



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

**SERUM GLİAL FİBRİLER ASİDİK PROTEİN VE ÜRİK ASİT
DÜZEYLERİNİN PARKİNSON HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. SÜLEYMAN SADIK TURGUT
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2014



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

**SERUM GLİAL FİBRİLER ASİDİK PROTEİN VE ÜRİK ASİT
DÜZEYLERİNİN PARKİNSON HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. SÜLEYMAN SADIK TURGUT
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç.Dr. YAVUZ YÜCEL**

DİYARBAKIR-2014

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerini benden esingemeyerek yetiştirmede emekleri olan değerli bölüm hocalarıma, Anabilim dalı başkanı sayın Prof. Dr. Mehmet Ufuk ALUÇLU'ya, tez çalışmamın başından beri yardımlarını esingemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Yavuz YÜCE'e, kliniğimizin tüm personel ve hemşirelerine, tezime katkıları olan mesai arkadaşlarımla Dr. Tufan ARUK ve Dr. Ünal ÖZTÜRK'e, laboratuvar çalışmasındaki emeklerinde dolayı DÜTF Biyokimya AD öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. İbrahim KAPLAN ve laboratuvar çalışanlarına şükranlarımı sunarım.

Bu tezi, bin bin fedakanlıklarla beni bugünlere getiren sevgili anneme ve babama, Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca değerli zamanlarından çaldığım eşime, biricik oğlum Baran ve kızım Helin'e ithaf ediyorum....

Süleyman Sadık TURGUT

ÖZET

Amaç: Parkinson hastalığı (PH) nörodejeneratif hastalıklar içerisinde Alzheimer hastalığından sonra en sık rastlanılan ikinci hastalıktır. Parkinson hastalığında meydana gelen patolojik değişiklikler olarak, substantia nigranın pars compacta'sındaki melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı, geri kalan hücrelerin içinde de Lewy cisimciği olarak adlandırılan inklüzyon cisimciklerinin varlığı olarak sayılabilir. Hastalığın etyolojisi ve hücre kaybına yol açan patofizyolojik olayların niteliği henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmamızda serum Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP) ve ürik asit (UA) düzeyleri ile PH arasındaki ilişkiyi ve PH üzerindeki etkileri göstermeyi amaçladık. Böylece PH'nın patofizyolojisi ve tedavisine yönelik yeni seçenekler bulmaya çalıştık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöroloji polikliniğine başvuran ve İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH) tanı kriterlerine göre Parkinson Hastalığı tanısı alan 43 hasta ve nörolojik herhangi bir patoloji saptanmayan 41 sağlıklı kontrol grubu alındı. Kontrol grubunu oluşturan katılımcılar, polikliniğimize başvuran gönüllü hasta yakınları arasından seçildi. Hasta ve kontrol grubundan alınan venöz kan örnekleri santrifüj edilerek elde edilen serumlar, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında tetkik edildi. Serum GFAP düzeyleri ELISA yöntemiyle, UA düzeyleri oto analizör cihazında, ticari olarak elde edilebilir kitler kullanılarak, üreticinin talimatlarına göre ölçüldü.

Bulgular: Hasta grubunda serum UA ve GFAP düzeyleri kontrol grubuna oranla anlamlı olarak düşük düzeyde saptandı ($p<0,05$) Yaş ve hastalık başlangıç süresi açısından UA ve GFAP düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Cinsiyet açısından hem UA hem de GFAP düzeyleri hasta kadın grubunda erkeklere kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: GFAP, biyolojik bir belirteç olarak merkezi sinir sistemi hastalıklarının çalışmalarında çok dikkat çekmiştir. GFAP salınımı ve periferik kanda tespit edilebilen protein seviyelerinin ortaya çıkmasına yol açabilen çeşitli değişik patolojik olayların sonrasında GFAP'nin artan düzenlenmesinin olup olmadığı henüz netlik kazanmamıştır. GFAP ve PH arasında nasıl bir ilişki olduğuna dair daha geniş hasta

popölasyonlarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Serum UA dölzeyi tedavisi PH için yeni terapotik bir yölnelim olabilir. Erken PH ve gerçekleştirilen dopaminerjik gölrintöllemeleri hedefleyen randomize klinik çalışmalar, serum UA dölzeyinin PH riski üzerindeki potansiyel etkilerini araştırmak için cazip bir tamamlayıcı fırsatı sağlayabilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Parkinson hastalığı, Glial Fibriler Asidik Protein, Ürik Asit

ABSTRACT

Objectives: Parkinson's Disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease. Pathological changes in Parkinson's disease are loss of dopaminergic cells that are containing melanin in the pars compacta of substantia nigra. The etiology of the disease and the nature of the pathophysiologic events that led to the loss of cells is not yet fully understood. We aimed to investigate the role and effects of serum Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) and Uric acid (UA) levels in Parkinson's disease. Thus, we will try to find new options for the pathophysiology and treatment of Parkinson's disease.

Material and Methods: All of the subjects (including patients and normal controls) were enrolled from the medical examination center of Medical Faculty Hospital of Dicle University. PD group The control group was 41 persons and selected from similar age and gender group. All controls and PD patients underwent a standardized neurological examination by movement disorder specialists, and the clinical diagnosis of PD was established according to the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria. Venous blood samples that taken from the patient and control groups were centrifuged and derived serum samples. The serum GFAP levels were measured by ELISA method and the serum UA concentrations were measured on an automatic biochemistry analyzer, by using commercially available kits according to manufacturers instructions.

Results: The serum levels of GFAP and UA were significantly lower in the PD groups than in the normal control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum GFAP and UA levels between the age and disease duration in PH group ($P > 0.05$). The serum level of both GFAP and UA of females in the PD group was significantly lower than the males in PD group ($P < 0.05$).

Conclusion: GFAP has received much attention as a biological indicator in the central nervous system disease studies. It is not yet clear, however, whether the upregulation of GFAP following different pathological events in the CNS, may lead to GFAP release and emergence of detectable protein levels in peripheral blood. The treatment of serum UA levels may be a new therapeutic direction for PD. Randomized clinical trials targeting PD and conducting dopaminergic imaging may

provide an attractive complementary opportunity to investigate potential effects of serum urate on PD risk.

KEY WORDS: Parkinson's disease, Glial fibrillary acidic protein, Uric acid

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 Bazal Gangliyonlar	2
2.1.1 Bazal gangliyonların anatomisi	2
2.1.2 Bazal gangliyonların işleyişi.....	3
2.2 Parkinson Hastalığı.....	4
2.3 Epidemiyoloji.....	4
2.4 Patoloji.....	5
2.5 Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	6
2.6 Klinik Özellikler.....	8
2.6.1 İstirahat tremoru.....	8
2.6.2 Bradikinezi.....	10
2.6.3 Rijidite	10
2.6.4 Fleksiyon postürü.....	11
2.6.5 Postüral instabilite.....	11
2.6.6 Donma	11
2.6.7 Diğer motor semptomlar	12
2.6.8 Non-motor semptomlar	12
2.6.8.1. Kognitif bozukluk ve demans.....	15
2.6.8.2 Halüsinasyon ve psikoz.....	15
2.6.8.3 Depresyon	16
2.6.8.4 Anksiyete	16
2.6.8.5 Apati.....	16

2.6.8.6 Dopamin disregölasyon sendromu	16
2.6.8.7 Uykü bozuklukları	17
2.6.8.8 Duyusal belirtiler	18
2.7 Preseptomatik Tanı	19
2.8 Tedavi	20
2.9 Parkinson Hastalığı ve Glial fibriler asidik protein.....	23
2.10 Parkinson Hastalığı ve ürik asit.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1 Katılımcıların seçimi	25
3.2 Çalışma Yöntemi.....	27
3.3 İstatistiksel Analiz	27
4. BULGULAR	28
4.1 Katılımcıların Özellikleri.....	28
4.2 Hasta ve Kontrol grubunun GFAP ve UA düzeyleri.....	29
4.3 Hasta ve kontrol grubunun kendi arasında değeriendirilmesi.....	29
4.4 GFAP /UA düzeylerinin PH grubunda hastalık süresi ve yaş ile korelasyonu.....	31
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇLAR.....	35
7. KAYNAKLAR	37
8. EKLER.....	51

KISALTMALAR LİSTESİ

3-OMD	: 3-O-metildopa
AS	: α -sinüklein
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
DDS	: Dopamin disregölasyon sendromu
ELISA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
ET	: Esansiyel tremor
GABA	: Gama Amino Butirik asit
GFAP	: Glial Fibriler Asidik Protein
GP	: Globus pallidus
GPe	: Globus pallidus eksternus
GPI	: Globus pallidus internus
İPH	: İdyopatik Parkinson Hastalığı
KOMT	: Katekol-O-metiltransferaz
LC	: Lewy cisimcikleri
LD	: Levodopa
MAO	: Monoamin oksidaz
MAO-B inhibitörleri	: Monoamin oksidaz-B inhibitörleri
MIBG	: Metaiodobenzyl guanidine
MSA	: Multisistem Atrofi
NFP	: Nörofilaman Proteinleri
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PH	: Parkinson Hastalığı
REM	: Rapid eye movement
SN	: Sunstansiya nigra
SNk	: Substansiya nigra pars kompakta
SNr	: Substansiya nigra pars retikülata
SPECT	: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SS	: Standart Sapma

SSS	: Santral sinir sistemi
STN	: Subtalamik çekirdek
UA	: Ürik asit
UPDRS	: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Parkinsonizm tanı kriterleri	8
Tablo 2. PH ve ET arasındaki farklar	9
Tablo 3. Parkinson hastalığının motor belirtilerine eşlik eden non-motor belirtiler..	14
Tablo 4. Değiştirilmiş Hoehn-Yahr evrelemesi	25
Tablo 5. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleri.....	26
Tablo 6. Katılımcıların özellikleri.....	28
Tablo 7. Hastaların Hoehn-Yahr evrelemesine göre dağılımı	28
Tablo 8. Hasta ve Kontrol grubunun UA ve GFAP düzeylerinin karşılaştırması	29
Tablo 9. Hasta grubunun UA ve GFAP değerlerinin kendi içinde karşılaştırması....	29
Tablo 10. Kontrol grubunda cinsiyete göre UA ve GFAP değerlerinin karşılaştırması	30
Tablo 11. Hasta kadın ve kontrol kadın grubunun serum UA ve GFAP düzeylerinin karşılaştırması.....	30
Tablo 12. Hasta erkek ve kontrol erkek grubunun serum UA ve GFAP düzeylerinin karşılaştırması.....	30

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Bazal ganglionlar arasındaki bağlantıların ve onun afferent ve efferent bağlantılarının şematik çizimi.	2
Şekil 2. Normal insanlarda ve Parkinson hastalığında bazal ganglia-talamus-korteks bağlantılarının aktivite durumu.	4
Şekil 3. Nörodejenerasyonun mekanizması.....	7
Şekil 4. Kontrol ve hemiparkinson bir bireye ait PET görüntülemesi.....	20
Şekil 5. Hasta grubu Serum UA ve GFAP düzeylerinin hastalık süresiyle korelasyon analizi.	31
Şekil 6. Serum UA ve GFAP düzeyleri ile hastaların yaşı arasındaki zayıf korelasyon.	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson Hastalığı (PH) , Alzheimer hastalığından sonra nörodejeneratif hastalıklar arasında en sık rastlanılan ikinci hastalıktır (1). PH patofizyolojisinde, Substantia Nigra pars compacta'daki melanin içeren dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ve geride kalan hücrelerin içerisinde Lewy cisimciği (LC) olarak isimlendirilen, çoğunlukla alfa-sinüklein (AS) ve ubiquitin olarak adlandırılan proteinler içeren küresel inklüzyon cisimciklerinin saptanması yer alır. Hastalığın etyolojisi ve nörodejenerasyona sebep olan fizyopatolojik olayların niteliği henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalığa sadece çevresel faktörler veya sadece genetik faktörlerin sebep olduğuna dair görüşler zaman zaman ağırlık kazanmış olsa da şu an hakim olan görüş her iki faktörün de fizyopatolojide rol oynadığı yönündedir. Son zamanlarda bulunan genetik ve biyokimyasal veriler ışığında hastalığın patogenezinde, hücre içinde yıpranmış proteinlerin yıkım sürecinde oluşan aksamaların rol oynadığı görüşü ağırlık kazanmıştır (2).

Glial fibriler asidik protein (GFAP) astrositlerde bulunan ara filaman proteindir. Sinir sistemi hasar gördüğünde astrositlerde hızlıca GFAP ekspresyonu görülür. Bu nedenle, GFAP astrositik aktiviteyi gösteren bir belirteç olmuştur. Günümüzde, araştırmalar beyin omurilik sıvısındaki (BOS) nörofilaman hafif zincir proteini düzeylerindeki değişikliklerin PH ve multisistem atrofi(MSA) tanısında biyomarkır olarak kullanılabileceği ve Parkinson hastalarında serum anti-nörofilament protein antikorlarının anlamlı düzeyde yükseldiğini göstermiştir. (3,4)

PH patogenezinde oksidatif stres de önemli rol oynamaktadır. Ürik asit (UA), pürin metabolizması ürünü olan doğal ve potent bir antioksidandır ve PH'daki nörodejeneratif sürece katkısından şüphelenilen oksidatif hasarı azaltabilir (5-7). Serum UA düzeylerinin manipülasyonu PH tedavisi için umut vaat etmektedir (8,9).

Çalışmamızda serum GFAP ve UA düzeyleri ile PH arasındaki ilişkiyi ve PH üzerindeki etkileri göstermeyi amaçladık. Böylece PH patofizyolojisi ve tedavisine yönelik yeni seçenekler bulmaya çalışacağız.

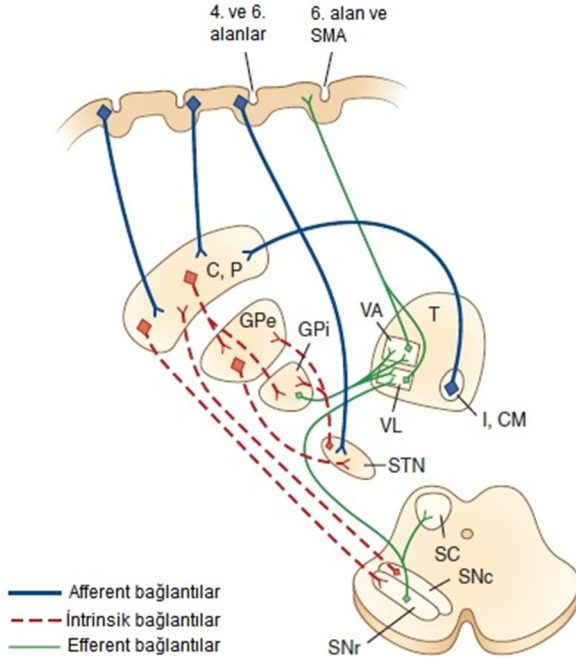
2.GENEL BİLGİLER

2.1 Bazal Gangliyonlar

2.1.1 Bazal gangliyonların anatomisi

Bazal gangliyonlara, hangi yapıların dahil edilmesi konusunda netlik olmasa da, talamokortikal projeksiyonun modülasyonunda görev alan striatopallidal döngüde yer alan bu yapılar, kaudat nükleus, putamen, globus pallidum (GP) eksternal segment (GPe) ve GP internal segmenti (GPi) içerir. Bunların yanı sıra substansiya nigra pars kompakta (SNk) ile pars retikulata (SNr) ve subtalamik nükleus (STN) da bazal gangliyonlara dahildir (2,10).

Kaudat nükleus ve putamen birlikte striatum olarak isimlendirilir. Striatum, serebral korteks ve SN'den gelen projeksiyonların ana hedefidir. Putamen ve GP ile birlikte kama şekilli bir yapı olan *lentiküler nükleusu* oluştururlar. STN, serebrum ve beyin sapı arasındaki sınırda yer alan lens şekilli bir yapıdır. STN'nin bazal gangliyonlar, talamus ve korteksle ilişkisi Şekil 1'de gösterilmiştir (2).

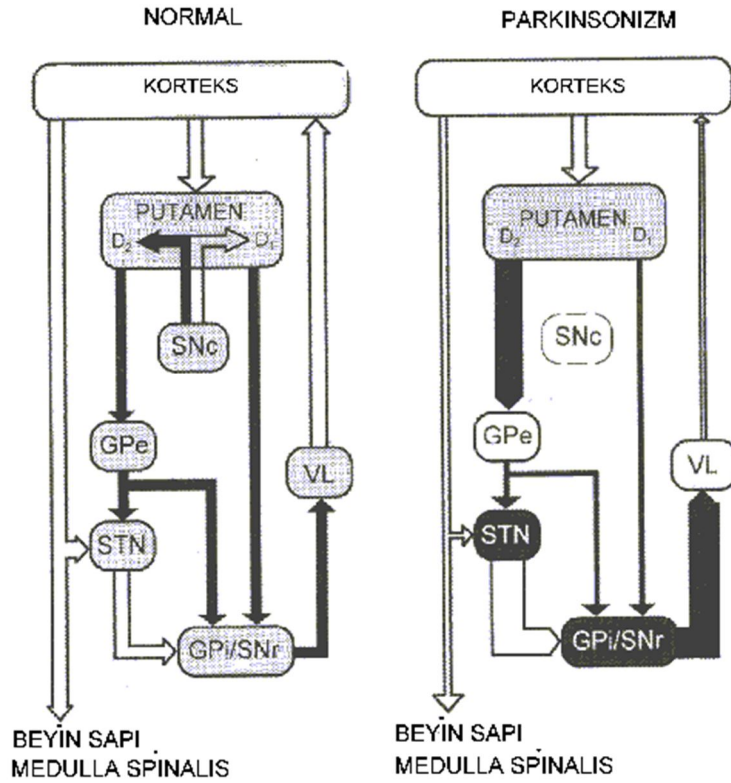


Şekil 1. Bazal gangliyonlar arasındaki bağlantıların ve onun afferent ve efferent bağlantılarının şematik çizimi. Cm: Talamus santromedial nükleusu, C,P: kaudat putamen, GPe: eksternal globus pallidus, GPi: internal globus pallidus, SC: superior kollikulus, STH: subtalamik nükleus, SNc: Substansiya nigra pars kompakta, SNr: substansiya nigra pars retikulata, t: talamus, VA: ventral anterior, VL: ventrolateral (2)

2.1.2 Bazal gangliyonların işleyişi

İstemli hareketin kontrolü bazal gangliyonlar, talamus ve serebral korteksi içeren kompleks bir motor döngüye bağlıdır. Bu döngüde bazal gangliyonların ana giriş nükleusu olan striatum ile ana çıkış nükleusları olan GPi ve SNr arasında iki yol bulunur: Gama amino butirik asit(GABA)erjik olan direkt yol monosinaptik (putamen-GPi) ve indirekt yol ise trisinaptiktir (putamen-GPe-STN-GPi/SNr). Direkt yolda görev alan transmitter olan hem substans-P hem de dinorfin içeren ve D1 dopamin reseptörleri sunan striatal GABAerjik nöronlar GPi ve SNr'ye monosinaptik olarak projeksiyon yaparlar. İndirekt yolda ise enkefalin içeren ve D2 dopamin reseptörleri sunan farklı bir GABAerjik striatal nöron alt kümesi, GABAerjik projeksiyonlarını STN'ye ileten GPe'ye gönderir. STN'den çıkan glutamerjik projeksiyonlar GPi ve SNr'ye iletilir. Buradan da inhibe edici GABAerjik projeksiyonlar talamusun ventral anterior ve ventral lateral çekirdeklerine iletilir. Talamik çekirdekler de uyarıcı glutamerjik projeksiyonlarını motor kortekse gönderir. Böylece kortiko-bazal ganglia-talamokortikal döngü tamamlanmış olur (11).

Normalde direkt ve indirekt yollardaki aktivite dengedeyken PH'de, SNk'de olan dopamin üretiminin azalması GPi/SNr'den gelen inhibitör aktivitenin artmasına ve talamokortikal yolun artan inhibisyonu sonucu hareketin baskılanmasına yol açar. Ek olarak düşük dopamin seviyesi, indirekt yol ile GPe'nin inhibisyonunu arttırarak, STN'nin disinhibisyonuna neden olur. STN'nin artan çıktısı, talamusun GPi/SNr tarafından inhibisyonunu kolaylaştırır (12,13) (Şekil 2).



Şekil 2. Normal insanlarda ve Parkinson hastalığında bazal ganglia-talamus-korteks bağlantılarının aktivite durumu. Normalde direkt ve indirekt yollardaki aktivite dengedeysen nigrostriatal yollardaki (SNc den putamane giden yollar) dejenerasyon sonucu direkt yoldaki aktivite azalırken indirekt yoldaki artar. Bu değişikliğin net etkisi bazal gangliadan talamusa ulaşan baskılayıcı sinyallerin artması şeklindedir (SNc: Substantia nigra pars compacta, SNr: Substantia nigra pars reticulata, GPe: Globus pallidus externus, GPİ: Globus pallidus internus, STN: subtalamik nukleus, VL: Talamus-ventrolateral nukleus) (12)

2.2 Parkinson Hastalığı

PH, kendisinden önce başkaları tarafından da tanımlanmış olmasına rağmen, modern tıp tarihinde hastalığın ana özellikleri, ilk olarak 1817 yılında James Parkinson tarafından “*The Shaking Palsy*” adlı monografı tanımlanmıştır. Nörodejeneratif hastalıklar arasında Alzheimer hastalığından sonra ikinci en sık gözlenen hastalıktır (1,14). PH, öncelikli olarak orta-yaş ve yaşlı popülasyonu etkileyen önemli bir nörodejeneratif bozuktur.

2.3 Epidemiyoloji

De lau ve Breteler’e göre, PH prevalansı 100.000’de 360 ve insidansı yılda 100.000’de 18 olup, tüm parkinsonizmlerin %80’inden fazlasından sorumludur (15).

Genelde 50 yaş sonrasında başlayan ve 60 yaşından sonra belirgin bir artış gösteren, yaşla ilişkili bir hastalıktır. Yapılan PH çalışmalarında erkek kadın oranı 3:2'dir (16).

2.4 Patoloji

PH ile ilişkili temel patolojik değişiklikler, nigrostriatal yolaktaki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ve LC'lerin ortaya çıkmasıdır (17). α -sinükleinin (AS) yanlış katlanması sonucu oluşan bir proteinopati olduğu düşünülen PH ileri yaşlarda en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır (18). PH'de temel patoloji SNk'da Lewy patolojisi ile ilişkili ilerleyici nöronal kayıptır. Makroskopik olarak SN soluk görünür. Mikroskopik değişiklikler nöronal kayıp, gliosis ve ekstraselüler pigment varlığıdır. Yaşayan nöronlarda LC olarak adlandırılan sitoplazmik inklüzyonlar görülür. Bu inklüzyonlar hiperfosforile nörofilament proteinleri, lipidler, demir, ubiquitin ve AS içerirler (19,20). Proteinler katlanmamış formlarında iken proteozom tarafından ubiquitinden bağımsız bir şekilde yıkılırlar. Patolojik durumlarda ise ubiquitinleşirler ve ubiquitin-proteozom sisteminin yetersizliği sonucu protein birikimi ve hücre işlevlerinin bozulmasına neden olabilir. Plastisite ve dopaminerjik transmisyon gibi fonksiyonlarda görev alan, LC'nin temel elemanı AS'nin aşırı miktarda üretimi, kümelenmesi ve diğer proteinlerle etkileşime girmesi nöronun hayatta kalımını etkileyen en önemli faktördür (19,20).

Bazı çalışmalar, LC'nin, myenterik plexuslarındaki nöronlarda, paravertebral otonomik gangliyon, adrenal bez, kalp, kutanöz sinirlerdeki sempatik sinir liflerini de içeren periferik otonomik sinir sisteminde bulunduğunu göstermiştir. Hastalığın gastrointestinal sistemden, otonomik sinir sisteminden ve olfaktör bulbusdan beyin sapına, oradan da orta beyin, subkortikal yapılar ve neokortekse ilerlediği düşünülmektedir (20,21). Parkinson hastalarında LC'nin kardiyak ve myenterik intestinal plexusta da bulunabilmesi, PH'nin sadece bir SSS hastalığı olmadığını gösterir (2).

Bir erişkin beyinde 100 milyardan fazla nöron, 10^{15} sinaps vardır. SN'de bulunan 400.000 dopaminerjik nöronun %60'ından daha fazlasının, PH'nin motor semptomları başlamadan önce kaybolduğu ve striatumun dopamin içeriği normalin %80'inin altına düştüğü düşünülmektedir (22-24). Ağırlıklı olarak SNk'nın ventrolateral bölgesi etkilense de PH'daki patoloji çok daha yaygındır (20).

Meynert'in bazal çekirdeğindeki kolinerjik nöronlar, lokus seruleus norepinefrin nöronları, rafe çekirdeğinin serotonin nöronları, serebral korteks, beyin sapı, spinal kord ve periferik otonomik sinir sistemi de etkilenmektedir. Böylelikle hastalığın motor semptomları yanı sıra, non-motor semptomları da açıklanabilir (20,25-27).

2.5 Etiyoloji ve Risk Faktörleri

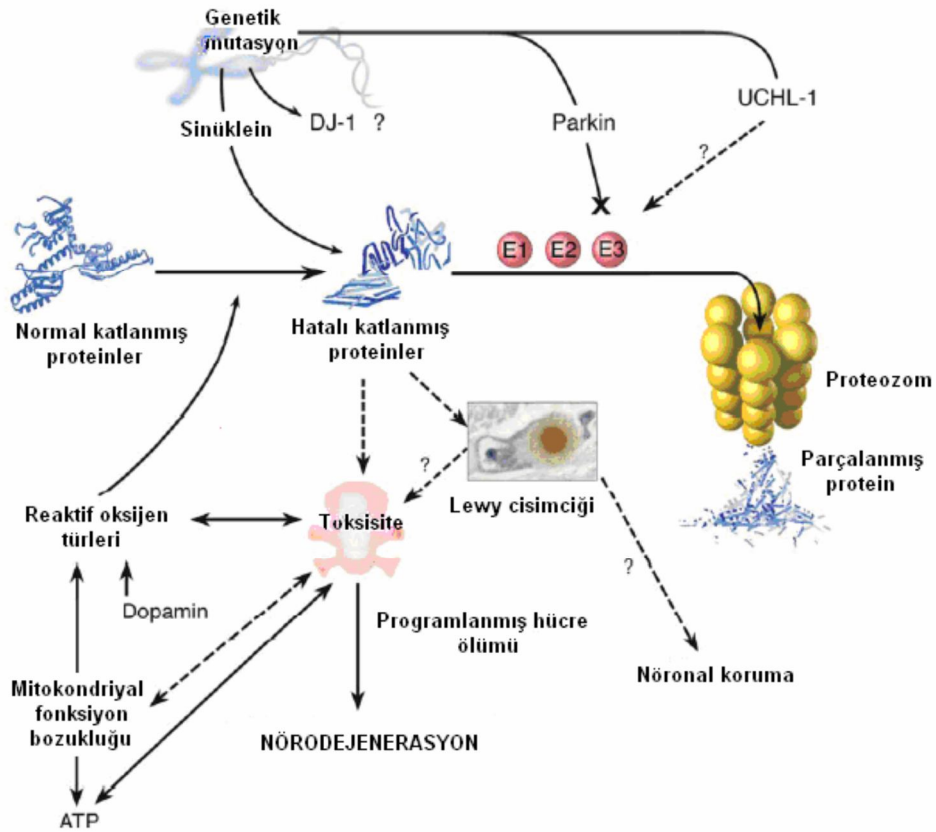
Nörodejenerasyonun mekanizması net olarak bilinmemekle beraber, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, inflamasyon, protein metabolizma bozukluğu, eksitotoksisite sonucu nigral dopaminerjik nöron dejenerasyonuna neden olan, genetik ve çevresel faktörlerin kompleks ilişkisi sonucu geliştiği düşünülmektedir (20, 28). (Şekil 3)

İdiyopatik PH için bilinen risk faktörleri şunlardır: Yaş, cinsiyet , pozitif aile öyküsü ve SN'de artmış hiperekojenitedir (29-32). PH gelişimine sebep olan çevresel bir ajan kesin olarak tanımlanmasa da, epidemiyolojik çalışmalar sporadik PH gelişimi için, kırsal alanda yaşama, kuyu suyu kullanımı, tarım ilaçlarına (böcek-bitki) maruziyet gibi çeşitli çevresel faktörlerin risk oluşturabileceğini göstermiştir. Olgu-kontrol çalışmaları tarım işçilerinde, pestisitlere maruziyeti olanlar ve kafa travması geçirenlerde PH riskinin arttığı öne sürülmüştür. Kaynak işçilerinde manganez entoksikasyonu sonucu PH'nın daha erken başlamasına bir yatkınlık oluşturup oluşturmadığı ise tartışmalıdır (33). Karbonmonoksit, izokolinler, karbon disülfid, mangan gibi toksik maddelerin parkinsonizme neden olduğu bilinmektedir. Öte yandan kahve gibi antioksidanlardan zengin gıdaları yüksek oranda tüketenlerde ve sigara içen bireylerde, beyinde oksidatif stresi arttıran Monoamin Oksidaz (MAO) ve striatal dopamin salınımını inhibe ederek, PH geliştirme riskini azalttığı belirtilmektedir (34, 35).

Yaş ile ilişkili bir nörodejeneratif hastalık olan PH'da bulgular, tipik olarak genellikle hayatın altıncı dekadından sonra ortaya çıkmasına rağmen, hastalığın biyolojisi klinik bulgulardan daha önce başlar. Birçok klinik çalışma PH'nın presemptomatik fazının bulguların ortaya çıkmasından 4-6 yıl önce başladığını öne sürmektedir (22).

PH'nın %90'ı sporadiktir. İkizlerle yapılan çalışmalar hereditenin tüm toplumla kıyaslandığında küçük bir rol oynadığını ileri sürmesine rağmen, eğer bir

ikiz bireyde hastalık 50 yaşından önce başlarsa, hereditör bileşen burada daha büyüktür (36). PH'nin yaklaşık %10 oranında ailesel geçiş gösterilmiş ve birkaç spesifik gen mutasyonu tanımlanmıştır. AS geni (PARK1), parkin geni (PARK2), ubiquitin karboksi-terminal hidrolaz (UCH-L1) geni (PARK5), PINK1 (PARK6), DJ1 (PARK7), LRRK2 (PARK8), Nurr 1, OMI/HtrA2 ve ATP13A2 gibi genlerdeki defekt veya disfonksiyonun ailesel PH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (26). PARK1, PARK2 ve UCH-L1 nörodejenerasyona sebep olan yanlış katlanmış proteinlerin ayrıştırılmasında yetersizliğe neden olur (20). AS geninde A53T ve A30P olmak üzere iki farklı gen mutasyonu tanımlanmışken, parkin geninde birçok mutasyon saptanmıştır. AS ve UCHL-1 gen mutasyonları erken başlangıçlı sporadik PH ile ilişkiliyken, LRRK2 mutasyonu genellikle benign tremor baskın hastalık oluşturur (37,38). Şimdiye kadar PH ile ilişkili 15 gen lokusu tanımlanmıştır (39,40)



Şekil 3. Nörodejenerasyonun mekanizması

2.6 Klinik Özellikler

Parkinsonizm; istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite, postural refleks kaybı, fleksiyon postürü ve donma belirtilerini içeren bir sendromdur (16,23,24). Bu bulguların kombinasyonu klinik olarak kesin, muhtemel ve olası parkinsonizmi tanımlamak için kullanılır (Tablo 1). Tremor, rijidite ve fleksiyon postürü *pozitif fenomenler*; bradikinezi, postural reflekslerin kaybı ve donma *negatif fenomenler* olarak kabul edilmektedir. Negatif fenomenler genel olarak daha fazla sakatlık yaratıcıdır (23)

Tablo 1. Parkinsonizm tanı kriterleri (16)

1. İstirahat tremoru
2. Bradikinezi
3. Rijidite
4. Postural refleks kaybı
5. Fleksiyon postürü
6. Donma (Motor Bloklar)
Kesin: 1 ya da 2. kriterlerden biri dahil, bu bulgulardan en az ikisi olmalı
Muhtemel: Sadece 1. ve 2. kriterin olması
Olası: 3. ile 6. kriterlerden en az ikisinin olması

PH'nın başlangıç ve progresyonu tipik olarak tedricidir (2, 23). Hastalar, en sık kol salınımında azalma ve omuz ağrısı ile birlikte olan bir eldeki istirahat tremoru ile başvururlar. Semptomatik tarafta çoğunlukla bradikinezi, rijidite ve asosiye hareket kaybı saptanabilir ve yüz ifadesinde azalma gibi orta hat belirtileri de bulunabilir (2). Hastalık genellikle seyri boyunca asimetric olarak kalır (2,23). Yürüme ve denge ilerleyici bir şekilde etkilenir ve düşmeler başlayabilir (2). Bulber işlevler iletişim ve beslenmeyi etkileyerek bozulabilir (2,23). Ses yumuşar ve monotonlaşır (41).

2.6.1 İstirahat tremoru

Tremor genellikle elleri tutar ve ilk bulgudur. PH olgularının %70'inde ilk semptom tremordur. İlerleyen süreçte tremor saptanma sıklığı; %85'lere ulaşır. %15 hastada ise hastalığın hiçbir döneminde tremor gözlenmez (42). Tremor hemen her

zaman ekstremite distalinde daha belirgindir 4-6 Hz frekansında istirahat tremoru gözlenir. En sık elleri tutan tremor, bazen de ayaklar, dil, çene ya da dudakta da olabilir (24). PH'da baş tremoru nadirdir (16). Baş bölgesinde görülen tremorlar en sık çenede ve dudaklarda gözlenir (24). İstirahat tremorunun yanında hastaların bir kısmında (%40-60), daha hızlı frekanslı (5-8 Hz) postural-kinetik tremor tabloya eşlik eder. Postural tremorun esansiyel tremordan (ET) ayırt edici özelliği, kolların öne doğru uzatılması ile tremorun başlaması arasında saniyeler ile bir dakikaya kadar süren bir gecikmenin olmasıdır (43) (Tablo 2). İstirahat tremoru uykuda ve hareket esnasında (ET'dan diğer bir farkı) kaybolur; karşı ekstremitenin hareketi ve ya yürüme ile artar. Tipik olarak vücudun bir yarısı diğerine göre daha fazla etkilenir ve hastalık ilerleyen zamanlarında bile asimetric seyreder. ET'nin de PH için bir risk faktörü olduğuna dair veriler giderek artmaktadır (44).

Tablo 2. PH ve ET arasındaki farklar (43)

	ET	PH
Vücut bölümü	Kollar>Baş>Ses>Bacaklar	Kollar>Çene>Bacaklar
İstirahat tremoru	-	+++
Postural tremor	+++	+
Kinetik tremor	+++	±
Frekans	7-12 Hz	4-6 Hz
Bradikinezi	-	++
Rijidite	±	++
Aile öyküsü	++	±
Betblokerlere yanıt	+	-
Levodopa yanıtı	-	++
Postural instabilite	-	+

2.6.2 Bradikinezi

PH'de görülen en önemli işlevsel bozukluk, hareketlerde belirgin yavaşlama ile karakterize bir hareket bozukluğudur. Bu durum, bradikinezi olarak adlandırılmakta olup, aslında bradikinezi ve akinezi olarak belirtilen en az iki farklı bileşeni bulunmaktadır (45). Bradikinezi, süregelen hareketin yavaşlığıdır. Akinezi ise istemli harekete başlayamama durumunu ifade eder. PH ile yapılan çalışmalar, hastalarda hem reaksiyon zamanının hem de hareket zamanının uzamış olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, birindeki anormalliğin boyutu diğeriyle benzer olmayabilir (46). Bradikinezi başlangıçta günlük yaşam aktivitelerinin yavaşlaması ve reaksiyon zamanı uzaması olarak ortaya çıkabilir (47). İnce motor hareketlerin bozulmasına ek olarak diğer belirtiler salya akması (tükrük yutulamamasına bağlı), monoton ve hipofonik dizartri, yüz ifadesinin azalması (hipomimi) ve yürümeye eşlik eden senkronize kol hareketlerinin azalması da görülür (16,23,24). Parkinson hastalarında 'paradoksal kinezi' denilen bir fenomen (ani bir uyarana hastanın örneğin bir topu yakalaması ve ya başka hız gerektiren hareketleri yapabilmesi), motor programların sağlam olduğunu fakat hastanın dış uyaran olmadan bu programları kullanma ve onlara ulaşmada güçlük çektiğini göstermektedir. Bu nedenle PH olan olguların önceden programlanmış veya otomatik hareketleri yapmak için önceki bilgilerini kullanabildiğini, fakat hareketi başlatmak için bu bilgiyi açığa çıkaramadığı ileri sürülmüştür (16). Parkinson hastalarında yapılan çalışmalar STN ve GPi segmentindeki aşırı aktivitenin bradikineziye yol açtığını düşündüren bilgileri açığa çıkarmıştır (48).

2.6.3 Rijidite

Pasif olarak ekstremitelere fleksiyon, ekstansiyon ve rotasyon hareketleri yaptırılarak muayene edilen rijidite, fleksor gruplarda daha belirgin olmak üzere agonist ve antagonist kaslarda eş zamanlı olarak tonusun artmasıyla ilişkilidir (49). Proksimal (omuz, kalça, boyun) veya distal (el ve ayak bilekleri) eklemlerde görülebilir. Karşı ekstremitenin hareketi ile artar ve bu rijidite ağrıya da neden olabilir (50-53). Rijidite el bileğini hareket ettiren kaslarda olduğunda dişli çark belirtisi görülür (54).

2.6.4 Fleksiyon postürü

Rijidite, erken PH'da sık görülen bir bulgu iken, fleksiyon postürü hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkar (16,50). Baş eğik, vücut öne doğru bükülmüş ve sırt kifotiktir. Diz, dirsek ve kalçalar fleksiyonda, kollar vücudun önündedir (23). Trunkal fleksiyon (kamptokormi), aşırı boyun fleksiyonu ve skolyoz diğer iskelet anormalliklerini oluşturur (50). Kamptokormi sırt üstü yatıldığında düzelir.

2.6.5 Postüral instabilite

Hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkar ve PH'ndaki düşmelerin en sık nedenlerinden biridir. Korunmaya yönelik tepkilerin kaybı, düşmelere bağlı kalça kırıkları gibi yaralanmaları kolaylaştırır. Kadın cinsiyet, simetrik başlangıç, postüral dengesizlik ve otonom yetersizlik PH'da düşme riskini öngören en belirleyici özelliklerdir (55). Dopaminerjik tedaviye endirençli klinik bulgu postüral instabilitedir (56).

Postüral dengesizliğin ve kamptokorminin birlikte görüldüğü hastalarda festinasyon görülür. Festinasyon düşmemek için öne doğru yer değiştirmiş olan normal ağırlık merkezini kovalamak için gittikçe artan hızda yürümeyi ifade eder. Patofizyolojisinde spinal, retiküler ve limbik bağlantıları olan pedinkülopontin nükleusun rol oynadığı düşünülmektedir. Postural instabilitenin derecesini değerlendirmek için 'çekme (pull) testi' yapılır. Hasta ayakta iken omuzlarına uygulanan ani bir çekmeye verdiği postural cevap değerlendirilir. Hastanın retropulsiyon veya propulsiyon derecesini belirlemek için kullanılır (16,23,24,50).

2.6.6 Donma

PH'de en fazla özürüllüğe neden olan ve motor bloklar olarak da adlandırılan donma fenomeni, genellikle 10 sn'den kısa süreli bir akinezi durumudur. Çoğunlukla alt ekstremiteleri etkilemesine rağmen, üst ekstremiteleri ve göz kapaklarını da etkileyebilir (57). 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 palsi, multisistem atrofi ve vasküler (alt vücut yarısını etkileyen) parkinsonizm yer alır (58-61).

2.6.7 Diğer motor semptomlar

Bazı hastalarda normalde yaşamın ilk yıllarında görülen ve ileri yaşlarda kaybolan bazı ilkel refleksler, frontal lob inhibitör mekanizmaların yıkılmasına bağlı olarak ortaya çıkar (62,63). Bir çalışmada Parkinson hastalarında glabellar refleks ve palmomenta refleksin 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 (64). Glabellar refleksin yorulmamasına *Meyerson* Bulgusu denir. PH'nda ciddi özürllülüğe yol açan pek çok başka motor bozukluklar da söz konusudur. Dizartri, hipofoni, disfaji ve siyalore gibi bulber belirtilerin, orofasiyal-laringeal bradikinezi ve rijiditeden kaynaklandığı düşünülmektedir (65). Hipokinetik dizartri olarak da adlandırılan PH ile ilişkili konuşma bozukluğu, düşük hacimli (hipofoni), tekdüze, ses şiddeti ve perdesindeki kayıp ile giden, konuşmanın emosyonel yönünün kaybı (aprozodi), sessiz harflerin yanlış telaffuz edilmesi, duraksamalar, hızlı konuşma eğilimi (takifemi) ile karakterizedir (16,23).

2.6.8 Non-motor semptomlar

Parkinson hastalarının çoğunda görülen non-motor semptomlar, dopaminerjik nigrostriatal sistem dışındaki sinir sistemi yapılarının tutulması sonucu oluşur. Bu yapılar n. vagusun dorsal motor çekirdeği, lokus seruleus, 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 barsak mezenterik pleksusunu içermektedir (66,67). Nörodejenerasyonun bulbustan başlayarak yukarı doğru ilerlediği, böylece bu patolojik özelliğin bazı non-motor semptomların motor belirtilerden yıllar önce gelişebileceği (Rapid eye movement (REM) uyku davranış bozukluğu, koku alma bozukluğu, konstipasyon) yapılan çalışmalarda ortaya çıkarılmıştır (68,69). 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. Non-motor semptomlar yaşam kalitesini olumsuz etkilediğinden erken tanı ve tedavi önemlidir. Non-motor semptomlar, hastalığın seyri sırasında daha sık ve belirgin hale gelir (70). Bir çalışmada, PH'ndaki REM uyku davranış bozukluğunun zaman içinde ortaya çıkışı ve klinik ilişkileri 8 yıl boyunca araştırılmış ve sıklığının zaman içinde değiştiği ortaya konmuştur (71).

Diğer non-motor semptomlardan olan otonomik bozukluk gelişiminde medullar vagal sistem ve post-gangliyonik kardiyak sempatik denervasyonun rol aldığı varsayılmaktadır. Braak ve arkadaşları vagusun distal motor terminallerinin yer aldığı mide enterik pleksusunda LC patolojisini göstermişlerdir (72). Motor semptomların kendisine veya tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı olarak da non-motor semptomlar ortaya çıkabilir. (Örneğin dopaminerjik ilaçlara sekonder olarak ortostatik hipotansiyon gelişmesi, Levodopaya (LD) bağlı motor dalgalanmalar sonucu ağrı gelişimi veya dopamin agonistlerinin gün içi uyuklamaya yol açması gibi). Uykusuzluğun hem motor, hem de non-motor semptomlarla yakın ilişkisi ortaya çıkarılmıştır. Noktürnal akinezi, kapalı dönem distonisi, tremor, eşlik eden depresyon gibi nedenler uyku problemlerine sebep olabilmektedir. PH'nın motor belirtilerine eşlik eden non-motor semptomlar Tablo 3'de gösterilmiştir (70).

Tablo 3. Parkinson hastalığının motor belirtilerine eşlik eden non-motor belirtiler (70)

PSİKIYATRİK 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 DUYUSAL 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
---	---

2.6.8.1. Kognitif bozukluk ve demans

PH'nda kognitif ve davranışsal bozukluklar sık gözlenir. Parkinson 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 (70, 73). PH demansındaki bilişsel işlev bozukluğu hasta başında test edilebilir. Demans olan olgularda yapılan nörogörüntülemeler bazı spesifik bulguları göstermiştir. 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), tek foton emisyon bilgisayarlı tomogafi (SPECT) çalışmalarında temporoparietal kortikal hipometabolizma ve MRG incelemelerinde talamus ve oksipital lob ağırlıklı olmak üzere yaygın kortikal atrofi gösterilmiştir (73).

2.6.8.2 Halüsinasyon ve psikoz

PH'deki 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 (74). Psikozlu Parkinson hastaları en sık görsel halüsinasyon ve paranoid delüzyonlardan yakınırlar. Halüsinasyon gibi psikotik belirtilerin tedavisinde, öncelikle enfeksiyon, sıvı-elektrolit ve metabolik bozuklukların gibi sekonder nedenler varsa bunların düzeltilmesi; sedatif, antidepresan, anksiyolitik ilaçların kesilmesi, antiparkinson ilaçların azaltılması (sırasıyla antikolinergikler, amantadin, monoamin oksidaz B inhibitörleri, dopamin agonistleri, levodopa) gerekir (70). Klopapin ve ketiapin gibi atipik anti-psikotikler, PH'nın motor semptomlarını kötüleştirmeden psikozu düzeltebilirler.

2.6.8.3 Depresyon

Parkinson hastalarının yaklaşık %40'ında depresyon görülebilir (75). PH'ndaki depresyon, genellikle daha hafif şiddette olup, kendini suçlama, suçluluk ve başarısızlık hissi daha az gözlenir. Bunlarla beraber güvensizlik, anksiyete ve irritabilite belirginleşebilir (70, 77). Depresyonun tedavisinde antidepresanlar kullanılmakla birlikte, dopamin agonistlerinin de antidepresan etki gösterdikleri rapor edilmiştir (75). Bir çalışmada L-dopaya ilave edilen pramipeksolun tek başına L-dopadan daha fazla depresyonda iyileşme sağladığı gösterilmiştir (76). Elektrokonvulzif terapinin medikal tedaviye dirençli depresyonda ek bir seçenek olabileceği var sayılmaktadır (75).

2.6.8.4 Anksiyete

Anksiyete bozukluğu, panik atak ve sosyal geri çekilme gibi anksiyete bozuklukları PH olgularının yaklaşık %40'ında gözlenir (78,79). Anksiyete PH semptomlarının kötüleşmesine sebep olabilir (77, 80). Başlangıç özellikle panik ataklar şeklinde olmak üzere, genelde hastalığın geç döneminde görülürler (81). PH'nın semptomatolojisi ve depresyon ile anksiyete semptomları iç içe geçebilir ve bu gibi faktörler PH'nda anksiyetenin tanısını zorlaştırabilir (80).

2.6.8.5 Apati

Abuli (ileri derecede apati ve inisiyatif ile spontanlığın olmaması) ile beraber akinetik mutizm ve katatoni (hareketsizlik, mutizm, yeme veya içmeyi reddetme, sabit bakma, rijidite, anormal postür sürdürülmesi, yüz buruşturma, negativizm, balmumu fleksibilitesi, ekofenomen ve stereotipi) gibi bradifreninin (düşüncenin yavaşlaması) değişik çeşitleri parkinsonizm olan hastalarda görülebilir. Apati, özürüllüğe psikolojik tepki olmaktan çok, altta yatan hastalık sürecine bağlı gibi görünmektedir ve kognitif bozulmayla yakın ilişkisi vardır (82).

2.6.8.6 Dopamin disregülasyon sendromu

Dopamin disregülasyon sendromu (DDS), uzun süre dopamine uygunsuz ve yüksek dozlarda maruz kalma sonucu görülen siklik ruhsal bozukluklar (hipomani

veya manik psikoz) ve sosyal mesleksel iş görme bozukluğu şeklinde görülür (74). Dürtü kontrol bozukluğu, antiparkinson ilaçların dozunun artırılması sonucu gelişen ve karşı konulması zor cinsel istek, aşırı para harcama, aşırı kumar oynama isteği gibi psikiyatrik belirtiler ve aşırı antiparkinson ilaçlar kullanma davranışı ile karakterizedir. Bu tür şikayetler genellikle antiparkinson ilaçların azaltılması veya kesilmesi ile geriler. Ancak bazen serotonin geri alım inhibitörleri, antipsikotikler ve amantadin gibi ilaçlarla ek tedavi ihtiyacı olabilir (74).

2.6.8.7 Uyku bozuklukları

Uyku bozuklukları, tüm PH olanlarda sık görülür ve multifaktöriyeldir. Uyku başlangıcı ve devamlılığındaki bozukluk, gece uykularının bölünmesine yol açar. Uyku bölünmesi hastalar arasında oldukça yaygın bir belirtidir (>%50) (50).

i) REM uykusu davranış bozukluğu

REM uykusu esnasındaki atoninin olmaması ve onunla ilişkili olarak rüyada sıçrama veya bazen şiddetli ekstremit ve vücut hareketleri, bağırma ve küfretme ile karakterizedir (50, 83). Motor semptomlar henüz gelişmeden görülen REM uykusu davranış bozukluğu olan hastaların yaklaşık yarısının daha sonra PH geliştirdiği bildirilmektedir (50,83-85). Yoritaka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 150 Parkinson hastasının yarısından fazlasında (%54) REM uykusu davranış bozukluğu olduğunu gösterilmiştir (86). REM uykusu davranış bozukluğu tedavisinde dopaminerjik etkili olduğu fakat klonazepamın da etkin olduğu kaydedilmiştir (87).

ii) Gün içi aşırı uykululuk

Gündüz aşırı uykululuk hali PH olan olguların yaklaşık %50'sinde görülen yaygın bir non-motor semptomdur (88). Hastaların çoğunda görülen bu uykululuk haline ilaveten gece uykusunun kaybı bozulmuş uyku siklusunun göstergesidir ve uyanıklıktan evre 2 uykuya saniyeler içinde geçiş olduğu polisomnografik çalışmalarda gösterilmiştir (87,89).

iii) Huzursuz bacak sendromu ve periyodik bacak hareketleri

PH'de huzursuz bacak sendromu ve uykuda periyodik bacak hareketleri sık görülür. Periyodik bacak hareketleri, gece uyku bölünmelerine yol açtığından gündüz fazla uyuklamanın nedeni bu durum olabilir. Uykudaki bu periyodik bacak hareketleri hastanın sık sık uyanmasına neden oluyorsa tedavi gerekebilir (90).

2.6.8.8 Duyusal belirtiler

Parestezi, akatizi, oral ve genital ağrı gibi duyusal belirtiler PH'nda sık görülmesine rağmen sıklıkla hastalıkla ilişkili olarak yorumlanmaz ve gereksiz birçok tahlil ve tetkik yapılmasına neden olabilir (16,23,24,91). Duyusal yakınmalar sıklıkla hastalığın motor belirtilerinin ortaya çıkmasından önce görülseler de genel olarak hastalar bu yakınmaları için nöroloji uzmanı dışındaki başka hekimlere müracaat ettiklerinden PH ile ilişkisi geç anlaşılmaktadır.

i) Olfaktör işlev bozukluğu

Olfaktör işlev bozukluğu (koku algılamasındaki bozukluk), sıklıkla motor belirtilerden önce görüldüğü ve tüm Parkinson hastalarının %90'ını etkilediği bildirilmiştir (70). Bu nedenle olfaktör işlev bozukluğunun tarama testi olarak kullanılması önerilmektedir (50,70).

ii) Ağrı ve parestezi

PH hastalarında ağrının en sık nedeni, ekstremitelerde rijiditesidir (92) ve hastaların en az %40'ında görülür (93). PH'nda ağrı genelde, kötü postür, anormal fiziksel yıpranmaya bağlı olan muskuloskeletal ağrı, sinir ya da kök ağrısı (sıklıkla boyun ya da sırt artritine bağlıdır), distoniye bağlı ağrı ve ya aşırı huzursuzluğa (akatizi) bağlı ağrı şeklinde ortaya çıkar.

iii) Otonom işlev bozukluğu

Parkinson hastalarında sıklıkla ortostatik hipotansiyon, terleme bozukluğu, sfinkter bozukluğu ve cinsel impotans gibi disotonomi bulguları gelişir (94,95). Bir çalışmada Parkinson hastalarının oluşturduğu grupta, 89 hastadan 42'sinin (%47) ortostatik hipotansiyon tanı kriterlerini karşıladığı rapor edilmiştir (96). PH'nda

ortostatik hipotansiyonun genellikle dopaminerjik tedaviye sekonder olduğu düşünülmektedir. Son zamanlardaki çalışmalarda ise PH'ndaki ortostatik hipotansiyonun, sempatik denervasyon ile ilişkili refleks sempatik kardiyovasküler uyarımın yetersizliğine bağlı olduğuna dair kanıtlar ortaya konmuştur (97). Disfaji ile gecikmiş mide boşalması ve konstipasyon, en sık gastroenteral semptomlarıdır (98-101). Parkinson hastalarında konstipasyon yavaş kolon geçişi, zayıf abdominal kasılma, azalmış fazik rektal kasılma ve defekasyon sırasında paradoksal sfinkter kasılmasıyla ilişkilidir (102).

Hastaların yaklaşık % 71'inde sık idrara çıkma (hiperaktif mesane), idrar retansiyonu (detrusor hipoaktivitesi) ve stres inkontinans (sfinkter işlev kaybı) gibi üriner sistem otonomik bozuklukları görülebilir.

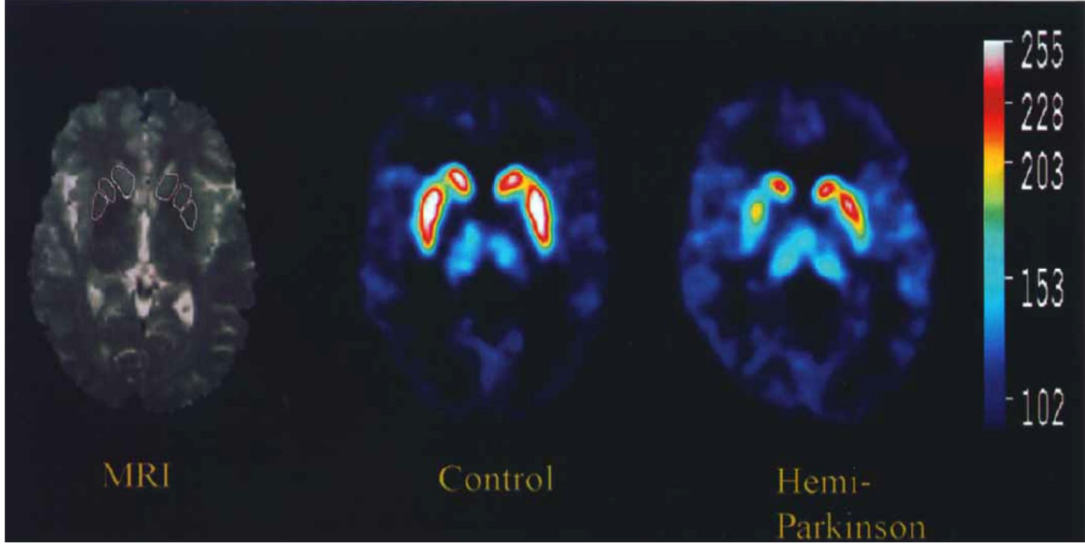
2.7 Preseptomatik Tanı

PH kliniği ortaya çıkmadan önce hastalık varlığını saptayacak klinik, motor, fizyolojik ve BOS protein içeriği, genetik tetkikler ve nörogörüntülemeler üzerine çalışmalar devam etmektedir. Nöronal dejenerasyonun belirlenmesinde kullanılan SPECT (Tek-Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi ile DaTSCAN™) (103), PH'nın erken tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. PH'nda presinaptik dopaminerjik nöronların kaybını gösteren pozitron emisyon tomografisi erken tanı aracı olarak kullanılmaktadır (104). (Şekil 4) Gelecekte bulunabilecek önleyici tedavi yöntemlerinin nörodejeneratif süreci engellemesi veya durdurması için erken dönemde uygulanmalarının gerekli olacağı düşünülmektedir (16,105).

İyi araştırılmış bazı prodromal belirteçler: hipozmi , kabızlık, depresyon, hızlı göz hareketleri uyku davranış bozukluğu, azalmış kol salınımı ve hafif parkinsoniyen belirtilerdir (106-111). Erken dönemde olfaktor bulbusta LC ve AS agregatları tespit edilmekte olup, koku çubukları kullanılarak yapılan koku testi (%75'ten fazla kayıp hipozmiyi gösterir) PH erken tanısında kullanılabilecek testler olarak düşünülmektedir (88,112).

Göz hareketlerinin başlangıç latanslarının elektrookülografi ile horizontal ölçümü erken tanıda kullanılabilecek elektrofizyolojik tanı yöntemidir. Ayrıca otonom sistem bozukluklarının erken dönemde tespitinde kullanılan ürodinami,

sempatik deri yanıtı, R-R İnterval değişiklikler, kalp hızında değişiklikler, İyot-123 meta-iodobenzylguanidine (MIBG) kullanılarak yapılan kardiyak sintigrafi diğer erken tanı yöntemleridir (113-115).



Şekil 4. Kontrol ve hemiparkinson bir bireye ait PET görüntülemesi. Sağda erken evre bir Parkinson hastasında presinaptik dopaminerjik noronların asimetrik kaybını gösteren azalmış tutulum görülmekte (104)

2.8 Tedavi

Levodopa

PH'de motor semptomlar çoğunlukla striatal dopamin eksikliğine bağlı olduğu için, tedavideki temel medikal yaklaşım azalan dopamini yerine koymadır (116). Dopamin prekürsörü olan LD, PH'nin semptomatik tedavisinde altın standarttır. LD preparatları, gastrointestinal sistemde dopa dekarboksilaz enzimi ile dopamine dönüşümü engelleyen “dopa-dekarboksilaz enzim inhibitörleri” (benserazid, karbidopa) ile birlikte kullanılır. Bulantı, kusma, ortostatik hipotansiyon gibi yan etkiler gelişebileceğinden, tedaviye düşük dozla başlanıp etkin doza haftalar veya aylar içinde çıkılır. Uzun süre LD kullanımında kognitif bozukluk, konfüzyon, psikoz gibi nöropsikiyatrik yan etkiler ortaya çıkabileceği gibi, striatal dopaminerjik nöronların fizyolojik olmayan pulsatil stimülasyonuna sekonder gelişen motor flüktüasyonlar ve diskinezi gibi motor komplikasyonlar da görülebilir

(117,118). Diskineziler, LD'nın plazmada pik yaptığı ve maksimal klinik yanıtın ortaya çıktığı dönemde görülürse *tepe dozu diskinezi*, on ve off dönemlerinin başlangıcında ortaya çıkarsa *difazik diskinezi* olarak adlandırılır. Diskinezileri önlemek için LD dozunun azaltılması ile parkinsonizm bulguları artabilir. Motor fluktuasyonları kontrol altına almak amacıyla LD dozunun arttırılmasıyla da diskineziler kötüleşebilir.

Katekol-O-Metiltransferaz (KOMT) İnhibitörleri

Bu grubta Tolkapon ve entekapon yer alır ve LD ile birlikte kullanılırlar. LD, dekarboksilaz inhibitörleriyle birlikte kullanıldığında KOMT enzimiyle 3-O-Metildopa (3-OMD) metabolitine dönüştürülür. KOMT inhibitörü kullanımı, 3-OMD'ye dönüşümü azaltır ve LD'nın yarılanma ömrünü (yaklaşık 90 dakikadan 3 saate kadar) arttırır. Özellikle motor fluktuasyonlu hastalarda *on* süresini arttırdığı, *off* süresini azalttığı ve motor skorları düzelttiği gösterilmiştir. KOMT inhibitörlerinin yan etkileri, bulantı, kusma, hipotansiyon, nöropsikiyatrik problemler ve diskinezi olarak sıralanabilir. Özellikle diskinezi tedaviye KOMT inhibitörünün eklenmesinden sonraki bir ya da iki gün içerisinde ortaya çıkar ve LD dozu azaltılmasıyla geriler.

Dopamin Reseptör Agonistleri

Bu gruptaki ilaçlar, Bromokriptin, Kabergolin, Pergolid, Lizurid gibi ergo türevleri; Ropinirol, Pramipeksol, Piribedil, Rotigotin gibi non-ergot dopamin agonistlerdir. Erken dönemde monoterapi olarak verilmesi özellikle genç hastalarda LD ihtiyacını geciktirerek motor flüktüasyon ve diskinezi gelişimini azaltır (119). Tüm agonistlerin, yan etkileri genel olarak benzerdir. Bu yan etkiler bulantı, ödem, somnolans, konstipasyon, dizziness ve halüsinasyon olarak sıralanabilir. Bunlara ek olarak aşırı gündüz uykululuğu, dürtü kontrol bozukluğuna yol açabilir (120). Ergo türevi dopamin agonistleri kardiyak disfonksiyon ve valvüler, pulmoner ya da retroperitoneal fibrozise yol açması nedeniyle uzun süre kullanılmazlar. Apomorfîn; D1, D2 agonisti olup dalgalı seyir gösteren hastalarda sürekli pompa sistemi ile uygulanabilir. Transdermal olarak kullanılan tek ajan olan Rotigotin ise yeni bir non-ergot dopamin agonistidir.

Monoaminoksidaz B (MAO-B) İnhibitörleri

Selejilin ve Rasajilin, LD'nın MAO-B enzimi ile yıkımını engelleyen MAO-B inhibitörleridir. Erken dönemde kullanımının dizabiliteyi, LD ihtiyacını ve motor flüktüasyonu; ileri dönemde kullanımının ise 'donma' fenomenini azalttığı gösterilmiştir (120). Amfetamin metaboliti olan Selejilin uykusuzluğa neden olur. Rasajilin amfetamin metaboliti oluşturmaz. Selejilin'e göre daha etkili ve selektiftir (117). Ayrıca rasajilinin kullanımının nöroprotektif olduğu öne sürülmektedir (117).

Antikolinerjik ajanlar

Sık kullanılan antikolinerjik ajanlar; triheksifenidil ve benztropin mesilattır. Antikolinerjikler, kuru ağız ve göz, konstipasyon, bulantı, üriner retansiyon, terleme bozuklukları ile taşikardi gibi yan etkiler gösterebilirler. Kognitif ve nöropsikiyatrik yan etkilere yol açması nedeniyle tremoru baskın, kognitif fonksiyonları korunmuş genç (<60 yaş) hastalarda tercih edilmelidirler (117).

Amantadin

Amantadin, dopamin salınımını arttıran, dopamin reseptörlerini uyaran ve dopaminin geri alınımını engelleyen antiparkinsoniyen, antikolinerjik ve antiviral bir ilaçtır. Aynı zamanda NMDA reseptör antagonisti olarak da adlandırılır. Erken evre PH'nda tüm semptomların, geç evrede ise LD'ya bağlı ortaya çıkan diskinezilerin tedavisinde kullanılır. Konfüzyon, halüsinasyon, insomnia ve kabuslar gibi yan etkileri görülebilir (117).

Non-motor semptomların tedavisi

PH'nda görülen depresyonun tedavisinde trisiklik antidepresanlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri kullanılmaktadır. İlaça bağlı gelişen psikoz tedavisinde klozapin ve ketiapin kullanılabilir. REM uyku davranış bozukluğunda klonezapam kullanılabilir. Artmış uykululuk hali için modafinil verilebilir. Konstipasyonda ise yüksek lifli diyet, standart laksatifler ve polietilen glikol denenebilir. Mesane sfinkterlerinin dissinerjisi zaman zaman sorun oluşturabilir ve periferik antimuskariniklerle düzelme sağlanabilir. Sialore tedavisinde parotis bezine yapılan botulinum toksin uygulamaları bazı hastalarda fayda sağlayabilir (38).

2.9 Parkinson Hastalığı ve Glial fibriler asidik protein

Glial fibriler asidik protein (GFAP) astrositlerde bulunan ara filaman proteinidir. Sinir sistemi hasar gördüğünde astrositlerde hızlıca GFAP ekspresyonu görülür. Bu nedenle, GFAP astrositik aktiviteyi gösteren bir belirteç olmuştur. Günümüzde araştırmalar beyin omurilik sıvısındaki (BOS) nörofilaman hafif zincir proteini düzeylerindeki değişikliklerin PH ve multisistem atrofi (MSA) (1) tanısında biomarker olarak kullanılabileceği ve Parkinson hastalarında serum anti-nörofilament protein antikorlarının anlamlı düzeyde yükseldiğini göstermiştir. (2)

Nörofilaman Proteinleri (NFP) sinir aksonlarının ana hücre iskelet proteinleridir ve değişik moleküler ağırlıktaki üç tip polipeptitten oluşur. NFP, aksoplazmik transport ve normal nöron morfolojisinin korunmasında önemli rol oynarlar. NFP'lerin aksonal hasarda biyolojik belirteç olarak kullanılmasının yararı nedeniyle, merkezi sinir sistemi hastalıklarındaki rollerine olan ilgi artmıştır. (121)

Yapılan bir çalışmada, GFAP ve NFP düzeyleri, Parkinson hastaları ve akut serebral enfarktüs hastalarında normal kontrol gruplarına oranla anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. (122)

Morozov ve arkadaşları serum GFAP seviyelerinin yalnızca ciddi klinik semptomları olan Parkinson hastalarında yükseldiğini tespit etmişlerdir (123). Bu çalışma, Parkinson hastalarının serum GFAP seviyelerinin klinik bulgular ile ilişkili olabileceğini öngörmektedir.

2.10 Parkinson Hastalığı ve ürik asit

PH patogenezinde oksidatif stres de önemli bir rol oynamaktadır. Ürik asit (UA), pürin metabolizması ürünü olan doğal ve potent bir antioksidandır (3) ve PH'daki nörodejeneratif sürece katkıda bulunduğu şüphelenilen oksidatif hasarı azaltabilir (4,5). İnsan vücudu, ürik asidi daha çözünebilir ve kolaylıkla atılabilir bir bileşik olan allantoina çeviren ürat oksidaz enzimini eksprese edemez. Bu nedenle, UA insanlarda pürin metabolizmasının son ürünüdür. Serum ve BOS'u

da içeren tüm ekstrasellüler vücut sıvılarında bulunur. BOS ve serumdaki UA konsantrasyonu arasında güçlü bir korelasyon mevcuttur. BOS'taki UA konsantrasyonu serumdakinin %7'sidir (124). Bu varsayımsal fayda ile tutarlı olarak, birkaç longitudinal (ileriye doğru uzunlamasına izlem) çalışmada yüksek serum UA seviyesi olan bireylerde PH riski düşük olarak bulunmuştur (125,126). Benzer şekilde, son zamanlarda diyet ve yüksek serum UA düzeyi genetik belirleyicileri düşük PH riski veya daha ileri yaş başlangıçlı olmasıyla ilişkili bulunmuştur (127,128).

Serum UA düzeylerinin manipülasyonu PH tedavisi için umut vaat etmektedir (6,7). Bugüne kadar PH'nın terapötik gelişmesine, tanı ve/veya hastalık progresyonunun izlenmesiyle desteklenen iyi doğrulanmış biyobelirteçlerin azlığı engel olmuştur. Serum UA düzeyi tedavisi PH için yeni terapötik bir yönelim olabilir. Erken PH ve gerçekleştirilen dopaminerjik görüntülemeleri hedefleyen randomize klinik çalışmalar, PH riski üzerindeki serum UA düzeyinin potansiyel etkilerini araştırmak için cazip bir tamamlayıcı fırsatı sağlayabilir.

Serum UA seviyelerinin, PH patofizyolojisinin altında yatan önemli bir biyomarker olabileceğini gösteren artan sayıda çalışmalar, yüksek serum UA düzeyleri ile olumlu hastalık progresyonu oranı ve daha az PH gelişme riskini ilişkilendirmiştir (129-133).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 08.12.2012 tarih ve 141 sayılı onayı ile başlandı.

3.1 Katılımcıların seçimi

Tüm katılımcılar (hasta ve kontrol) Ocak-Eylül 2013 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne başvuran PH tanısı olan veya yeni tanı alan gönüllü hastalar ile nörolojik muayenelerinde nörolojik patoloji saptamayan gönüllü hasta yakınları arasından seçildi. Çalışmaya alınan hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek *Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu* imzalatıldı. Çalışmaya alınan ve önceden PH tanısı olan hastaların tanıları tekrar doğrulandı. Parkinson hastaları değerlendirilirken Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri kullanıldı (Tablo 5) (16). Çalışmaya dahil edilen hastalar, Değiştirilmiş Hoehn-Yahr evrelemesine göre evrelendirildi (Tablo 4) (134). Tüm PH hastalarının motor muayeneleri Birleşik Parkinson hastalığının değerlendirme ölçeğine göre (UPDRS) yapıldı (Ek 1).

Tablo 4. Değiştirilmiş Hoehn-Yahr evrelemesi (134)

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 özürzlülük, ancak halen yardımsız yürüyebilir ve ayakta durabilir
Evre 5	Yardım almazsa tekerlekli sandalye veya yatağa bağımlı

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri; daha önce PH tanısı almış veya yeni tanı PH hastası olmaktı.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri; böbrek yetmezliği, hepatik yetmezlik, kronik sistemik hastalığı olanlar, enfeksiyöz hastalığı olanlar, kafa travması gibi sekonder parkinsonizm öyküsü ve kanser hastası olmaktı.

Tablo 5. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleri (16)

Adım 1: Parkinsoniye 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 ✓ Parkinsoniye 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 paralizi ✓ Serebellar işaretler ✓ Erken ciddi otonomik tutulum ✓ Hafıza, dil ve praksi rahatsızlıkları olan erken ağır demans ✓ Babinski işareti ✓ Bilgisayarlı tomografi taramasında serebral tümör veya komunikan 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

Mevcut kriterlere uyan 43 PH hastası çalışmaya alındı. Hasta grubunun 27'si erkek, 16'sı kadındı. Bütün hastaların PH başlangıç yaşı, hastalık süresi, günlük levodopa dozu, diğer antiparkinson ilaçları ve dozları, ek hastalık varlığı ve diğer ilaç kullanımı, ailede PH öyküsü sorgulandı ve hastaların motor muayeneleri yapıldı.

Kontrol grubu yaş ve cinsiyet olarak uyumlu, nörolojik hastalığı olmayan 23 erkek, 18 kadın olmak üzere toplam 41 kişiden oluşmaktaydı.

Hastalığın evrelendirilmesi, Değiştirilmiş Hoehn-Yahr evrelemesine göre yapıldı (134).

Tüm katılımcıların anamnezleri alındı, genel fizik muayene ile nörolojik muayeneleri yapıldı. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, biyokimya tetkikleri, serum UA ve GFAP düzeyleri çalışıldı.

3.2 Çalışma Yöntemi

Tüm katılımcılardan yaklaşık 5cc kadar venöz kan örnekleri, önkol venlerinden sabah saatlerinde alındı. Alınan örnekler NF 1200 R nüve santrifüj cihazında 3000 devirde santrifüj edilerek serumları ayrıştırılıp, toplanan serum örnekleri -70 °C'de saklandı. Serum GFAP düzeyleri, Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemiyle ticari olarak elde edilebilir kitler (Sunred Biotechnology Company) kullanılarak üreticinin talimatlarına göre Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında ölçüldü.

Serum UA düzeylerinin ölçümü de Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında, Architect C 1600 (Abbott Diagnostik Park IL USA) otoanalizör cihazı kullanılarak gerçekleştirildi.

3.3 İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin tümü Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 16.0 programı ile analiz edildi. Kontrol ve hasta grubunun birbiriyle kıyaslanmasında One-Way ANOVA, Mann-Whitney U ve Ki kare testi kullanıldı. Korelasyonlar için Spearman's Rho testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Katılımcıların Özellikleri

Çalışmaya alınan toplam 43 PH hastasının ortalama yaşı $61.91 \pm 12,543$ idi ve 16'sı kadın (%37,2) ve 27'si erkekti (%62,8). Toplam 41 kişi olan kontrol grubunun yaş ortalaması ise $63,07 \pm 13,212$ idi ve 18'i kadın (% 43,9) ve 23'ü erkekti (%56,1) (Tablo 5). Kontrol ve hasta grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

PH grubunda hastalık başlangıç yaşı, ortalama $56.98 \pm 13,222$, ortalama hastalık süresi $5,47 \pm 5,347$, ortalama UPDRS skoru $27,67 \pm 14,430$ idi (Tablo 6).

Tablo 6. Katılımcıların özellikleri

	PH (n:43)	Kontrol (n:41)
Cinsiyet (E/K)	27 (%62,8) / 16 (%37,2)	23 (% 56,1) / 18 (% 43,9)
Yaş	$61.91 \pm 12,543$	$63,07 \pm 13,212$
Hastalık Başlangıç Yaşı	$56.98 \pm 13,222$	-
Hastalık Süresi	$5,47 \pm 5,347$	-
UPDRS skoru	$27,67 \pm 14,430$	-
Değerler Ortalama $\pm$ Standart sapma olarak girildi. PH: Parkinson Hastalığı		

Hasta ve kontrol grubunda tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda tespit edildi.

PH grubundaki hastaların Hoehn-Yahr evrelemesine göre dağılımı yapıldı (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların Hoehn-Yahr evrelemesine göre dağılımı

Evre	Hasta Sayısı	Oran (%)
Evre 0	0	0
Evre 1	11	25,6
Evre 1,5	5	11,6
Evre 2	2	4,7
Evre 2,5	6	14
Evre 3	6	14
Evre 4	4	9,3
Evre 5	9	20,9
TOPLAM	43	100

4.2 Hasta ve Kontrol grubunun GFAP ve UA düzeyleri

Hasta grubu ve kontrol grubunun UA ve GFAP düzeylerinin birbiriyle karşılaştırması yapıldı. Hasta grubunda hem serum UA düzeyleri, hem de GFAP düzeyleri kontrol grubuna oranla anlamlı olarak düşük düzeyde saptandı ($p<0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta ve Kontrol grubunun UA ve GFAP düzeylerinin karşılaştırması

Grup	UA(mg/dL)	GFAP(ng/mL)
PH	4,716 ± 1.644	2,354 ± 1,555
Kontrol	6,375 ± 2,365	3,251 ± 1,998
p değeri	0,00*	0,024*
Değerler Ortalama±Standart sapma olarak girildi. * $p<0,05$ UA: Ürik asit GFAP:Glial fibriler asidik protein		

4.3 Hasta ve kontrol grubunun kendi arasında değerlendirilmesi

Hasta grubu kendi arasında cinsiyet (K/E), hastalık başlangıç süresi 5 yıldan az ve çok, 55 yaş altı ve üstü olarak 3 gruba ayrıldı; bu 3 grup kendi içinde UA ve GFAP düzeyleri açısından kıyaslandı. Yaş ve hastalık başlangıç süresi açısından UA ve GFAP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Cinsiyet açısından hem UA hem de GFAP düzeyleri hasta kadın grubunda erkeklere kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta grubunun UA ve GFAP değerlerinin kendi içinde karşılaştırması

	Sayı (n)	UA (mg/dL)	GFAP (ng/mL)
Cinsiyet			
Erkek	27	5,178 ± 1,750	2,753 ± 1,773
Kadın	16	3,938 ± 1,109	1,681 ± 0,745
p değeri		0,017*	0,032*
Yaş			
≥55 yaş	27	4,733 ± 1,670	2,418 ± 1,359
<55 yaş	16	4,688 ± 1,654	2,245 ± 1,884
p değeri		0,931**	0,729**
Hastalık Başlangıç Süresi			
≥5 yıl	19	4,953 ± 1,528	2,156 ± 1,140
<5 yıl	24	4,529 ± 1,740	2,511 ± 1,827
p değeri		0,408**	0,464**
Değerler Ortalama±Standart sapma olarak girildi. * $p<0,05$ ** $p>0,05$ UA: Ürik asit GFAP: Glial Fibriler Asidik Protein			

Kontrol grubunda da cinsiyete göre serum UA ve GFAP düzeyleri kıyaslandı. Kadın kontrol grubunda hem UA hem de GFAP düzeyleri erkeklere kıyasla düşük bulundu ancak ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Kontrol grubunda cinsiyete göre UA ve GFAP değerlerinin karşılaştırması

	Sayı (n)	UA (mg/dL)	GFAP (ng/mL)
Cinsiyet			
Erkek	21	6,843 ± 2,108	3,379 ± 1,919
Kadın	20	5,885 ± 2,570	3,117 ± 2,119
p değeri		0,124*	0,375*
Değerler Ortalama±Standart sapma olarak girildi. * $p>0,05$			
UA: Ürik asit GFAP: Glial Fibriler Asidik Protein			

Kadın ve erkek katılımcılar kendi arasında hasta ve kontrol olarak iki gruba ayrıldı ve serum UA ve GFAP ortalama düzeyleri birbirleriyle kıyaslandı. Hem kadın PH grubunda hem de erkek PH grubunda serum UA ve GFAP ortalama düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$) (Tablo 11, Tablo 12).

Tablo 11. Hasta kadın ve kontrol kadın grubunun serum UA ve GFAP düzeylerinin karşılaştırması

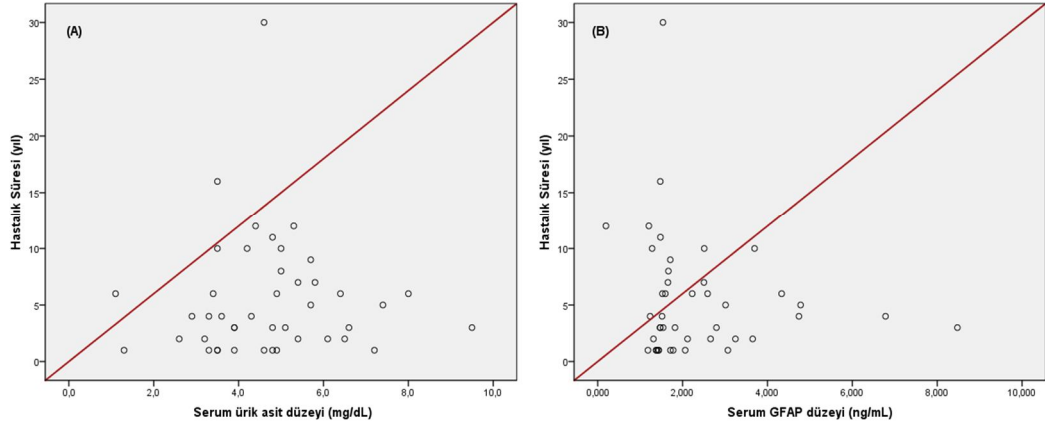
Grup	UA(mg/dL)	GFAP(ng/mL)
PH(Kadın)	3,938 ± 1,109	1,681 ± 0,745
Kontrol(Kadın)	5,885 ± 2,570	3,117 ± 2,119
p değeri	0,018*	0,002*
Değerler Ortalama±Standart sapma olarak girildi. * $p<0,05$		
UA: Ürik asit GFAP:Glial fibriler asidik protein		

Tablo 12. Hasta erkek ve kontrol erkek grubunun serum UA ve GFAP düzeylerinin karşılaştırması

Grup	UA(mg/dL)	GFAP(ng/mL)
PH(Erkek)	5,175 ± 1,750	2,753 ± 1,773
Kontrol(Erkek)	6,843 ± 2,108	3,379 ± 1,919
p değeri	0,007*	0,048*
Değerler Ortalama±Standart sapma olarak girildi. * $p<0,05$		
UA: Ürik asit GFAP:Glial fibriler asidik protein		

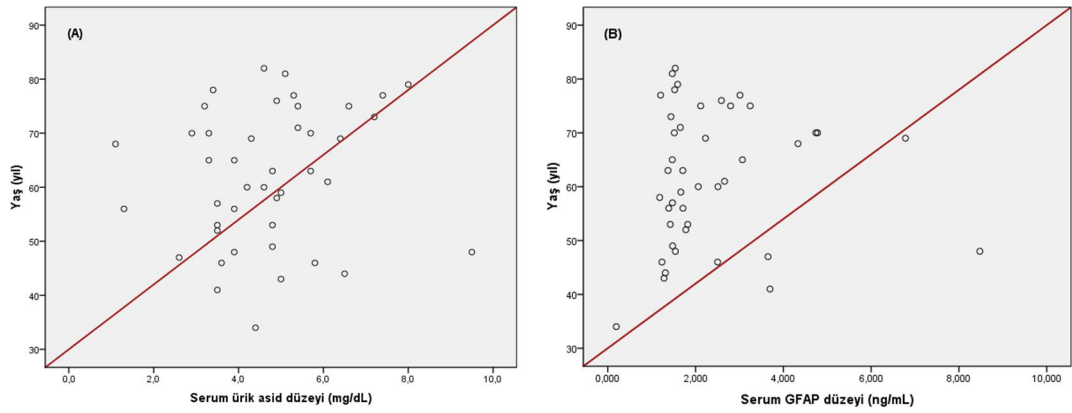
4.4 GFAP /UA düzeylerinin PH grubunda hastalık süresi ve yaş ile korelasyonu

Hasta grubunda GFAP ve UA düzeylerinin hastalık süresi ve yaş ile korelasyonunu analiz edildi. Hastalık süresi ile serum UA düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. Pearson korelasyon katsayısı (r): 0,006 ve p değeri 0,969 olarak tespit edildi. GFAP düzeyi ile hastalık süresi arasında ise negatif bir korelasyon tespit edildi (r: -0,155, p: 0,322) (Şekil 5).



Şekil 5. Hasta grubu Serum UA ve GFAP düzeylerinin hastalık süresiyle korelasyon analizi. (A) Serum UA düzeyi ile hastalık süresindeki arasında korelasyon saptanmadı (r:0,006, p:0,969) (B) Serum GFAP düzeyi ile hastalık süresi arasındaki negatif korelasyon saptandı (r: -0,155, p:0,322)

Hastaların yaşı ile serum UA ve GFAP düzeyleri arasında zayıf bir korelasyon tespit edildi. Fakat p değerleri 0,05'ten büyük olduğundan istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (Şekil 6).



Şekil 6. Serum UA ve GFAP düzeyleri ile hastaların yaşı arasındaki zayıf korelasyon.

5. TARTIŞMA

Hastalık ile ilgili biyolojik belirteçleri bulmak nöroloji alanında yoğun olarak araştırılan bir konu haline gelmiştir. GFAP, astrositlerdeki marker proteinlerinden biridir; muhtemelen astrositlerin şekil ve hareket kontrolünde yer alır. Muhtemelen de bu protein ayrıca sinir hücre aksonlarının yalıtımını sağlayan myelinin üretim ve korunmasını sağlayan astrositlerin diğer hücrelerle etkileşiminde önemli bir rol oynar. GFAP ayrıca, sadece 50-52 kDa büyüklüğündeki çözünmüş maddelerin geçebildiği kan-beyin bariyerinin korunmasına yardımcı olabilir (135). Bu etkenlere bağlı olarak, GFAP, önerilen bir biyolojik belirteç olarak merkezi sinir sistemi hastalıklarının çalışmalarında çok dikkat çekmiştir (136-138). Reaktif astrogliosis olarak bilinen, GFAP salınımı ve periferik kanda tespit edilebilen protein seviyelerinin ortaya çıkmasına yol açabilen çeşitli değişik patolojik olayların sonrasında GFAP'nin artan düzenlenmesinin olup olmadığı henüz netlik kazanmamıştır (139).

Mayer ve arkadaşlarının, PH ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkları da içeren nörolojik hastalıkları olan 331 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların büyük çoğunluğunda (%95,8) GFAP seviyeleri düşük olarak bulunmuştur (140). Biz de çalışmamızda hasta grubunda serum GFAP seviyelerini ortalama $2,354 \pm 1,555$ ng/mL, kontrol grubunda ise $3,251 \pm 1,998$ ng/mL olarak tespit ettik. PH grubunda, kontrol grubuna kıyasla GFAP seviyeleri anlamlı olarak düşüktü ($p < 0,05$).

Constantinescu ve arkadaşlarının PH ve atipik parkinsoniyen bozuklukları olan 56 hastada (10 PH, 21 MSA, 14 Progressif multinükleer palsi ve 11 Kortikobazal dejenerasyon hastasında) ve 59 kontrol hastasında yapmış oldukları kontrollü bir çalışmada; BOS GFAP seviyeleri, parkinsoniyen bozukluğu olanlarda kontrol grubu ile kıyaslandığında yüksek tespit edilmemiştir (141). Constantinescu ve arkadaşlarının kontrol ve hasta grubu kıyaslamasında GFAP seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamış olmaları ve bizim çalışmamızda hasta grubunda anlamlı olarak düşük seviyelerde bulmamız, çalışma materyallerimizin farklılığına (Kan-BOS) ve/veya farklı sayılarda PH hastası ile çalışmamızdan kaynaklanabilir. Bu konuda daha fazla sayıda klinik çalışmalar gerekmektedir.

Su ve arkadaşlarının 23 PH, 30 akut serebral iskemi ve 29 normal kontrol hastasında yapmış oldukları çalışmada (122), PH ve akut serebral iskemi olgularında,

normal kontrol grubuna kıyasla serum GFAP düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmamızda serum GFAP ortalama kan düzeyleri, hasta kadınlarda hasta erkeklere oranla istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$). Bunun hastalığın kendisine mi ya da cinsiyet farklılığına mı bağlı olduğunun ayrımını yapmak için; kadın hastalar ile kadın kontrol grubunu, erkek hastalar ile erkek kontrol grubunu kendi arasında karşılaştırdık (Tablo 11, Tablo 12). Anlamlı olarak hasta grubunda GFAP ortalama düzeylerini düşük bulduk. Ayrıca kontrol grubunda erkek ve kadınlar arasında GFAP ortalama düzeylerinin alt analizini yaptık ve kontrol grubunda da serum GFAP düzeyleri düşük tespit edildi fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgulara göre, serum GFAP düzeyleri PH’de cinsiyetten bağımsız olarak düşük bulundu.

Tüm bu çalışmaların ışığında; PH’nda serumda GFAP düzeyinin çalışıldığı çalışmaların sayısının yetersiz olması ve mevcut bir çalışmada GFAP seviyelerinin düşük (140), diğer bir çalışmada istatistiksel anlamsız (141), bir başka çalışmada (122) ve bizim çalışmamızda düşük bulmamız, GFAP ile PH arasındaki ilişkiyi güçlendirmek için daha fazla sayıda ve geniş hasta gruplarını içeren kan ve/veya BOS çalışmaların gerekliliğini zorunlu kılmaktadır. Gelecekte bu yönde yapılacak çalışmalar faydalı olacaktır.

UA, pürin metabolizması ürünü olan doğal ve potent bir antioksidandır ve PH’deki nörodejeneratif sürece katkıda bulunduğundan şüphelenilen oksidatif hasarı azaltabilir (3-5). İnsan vücudu, UA’yı daha çözünebilir ve kolaylıkla atılabilir bir bileşik olan allantoina çeviren ürat oksidaz enzimini salgılamadığından, UA insanlarda pürin metabolizmasının son ürünüdür. Serum ve BOS’u da içeren tüm ekstrasellüler vücut sıvılarında bulunur. Bu varsayımsal fayda ile tutarlı olarak, birkaç longitudinal çalışmada yüksek serum UA seviyesi olan bireylerde PH riski düşük olarak bulunmuştur. (125,126) Benzer şekilde, son zamanlarda diyet (127) ve yüksek serum UA düzeyi genetik belirleyicileri (128) düşük PH riski veya daha ileri yaş başlangıçlı olmasıyla ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda serum UA ortalama düzeyleri, hasta kadınlarda hasta erkeklere oranla istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu($p<0,05$). Bunun hastalığın kendisine

mi ya da cinsiyet farklılığına mı bağlı olduğunun ayrımını yapmak için; kadın hastalar ile kadın kontrol grubunu, erkek hastalar ile erkek kontrol grubunu kendi arasında karşılaştırdık (Tablo 11, Tablo 12). Anlamlı olarak hasta grubunda UA ortalama düzeylerini düşük bulduk. Ayrıca kontrol grubunda erkek ve kadınlar arasında UA ortalama düzeylerinin alt analizini yaptık ve kontrol grubunda da serum UA ortalama düzeyleri düşük tespit edildi fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgulara göre, serum UA düzeyleri PH’de cinsiyetten bağımsız olarak düşük bulundu.

Sewarzschild ve arkadaşlarının çok merkezli toplam 806 hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmada serum UA seviyeleri normal kontrol grubuna kıyasla daha düşük olarak tespit edilmiştir (142). Zhang ve arkadaşlarının 534 PH ve 614 kontrol hastasıyla Çinli popülasyonda yapmış olduğu bir başka çalışmada da serum UA düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edilmiş (133). Biz de çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak serum UA seviyelerini PH grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulduk ($p<0,05$). Daha fazla klinik araştırmalar ve hayvan deneyleri, PH mekanizması ve UA’ın terapötik olasılığını saptayabilir.

Bu güne kadar, PH’nın terapötik geliştirmesine tanı ve/veya hastalık progresyonunun izlenmesiyle desteklenen iyi doğrulanmış biyobelirteçlerin azlığı engel olmuştur. Serum UA düzeyi tedavisi, PH için yeni terapötik bir yönelim olabilir.

6. SONUÇLAR

- 1- Çalışmaya alınan toplam 43 PH hastasının ortalama yaşı 61.91 ± 12.543 idi ve 16'sı kadın (%37,2) ve 27'si erkekti (%62,8). Toplam 41 kişi olan kontrol grubunun yaş ortalaması ise $63,07 \pm 13,212$ idi ve 18'i kadın (% 43,9) ve 23'ü erkekti (%56,1).
- 2- Kontrol ve hasta grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).
- 3- PH grubunun ortalama yaşı 61.91 ± 12.543 , kontrol grubunun ise $63,07 \pm 13,212$ olarak tespit edildi.
- 4- PH grubunda hastalık başlangıç yaşı, ortalama $56.98 \pm 13,222$, ortalama hastalık süresi $5,47 \pm 5,347$, ortalama UPDRS skoru $27,67 \pm 14,430$ idi.
- 5- Hasta grubunda serum UA ve GFAP düzeyleri kontrol grubuna oranla anlamlı olarak düşük düzeyde saptandı. ($p < 0,05$)
- 6- Yaş ve hastalık başlangıç süresi açısından UA ve GFAP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,05$).
- 7- Cinsiyet açısından hem UA hem de GFAP düzeyleri hasta kadın grubunda erkeklere kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,05$).
- 8- Kontrol grubu katılımcılarda, hem UA hem de GFAP ortalama düzeyleri kadınlarda erkeklere kıyasla düşük bulundu fakat $p > 0,05$ olduğundan istatistiksel olarak anlamlı değildi.

- 9- Hem kadın PH grubunda hem de erkek PH grubunda serum UA ve GFAP ortalama düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).
- 10- Hastalık süresi ile Serum UA düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. Pearson korelasyon katsayısı (r): 0,006 ve p değeri 0,969 olarak tespit edildi.
- 11- GFAP düzeyi ile hastalık süresi arasında ise negatif bir korelasyon tespit edildi (r : -0,155, p : 0,322).
- 12- Hastaların yaşı ile serum UA ve GFAP düzeyleri arasında zayıf bir korelasyon tespit edildi. Fakat p değerleri 0,05'ten büyük olduğundan istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

7. KAYNAKLAR

1. Przedborski S. Pathogenesis of nigral cell death in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005;11: 3-7.
2. Jankovic J, Shannon KM, Hareket Bozuklukları, Neurology in Clinical Practice, D.R. Bradley WG, Fenichel GM, Jankovic J, Editor. 2008. çeviren Tan E, Özdamar SE. pp. 2087-2101 Veri Medikal Yayıncılık. İstanbul 2008..
3. Vitek J.L., Parkinson's Disease .Edited by Meloni D. Current Therapy In Neurologic Disease. Mosby. 2002:273
4. Lorenzl S, Albers DS, Narr S, Chirichigno J, Beal MF. Expression of MMP-2, MMP-9, and MMP-1 and Their Endogenous Counterregulators TIMP-1 and TIMP-2 in Postmortem Brain Tissue of Parkinson's Disease. *Exp Neurol.* 2002;178:13-20
5. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radicalcaused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981;78:6858–6862.
6. Burkhardt CR, Weber HK. Parkinson's disease: a chronic, lowgrade antioxidant deficiency? *Med Hypotheses* 1994;43:111–114.
7. Beal MF. Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration. *Ann Neurol* 2005;58:495–505.
8. I. Schlesinger, N. Schlesinger, Uric Acid in Parkinson's Disease, *Mov. Disord.* 2008;23:1653–1657.
9. I. Shoulson, Therapeutic directions for Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 2010;25:152–154.
10. Jankovic J. Progression of Parkinson disease: are we making progress in charting the course? *Arch Neurol.* 2005;62:351-352.

11. Sariahmetoğlu H. İdiopatik Parkinson Hastalığında Otonom Fonksiyon Bozukluklarının Elektrofizyolojik Değerlendirilmesi, T.C Sağlık Bakanlığı Bakırköy Ord. Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı Ve Sinir Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul 2012.
12. Öge AE, Baykan B (editörler). İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri. Nöroloji 2.baskı. pp. 513-522, Nobel Tıp kitabevleri Ltd. Şti İstanbul 2011.
13. Galvez-Jimenez N (editor). Parkinson Hastalığının Tedavisi İçin Bilimsel Temeller. Karabekiroğlu K, Karabekiroğlu A (Çeviri Ed.). 2. Baskı pp 215, AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti 2005.
14. Jenner P, A Molecular Biology Approach to Parkinson's Disease. pp 1,IOS press. Amsterdam 2000.
15. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's Disease. Lancet Neurol. 2006;5:525-535.
16. Fahn S, Jankovic J, Principles and Practice of Movement Disorders. çev. Akbostancı MC. pp. 70-230, Veri Medikal Yayıncılık. İstanbul 2008.
17. O'Callaghan JP, Miller DB, Reinhard Jr JF. Characterization of the origins of astrocyte response to injury using the dopaminergic neurotoxicant, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. Brain Res 1990;521:73-80.
18. Tansey MG, Goldberg MS. Neuroinflammation in Parkinson's disease:its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. Neurobiol Dis 2010;37:510-518.
19. Braak H, Bohl JR, Müller CM, Rüb U, de Vos RA, Del Tredici K. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. Mov Disord. 2006;21:2042-2051.
20. Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM,

- Hardy J, Leverenz JB, Del Tredici K, Wszolek ZK, Litvan I. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2009;8:1150-1157
21. Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JP. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008; 64: 485-491.
22. Le W, Chen S, Jankovic J. Etiopathogenesis of Parkinson disease: A New Beginning?. *Neurosci* 2009; 15:28-35.
23. Fahn S, Przedborski.S., Parkinsonizm, in Merritt's Neurology, Rowland LP, Editor. çev. Baslo B, pp. 828-846, Güneş Tıp Kitabevi İstanbul 2008.
24. Deligtisch AFB, Geyer H, Bressman SB, Hareket Bozuklukları, in Current Diagnosis and Treatment in Neurology, Editor Emre M, pp. 199-212, Güneş Tıp Kitabevi. İstanbul 2008.
25. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1128-1139
26. Schapira AH, Olanow CW. Parkinson hastalığında tedavi prensipleri. Çeviren Apaydın H. Sigma Publishing Danışmanlık ve Organizasyon Dış Tic.Ltd.Şti. 2006.
27. Weintraub D, Cornelia CL, Horn S. Parkinson's Disease-Part 1:pathophysiology, Symptoms, Burden, Diagnosis, and Assesment. *Am J Manag Care* 2008;14:40-48.
28. Westerlund M, Hoffer B, Olson L. Parkinson's disease. Exit toxins, enter genetics. *Pro Neu* 2009;996: 1-11.
29. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000;54:21-S23
30. Baba Y, Putzke JD, Whaley NR, Wszolek ZK, Uitti RJ Gender and the

Parkinson's disease phenotype. *J Neurol* 2005;252:1201–1205

31. Siderowf A, Jennings D, Connolly J, Doty RL, Marek K, Stern MB. Risk factors for Parkinson's disease and impaired olfaction in relatives of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:2249–2255
32. Berg D, Seppi K, Behnke S et al. Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1,847 older persons. *Arch Neurol* 2011;68:932–937
33. Jankovic J. Searching for a relationship between manganese and welding and Parkinson's disease. *Neurology*. 2005 ;64:2021-2028.
34. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet* 2009;373:2055-2066.
35. Evans AH, Lawrence AD, Potts J, MacGregor L, Katzenschlager R, Shaw K, Zijlmans J, Lees AJ. Relationship between impulsive sensation seeking traits, smoking, alcohol and caffeine intake, and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:317-321.
36. Tan EK, Jankovic J. Genetic testing in Parkinson disease: promises and pitfalls. *Arch Neurol*. 2006;63:1232-1237.
37. Hardy J, Lewis P, Revesz T et al. The genetics of Parkinson's syndromes: a critical review. *Gen Dev* 2009; 19: 254-265.
38. Ebedi M, Pfeiffer RF. Parkinson's disease. pp. 171-181, CRC press. Florida 2004.
39. 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.
40. 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.

41. Ropper AH, Brown RH, Adams and Viktor's Principles of Neurology. 8. Baskı ed. pp. 915-925, Güneş Kitabevi. İstanbul 2006.
42. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, et al. Parkinson's disease: clinical analysis of 100 patients. *Neurology* 1983;23:783-790.
43. 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, pp. 71-107, Marcel Dekker Inc. New York, 2003.
44. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13:67-76.
45. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia Parkinson's disease. *Brain.* 2001;124:2131-2146.
46. Evarts EV, Teravainen M, CaIne DB. Reaction time in Parkinson's disease. *Brain.* 1981;104:167-186.
47. 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.
48. Dostrovsky JO, Hutchinson WD, Lozano AM. The globus pallidus, deep brain stimulation and Parkinson's disease. *Neuroscientist.* 2002;8:284-290.
49. Çakmur R. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. *T Klin J Neur.* 2003;1:15-17.
50. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:368-376.
51. Shahed J, Jankovic J, Koller WC, Melamed E. *Parkinson's Disease and Related Disorders, Part I.* pp. 329-342, Elsevier, Amsterdam, 2007.
52. 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.
53. Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease Neurology. 2006;67:853-858.
 54. Pahwa R, Lyons KE, Handbook of Parkinson's Disease. fourth edition ed. pp. 77-85, Informa Healthcare Newyork 2007.
 55. 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.
 56. Rajput AH, Birdi S. Epidemiology of Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 1997;3:175-186.
 57. Boghen D. Apraxia of lid opening: A review. Neurology. 1997;48:1481-1503.
 58. Jankovic J, Tintner R. Dystonia and parkinsonism. Parkinsonism Relat Disord. 2001;8:109-121.
 59. Fitz Gerald PM, Jankovic J. Lower body parkinsonism: Evidence for vascular etiology. Mov Disord. 1989;4:249-260.
 60. Elble RJ, Cousins R, Leffler K, Hughes 1. Gait initiation by patients with lower-half parkinsonism. Brain. 1996;119:1705-1716.
 61. Winikates J, Jankovic J. Clinical correlates of vascular parkinsonism. Arch Neurol. 1999;56:98-102.
 62. Vreeling FW, Collens J, Verhey FRJ, Houx PJ. Prirnative reflexes in healthy, adult volunteers and neurological patients: Methodological issues. J Neurol. 1993;240:495-504.
 63. Rao G, Fisch L, Srinivasan S, et al. Does this patient have Parkinson disease? JAMA. 2003;289:347-353.

64. Brodsky H, Dat Vuong K, Thomas M, Jankovic J. Glabellar and palmomental reflexes in parkinsonian disorders. *Neurology*. 2004;63:1096-1098
65. 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.
66. Jankovic J, Shannon KM, Movement disorders. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J editors. *Neurology and Clinical Practice*. Butterworth-Heinemann, pp. 2081-2122, Philadelphia, 2008.
67. Przedborski S. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. pp. 77-92, Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 2007.
68. Tolosa E, Gaig C, Santamaria J, Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease *Neurology*. 2009;72:12-20.
69. 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.
70. Jankovic J, Tolosa E. *Parkinson's disease and Movement Disorders*. pp. 67-76, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2007.
71. 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.
72. 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.
73. 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.

74. Stacy M. Medical treatment of Parkinson's disease *Neurol Clin.* 2009;27:605-631
75. Tolosa E, Katzenschlager R. Pharmacological management of Parkinson's disease In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorder.* pp. 110-145, Lipincott Williams @Wilkins, Philadelphia, 2007.
76. 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.
77. Emre M. Parkinson Hastalığı. pp. 191-198, Güneş Tıp kitabevleri, İstanbul 2010.
78. Troster AI, Stalp L, Paolo A, et al. Neuropsychological impairment in Parkinson's disease with and without depression. *Arch Neurol.* 1995;50:1164–1169.
79. Richard IH, Schiffer BB, Kurlan R. Anxiety in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1996;84:383–392.
80. Berrios GE, Campbell C, Politynska BE. Autonomic failure, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Br J Psychiatry.* 1995;166:789–792.
81. Flint AJ. Epidemiology and comorbidity of anxiety disorders in the elderly. *Am J Psychiatry.* 1994;151:640–649.
82. Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:636-642.
83. 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.
84. Mondere R, Thorpy M. Sleep disorders and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2009;9:173-180.

85. Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Pontential early markers of Parkison disease in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Neurology*. 2006;66:845-851.
86. 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.
87. Hou I-GG, Lai EC. Non motor symptoms of parkinson's disease. *International Journal of Gerontology*. 2007;1:53-64.
88. Korczyn AD, Gurevich T. Parkinson's disease: Before the motor symptoms and beyond. *J of Neurol Sci* 2010;289:2-6.
89. Rye DB. Excessive daytime sleepiness and unintended sleep in Parkinson's disease . *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006 ;6:169-176.
90. Günal Dİ. Parkinson hastalığı ve uyku bozuklukları. *T Klin J Neur*. 2003;1:218-222.
91. Sethi K., Levodopa unresponsive symptoms in Parkinson disease. *Mov Disord*, 2008;23:521-533.
92. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, et al. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1986;1:45-49.
93. Janca A. A report on the WHO Working Group on Parkinson's disease. *Neuroepidemiology*. 1999;18:236-240.
94. 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.
95. Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, et al. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18:1459-1463.

96. 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.
97. Goldstein DS, Holmes CS, Dendi R, et al. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurology*. 2002;58:1247-1255.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. Winge K, Rasmussen D, Werdelin LM. Constipation in neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:13-19.
102. 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.
103. Filippi L, Bruni C, Padovano F, Schillaci O, Simonetti G. The Value of Semi-Quantitative Analysis of 123I-FP-CIT SPECT in Evaluating Patients with Parkinson's Disease. *Neuroradiol J*. 2008;21:505-509.
104. Guttman M, Burkholder J, Kish SJ, Hussey D, Wilson A, DaSilva J, Houle S. [11C]RTI-32 PET studies of the dopamine transporter in early dopa-naïve Parkinson's disease: implications for the symptomatic threshold. *Neurology*. 1997;48:1578-1583.
105. Tolosa E, Gaig C, Santamaria J, Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology*, 2009;72:12-20.

106. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD et al Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;6:167–173
107. Tolosa E, Compta Y, Gaig C The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:2-7
108. Leentjens AF, Van den Akker M, Metsemakers JF, Lousberg R, Verhey FR Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord* 2003;18:414–418
109. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J, Serradell M, Martí MJ, Valldeoriola F, Tolosa E. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006;5:572–577
110. de Lau LML, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB. Subjective complaints, precede Parkinson disease, The Rotterdam study. *Arch Neurol* 2006;63:362–365
111. Louis ED, Bennett DA Mild Parkinsonian signs: an overview of an emerging concept. *Mov Disord* 2007;22:1681–1688
112. Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, Kobal G Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:976–981
113. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ. Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66: 968-975.
114. Tolosa E, Compta Y, Gaig C, The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007;13:2-7.

115. Chaudhuri KR, Naidu Y, Early Parkinson's disease and non-motor issues. *J Neurol*, 2008;255: 33-38.
116. Hornykiewicz O. Dopamine (3- hydroxytyramine) and brain function. *Pharmacol Rev*. 1966;18:925-964.
117. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurol* 2009; 72: 1-136.
118. Poewe W, Antonini A, Zijlmans JCM et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug stil going strong. *Cli intervent in Aging* 2010; 5: 229-238.
119. Pahwa R, Lyons KE. Early diagnosis of Parkinson's disease: recommendation from dignostic clinical guidelines. *Am J Manag Care* 2010; 16: 94-99.
120. Schestatsky P, Ehlers JA, Rieder CRM et al. Evaluation of sympathetic skin response in Parkinson's disease. *Park Rel Dis*. 2006; 12: 486-491.
121. Julien JP, Mushynski WE. Prog neurofilaments in health and disease. *Nucleic Acid Res Mol Biol* 1998;61:1–23.
122. Su W, Chen HB, Li SH, Wu DY. Correlational study of the serum levels of the glial fibrillary acidic protein and neurofilament proteins in Parkinson's disease patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114:372-5.
123. Morozov SG, Ivanova-Smolenskaia IA, Markova ED, Piradov MA, Poleshchuk VV, Labunskiĭ DA, et al. Immunochemical correlates of the severity of Parkinson's disease. *Vopr Med Khim* 1997;43:34–8.
124. F. Niklasson, H. Agren, Brain energy metabolism and blood–brain barrier permeability in depressive patients: analyses of creatine, creatinine, urate, and albumin in CSF and blood, *Biol. Psychiatry* 1984;19:1183–1206.

125. Davis JW, Grandinetti A, Waslien CI, Ross GW, White LR, Morens DM. Observations on serum uric acid and the risk of idiopathic Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 1996;144:480–484.
126. Chen H, Mosley TH, Alonso A, Huang X. Plasma Urate and Parkinson's Disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 2009;169:1064–1069.
127. Gao X, Chen H, Choi HK, Curhan G, Schwarzschild MA, Ascherio A. Diet, urate, and Parkinson's disease risk in men. *Am J Epidemiol* 2008;167:831–838.
128. Facheris MF, Hicks AA, Minelli C, et al. Variation in the uric acid transporter gene SLC2A9 and its association with AAO of Parkinson's disease. *J Mol Neurosci* 2011;43:243–250.
129. T. Annamaki, A. Muuronen, K. Murros, Low plasma uric acid level in Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 2007;22: 1133–1137.
130. S. Cipriani, X. Chen, M.A. Schwarzschild, Urate: a novel biomarker of Parkinson's disease risk, diagnosis and prognosis, *Biomark. Med.* 2010;4:701–712.
131. X. Gao, H. Chen, H.K. Choi, G. Curhan, M.A. Schwarzschild, A. Ascherio, Diet, urate, and Parkinson's disease risk in men, *Am. J. Epidemiol.* 2008;167:831–838.
132. M.A. Schwarzschild, S.R. Schwid, K. Marek, A. Watts, A.E. Lang, D. Oakes, I. Shoulson, A. Ascherio, C. Hyson, E. Gorbald, A. Rudolph, K. Kieburtz, S. Fahn, L. Gauger, C. Goetz, J. Seibyl, M. Forrest, J. Ondrasik. Serum urate as a predictor of clinical and radiographic progression in Parkinson disease, *Arch. Neurol.* 2008;65:716–723.
133. Zhang HN, Guo JF, He D, Lei LF, Wang YQ, Wang CY, Tan LM, Yan XX, Shen L, Tang BS. Lower serum UA levels in Parkinson's disease patients in the Chinese population. *Neurosci Lett.* 2012;514:152–155.

134. Jankovic J, Lang AE Movement Disorders:Diagnosis and Assessment in Neurology in Clinical Practice, D.R. Bradley WG, Fenichel GM, Jankovic J 6th Edition, Chapter 21th ed, pp. 237, Elsevier, Philedelphia 2012.
135. Gomes FC, PaulinD, Moura Neto V. Glial fibrillary acidic protein (GFAP): modulation by growth factors and its implication in astrocyte differentiation. J Braz J Med Biol Res 1999;32:619–631.
136. Kochanek PM, Berger RP, Bayir H, Wagner AK, Jenkins LW, Clark RS. Biomarkers of primary and evolving damage in traumatic and ischemic brain injury: diagnosis,prognosis, probing mechanisms, and therapeutic decision making. Curr Opin Crit Care 2008;14:135–141.
137. Jung CS, Foerch C, Schänzer A, Heck A, Plate KH, Seifert V, et al. Serum GFAP is a diagnostic marker for glioblastoma multiforme. Brain 2007;130:3336–3341.
138. Nylén K, Csajbok LZ, Ost M, Rashid A, Blennow K, Nellgård B, et al. Serum glial fibrillary acidic protein is related to focal brain injury and outcome after aneurismal subarachnoid hemorrhage. Stroke 2007;38:1489–1494.
139. Sofroniew MV Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. Trends in Neurosciences 2009;32: 638–647.
140. Mayer CA, Brunkhorst R, Niessner M, Pfeilschifter W, Steinmetz H, Foerch C. Blood levels of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in patients with neurological diseases. PLoS One. 2013;8:e62101.
141. Constantinescu R, Rosengren L, Johnels B, Zetterberg H, Holmberg B. Consecutive analyses of cerebrospinal fluid axonal and glial markers in Parkinson's disease and atypical Parkinsonian disorders. Parkinsonism Relat Disord. 2010 Feb;16:142-145.
142. Scwarzschild MA et al. Serum Urate and Probability of Dopaminergic Deficit in Early “Parkinson’s Disease” Mov Disord. 2011;26:1864-1868

8. EKLER

UPDRS: BİRLEŞİK PARKİNSON 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 güçlüğüle yerine getirilir veya hiç getirilemez.

9. TOPUK 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) hafif yavaşlama;
- c) on vuruşun ardından düşmeye başlaması

4 Ağır: Yavaşlama, kesinti veya amplitüd azalmasından dolayı görev güçlüğüle 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 alarak zorlanmadan kalkar.

3 Orta: Kollardan destek almak ihtiyacıdaysa da geriye doğru düşme eğilimindedir; veya koltuk kollarından destek alarak birden fazla deneme yapmak zorunda kalır, ancak yardımsız 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 adım geri 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