	: Luteinize Hormon
MEDOS	: Mediterranean Osteoporosis Study
EVOS	: European Vertebral Osteoporosis Study

OP	: Osteoporoz
25(OH) D	: 25 Hidroksi D
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
L1-4	: Lomber 1. ve 4.omurga
F.T.	: Femur Total
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
HDL	: High Density Lipoprotein
LDL	: Low Density Lipoprotein
OPG	: Osteoprotegerin
RANK	: Nükleer Faktör Kappa B Reseptör Aktivatörü
RANKL	:Nükleer Faktör Kappa B Reseptör Aktivatörü Ligandı
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
ALP	: Alkalen Fosfataz
KMİ	: Kemik Mineral İçeriği

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** Parkinsonizm tanı kriterleri
- Tablo 2.** Parkinson hastalığının motor belirtilerine eşlik eden motor olmayan belirtiler
- Tablo 3.** Osteoporoz Tanı Kriterleri
- Tablo 4.** Osteoporoz sınıflaması
- Tablo 5.** Osteoporozun etyolojiye göre sınıflandırılması
- Tablo 6.** Tip I ve Tip II Osteoporozu Olan Hastaların Özellikleri
- Tablo 7.** Sekonder Osteoporoz Nedenleri
- Tablo 8.** Osteoporoz Risk Faktörleri
- Tablo 9.** Osteoporoz tanısında temel laboratuvar tarama testleri
- Tablo 10.** Değiştirilmiş Hoehn-Yahr evrelemesi
- Tablo 11.** Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleri
- Tablo 12.** Değerlendirme, rapor ve yorum
- Tablo 13.** Osteoporoz Tanı Kriterleri
- Tablo 14.** Katılımcıların yaş ve cinsiyet dağılımı
- Tablo 15.** Katılımcıların klinik özellikleri ve laboratuvar değerleri
- Tablo 16.** Hastaların değiştirilmiş Hoehn-Yahr evrelemesine göre dağılımı
- Tablo 17.** Hasta grubunun klinik özellikleri
- Tablo 18.** Katılımcıların KMY, T skor ve Z skorları
- Tablo 19.** Katılımcılarda osteopeni ve osteoporoz dağılımı
- Tablo 20.** Katılımcıların vitamin D ve PTH değerleri
- Tablo 21.** Katılımcıların vitamin D eksikliği ve PTH yüksekliği değerleri
- Tablo 22.** Katılımcılarda kompresyon fraktürlerinin gradelerine göre dağılımı
- Tablo 23.** Parkinsonlu hasta gruplarında klinik özellikleri ve laboratuvar değerleri
- Tablo 24.** Parkinsonlu hasta gruplarında KMY, T skor ve Z skorları
- Tablo 25.** Parkinsonlu hasta gruplarında osteopeni ve osteoporoz dağılımı
- Tablo 26.** Hasta gruplarında ortalama vitamin D ve PTH değerleri dağılımı
- Tablo 27.** Hasta gruplarında vitamin D eksikliği ve PTH yüksekliğinin dağılımı
- Tablo 28.** Parkinsonlu hasta gruplarında kompresyon fraktürü gradelerinin dağılımı

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson hastalığı daha çok ileri yaşta görülen, tremor, rijidite, akinezi, postural reflekslerde kayıp, immobilité ve düşmelerle karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Parkinson hastalığı hareketlerde azalmaya, yavaşlamaya ve hareketsizliğe neden olabilmektedir. Bu durum kemiklere yüklenmeyi azaltır böylece kemik mineral yoğunluğunda kayıplar oluşabilir. Hareketlerin azalması ve yavaşlamasından ötürü hastaların sosyal ve gündelik yaşamı kısıtlandığı için hastalar günlük zamanlarının çok büyük kısmını sürekli yaşadıkları mekânlar veya kapalı ev ortamlarında geçirmektedirler. Bu koşullarda hastalar vitamin D'nin sentezi için gerekli olan güneş ışığından yeterince faydalanamamaktadırlar (1, 3).

Vitamin D yetmezliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, immobilizasyon, yetersiz veya dengesiz beslenme ve düşmeler; kırık için önemli risk faktörleridir. Kırık hastaların; hastanede kalış sürelerini uzatmakta, ambulasyon durumlarını etkilemekte, ciddi mali yük oluşturmakta, morbidite ve mortalite artışına neden olabilmektedir. Bu nedenlerden ötürü Parkinsonlu hasta grubunda hastalığın erken dönemlerinde oluşabilecek riskleri değerlendirmek ve gerekli önlemleri almak gereklidir (2).

Bu çalışmanın amacı İPH olan hastalarda osteopeni ve osteoporoz sıklığını belirlemek ve bütün bu sonuçları aynı yaş ve demografik yapıya sahip olan kontrol grubu ile karşılaştırmaktır. Çalışmayı yaparken katılımcıların kemik mineral yoğunluğu, vitamin D değerleri, Parathormon değerleri, kemik yapım belirteçleri ve torakolombar vertebra grafilerine baktık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hareket Bozuklukları

Hareket bozuklukları, kuvvet kaybı ya da spastisite olmaksızın, hareketlerdeki fazlalık ya da azlık ve otomatik hareketlerin kaybı ile giden nörolojik sendromlar olarak tanımlanır. Bunlar; artmış hareketlerle olan hiperkineziler ve hareket azlığıyla giden hipokineziler olarak sınıflandırılır, ancak bradikinezi (hareketlerde yavaşlama) ve akinezi (hareketlerde kayıp) hipokinezi yerine kullanılan isimlerdir. Parkinsoniyen sendromlar hareketlerde azalmaya neden olan en sık nedendir. Temel olarak hareket bozuklukları, parkinsonizm ve diğer hareket bozuklukları olarak ayrılmaktadır. Hareket bozukluklarının çoğu bazal ganglion ya da bağlantılarındaki patolojik değişikliklerle ilişkilidir (3).

2.2. Parkinsonizm

Parkinsonizm istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi, postüral refleks kaybı, fleksiyon postürü ve motor bloklarla ortaya çıkan bir sendromdur. Parkinsonizm tanısını koymak için, bu altı kardinal bulgudan en az ikisinin var olması gerekmektedir (Tablo 1). Parkinsonizm gibi hastalıklarda motor bulguların yanı sıra, davranışsal ve psikolojik bulgular da görülmektedir (3, 4).

Tablo 1. Parkinsonizm tanı kriterleri (3, 4)

1.İstirahat tremoru	Kesin: 1. ya da 2. kriterlerden biri dâhil bu bulgulardan en az ikisi olmalı
2.Bradikinezi	
3.Rijidite	Muhtemel: Sadece 1. veya 2. özellik görülür
4.Postural refleks kaybı	
5.Fleksiyon postürü	Olası: 3. ile 6. arasındaki özelliklerden en az ikisi görülmelidir.
6. Donma (Motor bloklar)	

2.3. Parkinson Hastalığı

Tıp tarihinde ilk defa 1817 yılında James Parkinson tarafından tanımlanan PH, esas olarak nigrostriatal dopaminerjik nöronların harabiyeti sonucunda gelişen ilerleyici bir hastalıktır (5, 6). PH etyolojisinde ailesel kalıtım (otozomal dominant ve otozomal resesif), yaşlılık, çevresel toksinler, travma, genetik yatkınlık (çevresel faktörlere duyarlılıkta artış, alfa sinüklein ve endojen toksisite ile ilişkide artış) yer almaktadır (7, 8). Genetik mutasyonların, yanlış katlanmış proteinlerin ubiquitin-proteozom ve otofaji-lizozomal sistemler tarafından anormal işlenmesi, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, enflamasyon ve diğer patojenik mekanizmaların Parkinson hastalarının beyinlerinde dopaminerjik ve dopaminerjik olmayan hücrelerin ölümüne yol açtığı düşünülmektedir (6).

Fizyopatolojisinde serebral korteks ve bazal gangliyonlar (BG) arasında biri direkt diğeri indirekt olmak üzere iki yol vardır. BG'lerin afferent girdilerinin önemli bir kısmı frontal korteksten (motor korteks, premotor alan, suplamenter motor alan, singulat korteks, dorso-lateral ve orbitolateral frontal korteks) bir kısmı da parietal korteksten gelir. Bu afferent sinyallerin BG'lere giriş yaptığı tek kapı, striatum (putamen, nukleus kaudatus ve ventral striatum)'dur. BG'lerde işlem gören bilgilerin çıkış kapısı da sınırlıdır. Bu çıkış kapıları Globus pallidus internus (GPI) ve substansiya nigra pars retikülata (SNr)'dır. BG'lerin efferent sinyallerinin çok büyük bir kısmı talamusa, küçük bir kısmı ise beyin sapındaki pedinkülopontin nukleusa giderler. Direkt yol korteksin aktivitesini arttırırken, indirekt olanı inhibe eder. Direkt yolda korteksten putamene giren sinyaller bazal ganglionlar içindeki diğer yollara uğramadan doğrudan çıkış kapısına yani Globus pallidus internus (Gpi) ve substansiya nigra pars retikülata (SNr)'ye yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. İndirekt yolda ise korteksten putamene giren sinyaller globus pallidus eksternus (GPe), subtalamik nukleus (STN) ara istasyonlarından geçtikten sonra çıkış kapısına, yani Gpi/SNR'ye yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. Direkt yol Gabaerjiktir (inhibe edici) ve nöropeptid olarak taşıkinin (Substans P/dinorfin) içerir. Hücre gövdelerinde esas olarak D1 reseptörü vardır. Direk yol substantia nigra ve globus pallidusun internal segmentini innerve eder. İndirekt yolda GABA üzerinden, nöropeptid olarak enkefalinleri içerir. Hücre gövdelerinde D2 reseptörlerini bulundurur. Globus pallidusun eksternal segmentini innerve eder.

Dopamin D1 tipindeki reseptörlere bağlandığında uyarıcı, D2 tipindeki reseptörlere bağlandığında ise inhibe edici etki yapar. Sonuç olarak dopamin, direkt yolu uyarıp indirekt yolu baskılayarak talamokortikal çıkış sinyallerini her iki yolda artırır ve korteks aktive olur. Normalde bu iki yol dengededir. PH'da dopamin azalması sonucunda bu denge indirekt yolun lehine bozulur. Sonuçta talamus üzerine indirekt yolun artmış etkisi ortaya çıkar. Bazal gangliyonlardan talamusa çıkışın artması sonucunda kortikal aktivasyonda azalma olur. Bu parkinsoniyen belirtilerin çoğunun oluşmasından sorumludur (9-11) Bu belirtilerin en sık görüleni istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postural instabilitedir (6, 7).

Çalışmalar idyopatik PH vakalarının %10'unun monogenetik bir karakterde olduğunu göstermektedir. Bunlar arasında en sık görüleni otozomal dominant geçişli PARK8 formudur ve LRRK'i (Leucine-Rich Repeat Kinase) kodlayan gende mutasyonla oluşmaktadır. Ancak akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde en sık görülen mutasyonlar Parkin gen mutasyonlarıdır. Şimdiye kadar PH ile ilişkili 15 gen lokusu tanımlanmıştır (12, 13)

Parkinson hastalığı tedavisinde birçok motor semptom striatal dopamin eksikliğine bağlı olduğu için temel medikal yaklaşım dopamin yerine koyma tedavisidir (14). En güçlü dopaminerjik ilaç levodopadır. Daima bir periferik dekarboksilaz inhibitörü ile birlikte verilir.

Periferik dekarboksilaz inhibitörlerinden karbidopa ve benserazid dopayı potansiyalize ederler, aynı faydayı elde etmek için dopa dozunun 4 katı kadar azaltılmasına olanak sağlarlar. Ayrıca kusma merkezi olan area postrema'ya etkiyen periferik dopamin miktarını engelleyerek bulantı ve kusmayı da engellerler. Levodopa katekol-O-metil transferaz (KOMT) ile 3-O-metildopa oluşturmak üzere metabolize edilir. KOMT inhibitörlerinden entakapon ve tolkapon levodopanın tepe plazma seviyelerini değiştirmeden, plazma yarı ömrünü uzatır. Levodopanın etki süresini böylelikle uzatmış olurlar. PH tedavisinde levodopadan sonra kullanılan en güçlü ilaçlar dopa agonistleridir. Dopamin agonistleri arasında dopamin reseptör alt tiplerine afinitelerine göre farklılıklar vardır. Sadece pergolid D1 reseptör üzerine zayıf agonist aktiviteye sahiptir. Antiparkinson cevapta D2 reseptör aktivasyonu önemlidir. Bromokriptin, pergolid, pramipeksol ve ropinirolün D2 reseptörü yanında D3 reseptör aktivasyonları da mevcuttur (15). D3 reseptör aktivasyonunun Parkinson

tedavisinde ne kadar etkili olduğu bilinmemektedir. Apomorfın suda çözünebilir, diskinetik ve kapalı dönemleri arasında dalgalanma gösteren hastalarda sabit bir cevap oluşturabilmek için subkutan şekilde uygulanabilen, en güçlü dopamin agonistidir. Levodopayla karşılaştıklarında tüm dopamin agonistlerinin diskinezi oluşturma potansiyelleri düşüktür (16). Agonistler levodopaya ek verilebileceği gibi (17, 18) tek olarak da tedavide kullanılabilir (19, 20). Levodopayla karşılaştırıldıklarında dopamin agonistlerinin uyku hali, uyku atakları, konfüzyon, ortostatik hipotansiyon, bulantı ve sıklıkla eritemin eşlik ettiği bacak ödemi gibi yan etkileri mevcuttur (21). Antiparkinson ilaçlardan amantadin sinir uçlarından dopamin salınımını aktive eder, sinir uçlarına dopamin geri alımını bloke eder. Anti muskarinik etkileri vardır ve glutamat reseptörlerini bloke eder. Dopaminerjik etkilerinden dolayı PH'da kullanılan amantadinin livedo retikularis, konfüzyon, vizüel halüsinasyon ve bacak ödemi gibi yan etkileri vardır. Diğer bir ilaç grubu olan MAO-B inhibitörlerinden selejinin tek başına kullanıldığında zayıf semptomatik etkisi vardır (22). Selejilin benzeri rasajilin de hafif semptomatik etkileri olan geri dönüşümsüz bir MAO-B inhibitörüdür (23). Benzer kimyasal yapıları vardır. Her ikisi de propargilamin bileşikleridir (24). Nondopaminerjik ilaçlardan antikolinerjiklerin PH tedavisinde bir miktar hastaların halüsinasyona duyarlılıklarının fazla olması ve hafıza bozuklukları sebebiyle antikolinerjiklerden kaçınmak gerekir.

Parkinson hastalığının motor olmayan belirtilerinden depresyon tedavisi için trisiklik antidepresan ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri kullanılmaktadır. Parkinson hastalığında ilaçların indüklediği psikozda klozapin ve ketiapin verilebilir. Aynı zamanda santral etkili kolinesteraz inhibitörleri de kullanılabilir. REM uyku davranış bozukluğunda klonezapam tedavisi etkilidir. Artmış uykululuk hali için modafinil verilebilir. Parkinson hastalarının en sık yakınmalarından olan konstipasyonda yüksek lifli diyet, standart laksatifler ve polietilen glikol denenebilir. Mesane sfinkterlerinin dissinerjisi zaman zaman sorun oluşturabilir ve periferik antimuskariniklerle düzelme sağlanabilir. Siyalore tedavisinde parotis bezine yapılan botulinum toksin uygulamaları bazı hastalarda faydalı olabilir (25).

2.3.1.İstirahat tremoru

Parkinson hastalığı olgularının %70'inde ilk semptom tremordur. Klinik izlem boyunca tremor saptanma sıklığı; %85'e ulaşır. %15 oranında hastada hastalığın hiçbir döneminde tremor gözlenmez (26). PH'da klasik 4-6 Hz istirahat tremoru hemen her zaman ekstremitenin distalinde belirgindir. En sık ellerde, bazen de ayaklar, dil, çene ya da dudakta olabilir. PH'da ses ve bas tremoru görülmez. Bu istirahat tremorunun yanında hastaların %40-60'ında daha hızlı frekanslı (5-8 Hz) postural-kinetik tremor tabloya eşlik eder. PH'da postural tremorun ayırt edici özelliği kolların ileriye uzatılması ile tremorun ortaya çıkması arasında saniyeler ile bir dakikaya kadar süren bir latent evrenin olmasıdır (27). İstirahat tremoru uykuda ve aksiyon sırasında (esansiyel tremordan bir diğer farkı) kaybolur; karşı ekstremitte hareketi, yürüme ile artar. Genellikle hastalık süresince asimetrik seyir sürer. Esansiyel tremorun da PH için bir risk faktörü olduğuna ait veriler giderek artmaktadır (28). İstirahat tremorunun patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamıştır. Görüntüleme çalışmalarında putamen ve serebellum vermisinde disfonksiyon gösterilmiştir (29). Talamusun nukleus ventralis lateralis intermedius ve globus pallidus lezyonlarında istirahat tremorunun durdurucu etkisinin gözlenmesi tremor oluşum mekanizmasında kortikopallidotalamik sistemin sorumlu olduğunu düşündürmüştür.

2.3.2. Bradikinezi

Parkinson hastalarında görülen en önemli işlevsel bozukluk, belirgin olarak yavaşlık ile karakterize bir hareket bozukluğudur. Bu fenomen genelde bradikinezi olarak adlandırılmakta olup aslında bradikinezi ve akinezi olarak belirtilen en az iki farklı bileşeni bulunmaktadır (30). Bradikinezi sürmekte olan hareketin yavaşlığıdır. Akinezi ise istemli hareketin oluşturulamamasıdır. PH hastaları ile yapılan çalışmalar, bu hastalarda hem reaksiyon zamanının hem de hareket zamanının uzamış olduğunu doğrulamıştır. Bununla birlikte, birindeki anormalliğin boyutu diğeriyle benzer olmak zorunda değildir (31). Bradikinezi başlangıçta günlük yaşam aktivitelerinin yavaşlaması ve reaksiyon zamanı uzaması olarak ortaya çıkabilir (32). Bradikinezide ince motor hareketlerin bozulmasına ek olarak diğer belirtiler salya akması (tükürük yutulamamasına bağlı), monoton ve hipofonik dizartri, yüz ifadesinin

kaybolması (hipomimi) ve yürüyüşe eşlik eden kol hareketlerinin azalması eşlik eder. Parkinson hastalarında 'paradoksal kinezi' denilen ilginç bir fenomen (duran bir hastanın ani bir uyarı ile hızlı bir hareketi gerçekleştirmesi) motor programların sağlam olduğunu fakat hastanın dış uyarı olmadan bu programları kullanma ve onlara ulaşmada güçlük çektiğini göstermektedir. Bradikinezinin patofizyolojisinde dopamin eksikliğinin normal motor kortikal aktiviteyi bozarak bradikineziye neden olduğu hipotezi ileri sürülmektedir. Sıçanlarda kortikal nöronlardan yapılan tek hücre kayıtlarında ateşleme hızındaki yavaşlama ile haloperidolün neden olduğu bradikinezi arasında uyum olduğu gösterilmiştir. Bu veri dopaminerjik aktivitede azalmanın hareketi oluşturma yetisini bozduğunu ve bradikineziye neden olduğunu göstermektedir (33). Parkinson hastalarında yapılan çalışmalar bradikinezinin subtalamik nükleusta (STN) ve globus pallidus internal (GPi) segmentinde aşırı aktiviteden kaynaklandığını düşündüren bilgileri sağlamıştır (34).

Hallett ve Khoshbin (35) parkinsoniyen hastalarda kısa süreli ballistik dirsek fleksiyonu sırasında antagonistik kasların elektromiyografik kayıtlarına (EMG) dayanarak bradikinezinin en karakteristik özelliğinin büyük genlikli, hızlı (ballistik) hareketin başlatılması ve devam ettirilmesi için gereken uygun kasların yeterli hızda güç oluşturmadaki aksaklık olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu nedenle, Parkinson hastaları büyük genlikli hareketleri gerçekleştirebilmek için daha çok sayıda ardışık agonist kas elektriksel boşalımına ihtiyaç duyarlar. Böylelikle PH'da EMG aktivitesinin genliği normal kimselerde görülen düzeyin altında kalmaktadır (30).

2.3.3. Rijidite

Rijidite, fleksor gruplarda daha belirgin olmak üzere agonist ve antagonist kaslarda eş zamanlı olarak tonusun artmasıyla ilişkilidir (36). Proksimal (örn; boyun, omuz ve kalça eklemi) veya distal (örn; el ve ayak bilekleri) eklemlerde fleksiyon, ekstansiyon ve rotasyon sırasında tüm hareket genişliğince devam eden artmış direnç ile karakterizedir. Karşı ekstremitenin istemli hareketi ile artar. Ağrı ile ilişkili olabilir (6, 29, 37, 38).

Rijidite erken PH' da sık görülen bir bulguyken fleksiyon postürü hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkar. Bazı hastalarda elde ulnar deviasyonun, metakarpofalangeal eklemlerde fleksiyonun ve interfalangeal eklemlerde

ekstansiyonun karakteristik özellik olduğu "striatal el deformitesi" gelişir ve ayak baş parmağında ekstansiyon ("striatal baş parmak") veya diğer parmaklarda fleksiyon belirebilir ve artritle karıştırılabilir (39-42). Boyun ve gövdedeki rijidite skolyoz, fleksiyon postürü gibi aksiyal postür bozukluklarına neden olabilir. Rijidite el bileğini hareket ettiren kaslarda olduğunda dişli çark belirtisi alınır (43).

Rijidite birbirinden çok farklı hareket bozukluklarının önde gelen özelliklerinden biridir ve PH'ya özgü değildir. Rijiditenin derecesi değişkendir ve genellikle tremor gibi unilateral başlar ve daha sonra karşı tarafa yayılabilir. PH'da rijidite görülme sıklığı açık bir biçimde yalnızca bazı serilerde bildirilmiştir ve oranlar %89-99 arasında değişmektedir (43). Hayvan deneylerinde arka köklerin kesisi ile ortadan kalkması patofizyolojisinde periferik duyuşal bir köken olduğunu düşündürmüştür (29). Pallidum veya talamusun ventral lateral nükleusunun cerrahi lezyonu ile de azalır.

2.3.4. Postural instabilite

Postüral refleks kaybı daha az spesifik, ancak en fazla özürölülük oluşturan PH bulgusudur (27). PH'daki düşmelerin en sık nedenlerinden biridir. Korunmaya yönelik tepkilerin kaybı düşmelere bağılı yaralanmaları daha da kolaylaştırır. Kadın cinsiyet, simetrik başlangıç, postural dengesizlik ve otonom yetersizlik PH'da düşme riskini öngören en belirleyici özelliklerdir (44). Postural instabilite dopaminerjik tedaviye en dirençli klinik bulgudur (45).

Postural dengesizliğin özellikle gövdede fleksiyon postürü (kamptokormi) ile beraber olduğü hastalarda festinasyon görülür. Festinasyon düşmemek için öne doğru yer değıştirmiş olan normal ağırlık merkezini kovalamak için gittikçe artan hızda yürümeyi ifade eder. Patofizyolojisinde spinal, retiküler ve limbik bağılantıları olan pedinkülopontin nükleusun rol oynadığı düşünölmektedir. Postural instabilitenin derecesini değıerlendirmek için 'çekme (pull) testi' kullanılır. Bu test ile hastanın omuzlarına uygulanan ani bir çekmeye verdiğı postural cevap değıerlendirilir. Hastayı ayakta iken çekme testi, hastanın retropulsiyon veya propulsiyon derecesini belirlemek için kullanılır.

2.3.5. Donma

Parkinson hastalığında en sık özürllülük nedenlerinden olan donma ani, geçici genellikle 10 sn'den kısa süreli bir akinezi türüdür. Daha sıklıkla yürürken bacakları etkilemesine rağmen üst ekstremiteleri ve göz kapaklarını da içerebilir (göz kapağı açma veya kapama apraksisi) (46). Tipik olarak yürüme başlatılırken donmaya, dönerken veya dar geçitlerde yürürken, yoğun trafikte karşıdan karşıya geçerken veya bir hedefe ulaşırken aniden ayağı hareket ettirememeye yol açar. Donma hastalık seyri sırasında erken dönemde ortaya çıktığında ya da baskın belirti olduğunda PH dışı bir tanı akla gelmelidir. Donmanın ön planda olduğu hastalıklar arasında progresif supranükleer felç, multisistem atrofi ve vasküler (alt vücut yarısını etkileyen) parkinsonizm yer alır (40, 47, 48, 49). Donmanın lokus seruleus dejenerasyonu sonucu noradrenerjik eksikliğe bağlı olabileceği düşünülmektedir.

2.3.6. Diğer motor belirtiler

Bazı hastalarda frontal lob inhibitör mekanizmaların yıkılmasına bağlı ilkel refleksler ortaya çıkar (50-52). Glabellar refleks ve palmomenta refleksin değerlendirildiği bir çalışmada Parkinson hastalarında bu reflekslerin normal kontrollere göre anlamlı ölçüde daha sık elde edildiği görülmüştür. Glabellar refleksin parkinsoniyen motor bozuklukla korelasyon gösterdiği fakat palmomenta refleksin göstermediği ve ilkel reflekslerin mental bozukluklarla korelasyon gösterdiği saptanmıştır (53). Parkinson hastalığında ciddi özürllülüğe yol açan pek çok başka motor aksaklık söz konusudur. Bulber belirtilerin (dizartri, hipofoni, disfaji ve siyalore) orofasiyal, laringeal bradikinezi ve rijiditeden kaynaklandığı düşünülmektedir (54). Solunum bozuklukları, yürüme bozuklukları ve nörooftalmolojik bulgular (azalmış göz kırpma sıklığı) da diğer motor belirtilerdendir.

2.3.7. Motor olmayan belirtiler

Parkinson hastalarının çoğunda görülen motor olmayan belirtiler (MOB), PH patolojisinin dopaminerjik nigrostriatal sistem dışındaki sinir sistemi yapılarının tutulması sonucu oluşur. Bu yapılar vagusun dorsal motor çekirdeği, lokus sereuleus,

beyin sapı rafe çekirdekleri, Meynert'in bazal çekirdeği, bulbus olfaktorius, hipotalamus, limbik korteks, neokorteksin motor kontrolle ilişkili olmayan bölümleri, omuriliğin intermediolateral kolonu, substantia innominata, sempatik gangliyonlar, kardiyak sempatik efferentler ve bağırsak myenterik pleksusunu içermektedir (7, 8). Parkinsonizm nörodejenerasyonunun bulbustan başlayarak yukarı doğru yayıldığı, böylece bu patolojik özelliğin bazı MOB'ların motor belirtilerden yıllar önce gelişebileceği (REM uyku davranış bozukluğu, koku alma bozukluğu, konstipasyon) yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (55-57). Bu patolojik süreç hastaların çoğunda alt beyin sapı yapılarından başlamakta ve sırasıyla anterior olfaktör çekirdekler, hipotalamus, talamusun limbik sistemi ile ilişkili bölümleri, limbik sistem ve neokortikal tutulum ile devam etmektedir (58). MOB yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediğinden erken tanı ve tedavi önemlidir. MOB hastalığının seyri sırasında daha sık ve belirgin hale gelir (58). Gjerstad ve arkadaşları Parkinson hastalığındaki REM uyku davranış bozukluğunun zaman içinde ortaya çıkışını ve klinik ilişkilerini 8 yıl süreyle araştırmış ve sıklığının zaman içinde değiştiğini ortaya koymuşlar (56). MOB içinde olduğu kabul edilen olfaktör işlev bozukluğunun olfaktör sistemde alfa sinüklein patolojisi ile birlikte kortikomedial amigdaladaki nöron kaybının bir sonucu olarak gelişebildiği bildirilmiştir (55, 58).

Diğer MOB'den otonomik yetmezlik gelişiminde medullar vagal sistem ve postganglionik kardiyak sempatik denervasyonun rol aldığı düşünülmektedir. Braak ve arkadaşları vagusun distal motor terminallerinin yer aldığı mide enterik pleksusunda Lewy cisimciği patolojisini göstermişlerdir (59). Motor belirtilerin kendisi veya tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı da MOB gelişebilmektedir. Örneğin dopaminerjik ilaçlara sekonder gelişen ortostatik hipotansiyon, L-Dopaya bağlı motor dalgalanmalar ağrı yakınmasının oluşum mekanizmasında rol alabilmektedir. Dopamin agonistlerinin gün içi uyuklamaya yol açtığı bildirilmiştir. Uykusuzluğun hem motor hem motor olmayan belirtilerle yaygın ilişkisi tespit edilmiştir. Nokturnal akinezi, kapalı dönem distonisi, tremor, eşlik eden depresyon gibi nedenler uyku problemine yol açabilmektedir. Parkinson hastalığının motor belirtilerine eşlik eden motor olmayan belirtiler aşağıda gösterilmiştir (Tablo 2) (58).

Tablo 2. Parkinson hastalığının motor belirtilerine eşlik eden motor olmayan belirtiler (58)

PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR • Duygu durum bozuklukları • Depresyon • Anksiyete (obsesif -kompulsif bozukluk sık) • Apati • Kişilik değişikliği • Korkaklık, kendine güvenememe, kararsızlık • Kompleks davranış bozukluğu • Dopamin disregülasyon sendromu • Amaçsızca tekrarlanan uğraşlar • Psikoz OTONOM İŞLEV BOZUKLUĞU • Ortostatik hipotansiyon • Bradikardi • Aritmi • Kabızlık • Fekal inkontinans • İdrar yapma kusurları • Cinsel işlev bozuklukları • Terlemede artma • Ciltte yağlanma artışı • Sıcak veya soğuk intoleransı ZİHİNSEL İŞLEV BOZUKLUĞU • Bilişsel işlev bozukluğu • Demans	UYKU BOZUKLUKLARI • Uyku bölünmesi • Uykusuzluk • REM uyku davranış bozukluğu • Huzursuz bacak sendromu • Uykuda periyodik uzuv hareketleri • Gün içi aşırı uykululuk • Değişmiş uyku-uyanıklık döngüsü DUYSAL BELİRTİLER • Olfaktör işlev bozukluğu • Hissizlik (duyu kaybı) • Gerilme hissi • Karıncalanma (parestezi) • Yanma-Üşüme • Ağrı-acı • Oral ağrı • Genital ağrı • Ekstremitte ağrısı • Akatizi • Anormal duyular (tanımlanamayan) DİĞER • Kilo kaybı • Yorgunluk veya çabuk yorulma
--	---

2.3.7.1. Kognitif bozukluk ve demans

Parkinson hastalığı demansının klinik özellikleri dikkat kaybı (gün içinde ve günden güne dalgalanma şeklinde), yürütücü işlev bozukluğu, bellek bozukluğu (yeni bilgi depolama öğrenme ve bilgiye erişim), görsel uzaysal işlev bozukluğu (erken ve belirgin olup algılama, oryante olma ve anlam verme-yapabilme bileşenlerini içerir), karmaşık cümleleri anlamada bozulma, kelime bulma ve akıcılıkta azalma ve eşlik eden davranış bozukluğu (apati-kendiliğinden katılımlarda azalma-motivasyon azlığı, halüsinasyon, delüzyon ve depresyon) olarak bildirilmektedir (58, 60). Bilgiye erişimi kolaylaştırmak için yapılandırılmış veya çoktan seçmeli ipuçları verilmelidir (60). Yürütücü işlevler dorsofrontal alan tutulumunu gösterir ve amaca yönelik davranış sergileme, planlama, yapılandırma, sorun çözme, kavram oluşturma, soyutlama, kural bulma, incelikli işleme, akıl yürütme-yargılama, dikkat alan kaydırma, organizasyon, çalışma belleği (çok yakın süreli dikkat gerektirir), uygunsuz cevabı baskılama, bradifreni (bilişsel-düşünme hızında yavaşlama) ve mental esnekliği içerir (60). PH demansındaki bilişsel işlev bozukluğu hasta başında test edilebilir. Parkinson hastalığı demansı olan olgularda yapılan nörogörüntülemeler bazı özel bulguları ortaya koymuştur. Pozitron Emisyon tomografisi (PET) çalışmalarından florodeoksiglukoz ile yapılan incelemelerde temporoparietal bölgelerde daha ağır metabolik anormallik ve 18-florodopa ile yapılan incelemelerde ise kaudat ve frontal kortekste flurodopa alımında azalma (kelime akıcılığı, çalışma belleği ve dikkati ölçen testler ile ilişkili), SPECT (tek foton emisyon bilgisayarlı tomogafi) çalışmalarında temporoparietal kortikal hipometabolizma ve MRG incelemelerinde de talamus ve oksipital lob ağırlıklı olmak üzere yaygın kortikal atrofi saptanmıştır (60).

2.3.7.2. Halüsinasyon ve psikoz

Parkinson hastalığındaki psikozun, hastalığın tanısından birkaç yıl sonraya kadar geciktiği ve erken ortaya çıkması durumunda Lewy cisimcikli demansı, Alzheimer hastalığı veya önceden olan bir psikiyatrik tanıyı düşündürdüğü bildirilmektedir (61). Psikozlu Parkinson hastaları halüsinasyon (en sık görsel) ve delüzyonlardan (en sık paranoid-şüphecilik) yakınrlar. Psikoz, oryantasyon, kognisyon ve belleğin korunması ile PH'da yaygın olarak görülebilen deliryumdan

(sıklıkla komorbid durumlar ve çoklu ilaçlarla ilişkili) ayrılır (61). Halüsinasyon gibi psikotik belirtilerin tedavisi için öncelikle varsa enfeksiyonun tedavisi, sıvı-elektrolit ve metabolik bozuklukların düzeltilmesi, sedatif, antidepresan, anksiyolitik ilaçların kesilmesi, antiparkinson ilaçların azaltılması (sırasıyla antikolinerjikler, amantadin, monoamin oksidaz B inhibitörleri, dopamin agonistleri, levodopa) gerekmektedir (58). Klozapin ve ketiapin PH'nın motor belirtilerini kötüleştirmeden psikoza düzeltebilir.

2.3.7.3. Depresyon

Hastaların yaklaşık %40'ında depresyon görülebilmektedir (62). Parkinson hastalığındaki depresyon, genellikle daha hafif şiddette olup, bu tür depresyonlarda kendini suçlama, suçluluk ve başarısızlık hissi daha azdır. Bununla birlikte güven kaybı, anksiyete ve irritabilite belirgin olabilir (58, 188). Depresyonun tedavisinde antidepresanlar kullanılmakla birlikte, dopamin agonistlerinin de antidepresan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (62). Bir çalışmada L-dopaya ilave edilen pramipeksolun tek başına L-dopadan daha fazla depresyonda iyileşme gösterdiği ortaya konmuştur (63). Elektrokonvulzif tedavinin tıbbi tedaviye dirençli PH'ndaki depresyonda seçenek olabileceği öne sürülmektedir (62).

2.3.7.4. Anksiyete

Anksiyete bozukluğu, panik atak ve sosyal fobiyi kapsayan anksiyete bozuklukları PH'lı olan hastalarda %40 dolayında bulunur (64, 65). Anksiyete Parkinson semptomlarının kötüleşmesine neden olabilir (68, 188). PH'da anksiyetenin başlangıcı özellikle panik ataklar olmak üzere hastalığın geç döneminde olma eğilimindedir (67). PH'nın semptomatolojisi ve depresyon ile anksiyete semptomları iç içe geçebilir ve bu gibi faktörler Parkinson hastalarında anksiyetenin teşhisini güçleştirebilir (68).

2.3.7.5. Apati

Abuli (ileri derecede apati ve insiyatif ile spontanlığın olmaması) yanında akinetik mutizm ve katatoni (hareketsizlik, mutizm, yeme veya içmeyi reddetme, sabit bakma, rijidite, anormal postür sürdürülmesi, yüz buruşturma, negativizm,

balımlı fleksibilitesi, ekofenomen ve stereotipi) gibi bradifreninin (düşüncenin yavaşlaması) değişik çeşitleri parkinsonizm olan hastalarda görülebilir. PH’da apati, özürllülüğe psikolojik tepki olmaktan çok altta yatan hastalık sürecine bağlı gibi görünmektedir ve kognitif bozulmayla yakın ilişkisi vardır (69).

2.3.7.6. Dopamin disregölasyon sendromu

Dopamin disregölasyon sendromu (DDS), dopamine yüksek ve uygunsuz dozlarına maruz kalma sonucu görülür ve sıklık ruhsal bozuklukları, (hipomani veya manik psikoz) ve sosyal mesleksiş iş görme bozukluğu şeklinde kendini gösterir (61). Dürtü kontrol bozukluğu ve antiparkinson ilaçların arttırılması ile ortaya çıkan ve karşı konulması zor cinsel istek, aşırı para harcama, aşırı kumar oynama isteği gibi psikiyatrik belirtiler ve aşırı antiparkinson ilaçlar kullanma davranışı ile karakterizedir. Yakınmalar sıklıkla antiparkinson ilaçların azaltılması veya kesilmesi ile geriler. Ancak bazen serotonin geri alım inhibitörleri, antipsikotikler ve amantadin gibi ilaçlarla ek tedavi gerektirebilir (61).

2.3.7.7. Uyku bozuklukları

Uykusuzluk, uykuya dalmada zorluk veya uyku bölünmesi şeklinde olabilir. Özellikle uyku bölünmesi hastalar arasında oldukça yaygındır (>%50) (6). Dopamin aktivitesinin sirkadiyen faktörlerden etkilendiğine dair görüşler giderek artmaktadır. Rye ve Jankovic’in 2002’de yaptığı bir çalışmada tirozin hidroksilazın kişi uyanmadan birkaç saat önce düştüğü ve artışının motor aktiviteyle uyum gösterdiği saptanmıştır. Düşük doz dopaminomimetik ilaçların, ventral tegmental alandaki nöronların hücre gövdelerinde yerleşik D2 inhibitör otoreseptörleri uyarak sedasyon yaptığı ileri sürölmüştür (70).

i) REM uykusu davranış bozukluğu

REM uykusu davranış bozukluğu, REM uykusu sırasında atoni olmaması ve onunla ilişkili olarak rüyada sıçrama veya bazen şiddetli uzuv ve vücut hareketleri, bağırma ve küfretme olarak tanımlanır (6, 71). REM uykusu davranış bozukluğu PH’nın motor belirtilerinden önce gelişebildiği ve bu hastaların yaklaşık yarısının daha sonra PH geliştirdiği bildirilmektedir (6, 71-73). Yoritaka ve arkadaşları 150

Parkinson hastasının yarısından fazlasında (%54) REM uykusu davranış bozukluğu olduğunu ortaya koymuştur (74). REM uykusu davranış bozukluğu tedavisinde dopaminerjik tedavi düzelme yapabilir ancak klonazepamın da etkin olduğu gösterilmiştir (75). Sonradan demans gelişen PH'da REM uykusu davranış bozukluğunun daha sık geliştiği bildirilmektedir (60). Motor anormallikler (kapalı dönem distonisi, nokturnal akinezi) ve diğer uyku bozuklukları (huzursuz bacak sendromu) REM uykusu davranış bozukluğunu uyandırabilir.

ii) Gün içi aşırı uykululuk

Gün içi aşırı uykululuk yaygın bir motor olmayan belirtilerdendir. Hastaların çoğunda görülen yorgunluğa ilaveten, gece uykusunun kaybı bozulmuş uyku siklusunu gösterir (75). Bu uyku bozukluğunda uyanıklıktan evre 2 uykuya saniyeler içinde geçiş olduğu polisomnografik çalışmalarda gösterilmiştir (76).

iii) Huzursuz bacak sendromu ve periyodik bacak hareketleri

Parkinson Hastalığı huzursuz bacak sendromunun nedeni olabilir ve bu sendrom sıklıkla uykuda periyodik bacak hareketleri ile kendini gösterir. Periyodik bacak hareketleri, gece uyku bölünmelerine yol açtığından dolayı gündüz fazla uyumanın nedeni olabilir. Bu hareketler hastanın sık sık uyanmasına neden olursa tedavi gerekebilir (77).

2.3.7.8. Duyusal belirtiler

Parkinson hastalığının belirtileri olarak düşünülmeyen ağrı ve diğer duysal şikayetler, PH hastalarının önemli bir kısmında görülmektedir (78) . Duyusal yakınmalar sıklıkla hastalığın motor belirtilerinin ortaya çıkmasından önce görülseler de genel olarak hastalar bu yakınmaları için Nörolog dışındaki başka hekimlere müracaat ettiklerinden PH ile ilişkisi geç anlaşılmaktadır.

i) Olfaktör işlev bozukluğu

Olfaktör işlev bozukluğu belirtilerinin sıklıkla motor belirtilerden önce görüldüğü ve tüm Parkinson hastalarının %90'ını etkilediği bildirilmiştir (58). Bu

nedenle olfaktör işlev bozukluğunun tarama testi olarak kullanılması önerilmektedir (6, 58).

ii) Ağrı ve parestezi

Parkinson hastalarında ağrı, hastaların en az %40'ını etkilemektedir (79). Parkinson hastalığı hastalarında ağrının en sık nedeni, ekstremitelerde rijiditesidir (80). Parkinson hastalığında ağrı nedenlerine baktığımızda, bu nedenler, kötü postür, anormal fiziksel yıpranmaya bağlı olan muskuloiskeletal ağrı, sinir ya da kök ağrısı (sıklıkla boyun ya da sırt artritine bağlıdır), distoniye bağlı ağrı, aşırı huzursuzluğa (akati) bağlı ağrı şeklindedir.

iii) Otonom işlev bozukluğu

Ortostatik hipotansiyon, terleme bozukluğu, sfinkter bozukluğu ve cinsel impotans gibi disotonomi bulguları Parkinson hastalarında sıklıkla gelişir (81, 82). Bir çalışmada Parkinson hastalarının oluşturduğu grupta, 89 hastadan 42'sinin (%47) ortostatik hipotansiyon tanı kriterlerini karşıladığı görülmüştür (83). Parkinson hastalarında ortostatik hipotansiyon genellikle dopaminerjik tedaviye bağlanmaktadır. Son zamanlardaki çalışmalarda ise PH'daki ortostatik hipotansiyonun, sempatik denervasyon ile ilişkili refleks sempatik kardiyovasküler uyarımın yetersizliğine bağlı olduğuna dair kanıtlar ortaya konmuştur (84). Terleme bozukluğu, hiperhidroz ve daha az oranla hipohidroz kontrol bireylerde %12,5 oranında olmasına karşı Parkinson hastalarının %64'ünün de bildirilmiştir ($P<0.005$) (80). Disfaji ile gecikmiş mide boşalması ve konstipasyon (85-88), PH'nın en sık gastroenteral belirtilerini oluştururlar. Parkinson hastalarında konstipasyon yavaş kolon geçişi, zayıf abdominal kasılma, azalmış fazik rektal kasılma ve defekasyon sırasında paradoksal sfinkter kasılmasıyla ilişkilidir (89).

Hastaların % 71'inde üriner sistem otonomik bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Bu bozukluklar, sık idrara çıkma (hiperaktif mesane), idrar retansiyonu (detrusor hipoaktivitesi) ve stres inkontinans (sfinkter işlev kaybı) şeklinde sınıflandırılabilir.

2.4. Normal Kemik Dokusu

Kemik, mineralize kollajen çatısı olan özelleşmiş canlı ve dinamik bir bağ dokusudur. Ana görevi; vücut için mekanik destek sağlamak, beyin ve spinal kord gibi önemli yapıları korumak, başta kalsiyum olmak üzere birçok mineral için depo görevi görmektir. Ayrıca hematopoezde ve immün sistem fonksiyonlarında da görev almaktadır (90, 91).

Kemik, organik ve inorganik materyalden meydana gelir. Ağırlığının %70'ini mineraller, %5-8'ini su, geriye kalanını da organik veya ekstrasellüler matriks oluşturur.

Organik matriksin %98'ini Tip 1 kollajen ve nonkollajenöz proteinler, %2'sini ise kemik hücreleri oluşturur. Organik matriks, kemiğin mekanik ve biyokimyasal özelliklerinin belirleyicisidir. Büyüme faktörleri, sitokinler, osteopontin, osteonektin, osteokalsin, kemik sialoprotein, trombospondin, proteoglikan gibi ekstrasellüler matriks proteinleri, fosfoproteinler ve fosfolipidler total kemik volümünün çok az bir kısmını oluştururken, kemiğin biyolojik fonksiyonunda önemli rol oynamaktadırlar (91, 92). Kollajen çok düşük çözünürlüğe sahip, her biri 1000 aminoasitten oluşan 3 polipeptid zincirinden oluşmuştur ve kemik matriksinin en önemli bileşenidir. Deri ve tendonlardaki tip 1 kollajenden farklı olarak kemikteki tip 1 kollajen, mineralize olabilme kapasitesine sahiptir. İnorganik yapının %95'ini kalsiyum hidroksiapatit kristalleri oluşturur. Temel olarak kalsiyum, fosfat, az miktarda bikarbonat, sitrat, magnezyum, potasyum ve sodyum içerir. Hidroksiapatit kristalleri tip 1 kollajen boyunca belli bir düzende yerleşmişlerdir. Vücudun en sert ve sağlam dokusu olan kemiğin bu özelliği, hidroksiapatit kristalleri ile kollajen arasındaki ilişkiye bağlıdır (93).

Makroskopik olarak kemiğin dış kısmına kortikal veya kompakt kemik, iç kısmına ise trabeküler, spongiyöz veya kansellöz kemik denir. İskeletin %80'ini kortikal kemik, %20'sini ise trabeküler kemik oluşturur. Kortikal kemik esas olarak mekanik ve koruyucu bir fonksiyon üstlenirken, trabeküler kemik ise metabolik fonksiyondan sorumludur.

Kortikal veya kompakt kemik, başlıca appendiküler (ekstremiteler, skapula, klavikula, pelvis) iskelet sisteminde hâkimdir. Kortikal kemik Havers sistemleri veya osteon olarak adlandırılan silindir şeklindeki birimlerin biraraya gelmesiyle

oluşturmuştur. Osteonu oluşturan yapılar, Havers kanalı olarak bilinen nörovasküler kanal ve bu kanalı konsantrik olarak çevreleyen kemik lamelleridir. Kortikal kemiğin esas yapısal birimi olan osteonlar kemiğin uzun eksenine boyunca uzanır ve Volkman kanalları ile birbirine bağlanırlar (94). Başlıca kemik dokusu hücreleri, osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler olmak üzere üç gruba ayrılır.

2.4.1. Kemik dokusu hücreleri

Osteoblast ve osteositler aynı mezenkimal kök hücreden orijin alırlar.

Osteoblastlar: Kemik yapımını sağlayan, kemik bağ dokusunu sentezleyen ve mineralizasyonu düzenleyen hücrelerdir. Bu hücreler daha önceden osteoklastlar tarafından rezorbe edilen kemik yüzeylerinde yeni kemik oluştururlar. Ayrıca kemik bağ dokusunun esas yapısı olan Tip I kollajen ile kemik mineralizasyon hızını düzenleyen alkalen fosfatazın da sentezinden sorumludurlar (95, 96)

Osteositler: Osteoblastlar mineralize kemik bağ dokusu içinde kaldıklarında fonksiyonları ve morfolojik özellikleri değişir ve osteosit adını alırlar. Osteositlerin fizyolojik önemi tam olarak bilinmemektedir (95, 96).

Osteoklastlar: Kemik yıkımından sorumlu çok çekirdekli dev bir hücredir. Monosit yolu ile hematopoetik kök hücreden köken alırlar. İçerdiği enzimleri salgıladıkları zaman kemik bağ dokusu çözülür, kalsiyum ve fosfat serbestleşir. Osteoklastlar kemik yüzeyi üzerinde veya rezorbe kemiğin bulunduğu boşluklarda bulunur ve tartarata resisten asit fosfataz sentezlerler (95, 96).

2.4.2. Kemiğin mineral yapısı

Kemik, temelde mineralize olmuş bağ dokusundan ibarettir. Esas mineral kristali hidroksiapatittir. Bunun dışında; kalsiyum, sodyum, karbonat, potasyum ve magnezyum da kristal içerisinde bulunmaktadır (96).

Kemiğin içerdiği en önemli katyon kalsiyumdur. Tüm vücut kalsiyumu yaklaşık 1200 gr olup, %99.9'u kemiklerde depolanmıştır. Kemiklerdeki kalsiyum büyük oranda hidroksiapatit, az miktarda da amorf, kalsiyum-fosfat şeklinde bulunmaktadır ve vücudun diğer, kısımlarındaki kalsiyum ile dinamik bir denge

içindedir. Kemik mineral yapısı içinde kalsiyumdan sonra en önemli yeri fosfor alır ve her zaman organizmadaki fosfat ile dengededir (95).

2.4.3. Kemiğin yapılanması

Kemik formasyonu intraüterin hayatta başlar ve iskelet maturasyonu tamamlanıncaya kadar devam eder. Yassı kemiklerin oluşumu, kısa kemiklerin büyümesi ve uzun kemiklerin kalınlaşması intramembranöz ossifikasyon ile olur. Uzun kemikler veya appendiküler iskelet ise enkondral ossifikasyon ile oluşur. Mezenkimal kök hücreler önce kondroblastlara, daha sonra kondrositlere farklılaşır. Kondrositler tip II kollajenden ve proteoglikandan zengin ekstrasellüler matriksi sentezlerler. Kondrositlerin salgıladığı enzimler mineralizasyon için uygun ortamı oluşturur. Mineralize olan kartilaj matriksi, vasküler invazyonu takiben osteoklastlar tarafından rezorbe edilir. İlk oluşan kalsifiye kartilaj primer spongioza olarak adlandırılır. Bu dokunun üzerinde oluşan kemiğe ise sekonder spongiyoza denir ve süngerimsi kemik yapısındadır (97).

2.4.4. Kemiğin yeniden yapılanması

Remodeling; iskelet maturasyonu tamamlandıktan sonra hem kortikal kemikte hem de trabeküler kemikte eski kemiğin yerini yeni kemiğin alması ile sonuçlanan ve hayat boyunca devam eden bir süreçtir. Remodeling ile kemik, üzerine binen mekanik streslere göre adaptasyon gösterir. Ayrıca mikrofraktürlerin tamiri ve mineral homeostazının devamlılığı için de kemiğin yeniden yapılanması gereklidir. Remodeling periostal, endostal, haversian kanalı ve trabeküler yüzeylerde gerçekleşir (98).

2.4.5. Kemik metabolizmasında etkili hormonlar

Parathormon : Fizyolojik olarak hücre dışı kalsiyum konsantrasyonunun en önemli düzenleyicisidir. Paratroid hormon (PTH), klasik etkilerini böbrek ve kemikte spesifik reseptörleri üzerinden cAMP aracılığı ile oluştururlar. Kemiklerden kalsiyum ve fosfor serbestleşmesini sağlar, böbreklerden kalsiyum reabsorbsiyonunu

artırır ve fosfor reabsorbsiyonunu inhibe eder. Böbrek distal tubül hücrelerinde 1.25 (OH)₂D₃ sentezini artırır (95, 97, 100).

Vitamin D: Vitamin D hormonu olan 1.25 (OH)₂ D₃, intestinal kalsiyum-fosfor absorpsiyonu ve mineralizasyon için gereklidir. Ayrıca 1.25 (OH)₂ D₃ iskelet dokusunda da etkilidir (102).

Kalsitonin: Kalsitonin asıl olarak tiroid bezi parafoliküler C hücrelerinden salınır. Ayrıca timus, adrenal ve hipofizden de salgılanır. Kemik yıkımını engelleyip, plazma kalsiyumunu düşürür (90, 101).

Büyüme hormonu (GH): Büyüme hormonu, en iyi kartilaj büyümesi üzerindeki etkileri ile bilinir. Bu etki direk ve indirek olarak IGF-I'in hormon bağımlı üretimini ile gerçekleştirilir (101).

Tiroid hormonları: Hayatın erken dönemlerinde tiroid hormonlarının eksikliği kretinizmin çok iyi bilinen iskelet deformitelerine yol açar. İskelet maturitesinden önce tirotoksikoz longitudinal iskelet gelişimini artırır. Erişkinlerde tirotoksikoz, artmış kemik döngüsüne, hiperkalsirüriye, ALP'da artışa ve hiperkalsemiye yol açar. Bu da PTH sekresyonunu ve kalsitriol sentezini azaltır. Hem tirotoksikoz hem de hipotiroidizm tedavisine osteoporoz eşlik edebilir (101).

Glukokortikoidler: Kemik yapımı ve yıkımında bifazik etki gösterirler. İn vivo olarak kalsiyum absorpsiyonunu azaltarak ve sekonder hiperparatiroidizme yol açarak indirek olarak kemik yıkımını artırır. Organ kültürlerinde düşük dozda glukokortikoidler osteoklastik aktiviteyi artırır, yüksek seviyelerde baskırlar. Glukokortikoidler uzun vadede invivo ve invitro olarak kemik yapımını inhibe ederler. Osteoblast replikasyon ve diferensiyasyonunu azaltırlar (99).

İnsülin: Normal iskelet gelişimi yeterli miktarlarda insülin bulunmasına bağlıdır. Kontrolsüz diyabetli annelerin fetusları tarafından üretilen fazla miktarda insülin iskelet dokusu ve diğer dokuların fazla büyümesine yol açar ve tedavi edilmeyen diabetes mellitus iskelet gelişimi ve mineralizasyonunu bozar (99).

2.5. Osteoporoz

Osteoporoz; düşük kemik kütlesi, kemik dokunun mikromimari yapısının, kalitesinin bozulması ve kırık için risk artışına yol açan kemik gücünün azalması ile karakterize, sistemik bir iskelet hastalığıdır (100). Bin dokuz yüz doksan altıda

Amsterdam Dünya Osteoporoz Kongresi'nde yapılan konsensusa göre; DEXA kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre osteoporoz tanımı yeniden düzenlenmiştir (Tablo 3) (103).

Tablo 3. Osteoporoz Tanı Kriterleri (103)

NORMAL	Genç erişkine göre KMY'nin veya KMI'nin 1 standart sapmanın (SD) altında olması.
OSTEOPENİ	KMY'nin genç erişkine göre -1.0 SD ile -2.5 SD arasında olması
OSTEOPOROZ	KMY'nin genç erişkine göre -2.5 SD'dan fazla olması.
YERLEŞMİŞ OSTEOPOROZ	KMY'nin genç erişkine göre -2.5 SD'nın üstünde olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık bulunması.

KMY: Kemik mineral yoğunluğu **KMI:** Kemik mineral içeriği

SD: Standart deviasyon

2.5.1. Osteoporozun sınıflandırılması

Osteoporozda çok değişik açılardan sınıflandırma yapılmıştır. Pek çok farklı sınıflandırma yöntemi olmasına rağmen yaygın olarak kullanılan; etyoloji ve lokalizasyona göre yapılan sınıflamadır (Tablo 4). Etiyolojisine göre primer veya sekonder olarak sınıflandırılabilir (Tablo 5). Primer osteoporozda sebep tam olarak bilinmemektedir. Kendi içinde, bulguların başlangıç yaşına göre üç grupta değerlendirilir. Bunlar; juvenil, idiyopatik ve involusyonel osteoporozdur (167).

Tablo 5. Osteoporozun etyolojiye göre sınıflandırılması(167)

1. Primer Osteoporoz	• İdiopatik Osteoporoz ✓ Juvenil ✓ Adult • İnvolsuyonel Osteoporoz ✓ Tip 1- Postmenopozal Osteoporoz ✓ Tip 2- Senil Osteoporoz
2. Sekonder Osteoporoz	

Tablo 4. Osteoporoz sınıflaması (167)

Yaşa göre	• Çocuk • Erişkin • Yaşlı (involusyonel)
Lokalizasyona göre	✓ Genel ✓ Bölgesel • İmmobilizasyon osteoporozu (inaktivite) • Kompleks bölgesel ağrı sendromu • Geçici osteoporoz (ilk olarak hamilelerin pelvik kemiklerinde rastlanmıştır. Daha sonraları bazı gençlerin diz ve ayak bileği eklemlerinde görülmüştür). • Gorham-Stout Sendromu • Diğer osteolitik sendromlar: Enfeksiyon, travma, tümör, metabolik, vasküler, genetik ve doğumsal nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilen durumlardır.
Tutulan kemik dokuya göre	• Trabeküler • Kortikal
Etyolojiye göre	• Birincil (Primer) • İkincil (Sekonder)
Histolojik görünümüne göre	• Hızlı kemik yapım yıkım döngülü (Turnoverli) • Yavaş döngülü

Etyolojik sınıflama içinde en büyük hasta grubunu ise postmenopozal (Tip I) ve senil osteoporotik (Tip II) hastalar oluşturmaktadır (181, 182). Tablo 6’da Tip I ve Tip II osteoporozu olan hastaların özellikleri karşılaştırılmıştır.

Sekonder osteoporozun etyolojisinde, endokrin, metabolik, hematolojik, romatizmal hastalıklar, kemik iliği hastalıkları ve çeşitli ilaçların kullanımı rol oynamaktadır (Tablo 7). Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, BUN, kreatinin, elektrolitler, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, karaciğer fonksiyon testleri, 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı, tiroid fonksiyon testleri, FSH ve LH, erkek hastalarda prostat spesifik antijen, testosteron sekonder osteoporoz nedenlerinin araştırılmasında kullanılan tetkiklerdir (105). Sekonder osteoporoz nedenleri Tablo 7’de belirtilmiştir (185).

Tablo 6. Tip I ve Tip II Osteoporozu Olan Hastaların Özellikleri (181, 182)

Tip I ve Tip II Osteoporoz		
	Tip I	Tip II
Kemik Kayıp Hızı	Artmış	Yavaş
Yapım/Yıkım	Osteoklast aktivitesi artar	Osteoblast aktivitesi azalır
Kadın/Erkek Oranı	6/1	2/1
Yaş	50-70	> 70
Kemik Kaybı	Trabeküler	Trabeküler, Kortikal
Kırıklar	Vertebra (ezilme şeklinde) Distal radius	Vertebra (kama şeklinde) Kalça
Serum Ca ve P	Normal	Normal
Total Alkalen Fosfataz	Normal (Kırık varsa artar)	Normal (Kırık varsa artar)
PTH fonksiyonu	Azalır	Artar
İdrarda Ca	Artar	Normal
Ca Absorbsiyonu	Azalır	Azalır
Nedenler	Menopoza bağlı faktörler	Yaşlanmaya bağlı faktörler

Tablo 7. Sekonder Osteoporoz Nedenleri (185)

Endokrin Hastalıklar-Metabolik nedenler	Gastrointestinal Sistem Hastalıkları
1- Östrojen eksikliği	1- Malabsorpsiyon sendromu / malnutrisyon
Erken menopoz	2- Çölyak hastalığı
Ooforektomi	3- Gastrik cerrahi
Atletlerde amenore	4- Kronik karaciğer hastalığı(Primer biliyer siroz, kronik obstrüktif sarılık)
2- Testosteron eksikliği	5- Anoreksiya nervoza
3- Hipertiroidi	6- Alkolizm
4- Hiperparatiroidi	
5- Cushing sendromu	
6- Prolaktinoma	Hematolojik ve malign hastalıklar
7- Hipopituitarizm	1- Multipl myeloma
8- Akromegali	2- Gaucher hastalığı
9- Gebelik	3- Mastositozis
10- Erişkin hipofofatazisi	4- Talasemi
11- Porfiri	5- Lösemi, lenfoma
Konnektif Doku Hastalıkları	İlaçlar
1- Osteogenesis imperfekta	1- Alüminyum içeren antasitler
2- Homosistinüri	2- Fenotiazin deriveleri
3- Ehler-Danlos sendromu	3- Siklosporin A
4- Marfan sendromu	4- Metotreksat
5- Skorbüt	5- Kortikosteroidler
	6- Heparin
Beslenme Bozuluğu ve Eksikliği	7 - Antikonvülzanlar
1- Diyetle kalsiyum ve vitamin D azlığı	8- Lityum
2- Aşırı alkol alımı	9- Tiroid hormonları
3- Artmış protein tüketimi	10- Gonadotropin serbestleştirici hormon agonistleri
Kronik İnflamatuvar Hastalıklar	Diğer
1- Romatoid artrit	1- İmmobilizasyon
2- Ankilozan Spondilit	2- Malignensi

2.5.2. Osteoporozda epidemiyoloji

Osteoporoz en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır. Seksen yaş üzeri kadınların %70'inde osteoporoz görülmektedir. Osteoporoz ve osteoporoza bağlı kırıklar önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Özellikle kalça ve omurga kırıkları artmış mortalite ve aynı zamanda sakatlık ve yaşam kalitesinde azalma ile sonuçlanmaktadır. Hastalığın tek objektif bulgusu kırıklar olduğu için epidemiyolojik çalışmalar kırıklar üzerinde yoğunlaşmıştır. Yaşlılarda görülen kırıkların %75'inden osteoporoz sorumlu tutulmaktadır. Günümüzde ABD'de osteoporoza bağlı yılda 1.3 milyon kırık olmakta ve bunların 300.000'ini kalça kırıkları, 700.000'ini ise omurga kırıkları oluşturmaktadır (106, 107). Osteoporoza bağlı vertebra kırığı geçiren kadınların yaklaşık %20'si 1 yıl içinde yeni bir vertebra kırığı geçirir. Geçirilen her vertebra kırığı ise kalça kırığı riskini 3 yıl içinde 4,5 kat artırmaktadır (108).

Mediterranean Osteoporosis Study (MEDOS) sonuçlarına göre düşük kemik kitlesi, kısa doğurganlık süresi, düşük fiziksel aktivite, güneş ışınlarından yararlanmama ve diyetle kalsiyum eksikliği risk faktörleri arasında bulunmuştur. Yapılan birçok çalışmada şehirde yaşayanlarda kırsal kesime göre daha fazla kalça kırığı görülmektedir. Ancak MEDOS çalışmasının Türkiye sonuçlarında diğer Avrupa ülkelerinden farklı olarak İstanbul, Ankara gibi büyük şehirler dışında Samsun, Diyarbakır ve Erzurum kırsal kesim olarak kabul edilmiş ve kalça kırığı riski kırsal kesimde daha yüksek bulunmuştur (104).

Avrupa vertebral osteoporoz prevalansı ve risk faktörlerini belirlemek için Türkiye'nin de dâhil olduğu 19 Avrupa ülkesinde European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) çalışması yapılmıştır. Her iki cinste de deformite prevalansı kadınlarda daha fazla olmak üzere yaş ile artmaktadır. Çok ağır düzeyde aktivite yapan erkeklerde kadınlara göre vertebral kırık riski artmaktadır. Bu çalışmada uzun fertil dönem ve orta derece alkol alımı koruyucu olarak bulunmuştur. Ayrıca orta ve ileri yaş kadınlarda düzenli yürüyüş vertebra kırık riskini azaltmaktadır (109).

2.5.3. Risk faktörleri

Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerinin tanımlanması ile risk altındaki hastalar belirlenebilir ve kırık başta olmak üzere oluşacak diğer

komplasyonlar  nlenebilir. Osteoporozun patogeneine katkıda bulunan risk faktörleri Tablo 8’de gösterilmiştir (183, 184). Risk faktörleri kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olarak veya düşme olasılığını arttırarak kırık oluşumuna zemin hazırlar.  nemli risk faktörleri genetik, beslenme, sigara ve alkol kullanımı, fiziksel inaktivite, östrojen eksikliği ve travmadır (110).

Osteoporoza sebep olabilen hormonal faktörler arasında geç menarş, erken menopoz, 6 aydan daha uzun süreli amenore, kısa doğurganlık süresi ve ooferektomi sayılabilir. Yaş, cinsiyet ve ırk, kemik kitlesi ve kırık riski açısından güçlü belirleyicilerdir (111). Genellikle kemik kütlesi 20 yaş civarına kadar artmakta, maksimum kemik kütlesine ulaşmaktadır. Bu maksimal kemik kütlesi 40 yaş civarına kadar korunur. 40 yaştan sonra fizyolojik olarak kemik kütlesinde kayıp başlar (102). Vitamin D ve kalsiyumun az, protein ve kafeinin fazla miktarlarda alınımı osteoporoz için risk faktörüdür. Proteinden zengin besinler ve aşırı kahve tüketimi idrarla kalsiyum atılımını arttırır (112, 113). İlerleyen yaşla birlikte bağırsaklardan kalsiyum emilimi ve böbreklerde aktif vitamin D oluşumu azalır. Yapılan birçok çalışmada büyüme sırasında alınan kalsiyum ile kemik mineral yoğunluğu ve kemik kitlesi arasında doğrudan ilişki bulunmuştur (114).

Yaşam şekli ve egzersiz de osteoporoz gelişiminde önemli rol oynar. Fiziksel yüklenme ve mekanik streslere cevap olarak osteoblastlar faaliyetini arttırır (111). Egzersiz nöromüsküler koordinasyonu arttırarak ve düşme riskini azaltarak kırık oluşumunu engeller.

Tablo 8. Osteoporoz Risk Faktörleri (183, 184)

• Bayan olmak
• İleri yaş (>65)
• Sedanter yaşam şekli
• Beyaz olmak, Asyalı olmak
• Sigara içmek, Alkol almak
• Fazla kahve tüketimi, aşırı protein ve tuz tüketimi
• Kalsiyum veya D vitamini açısından yetersiz beslenme, güneş ışığına az maruz kalma
• Vücut kitle indeksinin (VKİ) 20'den düşük olması
• Kendisinde veya birinci derece yakınında kırık hikayesi olmak
• Hipogonadizm
• 7.5 mg/kg veya daha yüksek dozda glukokortikoid tedavisini 6 aydan daha uzun süre almış olmak
• Vertebral deformite
• Erken menopoz
• Kemik kaybına sebep olan kronik hastalığa sahip olmak
• Aile hikayesinde osteoporoz veya 50 yaşından sonra kifoz yada minör travma ile kırık oluşumu hikayesi olması.
• Kemik kaybına sebep olabilen bir ilaç kullanıyor olmak

VKİ: Vucut kitle indeksi

2.5.4. Osteoporozda patofizyoloji

Osteoporoz patofizyolojisinde 3 faktör önemlidir;

- ✓ Doruk kemik kitlesi
- ✓ Kemik yapım-yıkım hızı (kemik döngüsü)
- ✓ Kemiğin organik matriksindeki değişiklikler

Postmenopozal dönemdeki tüm kadınlarda östrojen eksikliği olduğu halde sadece bir kısmında osteoporoz ve buna bağlı kırık gelişir. Burada rol oynayan asıl faktörler düşük doruk kemik kitlesi, kemik kalitesinde ve mikromimari yapısında

meydana gelen değisikliklerdir. Doruk kemik kitlesi, büyüme ile erişilebilen en yüksek kemik kitlesi olarak tanımlanır. Artan yaşla birlikte kemik kaybı sonucunda oluşabilecek fraktürlere karşı direnci belirleyen önemli bir faktördür. Doruk kemik kitlesine erişme yaşı en erken 17-18, en geç 35 yaş olarak bildirilmektedir. Doruk kemik kitlesi genetik, hormonlar, beslenme, normal pubertal gelişim, gebelik, laktasyon ve egzersiz gibi faktörlerden etkilenir.

Tüm hayat boyunca kemikte sürekli bir yapım ve yıkım (döngü) vardır. Osteoporoz yeni kemik yapımında azalma veya kemik rezorpsiyonunda artma sonucu ortaya çıkar. Yaşam boyu kemik kaybı erkeklerde %20-30, kadınlarda ise %40-50'dir. Kemik kaybı kadınlarda daha erken başlar ve daha hızlı seyreder (115). Menapozun ilk 5-10 yılı kemik kaybının en hızlı olduğu dönemdir. Bundan sonra kemik mineral yoğunluğu kaybı biraz yavaşlamakla birlikte tüm yaşam süresince devam eder. Kemik kalitesi, kantitesi ve geometrisi osteoporoz gelişimi ile kırık oluşumunda en önemli etkenlerdir. Kemik kalitesi kavramı, kemiğin materyal özelliklerini ve yapısal gücünü tanımlar.

Kemik kantitesi ise kemik mineral yoğunluğunu ifade eden kavramdır. Kemik dokusunun gücünün, %75-90'ını kemik mineral yoğunluğu, %10-15'ini ise kemik kalitesi oluşturmaktadır. Kemik geometrisi kollajen dizilimini ve hidroksiapatit kristal özelliklerini içeren moleküler geometri, trabeküler yapının mikrogeometrisi ve kemiğin şekli ve büyüklüğüne bağlı olan makrogeometri kavramlarından oluşur (116).

Osteoporozda kırık oluşmasında, kemik mineral yoğunluğu yanında kemiğin gücü, kemiğin frajilitesi, travma ve bozulmuş nöromusküler fonksiyona bağlı düşme sıklığında artma önemli etkenlerdir.

Osteoporotik kemiğin özellikleri

1. Kemiğin bileşiminde meydana gelen değisiklikler: Kemiğin mineral bileşiminin homojen olmadığı ve yaşam boyunca sabit kalmadığı mikroradyografi ile gösterilmiştir. Matriks mineralizasyonun azalması, mineralizasyonun heterojen oluşu ve kemikte flor birikimi kemik bileşiminde değisikliklere neden olmaktadır.
2. Trabeküler bütünlüğün bozulması: Normal trabeküler kemik horizontal ve vertikal trabeküllerin oluşturduğu bal peteği görünümündedir. Osteoporotik kemikte

trabeküler plakların yerini ince plaklar alır ve trabeküler yapı bozulur. Yaşlanma ile birlikte horizontal trabeküller, vertikal olanlardan daha fazla azalmaktadır. Erkeklerde trabeküller incelirken, kadınlarda trabeküller tamamen ortadan kalkmaktadır.

3. Kortikal porozitenin artışı: Kemik korteksinde meydana gelen boşlukların prevalansı ve büyüklüğü arttıkça porozite artmaktadır. Bu boşluklar Havers kanalları, osteosit lakunaları ve rezorbe edilen kemik alanlarından meydana gelmektedir.
4. Kemik yorgunluğu: Kompakt kemiğin yaşam boyu sürekli yük altında kalması sonucu elastisite özelliği bozulur ve kemiğin dayanıklılığı azalır. Kemiğin materyal yorgunluğu, yeniden yapılanma sikluslarını hızlandırmakta; önce kemiğin materyal özelliklerini bozmakta, daha sonra da kortikal ve trabeküler mikromimaride bozukluklar meydana getirmektedir.
5. Sement çizgilerinin birikimi: Yeniden yapılanma döngüsünün sonunda, yeni sentezlenen lamellar kemik ile eski zayıf lamellar kemik arasında birleşme (sement) çizgisi görülür. Kemik kırılırken en zayıf nokta olarak bu sement çizgilerini takip eder. Yaşın ilerlemesi ile birlikte kemik döngüsünün artması hem kortikal hem de trabeküler kemikte sement çizgilerinin sıklığını artırır. Sement çizgilerinin fazlalığı, trabeküler kemiğin materyal özelliklerinin kaybolması ile paralellik gösterir (117).

2.5.5. Osteoporozda tanı yöntemleri

Osteoporozun tanısı, tedavisi ve takibinde görüntüleme yöntemleri, biyokimyasal testler ve kemik biyopsisi kullanılmaktadır. Primer osteoporozlu hastalarda rutin laboratuvar tetkikleri genellikle normal sınırlar içindedir. Primer ve sekonder osteoporozun ayırıcı tanısında her hastada aşağıdaki laboratuvar testleri mutlaka yapılmalıdır (Tablo 9) (118).

Tablo 9. Osteoporoz tanısında temel laboratuvar tarama testleri: (118).

Serumda	İdrarda
• Eritrosit sedimentasyon hızı • Tam kan sayımı • Kalsiyum ve fosfat • Alkalen fosfataz • Glukoz • Karaciğer fonksiyon testleri • Kreatinin	• Tam idrar tetkiki

Ancak bu testlerin yeterli olmadığı sekonder hastalıkların düşünüldüğü durumlarda ikinci basamak biyokimyasal testler yapılmalıdır. Osteoporoz tanısında kullanılan ikinci basamak testler aşağıda belirtilmiştir (118).

Serumda:

- İntakt parathormon
- TSH, serbest T4, serbest T3
- Testosteron, östradiol
- LH, FSH, Prolaktin
- 25-hidroksi vitamin D gerektiğinde 1,25 (OH)₂ D₃
- Kortizol
- Protein elektroforezi
- Bence Jones proteini

İdrarda:

- 24 saatlik idrarda, kalsiyum miktarı veya sabah idrarında kalsiyum/kreatinin oranı
- İdrarda protein elektroforezi

2.5.6. Osteoporozda görüntüleme yöntemleri

1. Radyolojik yöntemler

- ✓ Standart Radyografi

- ✓ Radyometri
- ✓ Radyolojik Fotodansitometri
- ✓ Kantitatif Komputirize Tomografi (QCT)
- ✓ Digital İmage Processing

2. Dansitometrik foton absorbsiyometri

- ✓ Single Foton Absorptiometry (SPA)
- ✓ Dual Foton Absorptiometry (DPA)
- ✓ Single-Enerji X-ışını Absorptiometry (SXA)
- ✓ Dual-Enerji X-ışını Absorptiometry (DEXA)

3. Diğer tanı yöntemleri

- ✓ Kantitatif Ultrasonografi (QUS)
- ✓ Magnetic Rezonance İmaging (MRI)
- ✓ Kemik Biyopsisi

2.5.6.1. Düz radyografiler

Konvansiyel grafiler kemik kitlesi miktarı, histolojisi ve morfolojisi ile ilgili kaba bir fikir verebilmektedir. Kemik kütlesindeki yaygın ve lokal azalmanın radyografik olarak ortaya çıkarılabilmesi için % 20-40 oranında kemik kaybının olması gerekmektedir. Bu yöntem özellikle vertebral kırıkların saptanmasında önem kazanmaktadır. Genant ve arkadaşlarının geliştirdikleri yöntemde T4 ile L4 arasındaki vertebra cisimleri alınmıştır. Vertebra cisminde değişiklik yoksa normal ya da Grade 0, vertebra cisim yüksekliğinde % 20-25 azalma varsa Grade I, % 26-40 oranında azalma varsa Grade II, ve % 40'tan fazla azalma varsa Grade III olarak değerlendirilmiştir (186).

2.5.6.2. Dual enerji x-ray absorbsiyometri (DEXA)

DEXA radyoizotop olarak X ışınlarını kullanan bir ölçüm tekniği olup, osteoporozun değerlendirilmesinde klinikte altın standart olarak kabul edilmektedir. Tüm DEXA sistemlerinde X-ray kaynağı ve X-ray detektörü bulunur. DEXA ile

vertebra, femur, önkol ve tüm vücut kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapılabilir. Omurgada standart olarak L1-L4 arası vertebralar seçilir. Femurda ise femur boynu, trokanter majus, intertrokanterik alan ve Wards üçgeni ayrı ayrı değerlendirilir. Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) değerini g/cm² olarak ölçer. Skolyoz, dejeneratif değişiklikler ve aorta kalsifikasyonu KMY değerini artırarak osteoporozlu kişilerde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir (120, 122).

Lomber omurga KMY ölçümleri tedavinin takibinde, proksimal femur KMY ölçümleri ise kırık riskinin belirlenmesinde önemlidir. DEXA'nın avantajları doğruluk oranının yüksek olması, kısa sürede ölçüm yapılması ve düşük doz X-ışını kullanılmasıdır. Dezavantajları ise kortikal ve trabeküler kemik ayrımını yapamaması ve ileri yaştaki hastalarda dejeneratif değişikliklerin artmış prevalansı nedeniyle lomber omurga ölçümündeki zorluklardır. Tekniğin doğruluğu obez kişilerde azalır, cihaz pahalıdır ve çok yer kaplar. Referans değerler ülkelere göre değişiklik gösterebilir. Farklı markalar altında üretilen cihazlar arasında yeterli standardizasyon yoktur (119, 125). DEXA kullanılarak yapılan ölçümlerde KMY değerlendirilmesi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri esas alınarak T skoruna göre yapılmaktadır (121-123). Ancak çocuklarda ve 65 yaş üzeri kişilerde KMY'nin değerlendirilmesinde Z skoru önem kazanır. Z skorunun -2.0 SD'ın altında olduğu durumlarda sekonder osteoporoz nedenleri araştırılmalıdır (124).

T skoru: Kemik kitlesinin genç erişkin referans popülasyonun ortalama doruk kemik kitlesi ile kıyaslanmasının standart sapma olarak tanımlanmasıdır.

$$T \text{ skoru} = \frac{\text{Hastanın ölçülen KMY değeri} - \text{Genç erişkin KMY değeri}}{\text{Genç erişkin standart sapması}}$$

Z skoru: Hastanın kemik kitlesinin yaş ve cinse göre referans değer ile kıyaslanarak standart sapma olarak tanımlanmasıdır.

$$Z \text{ skoru} = \frac{\text{Hastanın ölçülen KMY değeri} - \text{Aynı yaş grubunun ortalama KMY değeri}}{\text{Popülasyon standart sapması}}$$

KMY Ölçüm Endikasyonları

- ✓ Östrojen eksikliği olan premenopozal kadınlar
 - Anoreksia/Bulimia

- Prolaktinoma
 - Egzersiz amenoresi
 - GnRH analogu ve Depo-provera tedavisi
- ✓ 65 yaş üzeri tüm kadınlar
 - ✓ Malabsorpsiyon
 - ✓ İnflamatuvar barsak hastalığı
 - ✓ 3 aydan uzun süreli kortikosteroid kullanımı
 - ✓ Hipogonadizm
 - ✓ Nedeni açıklanmamış fragilite kırıkları
 - ✓ Primer hiperparatiroidi
 - ✓ Cerrahi menapoz
 - ✓ Tedavinin etkinliğini değerlendirmek
 - ✓ 2 veya daha fazla risk faktörü olan postmenopozal kadınlar (annede osteoporotik kırık öyküsü, boyda 2.5 cm'den fazla kısalma, kalsiyumdan fakir diyet, kırık öyküsü, radyolojide osteopeni saptanması, alkol, sigara ve kahve tüketimi) (124).

KMY ölçümünün kontrendikasyonları

- ✓ Gebelik
- ✓ Nükleer tıp incelemesi (izotop kullanımı)
- ✓ İleri derecede skolyoz
- ✓ Baryumlu tetkikler

2.5.7. Osteoporoz tedavisi

Osteoporoz, kemik yapımı ile yıkımı arasındaki dengenin, yıkım lehine artması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle tedavide, kemik yıkımını önleyen veya kemik yapımını artıran ilaçlar kullanılmaktadır.

1) Kalsiyum: Kalsiyum, kemik sağlığı için yaşam boyu gerekli olan en önemli minerallerdendir. Kalsiyum alımı, doruk kemik kütlelerinin gelişmesinde, korunmasında ve yaşa bağlı kemik kaybının azaltılmasında önemlidir. Ulusal

Sağlık Enstitüsü'nün (National Institutes of Health) yayınladığı klavuzda diyetle alınması önerilen günlük kalsiyum miktarı, hormon replasman tedavisi alan postmenapozal kadınlar için 1000 mg ve diğer postmenapozal kadınlar ve 65 yaş üzeri tüm bireyler için 1500 mg'dır (164).

2) D Vitamini: Kalsiyum hemostazının düzenleyicilerinden biri olan D vitamini, kalsiyum ve fosforun ince bağırsaktan emilimlerini sağlarken böbrekten atılımlarını da azaltır. D vitamini vücuda diyetle ya da güneş ışığına maruz kalma yolu ile alınmaktadır. Daha sonra sırasıyla karaciğerde 25 hidroksi vitaminD [25(OH)D] ve böbrekte 1,25-dihidroksi vitamin D'ye hidroksilasyonu gerçekleşmektedir. Son yıllarda yayınlanan ve 18 ülkenin katıldığı bir çalışmada OP'li kadınların D vitamini yetersizliği araştırılmış. Bu çalışmada Türkiye'deki kadınların ortalama 25(OH) vitamin D değeri $21,8 \pm 1,0$ ng/ml (normal değeri 30 ng/ml) olarak saptanmıştır. Bunun nedeni olarak risk faktörlerinden Asyalı olmak, vücut kütle indeksinin artmış olması, ekvator bölgesinin dışında yaşama, yeterli D vitamini alınmaması, D vitamini hakkında yeterli bilginin olmaması ve güneşten yeterince yararlanamamak suçlanmıştır (165).

3) Kalsiyum ve Vitamin D Kombinasyonu: Kalsiyum ve vitamin D'nin kombinasyonu, Osteoporoz tedavisinin temelini teşkil etmektedir. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, üç yıl boyunca, 1200 mg kalsiyum, 800 IU vitamin D verilen grupta yeni kalça kırık ve vertebra dışı kırık riskinin azaldığı gözlenmiştir (166). Sairinen ve arkadaşları, postmenapozal OP'u olan 55 hastaya 4 yıl boyunca 0,5 mcg kalsitriol ve 800 mg kalsiyum vermişler. Bu çalışmanın dördüncü yılında femur boynu KMY'de %3 artış, lomber omurga KMY'de %2,3 artış saptamışlar (167). Osteoporozlu hastalarında günlük 1200-1500mg kalsiyum, 10-20µg (400-800 IU) vitamin D alınması önerilmektedir (168).

4) Kalsitonin: Vücutta tiroid hücrelerinden salgılanan kalsitonin, osteoklastların fonksiyonlarını doğrudan etkiler ve bu hücrelerin kemik remodeling alanında toplanmasını engeller (169). Kalsitoninin postmenopozal kadınlardaki vertebra kırıkları üzerindeki etkilerini inceleyen, 5 yıllık, plasebo kontrollü, randomize, çift-kör bir çalışmada 200 IU kalsitonin kullanan kadınlarda, yeni vertebra kırıklarının meydana gelme riskinin plaseboya göre %33 oranında azaldığı

saptanmış (170).

- 5) Bisfosfonatlar:** Bisfosfonatlar, hidroksiapatit kristallerine bağlanarak ve osteoklastların fonksiyonlarını inhibe etmek suretiyle etki göstermektedirler. Osteoklastların apoptozunu arttırmak, asit üretimini ve lizozomal enzim üretimini azaltmak suretiyle etki göstermektedirler (169). Bisfosfonatlar, postmenapozal Osteoporozlu hastalarda vertebral ve non-vertebral kırığı önlemede, erkek Osteoporozunda ve glukokortikoide bağlı Osteoporozun tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. (171). Alendronat ile yapılan bir çalışmada vertebral kırık riskini %45, kalça kırık riskini %53, el bilekte kırık riskini %31 oranında azalttığı gözlenmiştir. Bu çalışma sonucunda alendronatın semptomatik osteoporotik kırık riskini etkili bir şekilde azalttığı sonucuna varılmıştır (172). Risedronat ile yapılan bir çalışmada ise vertebra kırığı olan postmenopozal kadınlarda yeni kırık oluşumunu önlemede risedronatın yeni kırık riskini birinci yılda %60 ve üç yılın sonunda %45 azalttığı saptanmış (173).
- 6) Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri:** Raloksifen ikinci kuşak bir selektif östrojen reseptör modölatörü olup, östrojen reseptörüne bağlanmaktadır. Delmas ve arkadaşları postmenopozal Osteoporozlu kadında raloksifenin etkilerini yayınlamıştır (174). Bu çalışmada raloksifenin kemik yıkımını azalttığını ve kemik mineral dansitesini arttırdığı gösterilmiştir. Bunun yanında, serum total kolesterol, LDL kolesterol, fibrinojen düzeylerinde belirgin azalmaya, fakat trigliserid ve HDL kolesterol düzeylerinde herhangi bir değişime neden olmadığı rapor edilmiştir.
- 7) Hormon Replasman Tedavisi:** Geçmiş yıllarda östrojen yetersizliği olan kadınlarda HRT'nin birinci basamak tedavi olarak önerilmesi konusunda görüş birliği vardı (175). Ancak ilacın meme kanseri, tromboembolik hastalık ve inme riskinde artma gibi yan etkilerinden dolayı bu görüş günümüzde değişmiştir (176). Progesteron ile birlikte ya da progesteron olmaksızın uzun süreli östrojen kullanımı, sağlıklı postmenapozal kadınlarda profilaktik tedavi olarak verilebileceği görüşü benimsenmiştir.
- 8) Stronsiyum Ranelat:** Stronsiyumun etki mekanizmasının çift yönlü olduğu ileri sürülmektedir. Preosteoblastların osteoblastlara dönüşümü ve osteoblast aktivitesini arttırarak kemik yapımını stimüle ederken aynı zamanda osteoklast

oluşumunu ve aktivitesini azaltarak kemik yıkımını baskılamaktadır (177). Stronsiyum ile yapılan çalışmada, üç yılın sonunda yeni vertebral kırık riskinde %41, major periferik kırık riskinde %35, kalça kırığı riskinde ise %41 azalma bulunmuştur. KMY'da ise lomber vertebrada %14, femurda %8,3 artış sağlanmıştır (178).

9) Paratiroid hormon (PTH): Paratiroid hormonun aşırı salgılanması ve sürekli intravenöz infüzyonu kemik rezorpsiyonunda artma ve kemik kaybına yol açmaktadır. Kurland ve arkadaşlarının, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarında, 18 ay süreyle intermitan PTH tedavisi alan OP hastalarında, lomber vertebra kemik kütlesinde %13,5, femur boynunda ise %2,9 artış saptamışlardır (126).

10) Florid: Florid, kemik formasyonunun potent stimülatörüdür. Florid verilen hastaların spinal KMY değerlerinde artış sağlanmasına rağmen, vertebral kırık insidansını azalttığına yönelik bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle postmenapozal OP tedavisinde vertebral ve non- vertebral kırıkları önlemede etkili olmadığı kabul edilmektedir (169).

11) Büyüme hormonu ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1: Büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), kemik kütlesinde artış sağlayan potansiyel anabolik ajanlar olarak kullanılmaktadır. IGF-1, osteoblastların farklılaşmasında ve longitudinal kemik büyümesinde etkilidir. Rubin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IGF-1'in doza ve süreye bağlı olarak OPG ve Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligandı(RANKL) üzerinden kemik metabolizmasını etkilediğini ortaya koymuşlardır (179). Bu çalışma sonunda IGF-1'in hem kemik yapımını hem de RANKL/OPG kompleksiyle kemik yıkımını arttırdığı sonucuna varılmıştır.

12) Denosumab: Denosumab, RANKL'a yüksek afinite ile bağlanan insan monoklonal antikorudur. Osteoprotegerinin anti-osteoklastik etkisine benzer olarak, RANKL ile RANK etkileşimini bloke etmektedir. Osteoporozu olan 412 postmenapozal kadının yer aldığı bir çalışmada 12 aylık denosumab tedavisi sonrasında, lomber omurga, total kalça ve distal radius kemik mineral dansitelerinde anlamlı artış saptanırken kemik yıkımının biyokimyasal belirteçlerinde doza bağımlı azalma gözlenmiş. Bu çalışma sonunda denosumabın Osteoporoza bağlı fraktürleri önlemede etkili olabileceği

vurgulanmıştır (182).

2.6. Parkinson ve Osteoporoz

Parkinson hastalığı, denge bozukluğu, artmış düşme sıklığı, azalmış KMY ve artmış kırık riski ile ilişkili nörodejeneratif bir hastalıktır (80). İnme ve spinal kord yaralanması gibi diğer nörolojik hastalıklarda görülen osteoporoz; PH'da da görülebilen bir durumdur (1).

İmmobilizasyonun kemik kaybına neden olduğu bilinmektedir, fakat bunu nasıl yaptığı tam olarak açıklanamamıştır. Spinal kord lezyonlu hastalarda artan osteoklastik aktivite ve azalmış osteoblastik aktivite öne sürülen hipotezlerden biridir (2).

Pek çok faktör kemik ve endokrin metabolizma üzerine etkilidir. İGF-1'in yapılan invivo ve invitro deneylerde immobilizasyona bağlı olarak osteoblastik proliferasyonu azaltarak kemik kaybına neden olduğu bildirilmiştir (127). İmmobilizasyon, kemik döngüsünü ve rezorbsiyonunu artırmaktadır. Böylece serum kalsiyum seviyeleri artmaktadır (128). Artan kalsiyum, böbrekte D vitaminin 1- α hidroksilasyonunu bozar ve böylece PTH salgısı artar (129). Diğer önemli faktör immobilizasyonun güneş ışınlarından yararlanmayı engelleyerek, 25 hidroksi vitamin D eksikliğine neden olmasıdır (1, 128, 129).

Düşük kalsiyum ve vitamin alımı postmenopozal osteoporozda etkili faktörlerdendir, fakat bu durum Parkinson hastalığında tam olarak açıklanmış değildir (130). Daha önce Parkinsonlu hastalar ile kontrol grubu kullanılarak yapılan çalışmada kalsiyum ve D vitamininin diyetle alımı farklı bulunmamıştır (131, 141). Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre serum GH, ACTH (adrenokortikotropik hormon) ve kortizol seviyeleri daha düşük bulunmuşken, prolaktin seviyeleri arasında herhangi bir fark bulunmamıştır (133). Bu endokrin faktörler kemik metabolizmasında önemlidir (2, 127, 134). Sato ve ark. yapmış oldukları çalışmada artmış serum karboksile osteokalsin ve onun biyolojik indikatörü olan K vitaminindeki eksiklik ile azalmış kemik mineral yoğunluğu arasında ilişki bulunmuş ve bunun kırık riskinde artışa neden olabileceğini belirtmişlerdir (135).

Diğer önemli olabilecek faktör, pek çok Parkinsonlu hasta üzerinde yapılan çalışmada gösterilen vitamin D eksikliği olabilir. Vitamin D eksikliği, azalmış KMY ve artmış kırık riski ile ilişkilidir (136).

Düşük vücut kitle indeksi (VKİ), diğer faktörlerle beraber düşme ve dolayısıyla kırık riskinde artışa neden olabilmektedir. Parkinson hastalarında VKİ genelde daha düşüktür (137). Aslında düşük VKİ, az ve kötü beslenme ile ilişkili olabilir ve bu durum kalsiyum ve D vitamin eksikliğine neden olabilir. Ayrıca yüksek VKİ kemiğe olan yüklenmeyi artırır. Bu durumdan en fazla kalça bölgesi etkilenmektedir. Parkinson hastalarındaki beslenmenin bozulmasının diğer bir sebebi de disfaji ve gastrik boşalma zamanında uzama olmasıdır (138). Yapılan bir çalışmada, Parkinsonlu hastalar düşük VKİ ve düşük KMY arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (137).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Polikliniğinde takip edilmekte olan ve yeni başvuran Parkinsonlu hastalar içinden İdiyopatik Parkinson hastalığı (İPH) tanı kriterlerine uyanlar alındı. Çalışmaya 50 yaş ve üstü erkekler ile 50 yaş ve üstü postmenopozal dönemdeki kadınlar alındı. Çalışmaya alınan İPH olan ve yeni tanı alan hastaların tanıları tekrar doğrulandı. Çalışmaya alınan Parkinsonlu hastalar, değiştirilmiş Hoehn-Yahr evrelemesine göre evrelendirildi (Tablo 10) (132). Parkinson hastaları değerlendirilirken Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri kullanıldı (Tablo 11) (3). Çalışmaya alınan Parkinson hastalarının motor muayeneleri Birleşik Parkinson hastalığının değerlendirme ölçeğine göre (BPHDÖ) yapıldı (Ek 1).

Tablo 10. Değiştirilmiş Hoehn-Yahr evrelemesi (132)

Evre 0	Hastalık bulgusu yok
Evre 1	Tek taraflı belirtiler
Evre 1.5	Tek taraflı ve aksiyel tutulum
Evre 2	İki yanlı belirtiler, denge problemi yok
Evre 2.5	Bilateral tutulum, çekme testinde toparlanıyor
Evre 3	Dengede etkilenme. Hafif-orta iki yanlı tutulum Fiziksel olarak bağımsız
Evre 4	Ağır özürnlük, ancak halen yardımsız yürüyebilir ve ayakta durabilir
Evre 5	Yardım almazsa tekerlekli sandalye veya yatağa bağımlı

Hastaların çalışmaya kabul edilme kriterleri; daha önce osteoporoz tanısı almamış olmak, daha önce herhangi bir osteoporoz tedavi ajanı (bifosfonat, kalsitonin, raloksifen, vitamin D, stronsiyum renalate) kullanmamış olması. Çalışmaya özgeçmişinde kortikosteroid kullanımı, herhangi bir romatizmal hastalık varlığı, böbrek, kalp, tiroid hastalığı, paget, renal osteodistrofi, hiperparatroidizm gibi metabolik kemik hastalığı varlığı, diabetes mellitus, gonadal ve overyan hastalığı olanlar ve diğer sekonder osteoporoz nedeni olan hastalığı olanlar ve kanserli hastalar alınmamıştır.

Tablo 11. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleri (3)

Adım 1: Parkinsoniyen sendrom tanısı ✓ Bradikinezi (istemli hareket başlatılmasında yavaşlık ve tekrarlayıcı aksiyonların hız ve amplitüdünde progresif azalma) ve aşağıdakilerden en az birisi: • Kas rijiditesi • 4 ila 6-Hz istirahat tremoru • Primer görsel, vestibüler, serebellar veya propriyoseptif disfonksiyondan kaynaklanmayan postural instabilite
Adım 2: Parkinson hastalığını dışlama kriterleri ✓ Parkinsoniyen özelliklerin adım adım progresyonu ile tekrarlanan inme geçmişi ✓ Tekrarlanmış kafa travması geçmişi ✓ Kesin ensefalit geçmişi ✓ Okülojirik krizler ✓ Semptomların başlangıcında nöroleptik tedavi ✓ Birden fazla etkilenmiş akraba olması ✓ Sürdürülen remisyon ✓ 3 yıldan sonra kesinlikle tek taraflı özellikler ✓ Supranükleer bakış paralizisi ✓ Serebellar işaretler ✓ Erken ciddi otonomik tutulum ✓ Hafıza, dil ve praksi rahatsızlıkları olan erken ağır demans ✓ Babinski işareti ✓ Bilgisayarlı tomografi taramasında serebral tümör veya kommunikan hidrosefali mevcudiyeti ✓ Yüksek Levodopa dozlarına negatif yanıt (malabsorbsiyon dışlanabiliyorsa) ✓ MPTP maruziyeti
Adım 3: Parkinson hastalığı için pozitif kriterler (Kesin Parkinson hastalığı tanısı için 3 veya daha fazlası gereklidir) ✓ Unilateral başlangıç ✓ İstirahat tremoru varlığı ✓ Progresif bozukluk ✓ En fazla başlangıç tarafını etkileyen kalıcı asimetri ✓ Levodopa'ya mükemmel yanıt (%70-%100) ✓ Levodopa'nın sebep olduğu ağır kore ✓ 5 yıl veya daha uzun süreli Levodopa yanıtı ✓ 10 yıl veya daha uzun süreli klinik seyir

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

Bu çalışma, Ocak 2012-Haziran 2012 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji bölümünde, prospektif çalışma olarak yapıldı.

Mevcut kriterlere uyan 72 idyopatik Parkinsonlu hasta çalışmaya alındı. Katılımcıların 44' ü erkek, 28' i kadındı. Bütün hastalara Parkinson hastalığının süresi, başlangıç yaşı, ailede Parkinson hastalığı öyküsü, esansiyel tremor varlığı, alkol kullanımı, sigara kullanımı, levodopa kullanım süresi, PH motor muayeneleri, meslek, eğitim durumu ve son bir yıldaki kırık oluşumu sorgulandı.

Kontrol grubu yaş ve cins olarak uyumlu, sağlıklı 42 erkek, 28 kadın olmak üzere toplam 70 kişiden oluşmaktaydı.

Kadın katılımcıların ayrıca menopoz yaşı, şekli, ilk adet yaşı, oral kontraseptif kullanımı ve diğer hormonal ilaçların kullanımı sorgulandı. Hastalığın evrelendirilmesi, Değiştirilmiş Hoehn-Yahr evrelemesine göre yapıldı (132).

Tüm katılımcıların anamnezi alındı, genel fizik muayene ile lokomotor sistem muayeneleri yapıldı. Biyokimya laboratuvarında tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, B12 vitamini, kalsiyum, fosfor, 25(OH) D ve PTH seviyelerine bakıldı. Biyofizik laboratuvarında DEXA çekildi. Radyoloji bölümünde iki yönlü torakolomber grafi çekildi ve kemik dokusundaki kayıp Genant sınıflamasına göre evrelemesi yapıldı.

Çalışmaya dâhil edilen katılımcıların kemik mineral yoğunluğunu (KMY) incelemek amacıyla, DEXA (Hologic Discovery QDR 4500 A, WA, USA) aleti ile ölçümleri yapıldı. Her çekimden önce üretici firmanın çekim prosedürlerine uygun standart "phantom" ile alet kalibrasyonu yapıldıktan sonra, total lomber vertebra ile sol femur kemik mineral içerikleri (KMİ) ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri yapıldı ve kaydedildi. Standardizasyonu sağlamak için çekimler aynı kişi tarafından yapıldı ve değerlendirildi. DEXA kullanılarak yaptığımız ölçümlerde KMY değerlendirilmesi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri esas alınarak T skoruna göre normal, osteopeni, osteoporoz olarak değerlendirme yapılmıştır (Tablo 13) (103). Değerlendirme rapor ve yorum için Tablo 12'de ki tanı kriterleri esas alındı (187).

Tablo 12. Değerlendirme, rapor ve yorum (187)

Postmenopozal kadın ve 50 ve üzeri yaş erkeklerde değerlendirme 1. Klinik sınıflandırma için Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) tarafından açıklanan tanı kriterleri kullanılmalıdır (1). a) T-skoru 0 ile -1.0 arasındaysa KMY normaldir. b) T-skoru -1.0 ile -2.5 arasında ise kişi osteopeniktir. c) T-skoru -2.5 ve daha düşük ise kişi osteoporotiktir. 2. Menopozal geçiş dönemindeki kadınlarda yine WHO kriterleri kullanılmalıdır. 3. Bu sınıflamada, L1-L4 vertebra ortalaması, femur boynu veya total femur proksimali veya önkol 1/3 distalinden her hangi birisine ait T-skoru dikkate alınabilir.
--

Tablo 13. Osteoporoz Tanı Kriterleri (103)

NORMAL	Genç erişkine göre KMY'nin veya KMİ'nin 1 standart sapmanın (SD) altında olması.
OSTEOPENİ	KMY'nin genç erişkine göre -1.0 SD ile -2.5 SD arasında olması
OSTEOPOROZ	KMY'nin genç erişkine göre -2.5 SD'dan fazla olması.
YERLEŞMİŞ OSTEOPOROZ	KMY'nin genç erişkine göre -2.5 SD'nın üstünde olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık bulunması.

KMY: Kemik mineral yoğunluğu KMİ: Kemik mineral içeriği
SD: Standart deviasyon

D vitamini; 25 (OH) D kiti ile immünassay yöntemiyle Roche firmasının Cobas E 601 cihazı ile, parathormon ise; ImmunChrom GmbH kiti ile immünassay yöntemiyle Shimadzu Prominence cihazı ile bakıldı. PTH laboratuvar referans aralığı

15-65 pg/ml'dir. Serum 25(OH) D düzeyi <10 µg/ml ise, vitamin D eksikliği olarak değerlendirildi. DEXA kullanılarak yaptığımız ölçümlerde KMY değerlendirilmesi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri esas alınarak T skoruna göre normal, osteopeni, osteoporoz olarak değerlendirme yapılmıştır (103, 187).

Genant sınıflamasında; kemik kütlesindeki yaygın ve lokal azalmanın radyografik olarak ortaya çıkarılabilmesi için % 20-40 oranında kemik kaybının olması gerekmektedir. Bu yöntem özellikle vertebral kırıkların saptanmasında önem kazanmaktadır. Genant ve arkadaşların geliştirdikleri yöntemde T4 ile L4 arasındaki vertebra cisimleri alınmıştır. Vertebra cisiminde değişiklik yoksa normal ya da Grade 0, vertebra cisim yüksekliğinde % 20-25 azalma varsa Grade I, % 26-40 oranında azalma varsa Grade II, ve % 40'tan fazla azalma varsa Grade III olarak değerlendirilmiştir (186).

Tüm katılımcıların boy, kilo, VKİ'si kaydedilmiştir. Vücut kitle indeksi, kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır.

Çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı (27.06.2011/180). Çalışmaya alınan hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onayları alındı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiği 3 aşamada yapıldı. Her iki grubun birbiriyle olan karşılaştırması için Mann-Whitney U ve Ki kare testi kullanılmıştır. Korelasyonlar için Spearman's Rho testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. Tüm veriler değerlendirilirken SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences for Windows 16.0) programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 28 kadın (%38,9), 44 erkek (%61,1) 72 Parkinsonlu hasta ile 28 kadın (%40), 42 erkekten (%60) oluşan 70 kişilik kontrol grubu alınmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Katılımcıların yaş ve cinsiyet dağılımı

	Hasta	Kontrol
Kadın	28 (%38,9)	28 (%40,0)
Erkek	44 (%61,1)	42 (%60,0)

p: 0,514 (p>0,05)

Parkinsonlu hasta grubunda yaş ortalaması 68,80±9,64 yıl, kontrol grubunda yaş ortalaması 68,30±10,51 yıldır. Her iki grup arasında yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı görülmedi (p>0,05).

Hasta ve kontrol grubunda tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri normal sınırlar içersindeydi.

Katılımcıların VKİ, ALP, kalsiyum ve fosfor değerlerine bakıldı (Tablo 15). Parkinsonlu hasta grubu ve kontrol grubu arasında ALP, kalsiyum ve fosfor değerleri arasında anlamlı farklılık görülmedi (p>0,05). Parkinsonlu hasta grubunda, kontrol grubuna göre VKİ değerleri düşüktü. Parkinsonlu hasta grubundaki VKİ düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı görüldü (p<0,05).

Tablo 15. Katılımcıların klinik özellikleri ve laboratuvar değerleri

	Hasta grubu (n=72)	Kontrol grubu (n=70)	P
Yaş (yıl)	68,80 ± 9,64	68,30 ± 10,51	0,514*
VKİ (kg/m ²)	27,57 ± 3,72	28,84 ± 3,87	0,048**
Kalsiyum (mg/dl)	9,22 ± 0,56	9,25 ± 0,48	0,518*
Fosfor (mg/dl)	3,42 ± 0,55	3,48 ± 0,58	0,719*
Alkalen fosfataz(U/L)	92,18±42,08	85,70±29,52	0,340*

VKİ: Vücut kitle indeksi ± Standart Deviasyon

* p >0,05 ** p<0,05 (Mann – Whitney U test)

Parkinsonlu hasta grubundaki hastaların Hoehn-Yahr evrelemesine göre dağılımı Tablo 16’da belirtildiği gibidir.

Tablo 16. Hastaların değiştirilmiş Hoehn-Yahr evrelemesine göre dağılımı

Evre	Hasta Sayısı	Oran (%)
Evre 0	0	0
Evre 1	3	4,2
Evre 1,5	6	8,3
Evre 2	12	16,7
Evre 2,5	19	26,4
Evre 3	16	22,2
Evre 4	8	11,1
Evre 5	8	11,1
Total	72	100,0

Parkinsonlu hasta grubunda ortalama hastalık süreleri $6,51 \pm 4,57$ (1-26) yıldır. Parkinsonlu hasta grubunun motor muayeneleri Birleşik Parkinson hastalığının değerlendirme ölçeğine göre (BPHDÖ) yapıldı. Hasta grubunda ortalama hastalık başlangıç yaşı $62,37 \pm 10,41$ yıldır. Hasta grubunda motor muayene puanlarının ortalama değeri $30,56 \pm 9,73$ idi (Tablo 17).

Tablo 17. Hasta grubunun klinik özellikleri

	Ortalama
Motor muayene toplam puanı	$30,56 \pm 9,73$
Hastalık süresi(yıl)	$6,51 \pm 4,57$ (1-26)
Ortalama hastalık başlangıç yaşı	$62,37 \pm 10,41$

± Standart Deviasyon

Parkinsonlu hasta grubu ile kontrol grubunun, femur total KMY, T skoru, Z skoru, lomber vertebra KMY, T skoru ve Z skoru değerleri karşılaştırıldı (Tablo 18).

Hasta grubunda, kontrol grubuna göre femur total KMY değeri, T skoru ve Z skoru anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,01$). Hasta grubunda lomber vertebra KMY değeri ve Z skoru kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,01$). Hasta grubunda lomber bölgedeki T skoru kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$).

Parkinsonlu hasta grubunda kontrol grubuna göre femur total KMY değeri % 8,5 daha düşük, lomber KMY değeri ise % 11,5 daha düşük bulundu.

Tablo 18. Katılımcıların KMY, T skor ve Z skorları

	Hasta Grubu (n=72)	Kontrol Grubu (n=70)	Z	P
F.T. KMY (g/cm ²)	0,920 ± 0,143	1,005 ± 0,161	2,871	0,004*
F.T. T skor	-0,562 ± 0,968	0,092 ± 1,053	3,260	0,001*
F.T. Z skor	0,388 ± 0,964	0,990 ± 0,956	3,265	0,001*
L.1-4 KMY(g/cm ²)	0,857 ± 0,160	0,969 ± 0,194	3,223	0,001*
L.1-4 T skor	-1,962 ± 1,426	-0,930 ± 1,572	3,577	0,000**
L.1-4 Z skor	-0,655 ± 1,434	0,272 ± 1,452	3,351	0,001*

L.1-4: Lomber 1-4 vertebra F.T.: Femur total ± Standart Deviasyon

KMY : Kemik mineral yoğunluğu

Z ve P değerleri (Mann – Whitney U test) * $p<0,01$ ** $p<0,001$

Parkinsonlu hasta grubu ile kontrol grubunu, tanısal olarak osteopeni ve osteoporoz sıklığına göre karşılaştırdık (Tablo 19).

Parkinsonlu hasta grubunda, 28 hastada (%38,9) osteopeni, 29 hastada (%40,3) osteoporoz görülürken, kontrol grubunda ise 25 katılımcıda (%35,7) osteopeni, 11 katılımcıda (%15,7) osteoporoz görüldü. Parkinsonlu grupta, kontrol gruba göre osteopeni ve osteoporoz sıklığının fazla olması anlamlı görüldü ($p<0,001$).

Tablo 19. Katılımcılarda osteopeni ve osteoporoz dağılımı

	Hasta Grubu (n=72)	Kontrol Grubu (n=70)
Normal	15 (%20,8)	34 (%48,6)
Osteopeni	28 (%38,9)	25 (%35,7)
Osteoporoz	29 (%40,3)	11 (%15,7)

$p < 0.001$ (p: 0,000) (Ki-kare test)

Parkinsonlu hasta grubu ile kontrol grubunda, ortalama vitamin D değeri ve ortalama PTH değerini karşılaştırdık (Tablo 20).

Hasta grubunda ortalama 25(OH) D değeri $11,55 \pm 10,53$ µg/ml iken, kontrol grubunda ortalama 25(OH) D değeri $17,17 \pm 12,65$ µg/ml idi. Hasta grubunda ortalama 25(OH) D değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0,01$).

Hasta grubunda ortalama parathormon değeri $89,79 \pm 56,98$ pg/ml iken, kontrol grubunda ortalama PTH değeri $68,97 \pm 31,68$ pg/ml idi. Hasta grubunda ortalama PTH değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 20. Katılımcıların vitamin D ve PTH değerleri

	Hasta grubu (n=72)	Kontrol grubu (n=70)	Z	P
25(OH) D (µg/ml)	$11,55 \pm 10,53$	$17,17 \pm 12,65$	3,711	0,000*
PTH (pg/ml)	$89,79 \pm 56,98$	$68,97 \pm 31,68$	2,680	0,008**

* $p < 0,001$ ** $p < 0,01$ (Mann – Whitney U test) $\pm$ Standart Deviasyon

Parkinsonlu hasta grubu ile kontrol grubunda vitamin D eksikliği ve PTH yüksekliğini karşılaştırdık (Tablo 21).

Hasta grubunda 42 hastada (%58,3) vitamin D eksikliği görülürken, kontrol grubunda 22 katılımcıda (%31,4) vitamin D eksikliği görüldü. Hasta grubunda vitamin D değerlerinin eksikliği kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,01$).

Hasta grubunda 52 hastada (%72,2) PTH yüksekliği görölürken, kontrol grubunda 32 katılımcıda (%45,7) PTH yüksekliği göröldü. Parkinsonlu grupta PTH yüksekliği kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,01$).

Parkinsonlu hasta grubunda kontrol grubuna göre ortalama 25(OH) D değeri %32,7 daha düşük bulundu. Parkinsonlu hasta grubunda kontrol grubuna göre ortalama PTH değeri % 23,2 daha yüksek bulundu.

Tablo 21. Katılımcıların vitamin D eksikliği ve PTH yüksekliği değeri

	Hasta Grubu (n=72)	Kontrol Grubu (n=70)	P
PTH > 65 pg/ml	52 (%72,2)	32 (%45,7)	0,001*
25 (OH) D < 10 µg/ml	42 (%58,3)	22 (%31,4)	0,001*

* $p<0,01$ (Ki-kare test)

Genant sınıflamasına göre torakolomber vertebralardaki kompresyon fraktürlerini sayısal ve oransal olarak Parkinsonlu hasta grubunda ve kontrol grubunda karşılaştırdık.

Hasta grubunda 33 (% 45,8) hastada, kontrol grubunda ise 20 (%28,6) katılımcıda vertebralarda kompresyon fraktürü vardı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre kompresyon fraktürünün yüksek çıkması istatistiksel olarak anlamlı göröldü ($p: 0,033$ $p<0,05$).

Genant sınıflamasına göre torakolomber vertebralardaki kompresyon fraktürlerinin gradelerini ölçerek Parkinsonlu hasta grubu ve kontrol grubunu karşılaştırdık (Tablo 22).

Hasta grubunda 26 (%36,1) hastada Grade I kompresyon fraktürü varken, kontrol grubunda 20 (%28,6) katılımcıda Grade I kompresyon fraktürü vardı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre Grade I kompresyon fraktürü sayısı ve oranı daha yüksek görölmesine rağmen, her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görölmedi ($p>0,05$). Hasta grubunda 11 (%15,3) hastada Grade II kompresyon fraktürü varken, kontrol grubunda 5 (%7,1) katılımcıda Grade II kompresyon

fraktürü vardı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre Grade II kompresyon fraktürü sayısı ve oranı daha yüksek görülmesine rağmen her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmedi ($p>0,05$). Hasta grubunda 3 (%4,2) hastada Grade III kompresyon fraktürü varken, kontrol grubunda 1 (%1,4) katılımcıda Grade III kompresyon fraktürü vardı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre Grade III kompresyon fraktürü sayısı ve oranı daha yüksek görülmesine rağmen her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 22. Katılımcılarda kompresyon fraktürlerinin gradelerine göre dağılımı

	Hasta Grubu (n=72)	Kontrol Grubu (n=70)	P
Grade I	26 (%36,1)	20 (%28,6)	0,337*
Grade II	11 (%15,3)	5 (%7,1)	0,125*
Grade III	3 (%4,2)	1 (%1,4)	0,324*

* $p>0,05$ (Ki-kare test)

Parkinsonlu grubundaki hastaları, ambule olanlar (Hoehn-Yahr Evre 0, 1, 1.5, 2, 2.5, 3) ve ambule olmayanlar (Hoehn-Yahr Evre 4, 5) olarak dağılımını yaptık. Hasta grubunda 56 (%77,8) hasta ambule iken, 16 (%22,2) hasta ambule değildi.

Parkinsonlu hasta grubunda ambule olanlar, ambule olmayanlara göre yaşları daha küçük ve hastalık süreleri daha kısaydı (Tablo 23). Parkinsonlu grupta ambule olanların yaş ortalamaları $67,41\pm9,47$ yılı. Ortalama hastalık süreleri $5,80\pm3,85$ yılı. Parkinsonlu grupta ambule olmayanların yaş ortalaması $73,68\pm8,82$ yılı. Ortalama hastalık süreleri $9,00\pm6,01$ yılı. Parkinsonlu hastalarda ambule olan grupta, ambule olmayan gruba göre ortalama yaş ve ortalama hastalık süreleri daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p<0,05$).

Parkinsonlu hastalarda ambule olmayan grupta ortalama serum kalsiyum değeri $8,86\pm0,66$ mg/dl iken, ambule olan grupta ortalama serum kalsiyum değeri $9,32\pm0,49$ mg/dl idi (Tablo 23). Parkinsonlu ambule olmayan hasta grubunda ambule olan gruba göre serum kalsiyum değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0,05$).

Parkinsonlu her iki grupta VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktu (Tablo 23) ($p>0,05$).

Tablo 23. Parkinsonlu hasta gruplarında klinik özellikleri ve laboratuvar değerleri

	Ambule Parkinsonlu hastalar (n=56)	Ambule olmayan Parkinsonlu hastalar (n=16)	P
Yaş (yıl)	67,41 ±9,47	73,68±8,82	0,021*
Hastalık süresi (yıl)	5,80±3,85	9,00±6,01	0,013*
VKİ (kg/m ²)	27,47±3,56	27,94±4,33	0,659**
Kalsiyum (mg/dl)	9,32±0,49	8,86±0,66	0,030*
Fosfor (mg/dl)	3,45±0,54	3,31±0,56	0,404**
Toplam motor muayene puan ortalaması	26,78 ± 6,96	43,81± 5,49	0,000***

VKİ: Vucut kitle indeksi ± Standart Deviasyon

* p<0,05 ** p>0,05 *** p< 0,001(Mann – Whitney U test)

Parkinsonlu hasta grubunda ambule olan ve ambule olmayanların toplam motor muayene puanlarının ortalamalarını karşılaştırdık (Tablo 23).

Ambule hasta grubunda toplam motor muayene puan ortalaması 26,78±6,96 iken, ambule olmayan grupta 43,81±5,49 idi. Ambule olmayan grupta toplam motor muayene puan ortalaması ambule olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek görüldü (p<0,001).

Parkinsonlu ambule olmayan hasta grubunda femur total KMY, femur total T skoru, lomber total KMY, lomber total T skoru, lomber total Z skoru, ambule olan gruba göre düşük olmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0,05). Parkinsonlu her iki grupta femur Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktu (Tablo 24) (p>0,05).

Tablo 24. Parkinsonlu hasta gruplarında KMY, T skor ve Z skorları

	Ambule Hasta Grubu (n=56)	Ambule olmayan Hasta Grubu (n=16)	Z	P
F.T. KMY (g/cm ²)	0,922± 0,13	0,915 ± 0,16	2,871	0,867 [*]
F.T. T skor	-0,541± 0,93	-0,637± 1,12	3,260	0,728 [*]
F.T. Z skor	0,382± 0,95	0,414± 1,02	3,265	0,912 [*]
L.1-4 KMY(g/cm ²)	0,859± 0,15	0,850 ± 0,166	3,223	0,830 [*]
L.1-4 T skor	-1,939 ± 1,409	-2,043± 1,52	3,577	0,798 [*]
L.1-4 Z skor	-0,733 ± 1,41	-0,342± 1,51	3,351	0,365 [*]

L.1-4: Lomber 1-4 vertebra F.T.: Femur total ± Standart Deviasyon

* p >0,05 (Mann – Whitney U test)

Parkinsonlu hasta grubunda ambule olan ve ambule olmayan hastaları osteopeni ve osteoporoz sıklığına göre karşılaştırdık (Tablo 25).

Parkinsonlu hasta grubunda ambule 22 (%39,3) hastada osteopeni, 22 (%39,3) hastada osteoporoz vardı. Ambule olmayan hasta grubunda 6 (%37,5) hastada osteopeni, 7 (%43,8) hastada osteoporoz vardı. Parkinsonlu hasta grupları arasında osteopeni ve osteoporoz dağılımı istatistiksel olarak anlamlı görülmedi (p>0,05).

Tablo 25. Parkinsonlu hasta gruplarında osteopeni ve osteoporoz dağılımı

	Ambule Hasta Grubu (n=56)	Ambule olmayan Hasta Grubu (n=16)
Normal	12 (%21,4)	3 (%18,8)
Osteopeni	22 (%39,3)	6 (%37,5)
Osteoporoz	22 (%39,3)	7 (%43,8)

p> 0,05 (p: 0,944) (Ki-kare test)

Parkinsonlu grubundaki hastaları, ambule olanları ve ambule olmayanları ortalama 25(OH) D değerleri ve ortalama PTH değerlerine göre karşılaştırdık (Tablo 26).

Parkinsonlu grubundaki hastalarda, ambule olanlarda ortalama 25(OH) D değeri $12,17 \pm 11,50$ $\mu\text{g/ml}$ iken, ambule olmayanlarda ortalama 25(OH) D değeri $11,13 \pm 5,70$ $\mu\text{g/ml}$ idi. Ambule olmayan grupta ortalama 25(OH) D değeri daha düşük olmasına rağmen her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Parkinsonlu grubundaki hastalarda, ambule olanlarda ortalama PTH değeri $91,54 \pm 60,51$ pg/ml iken, ambule olmayanlarda ortalama PTH değeri $83,45 \pm 43,48$ pg/ml idi. Ambule olmayan grupta ortalama PTH değeri daha yüksek olmasına rağmen her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Tablo 26. Hasta gruplarında ortalama vitamin D ve PTH değerleri dağılımı

	Ambule Hasta Grubu (n=56)	Ambule olmayan Hasta Grubu (n=16)	P
Parathormon (pg/ml)	$91,54 \pm 60,51$	$83,45 \pm 43,48$	0,564*
25 (OH) D ($\mu\text{g/ml}$)	$12,17 \pm 11,50$	$11,13 \pm 5,70$	0,622*

* $p > 0,05$ (Mann – Whitney U test) $\pm$ Standart Deviasyon

Parkinsonlu grubundaki hastalar, ambule olanları ve ambule olmayanları vitamin D değerinin eksikliği ve PTH değerinin yüksekliğine göre karşılaştırdık (Tablo 27).

Parkinsonlu grubundaki ambule hastalarda 34 (%60,7) hastada vitamin D eksikliği görülürken, ambule olmayan grupta 8 (%50,0) hastada vitamin D eksikliği görüldü. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Parkinsonlu grubundaki ambule hastalarda 39 (%69,6) hastada PTH yüksekliği görülürken, ambule olmayan grupta 14 (%87,5) hastada PTH yüksekliği görüldü. Ambule olmayan grupta PTH yüksekliği daha fazla olmasına rağmen, her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Tablo 27. Hasta gruplarında vitamin D eksikliği ve PTH yüksekliğinin dağılımı

	Ambule Hasta Grubu (n=56)	Ambule olmayan Hasta Grubu (n=16)	P
PTH > 65 pg/ml	39 (%69,6)	14 (%87,5)	0,130*
25 (OH) D < 10 µg/ml	34 (%60,7)	8 (%50,0)	0,445*

* p>0,05 (Ki-kare test)

Genant sınıflamasına göre torakolomber vertebralardaki kompresyon fraktürlerini, Parkinsonlu hasta grubunda ambule olanlar ve ambule olmayanlar arasında karşılaştırıldık.

Parkinsonlu hasta grubunda ambule olanlardan 25 (% 44,6) hastada, ambule olmayanlardan 8 (%50,0) hastada torakolomber vertebralarda kompresyon fraktürü görüldü. Parkinsonlu ambule olmayan grupta daha yüksek oranda kompresyon fraktürü görülmesine rağmen her iki grup arasında kompresyon fraktürleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p: 0,704 p>0,05).

Genant sınıflamasına göre torakolomber vertebralardaki kompresyon fraktürlerinin gradelerini ölçerek Parkinsonlu hasta grubunda ambule olanlar ve ambule olmayan grubu karşılaştırdık (Tablo 28).

Parkinsonlu hasta grubunda ambule olanlarda 22 (%39,3) hastada, ambule olmayanlarda 4 (%25,0) hastada Grade I kompresyon fraktürü vardı. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmedi (p>0,05). Parkinsonlu hasta grubunda ambule olanlarda 4 (%7,1) hastada, ambule olmayanlarda 7 (%43,8) hastada Grade II kompresyon fraktürü vardı. Parkinsonlu ambule olmayan hasta grubunda, ambule olan hasta grubuna göre Grade II kompresyon fraktürleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,001). Parkinsonlu hasta grubunda ambule olanlarda 2 (%3,6) hastada, ambule olmayanlarda 1 (%6,2) hastada Grade III kompresyon fraktürü vardı. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmedi (p>0,05).

Tablo 28. Parkinsonlu hasta gruplarında kompresyon fraktürü gradelerinin dağılımı

	Ambule Hasta Grubu (n=56)	Ambule olmayan Hasta Grubu (n=16)	P
Grade I	22 (%39,3)	4 (%25,0)	0,294*
Grade II	4 (%7,1)	7 (%43,8)	0,000**
Grade III	2 (%3,6)	1 (%6,2)	0,636*

* $p>0,05$; ** $p<0,001$ (Ki-kare test)

Parkinsonlu grupta, kontrol grubuna göre yüksek bulunan ortalama PTH değeri ile femur total KMY arasında negatif korelasyon (Spearman's Rho test, $p: 0,001$ $r: -0,387$), femur total T skoru ile negatif korelasyon (Spearman's Rho test, $p: 0,004$ $r: -0,338$), lomber KMY ile negatif korelasyon (Spearman's Rho test, $p: 0,002$ $r: -0,353$), lomber T skor ile negatif korelasyon (Spearman's Rho test, $p: 0,005$ $r: -0,329$) bulundu.

Parkinsonlu grupta, kontrol grubuna göre düşük bulunan femur total KMY değerleri ile femur total T skoru arasında pozitif korelasyon (Spearman's Rho test, $p: 0,000$ $r: 0,947$), lomber KMY ile pozitif korelasyon (Spearman's Rho test, $p: 0,000$ $r: 0,570$), kompresyon fraktürleri ile negatif korelasyon (Spearman's Rho test, $p: 0,001$ $r: -0,379$) bulundu.

Parkinsonlu grupta, kontrol grubuna göre düşük bulunan femur total T skoru değerleri ile lomber KMY arasında pozitif korelasyon (Spearman's Rho test, $p: 0,000$ $r: 0,534$), lomber T skoru ile pozitif korelasyon (Spearman's Rho test, $p: 0,000$ $r: 0,516$), kompresyon fraktürleri ile negatif korelasyon (Spearman's Rho test, $p: 0,000$ $r: -0,459$) bulundu.

Parkinsonlu grupta, kontrol grubuna göre düşük bulunan lomber KMY değerleri ile lomber T skoru arasında pozitif korelasyon (Spearman's Rho test, $p: 0,000$ $r: 0,988$), kompresyon fraktürü gelişen vertebra sayısı ile negatif korelasyon (Spearman's Rho test, $p: 0,022$ $r: -0,396$) bulundu.

5. TARTIŞMA

Parkinson hastalığı; azalmış denge kontrolü, artmış düşme riski ve azalmış kırık riski ile karakterize nörodejenaratif bir hastalıktır (1). Kırık riskindeki artışın en önemli sebepleri azalmış kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve düşme sıklığındaki artıştır (139). Pek çok araştırmacı tarafından Parkinson hastalığı ve azalmış KMY ile ilgili makale yazılmıştır. Yaşlı populasyonun hastalığı olan Parkinson hastalığında; azalmış KMY değeri ve düşme sıklığındaki artışlara bağlı olarak oluşabilecek kırıklar için ciddi risk teşkil etmekte, hastanın yaşam kalitesini, hastanede kalış süresini, ambulasyon durumunu ciddi biçimde etkilemektedir (140).

Suzan ve arkadaşlarının yaş ortalamaları 67,5 yıl ve ortalama hastalık süreleri $6,5 \pm 3,5$ yıl olan 82 Parkinsonlu hastada yapmış oldukları kontrollü bir çalışmada (140); 29 hastada (% 35) osteoporoz ve 34 hastada ise osteopeni (% 41) bulunmuştur. Bu çalışmada hastaların toplam motor muayene puan ortalaması $31,7 \pm 10,8$ olarak hesaplanmış. Bu çalışmada femur boyun ve lomber KMY, T ve Z skor Parkinsonlu hasta grubunda, çalışma grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda Parkinsonlu hasta grubunun motor muayene puan ortalaması $30,6 \pm 9,7$ iken, yaş ortalamaları 68,8 yıl, ortalama hastalık süreleri $6,5 \pm 4,5$ yıldır. Parkinsonlu hasta grubunda 28 hastada (% 38,9) osteopeni ve 29 hastada (% 40,3) osteoporoz görüldü. Çalışmamızda Parkinsonlu hasta grubunda, lomber KMY, T, Z skor ve femur total KMY, T ve Z skorlarını kontrol grubuna göre düşük bulduk ($p < 0,01$).

Suzan ve ark. yapmış oldukları çalışmada Parkinsonlu hasta grubunda 25(OH) D ortalamasını $12,9 \mu\text{g/ml}$, kontrol grubunda ise $21,6 \mu\text{g/ml}$ bulunmuştur. Çalışmamızda ise 25(OH) D ortalamasını hasta grubunda $11,6 \mu\text{g/ml}$, kontrol grubunda $17,2 \mu\text{g/ml}$ olarak bulduk.

Suzan ve ark. yapmış oldukları çalışmada Parkinsonlu hasta grubunda vitamin D eksikliği 48 (% 59) hastada ve kontrol grubunda 3 (% 4) katılımcıda bulunmuştur. Çalışmamızda ise vitamin D eksikliği hasta grubunda 42 (% 58,3) hastada ve kontrol grubunda 22 (% 31,4) katılımcıda bulundu. Suzan ve ark. yapmış oldukları çalışmada Parkinsonlu hasta grubunda kompresyon fraktürleri 33 (%40) hastada varken, kontrol grubunda ise 1 (% 1,5) katılımcıda vardı. Çalışmamızda ise kompresyon fraktürleri

hasta grubunda 33 (%45,8) hastada varken, kontrol grubunda 20 (% 28,6) katılımcıda vardı. Çalışmayı yaptığımız bölgede yetersiz ve dengesiz beslenme, diyetle yetersiz kalsiyum alımı, giyim alışkanlığı, güneş ışığına az maruz kalma ve sosyoekonomik nedenlerden dolayı kontrol grubunda vitamin D eksikliği ve vertebralardaki kompresyon fraktürlerinin oranının daha fazla çıkmasına neden olabilir.

Suzan ve ark. yapmış oldukları çalışmada azalmış kas gerilim gücü, azalmış yürüme hızı ve azalmış günlük yaşam aktiviteleri tespit edilmiş ve bunların Parkinsonlu hasta grubundaki azalmış KMY'nin sebebi olabileceğine işaret edilmiştir. Suzan ve ark. yapmış oldukları çalışmada Hoehn-Yahr skalasına göre tüm evreleri çalışmaya dahil etmişken, bizde tüm evreleri çalışmaya dahil ettik. Her iki çalışmada da hastaların yaş ortalamaları, ortalama hastalık süreleri ve toplam motor muayene puan ortalamaları birbirine çok yakındı. Bu benzerliklerden dolayı bizim çalışmamızda bu literatüre göre birbirine yakın sonuçlar elde etmiş olabiliriz.

Bezza ve ark. (143) yaş ortalaması 60 yıl, ortalama hastalık süreleri 4,9 yıl, ortalama hastalık başlangıç süresi 55 yaş olan 52 Parkinsonlu hasta ve 52 kişiden oluşan kontrol grubu ile yapmış olduğu bir çalışmada lomber ve femur total KMY, T skoru ve kemik yapım- yıkım belirteçlerini değerlendirmişler ve Parkinsonlu grupta KMY ve T skorlarını daha düşük bulmuşlardır. Aynı çalışmada Evre 3 ve 4 olan hasta grubunda daha şiddetli kemik kaybı bulunmuştur. Aynı çalışmada hasta grubunda 28 (% 55) hastada osteopeni, 9 (% 17) hastada osteoporoz bulunmuştur. Bu çalışmada PTH, kemik yapım ve yıkım belirteçleri ile düşük bulunan KMY değerleri arasında ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda yaş ortalaması 68,8 yıl, ortalama hastalık süresi 6,5 yıl ve ortalama hastalık başlangıç yaşı 62 olmasından dolayı Bezza ve ark. yapmış oldukları çalışmaya göre osteopeni oranı daha az osteoporoz oranını ise daha fazla bulduk. Çalışmamızda da ambule olmayan grupta (Hoehn –Yahr Evre 4,5) daha şiddetli kemik kaybı görüldü. Çalışmamızda PTH ve KMY arasında negatif korelasyon bulduk ve hasta grubunda kontrol grubuna göre PTH yüksekliği ve sekonder hiperparatiroidizmi daha yüksek oranda bulduk.

Taggart ve ark. (146) yapmış olduğu bir çalışmada Parkinsonlu hasta grubunda kontrol grubuna göre femur KMY değeri %12 ($p<0,004$) daha düşük bulmuşken, lomber bölgede bu değer yalnızca %2 ($p>0,05$) olarak tesbit edilmiştir.

Çalışmamızda femur KMY değeri Parkinsonlu hasta grubunda, kontrol grubuna göre %8,5 oranında düşük bulundu ($p<0,005$). Lomber bölgede ise KMY hasta grubunda kontrol grubuna göre %11,5 düşük bulundu ($p<0,002$). Esasında Parkinson hastalığında aksiyel mobilitede azalma olur (135, 151). Dolayısıyla lomber omurgada KMY değerinde azalma beklenen bir bulgudur. Literatürde Parkinsonlu hasta grubunda kontrol grubuna göre lomber omurganın daha fazla etkilendiğini gösteren çalışma mevcuttur (143). Femur KMY değeri ise daha çok rijidite, bradikinezi, yürüme bozukluklarından etkilenmektedir (139). Lomber bölgede bulunan daha yüksek KMY sebebi; incelenen hastaların ileri yaşlar sebebiyle lomber bölgedeki osteofitik değişiklikler, faset eklem osteoartriti, intervertebral disk dejenerasyonu ve skolyoz olabilir (119, 148). Yapılan pek çok çalışmada lomber bölgedeki dejeneratif değişikliklerle hatalı yüksek KMY ölçümleri arasında bir ilişki bildirilmiştir (148-151).

Kore’de 107 ambule Parkinsonlu hasta ve 100 kontrol grubu üzerinde DEXA kullanılarak yapılan bir çalışmada; Parkinsonlu hasta grubunda kontrol grubuna göre L1-4 vertebra ve femur boyun KMY değerleri ile T ve Z skorları daha düşük bulunmuştur (139). KMY’nin düşük olmasının sebebi günlük aktivite azlığı, motor güçsüzlük ve Parkinson hastalığının şiddetiyle ilişkilidir. Yapılan bu çalışmada femur boyun kemik mineral yoğunluğu ve T skoru Hoehn-Yahr skalasına göre Evre 1 ve 2’de, Evre 3 göre anlamlı olarak daha yüksek değerler bulunmuştur. Çalışmamızda ise femur total KMY, T skor, lomber KMY ve T skor hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük bulundu. Femur total KMY, T skor, lomber KMY ve T skor Parkinsonlu ambule hasta grubunda ambule olmayan gruba göre yüksek bulundu. Ancak her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Her iki çalışmada hastalık ilerledikçe osteoporoz riskinde artış olabileceğini düşündürmektedir.

Schneneider ve ark. ambule 73 Parkinsonlu kadın hasta ve 8032 kadından oluşan kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada Parkinsonlu hastaların total kalça KMY ve femur boyun KMY değerlerini, kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlardır (141). Aynı çalışmada hasta grubunda kontrol grubuna göre femur KMY % 8,1 daha düşük bulunmuş. Aynı çalışmada yürüme hızını, sandalyeden

kalkma zamanını da değerlendirmişler ve hasta grubunda; kontrol grubuna göre bu değerler düşük bulunmuştur. Bu durum Parkinson hastalarında azalan hareket ve immobilizasyon ile KMY'nin azalmasını gösteren önemli bir çalışmadır. Immobilizasyon serum İGF-1 seviyelerinde artışa neden olmaktadır (127). Artan serum İGF-1 düzeyi osteoblastik proliferasyonu azaltarak kemik kaybına neden olmaktadır (127). Çalışmamızda ise hasta grubunda femur total KMY değerlerini kontrol gruba göre % 8,5 daha düşük bulduk.

Ivamoto ve ark. (190) yaptıkları meta-analiz çalışmada, güneş ışığına az maruz kalmanın ve vitamin D eksikliğinin Parkinsonlu, Alzheimerlı ve Strok geçirmiş hastalarda kalça kırığı riskini artırdığını göstermişler.

Daniel ve ark. (191) yaş aralığı 18-90 yıl arası olan, 36 erkek IPH'da hastalık süreleri 0-5 ve 5-10 yıl arası olanların KMY değerlerini karşılaştırmışlar. Hastalarda % 72 oranında osteopeni veya osteoporoz bulunmuş ve bu oran 0-5 yıl arası hastalık süreleri olanlarda % 58,8 iken, 5-10 yıl arası hastalık süreleri olanlarda % 84,2 oranında osteoporoz veya osteopeni bulunmuştur. Aynı çalışmada, hastalık süreleri 0-5 yıl ve 5-10 yıl arası olan hastalarda, femur boyun KMY ve lomber KMY değerleri arasında anlamlı farklılık görülmemiş. Çalışmamızda cinsiyet ayrımı olmaksızın, yaş dağılımı 50-88 yıl arası olan hastalarda % 79,2 hastada osteopeni veya osteoporoz görülürken, Parkinsonlu ambule ve non ambule olanların lomber KMY ve femur total KMY değerleri arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Sato ve ark. (192) her biri 162 Parkinsonlu hastadan oluşan iki ayrı grubu iki yıl süresince izlemişler. Gruplardan biri düzenli güneş ışığına maruz bırakılırken, diğer grup normal yaşam tarzını sürdürürken izlenmiş. İki yıllık izlemin sonunda ikinci metakarpal kemiğin KMY'si, düzenli güneş ışığı alan grupta % 3,8 artarken, normal yaşam tarzını sürdüren grupta % 2,6 oranında azalmıştır. İki yıllık izlemin sonucunda düzenli güneş ışığı alan grupta 3 hastada kalça kırığı görülürken, normal yaşam tarzını sürdüren grupta 11 hastada kalça kırığı görülmüştür.

Chen ve ark. (193) Tayvanda 1999-2000 yıllarında tanı alan 394 Parkinsonlu hastayı, kalça kırığı açısından 8 yıl süresince izlemişler. Çalışmanın sonunda hasta grubunda kalça kırığı oranı % 10,4 kontrol grubunda % 4,1 oranında görülmüştür.

Kao ve ark. (142) 22 Parkinsonlu hasta ve 22 kişiden oluşan kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada, Parkinsonlu hasta grubunda KMY değerlerini daha düşük bulmuştur. Bu çalışmada Hoehn-Yahr skalasına göre hastalar gruplara ayrılmış ve Evre 3 ve 4'deki hastaların % 81,8'inde $Z \text{ kor} \leq -2$ bulunmuşken, Evre 1 ve 2 de $Z \text{ skor} \leq -2$ bulunan hasta oranı %54,5 olarak tesbit edilmiştir. Aynı çalışmada hastalık süresi ve düşük KMY arasında ilişki bulunmamıştır.

İshaki ve ark. (144) 44 kadın ve 26 erkek, yaş ortalaması 64,5 yıl olan 70 Parkinsonlu ve yaş ortalaması 64,5 yıl olan 46 kişiden oluşan kontrol grubu ile yaptığı bir çalışmada, hasta grubundaki kadınlarda %59 erkeklerde %19 oranında osteopeni olduğunu bulmuşlardır. Kontrol grubunda ise bu oran kadınlarda %24 ve erkeklerde %9 olarak belirtmişlerdir. Bu çalışmada ileri evrelerde daha yüksek osteopeni varlığı dikkat çekmiştir. Hastalık ilerledikçe KMY değerinde azalma olabileceği görüşünü öne sürmüşlerdir. Çünkü hastalık ilerledikçe hastanın hareketlerinde azalma olacağından dolayı osteoblast faaliyetleri için kemiğe yeteri fiziksel yüklenme ve mekanik stres uygulanamamaktadır (111).

Sato ve ark. (145) yaş ortalaması 71,9 yıl olan 106 Parkinsonlu ve 68 kişilik kontrol grubu ile yapmış oldukları çalışmada, katılımcıları 1 yıl boyunca kırık geçirip geçirmediklerini takip etmişlerdir. On sekiz Parkinsonlu hastada femur boyun fraktürü görülmüştür. Fraktür açısından risk faktörleri olarak düşük KMY, düşük vitamin D düzeyleri ve buna sekonder gelişen PTH yüksekliği olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada kırık ile hastalık süresi ve evresi arası bir ilişki tespit edilememişken, KMY değeri ile hastalık süresi ve evresi arasında ilişki görülmüştür.

Çalışmamızda Parkinsonlu hasta grubunda femur KMY , T skor ve Z skor, vitamin D kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p < 0,001$). PTH yüksekliği, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlıydı ($p < 0,01$). Bu sonuçlar daha önceki pek çok literatür ile uyumluluk gösteriyordu.

Marian ve ark. (162) 100 Parkinsonlu hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada; hastaların %55'inde vitamin D eksikliği tesbit etmişlerdir. Çalışmamızda Parkinsonlu hasta grubunda kontrol grubuna göre vitamin D değerleri daha düşük bulunurken, buna sekonder gelişen hiperparatroidizm tespit edilmiştir. Vitamin D

eksikliği hasta grubundan % 58,3 hastada varken, kontrol grubundan ise % 31,4 katılımcıda bulundu ($p<0,01$).

İnci ve ark. (189) İzmir’de, yaş ortalaması 62,9 yıl olan, erken evre (Hoehn-Yahr evre 1-2) 50 Parkinsonlu ve 50 kişilik kontrol grubunda yaptıkları çalışmada, her iki grup arasında vitamin D düzeyleri arasında anlamlı fark görülmemiş.

Sato ve ark. (129) 71 parkinsonlu hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada; hastaları Hoehn-Yahr skalasına göre evre 1 ve 2 olanları grup 1 ve evre 3,4 ve 5 olanları grup 2 olmak üzere ikiye ayırmışlar ve Grup 1’deki vitamin D ortalama değerinin 21,7 ng/ml iken, Grup 2 de bu oran 8,9 ng/ml olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda Parkinsonlu grubundaki hastalarda, ambule olanlarda ortalama vitamin D değeri 12,17 ng/ml iken, ambule olmayanlarda ortalama vitamin D değeri 11,13 ng/ml idi. Ambule olmayan grupta ortalama vitamin D değeri daha düşük olmasına rağmen, her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Çalışmamızda ve diğer çalışmalara bakılarak ileri evre Parkinsonlu hastalarda daha fazla vitamin D eksikliği olabileceği söylenebilir.

Vitamin D eksikliği yaşlı popülasyonda sık görülebilen bir durumdur (162), ayrıca nörodejeneratif hastalığı olanlarda daha yüksek oranda gözükmetedir (152). Vitamin D eksikliği düşme sıklığında artış (153-155), KMY’de azalma ve bunlara sekonder kırık gelişimi ile karakterize bir durumdur (156-158). Çalışmamızda hasta grubu incelendiğinde daha düşük vitamin D değerlerine ve buna sekonder hiperparatroidizm geliştiği görülmüştür ($p<0,001$). Ayrıca yapılan çalışmalarda vitamin D’nin fonksiyonel performans ve denge üzerinde olumlu etkileri görülmüştür. Bischoff ve ark. (154) 122 kadın üzerinde yapmış oldukları çalışmada vitamin D destek tedavisi alan grupta 3 aylık izlem sonunda düşme sıklığında %49 azalma görmüşlerdir. Parkinsonlu hastalardaki düşük vitamin D düzeyinin en önemli sebebi immobilizasyon ve hareket güçlüğü nedeniyle bu hasta grubunun yeterli güneşlenememesidir (1, 128, 129). Immobilizasyon kemik döngüsünü ve rezorbisyonunu artırmaktadır. Böylece serum kalsiyum seviyelerinde artış görülür (128). Artan serum kalsiyumu böbrekte D vitaminin 1- α hidrosilasyonu bozar, böylece aktif D vitamin düzeyleri azalır, bu duruma sekonder parathormon salgısı artar (129). Böylece kemik döngüsü ve rezorbisyonu daha artarak kemik kaybı artar.

Çalışmamızda bu hipotezi destekleyecek biçimde Parkinsonlu hasta grubunda düşük vitamin D değerleri ve yüksek PTH değerleri bulunmuştur. Vitamin D eksikliğine neden olabilecek diğer bir sebep diyetle yetersiz vitamin D alımı olabilir (159, 160).

Paker ve ark. (161) kemik kaybı olan 55 kişi (9 erkek, 46 kadın) üzerinde yapmış oldukları çalışmada %70 kişide hiperparatroidizm bulmuşlar. Aynı çalışmada serum PTH düzeyleri ile lomber omurga ve femur total KMY değeri arasında ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda Parkinsonlu hasta grubunda PTH değerlerinin % 72 oranında yüksek görülmesi, vitamin D eksikliğine sekonder gelişen hiperparatroidizm olarak beklenen bir bulgudur. Çalışmamızda serum PTH değerleri ile lomber omurga ve femur total KMY değerleri arasında negatif korelasyon vardı.

Bizim çalışmamızda hasta grubunda femur total KMY, T skor, lomber KMY, T skor, ortalama vitamin D değerleri, ortalama PTH değerleri ve kompresyon fraktürleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Hasta grubunda PTH yüksekliği ve vitamin D eksikliği kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Çalışmamızda serum PTH değerleri ile lomber KMY, T skor ve femur total KMY, T skor değerleri arasında negatif korelasyon vardı. Kompresyon fraktürleri ile femur total KMY, T skor, lomber KMY, T skor arasında negatif korelasyon vardı. Bu bulgular ve sonuçlar literatürdeki çoğu çalışma ile uyumlu görüldü.

Bizim çalışmamızda Parkinsonlu ambule olmayan hasta grubunda, femur total KMY, T skor, lomber KMY, T skor, ortalama vitamin D değerleri, ortalama PTH değerleri ve kompresyon fraktürleri ambule olan gruba göre daha yüksek görüldü. Ancak her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmedi ($p>0,05$). Ambule olmayan grupta PTH eksikliği ambule olan gruba göre daha yüksek olmasına rağmen sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Ambule olan grupta vitamin D eksikliği ambule olmayan gruba göre yüksek olmasına rağmen sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Parkinsonlu ambule grupta ($n=56$) ve ambule olmayan grupta ($n=16$) hasta dağılımının orantısız olması ve yaş ortalamalarının birbirine yakın olmasından dolayı sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı çıkmamış olabilir.

Parkinson hastalığı ileri yaşlarda görülen bir hastalıktır. Bu hastalıkta yapılan çalışmalarda da gösterildiği gibi osteoporoz ve vitamin D eksikliği gelişme riski bulunmaktadır. Bilindiği gibi düşme, osteoporoz ve vitamin D eksikliği kırık için önemli risk faktörleridir. Kırık hastaların ambulasyon durumunu kötü olarak etkileyen, maddi yüke sebep olan ve hastanede kalış süresini uzatan ciddi biçimde morbidite ve mortaliteye neden olan bir durumdur. Bu nedenlerden ötürü Parkinson hastalarının osteoporoz açısından değerlendirilmesi, vitamin D ve PTH düzeylerinin incelenmesinin önemli olabileceği düşünülmektedir. Bu hasta grubunda osteoporoz tespit edilmişse gerekli tedavinin başlanması, yeterince güneş ışığı alması, kalsiyum ve vitamin D alınması faydalı olabilir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada İdyopatik Parkinson hastalığı olan hastalarda KMY, vitamin D, PTH düzeyleri ve kompresyon fraktürlerinin kontrol grubuna göre araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca İPH'da Hoehn Yahr evreleme sistemine göre hastalık şiddeti ambule ve ambule olmayanlar olarak gruplandırılmış olup hastaların; gruplar arası KMY değeri, vitamin D, PTH değerleri karşılaştırılmıştır. Çalışmamıza İPH olan 72 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 44'ü erkek, 28'i kadındı. Kontrol grubu olarak 42 si erkek, 28'i kadın 70 kişilik katılımcı değerlendirilmiştir. Parkinsonlu hastaların yaş ortalaması 68,8 yıl ortalama hastalık süresi $6,51 \pm 4,57$ (1-26) yıldır. Parkinsonlu grubundaki hastalar, ambule olanlar (Hoehn-Yahr Evre 0, 1, 1.5, 2, 2.5, 3) 56 hasta ve ambule olmayanlar (Hoehn-Yahr Evre 4, 5) 16 hasta vardı. Ambule olanların yaş ortalaması 67,4 yıl, ortalama hastalık süreleri $5,80 \pm 3,85$ yıldır. Ambule olmayanların yaş ortalaması 73,7 yıl, ortalama hastalık süreleri $9,00 \pm 6,01$ yıldır.

Tüm katılımcıların anamnezi alındı, genel fizik muayene ile lokomotor sistem muayeneleri yapıldı, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri, kalsiyum ve fosfor değerleri normal sınırlar içerisinde bulunmuştur.

Hasta grubunda, kontrol grubuna göre; femur total KMY değeri, T skoru, Z skoru, lomber KMY değeri ve Z skoru anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0,01$). Hasta grubunda, kontrol grubuna göre lomber T skoru anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). Hasta grubunda, kontrol grubuna göre femur total ortalama KMY değeri % 8,5, lomber ortalama KMY değeri % 11,5 daha düşük bulundu. Parkinsonlu ambule olmayan hasta grubunda femur total BMD, T skoru, lomber BMD, T skoru, Z skoru, ambule olan gruba göre düşük olmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$). Parkinsonlu her iki grup arasında femur total Z skoru anlamlı görülmedi ($p > 0,05$).

Parkinsonlu hasta grubunda 33 (% 45,8) hastada, kontrol grubunda ise 20 (%28,6) katılımcıda vertebralarda kompresyon fraktürü vardı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre kompresyon fraktürünün yüksek çıkması anlamlı görüldü ($p < 0,05$). Parkinsonlu ambule olmayan grupta, ambule olan gruba göre daha fazla kompresyon fraktürü görüldü, ancak sonuç anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Parkinsonlu grupta ortalama 25(OH) D değerleri, kontrol grubuna göre

anlamli olarak dūřuk bulunmuřtur ($p<0,001$). Hasta grubunda ortalama 25(OH) D deęeri, kontrol grubuna gōre % 32,7 daha dūřuk bulunmuřtur. Parkinsonlu grupta 42 hastada (% 58,3), kontrol grubunda 22 katılımcıda (% 31,4) vitamini D eksiklięi gōr÷lmüřt÷r. Hasta grubunda vitamin D eksiklięi, kontrol grubuna gōre anlamli olarak y÷ksek gōr÷ld÷ ($p<0,01$). Parkinsonlu hastalarda ambule olmayan grupta ortalama vitamin D deęeri daha dūřuk olmasına raęmen, her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamli gōr÷lmedi ($p>0,05$).

Hasta grubunda ortalama PTH değerleri kontrol grubuna gōre anlamli olarak y÷ksekti ($p<0,01$). Hasta grubunda ortalama PTH değeri, kontrol grubuna gōre % 23,2 daha y÷ksek gōr÷ld÷. Hasta grubunda 52 (% 72,2) hastada, kontrol grubunda ise 32 (% 45,7) katılımcıda PTH seviyesi y÷ksek olarak bulundu ($p<0,01$). Parkinsonlu ambule olmayan grupta, ambule olan gruba gōre ortalama PTH değerleri ve PTH y÷ksekliliği daha fazla gōr÷ld÷, ancak sonuç anlamli gōr÷lmedi ($p>0,05$).

Parkinsonlu hasta grubunda; ortalama PTH değeri ile femur total KMY, T skoru, lomber KMY, T skoru arasında negatif korelasyon bulundu. Femur total KMY değeri ile kompresyon frakt÷r÷ arasında negatif korelasyon vardı. Femur total T skoru ve kompresyon frakt÷rleri arasında negatif korelasyon vardı. Femur total T skor ile lomber KMY ve lomber T skor arasında pozitif korelasyon bulundu.

Kırık ięin risk kabul edilen dūřuk KMY deęeri, vitamin D eksiklięi ve buna sekonder geliřen hiperparatroidizm ile dūřme mevcudiyeti; Parkinsonlu hastalarda deęerlendirilmesi gereken parametrelerdir. Osteoporoz deęerlendirmesinde altın standart olarak kabul edilen DEXA, Parkinsonlu hasta grubunda kullanılmalıdır. Yine bu hasta grubunda vitamin D ve PTH d÷zeyleri kontrol edilmeli, hastalara yeterince g÷neřlenmesi, diyetle yeterince kalsiyum ve vitamin D alımı önerilmelidir.

Sonuę olarak; Parkinsonlu hastalarda proksimal femur, lomber vertebra kemik yoğunluğu ile vitamin D d÷zeyi kontrol grubuna gōre dūřuk bulunmuştur. Hastalık s÷resi uzadıķa ve hastalık şiddeti arttıķa kemik yoğunluğu azalmaktadır. Dūřme sıklığındaki artış ile beraber kemik yoğunluğundaki azalma, ambule olabilen Parkinsonlu hastalarda kırık riskinde artışa sebep olabilir. Bu durumun önlenebilmesi ięin Parkinsonlu hastalarda kemik kaybının belirlenerek uygun önlemlerin alınması yararlı olacaktır.

7.KAYNAKLAR

1. Vaserman N. Parkinson's disease and Osteoporosis. J Bone Spine. 2005;72:484-488.
2. Minaire P. Immobilization osteoporosis. a review. Clin Rheumatol. 1989;8(2):95-103.
3. Fahn S, Jankovic J. Principles and Practice of Movement Disorders, Churchill Livingstone/Elsevier, 2007.
4. Stanley F, Jankovic J. Hareket Bozuklukları. Editör: Akbostancı CM. 1.Baskı, Veri Medikal Yayıncılık, Ankara, 2008.
5. Hilker R, Schiweitzer K, Coburger S, Ghaemi M, Weisenbach S, Jacobs AH, et al. Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial PET imaging of striatal fluorodopa f18 activity. Arch Neurol. 2005;62:378-382.
6. Janković J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79:368-376.
7. Jankovic J, Shannon KM, Movement disorders. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J editors. Neurology and Clinical Practice. Chapter 75 th ed. pp.2081-2122, Butterworth-Heinemann, Philadelphia, 2008.
8. Przedborski S. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. Parkinson's Disease and Movement Disorders. Lipincott Williams @Wilkins, pp.77-92, Philadelphia, 2007.
9. Zileli T, Baysal Aİ. Nöroanatomî-Nörofizyoloji esasları. s.10-15, Hacettepe Üniv. Yayınları B32, Ankara, 1989.
10. Marsden CD. Function of the basal ganglia as revealed by cognitive and motor disorder in Parkinson's disease. Can J Neurol Sci. 1984;11:129-135.
11. Taner D. Fonksiyonel nöroanatomî. s. 170-179, ODTÜ geliştirme vakfı yayıncılık ve iletişim AŞ, METU press, Ankara, 1998.
12. Dursun B, Ünaltuna EN. Otozomal resesif geçişli Parkinson hastalığında Parkin (park2) geni mutasyonlarının araştırılması T.C. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Genetik ABD Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2008.
13. Periquet M, et al. Origin of the Mutations in the parkin Gene in Europe: Exon Rearrangements Are Independent Recurrent Events, whereas Point Mutations May Result from Founder Effects. Am J Hum Genet. 2001;68:617-662.

14. Hornykiewicz O. Dopamine (3- hydroxytyramine) and brain function. *Pharmacol Rev.* 1966;18:925-964.
15. Perachon S, Schwartz JC, Sokoloff P. Functional potencies of new antiparkinsonian drugs and recombinant human dopamine D-1, D-2 and D-3 receptors. *Eur J Pharmacol.* 1999;366:293-300.
16. Schrag AE, Brooks DJ, Brunt E, et al. The safety of ropinirole, a selective nonergoline dopamine agonist, in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1998;21:169-175.
17. Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, et al. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. *Neurology.* 1998;51:1057-1062.
18. Pinter MM, Pogarell O, Oertel WH. Efficacy safety and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: A double blind, placebo controlled, randomized multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66:436-441.
19. Kieburtz K, Shoulson I, McDermott M, et al. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson's disease: A randomized dose-ranging study. *JAMA.* 1997;278:125-130.
20. Brooks DJ, Abbott RJ, Lees AJ, et al. A placebo controlled evaluation of ropinirole, a novel D-2 agonist, as, sole dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1998;21:101-107.
21. Rascol O, Brooks DJ, Koryzn AD, et al. A five year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Eng J Med.* 2000;342:1484-1491.
22. Lees AJ. Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. *BMJ.* 1995;311:1602-1607.
23. Rabey JM, Sagi I, Huberman M, et al. Rasagiline meylate, a new MAO-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease: A double-blind study as adjunctive therapy to levodopa. *Clin Neuropharmacol.* 2000;23: 324-330.
24. Goetz CG, Schwid SR, Eberly SW, et al. Safety of rasagiline in elderly patients with Parkinson disease. *Neurology.* 2006;66:1427-1429.

25. Racette BA, Good L, Sagitto S, Perlmutter JS. Botulinum toxin Breduces sialorrhea in parkinsonism. *Mov Disord.* 2003;18:1059-1061.
26. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, et al. Parkinson's disease:clinical analysis of 100 patients. *Neurology.* 1983;23:783-790.
27. Jankovich J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and signs. In: PahtaR, Lyons KE, Koller WC, eds. *Handbook of Parkinson's Disease*, 3rd edition, Marcel Dekker Inc. pp.71-107, New York, 2003.
28. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13:67-76.
29. Shahed J, Jankovic J, Koller WC, Melamed E. *Parkinson's Diseaseand Related Disorders*, Part I, pp.329-342, Elsevier, Amsterdam,2007.
30. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesi Parkinson's disease. *Brain.* 2001;124:2131-2146.
31. Evarts EV, Teravainen M, CaIne DB. Reaction time in Parkinson's disease. *Brain.* 1981;104:167-186.
32. Cooper JA, Sagar HJ, Tidswell P, et al. Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's disease. *Brain.* 1994;117:517-530.
33. Parr-Brownlie LC, Hyland BI. Bradykinesia induced by dopamine receptar blockade is associated with reduced motor cortex activity in the rat. *J Neurosci.* 2005;25:5700-5709.
34. Dostrovsky JO, Hutchinson WD, Lozano AM. The globus pallidus, deep brain stimulation and Parkinson's disease. *Neuroscientist.* 2002;8:284-290.
35. Hallett M. Khoshbin S. A physiological mechanism of bradykinesia. *Brain.* 1980;103:301-314.
36. Çakmur R. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. *T Klin J Neur.* 2003;1:15-17.
37. Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U, De Deyn P, Tekin S, Emre M, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:36-42.

38. Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease *Neurology*. 2006;67:853-858.
39. Jankovic I, Wooten M, Van der Linden C, Jansson B. Weight loss in Parkinson's disease. *South Med J*. 1992;85:351-354.
40. Jankovic J, Tintner R. Dystonia and parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001;8:109-121.
41. Ashour R, Tintner R, Jankovic J. "Striatal" hand and foot deformities in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2005;4:423-431.
42. Ashour R, Jankovic J. Joint and skeletal deformities in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2006;21:1856-1863.
43. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases. *Adv Neurol*. 1993;60:595-599.
44. Williams DR, Watt He, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: A retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:468-473.
45. Rajput AH, Birdi S. Epidemiology of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 1997;3:175-186.
46. Boghen D. Apraxia of lid opening: A review. *Neurology*. 1997;48:1481-1503.
47. Fitz Gerald PM, Jankovic J. Lower body parkinsonism: Evidence for vascular etiology. *Mov Disord*. 1989;4:249-260.
48. Elble RJ, Cousins R, Leffler K, Hughes I. Gait initiation by patients with lower-half parkinsonism. *Brain*. 1996;119:1705-1716.
49. Winikates J, Jankovic J. Clinical correlates of vascular parkinsonism. *Arch Neurol*. 1999;56:98-102.
50. Vreeling FW, Collens J, Verhey FRJ, Houx PJ. Primitive reflexes in healthy, adult volunteers and neurological patients: Methodological issues. *J Neurol*. 1993;240:495-504.
51. Thomas RJ. Blinking and the release reflexes: Are they clinically useful? *Ann Neurol*. 1994;35:609-613.
52. Rao G, Fisch L, Srinivasan S, et al. Does this patient have Parkinson disease? *JAMA*. 2003;289:347-353.

53. Brodsky H, Dat Vuong K, Thomas M, Jankovic J. Glabellar and palmomental reflexes in parkinsonian disorders. *Neurology*. 2004;63:1096-1098
54. Hunker CJ, Abbs JH, Barlow SM. The relationship between parkinsonian rigidity and hypokinesia in the orofacial system: A quantitative analysis. *Neurology*. 1982;32:749-754.
55. Tolosa E, Gaig C, Santamaria J, Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease *Neurology*. 2009;72:12-20.
56. Gjerstat MD, Boeve B, Wentzel Larsen T, Aarsland D. Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's Disease over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:387-391.
57. Hawkes CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson's Disease: does it exist and if so how long is it ? *Mov Disord*. 2008;23:1799-1807.
58. Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson's disease and Movement Disorders* Lippincott Williams and Wilkins, USA, 2007.
59. 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*. 2006;396:67-72.
60. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease features and In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. pp.152-160, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007.
61. Stacy M. Medical treatment of Parkinson's disease *Neurol Clin*. 2009;27:605-631
62. Tolosa E, Katzschlager R. Pharmacological management of Parkinson's disease In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. pp.110-145, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007.
63. Möller JC, Oertel WH, Köster J, Pezzoli G, Provinciali L. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Mov Disord*. 2005;20:602-610.
64. Troster AI, Stalp L, Paolo A, et al. Neuropsychological impairment in Parkinson's disease with and without depression. *Arch Neurol*. 1995;50:1164-1169.

65. Richard IH, Schiffer BB, Kurlan R. Anxiety in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1996;84:383–392.
66. Routh LC, Black JL, Ahlskog JE. Parkinson's disease complicated by anxiety. *Mayo Clin Proc.* 1987;62:733-735.
67. Flint AJ. Epidemiology and comorbidity of anxiety disorders in the elderly. *Am J Psychiatry.* 1994;151:640–649.
68. Berrios GE, Campbell C, Politynska BE. Autonomic failure, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Br J Psychiatry.* 1995;166:789–792.
69. Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:636-642.
70. Rye DB, Jankovic J. Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source. *PD. Neurology.* 2002;58:341-346.
71. Magerkurth C, Schinitzer R, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res.* 2005;15:76-82.
72. Mondere R, Thorpy M. Sleep disorders and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2009;9:173-180.
73. Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Neurology.* 2006;66:845-851.
74. Yoritaka A, Ohizumi H, Tanka S, Hattori N. Parkinson's disease with and without REM sleep behaviour disorder: are there any clinical differences? *Eur Neurol.* 2009;61:164-170.
75. Hou I-GG, Lai EC. Non motor symptoms of parkinson's disease. *International Journal of Gerontology.* 2007;1:53-64.
76. Rye DB. Excessive daytime sleepiness and unintended sleep in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2006 ;6:169-176.
77. Günel Dİ. Parkinson hastalığı ve uyku bozuklukları. *T Klin J Neur.* 2003;1:218-222.
78. Goetz CG, Tanner CM, Levy M. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1986;1:45-49.

79. Janca A. A report on the WHO Working Group on Parkinson's disease. *Neuroepidemiology*. 1999;18:236-240.
80. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, et al. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1986;1(1):45-49.
81. Senard JM, Rai S, Lapeyre-Mestre M, et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63:584-589.
82. Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, et al. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18:1459-1463.
83. Allcock LM, Ulliyart K, Kenny RA, Burn DJ. Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75: 1470-1471.
84. Goldstein DS, Holmes CS, Dendi R, et al. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurology*. 2002;58:1247-1255.
85. Hardoff R, Sula M, Tamir A, et al. Gastric emptying time and gastric motility in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2001;16:1041-1047.
86. Ashraf W, Pfeiffer RF, Park F, et al. Constipation in Parkinson's disease: Objective assessment and response to psyllium. *Mov Disord*. 1997;12:946-951.
87. Bassotti G, Maggio D, Battaglia E, et al. Manometric investigation of anorectal function in early and late stage Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:768-770.
88. Winge K, Rasmussen D, Werdelin LM. Constipation in neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:13-19.
89. Sakakibara R, Odaka T, Uchiyama T, et al. Colonic transit time and rectoanal videomanometry in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:268-272.
90. Yeşil S. Kemik anatomi ve fizyolojisi. Osteoporoz etyopatogenezi. İn: Alper S, Özaksoy D, Yeşil S (eds), Osteoporoz. İzmir, 1997.
91. Canalis E. Insulin like growth factor and local regulation of bone formation. *Bone*. 1993;14:273-276.
92. Gowen M. Cytokines regulate bone cell function. *Rheumatology Review*. 1991;1:43-50

93. Cassandra A, Thomas AE. The Bone Organ System: Form and Function. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): Osteoporosis. Vol 1: pp.3-20, Academic Press, San Diego, 2001.
94. Bonner JF, Chesnut CH, Fitzsimmons A, Lindsay R. Osteoporosis. In: Delisa JA, Gans BM (Eds): pp.1453-1474, Physical Medicine and Rehabilitation, Lippincott, Philadelphia, 1998.
95. Kutlu M. Kemik doku ve fizyolojisi, In: Yılmaz C (ed), Tüm yönleriyle osteoporoz. Bilimsel Tıp Yayınevi, s. 5-29, Ankara, 1997.
96. Mundy GR. Bone resorbing cells. In: Favus MJ (ed), Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. pp. 25-32, Lippincott Raven, New York, 1993.
97. Reginato A, Wang W, Olsen B. Developmental biology of bone. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds), Vol 1: pp.189-212, Osteoporosis. San Diego. 2001.
98. Martin JM, Rodan AG. Coupling of bone resorption and formation during bone remodeling. Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): Osteoporosis. Vol 1: pp.189-212, Academic Press, San Diego, 2001.
99. Raisz LG, Kream BE, Lorenzo SA. Metabolic bone disease. In: Wilson JA, Poster DW (eds). Williams Textbook of Endocrinology. pp.1211-1239, WB Saunders Company, Philadelphia, 1998.
100. Bayraktar M. Kemik doku ve fizyolojisi, In: Bayraktar M, Sözen T, Bilir M (eds), Osteoporoz. s. 1-19, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 1995.
101. Kanis JA. The Endocrinology and biochemistry of osteoporosis. In: Kanis JA (ed), Osteoporosis. pp. 56-80, Blackwell Science Ltd, London, 1997.
102. Consensus development conference: prophylaxis and treatment osteoporosis. Osteoporos Int. 1991;1(2):114-117.
103. Kutsal-Gökçe Y. Osteoporoz. İstanbul, 1998.
104. Göksoy T. Osteoporozda Tanı ve Tedavi. İstanbul, 2000.
105. Schneider A, Shane E. Osteoporosis secondary to illnesses and medications. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): Osteoporosis. Vol 2, pp.303-326, Academic Press, San Diego, 2001

106. Melton LJ III. How many women have osteoporosis now ? J Bone Miner Res. 1995;10:175-177.
107. Melton J, Cooper C. Magnitude and impact of osteoporosis and fractures. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): Osteoporosis. Vol 1, pp.557- 567, Academic Press, San Diego, 2001.
108. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA et all. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA. 2001;285:320-323.
109. Laet C, Reeve J. Epidemiology of osteoporotic fractures in Europe. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): Osteoporosis. Vol 1, pp. 585-597, Academic Press, San Diego, 2001
110. Lunt M, Masaryk P. The effects of lifestyle, dietary dairy intake, and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: The EVOS study, Osteoporos Int. 2001;12:688-698.
111. Kocabas H, Tuncer T. Osteoporoz Epidemiyolojisi: Türkiye Klinikleri J PM R-Spesical Topics. 2009;2(1):1-8.
112. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. Am J Obstet Gynecol. 2006;194(2 suppl):3-11.
113. Gennari C. Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. Public Health Nutr. 2001;4(2B):547-549.
114. Bütün B, Tuncer T, Akyokus A, Fişenk A, Sünbuloğlu G. Primer osteoporozlu hastalarda risk faktörlerinin ve yakınımalarının incelenmesi. Akd Ü Tıp Fak Derg. 1993;10(3):43-46.
115. Mallmin H, Ljunghall S. Risk factors for fractures of distal forearm: a population-based case-control study. Osteoporos Int. 1994;4:298-304.
116. Kanis JA. Osteoporosis. Blackwell Science Ltd. 3rd Edition, 1998.
117. Marcus R, Majumder S. The nature of osteoporosis. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J. (Eds): Osteoporosis. Vol 2, pp.3-18, Academic Press, San Diego, 2001.
118. Sepici V. Osteoporoz tanısında laboratuvar testleri. Osteoporoz. İstanbul, 2002.
119. Sinaki M. Prevention and treatment of osteoporosis. Braddom RL(Ed): Physical Medicine and Rehabilitation, pp. 894-91, Philadelphia, Saunders, 2000.

120. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assesment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int.* 2000;11:192-202.
121. Dilşen G. Osteoporoz konsensus konferansı, tanı, korunma şekli ve tedavi. *Romatoloji Bülteni.* 1993;1:73-77.
122. Marcus R. The nature of osteoporosis. Marcus R, Feldman D, Kelsey J, ed. *Osteoporosis.* pp. 647-659, Academic Pres, San Diego, 1996.
123. Khosla S, Riggs BL, Melton LJ III. Clinical spectrum. Riggs BL, Mellton LJ III, ed. *Osteoporosis.* 2nd ed. Philadelphia, New York.
124. Kleerekoper M. Evaluation of patient with osteoporosis or at risk for osteoporosis. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): *Osteoporosis.* Vol 2, pp.403-409, Academic Press, San Diego, 2001
125. Sindel D. Osteoporozda Tanı Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon.* 2002;2:17-27.
126. Melton LJ III. Epidemiyology of fractures. Riggs BL, Melton III LJ (Ed): *Osteoporosis.* pp.225-247, Lippincott Raven, New York, Philadephia,1995.
127. Bikke DD. Integrins, insulin like growth factors, and the skeletal response to load. *Osteoporos Int.* 2008;19:1237-1246.
128. SatoY, Honda Y, Iwamoto J, Kanoko T. Abnormal bone and calcium metabolism in immobilized Parkinson's disease patiens. *Mov Disord.* 2005;20:1598-1603.
129. Sato Y, Kikuyama M, Oizumi K. High prevalence of vitamin D defiency and reduced bone mass in Parkinson's disease. *Neurology.* 1997;49:1273-1278.
130. Invernizzi M, Carda S, Viscontini GS, Cisari C. Parkinsonism relat disord. 2009;15:339-346.
131. Fink HA, Kuskowski MA, Orwoll ES, et al. Osteoporotic fractures in men (MrOS) study group. Association between Parkinson's disease and low bone density and falls in older men: the osteoporotic fractures in men study. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:1559-1564.
132. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology and Clinical Practice.* fiveth ed. Butterworth-Heinemann/Elsevier, Philedelphia, 2008.

133. Bellomo G, Santambroio L, Fiacconi M. Plasma profiles of adrenocorticotrophic hormone, cortisol, growth hormone and prolactin in patients with untreated Parkinson's disease. *J Neurol*. 1991;238:19-22.
134. Patel MS, Eleftheriou F. The new field of neuroskeletal biology. *Calcif Tissue Int*. 2007;80:337-347.
135. Sato Y, Honda Y, Kaji M, et al. Amelioration of osteoporosis by menatetrenone in elderly female Parkinson's disease patients with vitamin D deficiency. *Bone*. 2002;31:114-118.
136. Broke KE, Chen TC, Weinberg J. A higher dose of Vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple dose study. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:234-239.
137. Taggart H, Crawford V. Reduced bone density of the hip in elderly patients with Parkinson's disease. *Age Ageing*. 1995;24:326-328.
138. Waxman MJ, Durfee D, Moore M, Morantz RA. Nutritional aspects and swallowing function of patients with Parkinson's disease. *Nutr Clin Pract*. 1990;5:196-199.
139. Song IU, Kim JS, Lee SB, et al. The relationship between low mineral density and Parkinson's disease in Korean population. *J of Clin Neuroscience*. 2009;16:807-809.
140. Suzan A, Madhah H, Anna A. Bone and mineral metabolism in older adults with Parkinson's disease. *Age and Ageing*. 2009;38:675-680.
141. Schneider JL, Fink HA, Ewing SK, et al. for the study of osteoporotic fractures (SOF) research group. The association of Parkinson's disease with bone mineral density fracture in older women. *Osteoporosis Int*. 2008;19:1093-1097.
142. Kao CH, Chen CC, Wang SJ, Chia LG. Bone mineral density in patients with Parkinson's disease measured by dual photon absorptiometry. *Nucl Med Commun*. 1994;15:173-177.
143. Bezza A, Ouzzif Z, Naji H, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in patients with Parkinson's disease. *Rheum Int*. 2008;28:1205-1209.
144. Ishaki F, Harada T, Katayama S, et al. Bone changes in Parkinson's disease. *No to Shinkei*. 1993;45:719-724.

145. Sato Y, Kaji M, Tsuru T, Oizumi K. Risk faktors for hip fracture among elderly patiens with Parkinson's Disease. *J Neurol Sci.* 2001;182:89-93.
146. Taggart H, Crowford V. Reduced bone density of the in elderly petiens with Parkinson's disease. *Age and Ageing.* 1995;24:326-328.
147. Wood B, Walker R. Osteoporosis in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005; 20:1636-1640.
148. Naohisa M, Eiji I, Hajime M, et al. Inverse Relation Between Osteoporosis and Spondilosis in Postmenopausal Women as Evaluted by Bone Mineral Density and Semiquantitative Scoring of Spinal Degeneration. *Spine.* 2003;28:5:492-498.
149. Harada A, Okuizumi H, Miyagi N, et al. Correlation between bone mineral density and intervertebral disc degeneration. *Spine.* 1998;23:857-862.
150. Nuti R, Righi G, Martini G, et al. Diagnostic approach to osteoporosis and spondiloarthosis in postmenopausal women by total body dual-photon absorptiometry. *Clin Exp Rheum.* 1998;6:47-51.
151. Silberberg R. Histologic and morphometric observations on vertebral bone of aging sand rats. *Spine.* 1988;13:202-208.
152. Marian L, Evatt MS, Mahlon R, et al. Prevalence of Vitamin D Insufficiency in Patients With Parkinson Disease and Alzheimer Disease. *Arch Neurol.* 2008;65(10):1348-1352.
153. Jugdeep K. Stephen H, Jackson D. Vitamin D supplementation improves neuromusculer function in older people who fall. *Age and Ageging.* 2004;33:589-595.
154. Bischoff HA, Stahelin HB. Effect of vitamin D and calcium supplemantions on falls; a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2003;18(2):343-351.
155. Dukas L, Heike A. Bischoff. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with minumum calcium intake of more than 500 mg daily. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(2):230-236.
156. Jeri W, Nieves Osteoporosis: The Role of Micronutriens. *Am J Cli Nut.* 2005;81(5):1232-1239.

157. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, et al. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 1996;124:400–406.
158. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med.* 1997;337:670–676.
159. Hollick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-281.
160. Lawson DE, Paul AA, Black AE. Relative contributions of diet and sunlight to vitamin D state in the elderly. *Br Med J.* 1979;2(6185):303-305.
161. Paker N, Tekdöş N, Erbil M, ve ark. Kemik kaybı olan yaşlılarda sekonder hiperparatroidizm ve kemik döngüsü. *Osteoporoz Dünyasından.* 2006;12:70-73.
162. Gloth FM, Tobin JD. Vitamin D deficiency in older people. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43(7):822-828.
163. Sarıdoğan ME. Osteoporozun Tanımı Ve Sınıflandırılması. Yeşim Gökçe Kutsal (ed). *Osteoporoz* (2.baskı). s.1-4, Güneş Kitabevi, Ankara, 2005.
164. Shea B, Wells G, Cranney A et al. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003.
165. Lips P, Hosking D, Lippuner K, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med.* 2006;260:245-254.
166. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, et al. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ.* 1994;308:1081-1082.
167. Sairanen S, Karkkainen M, Tahtela R, et al. Bone mass and markers of bone and calcium metabolism in postmenopausal women treated with 1,25-dihydroxyvitamin D (Calcitriol) for four years. *Calcif Tissue Int.* 2000;67:122-127.
168. Boonen S, Body JJ, Boutsen Y, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int.* 2005;16:239-254.

169. Anthony D Woolf, Kristina Akesson Management of osteoporosis. In: Marc C Hochberg, Alan J Silman, Josef S Smolen et al. eds. *Rheumatology*. 2003;2093-2108.
170. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. Proof Study Group. *Am J Med*. 2000;109:267-276.
171. Delmas PD. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:462-466.
172. Hochberg MC, Thompson DE, Black DM, et al. Effect of alendronate on the age- specific incidence of symptomatic osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*. 2005;20:971-976.
173. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int*. 2000;11:83-91.
174. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1997; 337:1641-1647.
175. Rozenberg S, Vandromme J, Kroll M, et al. Osteoporosis prevention with sex hormone replacement therapy. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 1994;39:262-271.
176. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289:3243-3253.
177. Rizzoli R. A new treatment for post-menopausal osteoporosis: strontium ranelate. *J Endocrinol Invest*. 2005;28:50-57.
178. Reginster JY, Malaise O, Neuprez A, et al. Strontium ranelate in the prevention of osteoporotic fractures. *Int J Clin Pract*. 2007;61:324-328.
179. Rubin J, Ckert-Bicknell CL, Zhu L, et al. IGF-I regulates osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand in vitro and OPG in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4273-4279.

180. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2006;354:821-831.
181. Orimo H, Sugioka Y, Fukunaga M, Muto Y. Diagnostic criteria of primary osteoporosis. *J Bone Miner Metab*. 1998;16:139-150.
182. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994;9:1137-1141.
183. Melton LJ III. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res*. 1995;10:175-179.
184. Raisz L. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med*. 2005;353:164-171.
185. Melton LJ III, Atkinson EJ, Khosla S, et al. Secondary osteoporosis and the risk of vertebral deformities in women. *Bone*. 1999;24:49-55.
186. Grigoryan M, Guermazi A, Roemer FW, Delmas PD, Genant HK. Recognizing and reporting osteoporotic vertebral fractures. *Eur Spine J*. 2003;12(2):104-112.
187. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1-129.
188. Emre M. Parkinson Hastalığı. s.191-198, Güneş Tıp kitabevleri, İstanbul, 2010.
189. İnci İ, Bozkaya G, Çe P, Gedizlioğlu M. Erken evre Parkinson hastalarında D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi. *Parkinson Hast Harek Boz Derg*. 2012;15(2):7-11.
190. Iwamoto J, Takeda T, Matsumoto H. Sunlight exposure is important for preventing hip fractures in patients with Alzheimer's disease, Parkinson's disease, or stroke. *Acta Neurol Scand*. 2012;125:279-284.
191. Daniel SK, Lansang MC, Okun MS. Bone Mineral Density (BMD) in Male Patients with Parkinson's Disease. *Int J Neurosci*. 2012;122(9):523-527.
192. Sato Y, Iwamoto J, Honda Y. Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(1):22-26.
193. Chen YY, Cheng PY, Wu SL, Lai CH. Parkinson's disease and risk of hip fracture: an 8-year follow-up study in Taiwan. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(5):506-509.

8. EKLER

BPHDÖ: BİRLEŞİK PARKINSON HASTALIĞIN DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ MOTOR MUAYENE

1. KONUŞMA:

0 Normal: Konuşma sorunu yok

1 Çok Hafif: Modülasyon, diksiyon veya volüm kaybı var ancak hala tüm kelimeler kolaylıkla anlaşılabilir

2 Hafif: Modülasyon, diksiyon veya volüm kaybı ile birlikte birkaç kelime anlaşılabilir durumdaysa da genel olarak cümlelerin izlenmesi güç değil

3 Orta: Konuşmanın anlaşılması zor, öyle ki cümlelerinin çoğu değilse de bazılarını anlamak güç oluyor.

4 Ağır: Konuşmanın çoğunu anlamak güç veya tümüyle anlaşılabilir durumda

2. YÜZ İFADESİ:

0 Normal: Normal yüz ifadesi

1 Çok Hafif: Sadece göz kırpma sıklığında, azalmayla yansıyan minimal maske yüz görünümü

2 Hafif: Göz kırpma sıklığındaki azalmaya ek olarak spontan gülümsemenin azalması fakat dudakların aralanmaması şeklinde ortaya çıkan ağız etrafındaki hareketlerin azalması ile sergilenen alt yüz yarısında maske görünümü

3 Orta: Ağız istirahat halindeyken bazen dudakların aralık kalmasıyla birlikte sergilenen maske yüz görünümü.

4 Ağır: Ağız istirahat halindeyken çoğu zaman dudakların aralık kalmasıyla birlikte sergilenen maske yüz görünümü

3. İSTİRAHAT TREMORU:

0 Normal: Tremor yok

1 Çok Hafif: Azami amplitüd <1 cm.

2 Hafif : Azami amplitüd > 1cm < 3cm

3 Orta: Azami amplitüd 3-10 cm arasında.

4 Ağır: Azami amplitüd > 10 cm

4. AKSİYON VE POSTURAL TREMOR:

0 Normal: Tremor yok.

1 Çok Hafif: Tremor var ancak amplitüd <1 cm'den daha az.

2 Hafif: Tremor amplitüdü en az 1 cm ama 3 cm'nin de altında

3 Orta: Tremor amplitüdü en az 3 cm ama 10 cm'nin de altında.

4 Ağır: Tremor amplitüdü en az 10 cm.

5. RİJİDİTE:

0 Normal: Rijidite yok

1 Çok Hafif: Sadece aksiyon manevralarıyla tespit edilen rijidite

2 Hafif: Rijidite aktivasyon manevrasız saptanabiliyor fakat tam hareket aralığı kolaylıkla sağlanıyor.

3 Orta: Rijidite aktivasyon manevrasız saptanabiliyor ve tam hareket aralığı için efor gerekmekte.

4 Ağır: Rijidite aktivasyon manevrasız saptanabiliyor ve tam hareket aralığı saptanamıyor.

6. PARMAK VURMA:

0 Normal: Sorun yok

1 Çok Hafif: Aşağıdakilerden herhangi biri:

- a) düzenli ritmin bir iki kesintiyle veya vurma tereddütleriyle bozulması;
- b) çok hafif yavaşlama;
- c)on vuruşun sonuna doğru amplitüd azalması.

2 Hafif: Aşağıdakilerden herhangi biri:

- a) vurma sırasında 3-5 kesinti;
- b) hafif yavaşlama;
- c)on vuruşun ortasında amplitüd azalması

3 Orta: Aşağıdakilerden herhangi biri:

- a)vurma sırasında 5 kesintiden fazla veya süregiden hareket boyunca en az bir uzun duraklama (donma);
- b) orta derecede yavaşlama
- c)amplitüdün 1.vuruşun ardından düşmeye başlaması.

4 Ağır: Yavaşlama, kesinti veya amplitüd azalmasından dolayı görev güçlüğüle yerine getirilir veya hiç getirelemez.

7. EL HAREKETLERİ:

0 Normal: Sorun yok

1 Çok Hafif: Aşağıdakilerden herhangi biri:

- a) düzenli ritmin bir iki kesintiye veya tereddütle bozulması
- b) çok hafif yavaşlama
- c) amplitüdün görevin sonuna doğru azalması

2 Hafif: Aşağıdakilerden herhangi biri:

- a) hareket sırasında 3-5 kesinti
- b) hafif yavaşlama
- c) amplitüdün görevin ortalarında azalması

3 Orta: Aşağıdakilerden herhangi biri:

- a) hareket sırasında 5 kesintiden fazla veya süregiden hareket boyunca en az bir uzun duraklama (donma)
- b) orta derecede yavaşlama;
- c) amplitüdün bir açma –kapamanın ardından düşmeye başlaması.

4 Ağır: Yavaşlama, kesinti veya amplitüd azalmasından dolayı görev güçlüğüle yerine getirilir veya hiç getirelemez.

8. ALTERNAN HAREKETLER:

0 Normal: Sorun yok

1 Çok Hafif: Aşağıdakilerden herhangi biri: a) düzenli ritmin bir iki kesintiye veya tereddütle bozulması; b) çok hafif yavaşlama; c) amplitüdün görevin sonuna doğru azalması

2 Hafif: Aşağıdakilerden herhangi biri

- a) hareket sırasında 3-5 kesinti;
- b) hafif yavaşlama;
- c) amplitüdün görevin ortalarında azalması

3 Orta: Aşağıdakilerden herhangi biri:

- a) hareket sırasında 5 kesintiden fazla ve süregiden hareket boyunca en az bir duraklama (donma);
- b) orta derecede yavaşlama;
- c) amplitüdün 1. açma –kapamanın ardından düşmeye başlaması.

4 Ağır: Yavaşlama, kesinti veya amplitüd azalmasından dolayı görev

güçlükle yerine getirilir veya hiç getirilemez.

9. TOPUK VURMA:

0 Normal: Sorun yok

1 Çok Hafif: A a ıdakilerden herhangi biri:

- a) düzenli ritmin bir iki kesintiyle veya vurma tereddütleriyle bozulması;
- b)  ok hafif yavaşlama;
- c) on vuru un sonuna doğru amplitüd azalması

2 Hafif: A a ıdakilerden herhangi biri:

- a) vurma sırasında 3-5 kesinti;
- b) hafif yavaşlama;
- c) on vuru un ortasında amplitüd azalması

3 Orta: A a ıdakilerden herhangi biri:

- a) vurma sırasında 5 kesintiden fazla veya süregiden hareket boyunca en az bir uzun duraklama(donma);
- b) hafif yavaşlama;
- c) on vuru un ardından d  meye ba laması

4 Ağır: Yavaşlama, kesinti veya amplitüd azalmasından dolayı görev güçlükle yerine getirilir veya hiç getirilemez.

10. SANDALYEDEN KALKMA:

0 Normal: Problem yok. Hızlıca tereddütsüz ayağa kalkabiliyor.

1 Çok Hafif: Normalden daha yavaş kalkıyor veya kalkmak için birden fazla denemeye veya sandalyede ilerleyerek kalkmaya ihtiyaç duyuyor. Sandalyenin kollarını kullanmaya gerek duymaz

2 Hafif: Sandalye kollarından destek olarak zorlanmadan kalkar.

3 Orta: Kollardan destek almak ihtiyacındaysa da geriye doğru d  me eğilimindedir; veya koltuk kollarından destek olarak birden fazla deneme yapmak zorunda kalır, ancak yarımsız kalkar

4 Ağır: Yardımsız kalkamaz.

11. POSTÜR:

0 Normal: Sorun yok

1 Çok Hafif: Tam dik değil, fakat postür ileri yaşlılar için normal kabul

edilebilir.

2 Hafif: Belirgin fleksiyon, skolyoz veya bir tarafa eğilme gözleniyor fakat hasta uyarıldığında postürünü normal postüre düzeltebiliyor.

3 Orta: Uyarıldığında istemli olarak düzeltilemeyen kamburlaşmış postür, skolyoz veya bir tarafa eğilme.

4 Ağır: Postürde aşırı bozukluğa neden olan fleksiyon, skolyoz veya eğilme.

12. YÜRÜYÜŞ:

0 Normal: Sorun yok.

1 Çok Hafif: Çok hafif yürüme bozukluğuyla birlikte bağımsız yürüyüş.

2 Hafif: Belirgin yürüme bozukluğu ile bağımsız yürüyüş

3 Orta: Güvenli yürüme için yardımcı bir gereç gerekmektedir.

4 Ağır: Yürüyemez veya başka bir kişinin yardımıyla yürüyebilir.

13. POSTURAL DENGİ:

0 Normal: Sorun yok

1 Çok Hafif: Üç beş adımgere gider ancak yardımsız düzelir

2 Hafif: Beş adımdan fazla geri gider ancak yardımsız düzelir.

3 Orta: Ayakta güvenle durur ama postural yanıt yoktur; muayene eden tutmadığı takdirde düşer.

4 Ağır: Çok dengesizdir, dengesini kendiliğinden kaybetmeye eğilimlidir veya omuzlarına hafif bir dokunuşta bile düşer.

14. VÜCUT BRADİKİNEZİSİ: (Yavaşlık, kol sallamada azalma)

0 Normal: Yoktur.

1 Çok Hafif: Hareketi temkinli gösteren minimal yavaşlık. Olasılıkla amplitüd azalması var.

2 Hafif: Hareketin kesinlikle anormal derecede olmak üzere hafif derecede yavaşlığı ve amplitüdün kısmen düşüklüğü

3 Orta: Orta derecede yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması

4 Ağır: Belirgin yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması