



TC.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İDİOPATİK PARKİNSON HASTALIĞINDA
MOTOR OLMAYAN SEMPTOMLARIN
PLAZMA ÜRİK ASİT SEVİYESİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR.AHMET KOÇER

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. SİBEL ALTINAYAR

MALATYA 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. A.Cemal ÖZCAN'a, tez çalışmam süresince bilimsel katkıları ve gösterdiği sabır nedeniyle tez hocam Prof. Dr. Sibel ALTINAYAR'a; eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana katkıda bulunan diğer tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirmesinde yardımlarını aldığım Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Saim YOLOĞLU'na, her konuda yardımlarından dolayı tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline destekleri için teşekkür ederim.

Hayatımın her alanında olduğu gibi asistanlık dönemimde de maddi-manevi yardımlarını esirgemeyen, sevinçli ve üzüntülü her günümde yanımda olan aileme çok teşekkür ederim.

Dr.Ahmet KOÇER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ	iv-v
KISALTMALAR	vi
1.ÖZET:.....	viii
2.ABSTRACT.....	ix
3.GİRİŞ VE AMAÇ:.....	1
4. GENEL BİLGİLER:.....	2
5. GEREÇ VE YÖNTEM:.....	30
6. BULGULAR:.....	35
7. TARTIŞMA:.....	43
8. SONUÇ.....	46
9. KAYNAKLAR:.....	48
10.EKLER:.....	61

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Parkinsonizm sınıflaması.....	7
Tablo 2. Parkinson hastalığından koruyucu faktörler ve risk faktörleri...	12
Tablo 3. Parkinson hastalığında motor olmayan semptomların özeti.....	15
Tablo 4. Parkinson hastalığı ayırıcı tanısı.....	22
Tablo 5. Hiperürisemi nedenleri.....	29
Tablo 6. Katılımcıların özellikleri	35
Tablo 7. İdiyopatik Parkinson hastalarının Hoehn-Yahr Skalası (H&Y)'na göre evreleri.....	36
Tablo 8. İdiyopatik Parkinson hastalarında hastalığın başlangıç yaşı ve süresi.....	37
Tablo 9. İdiyopatik Parkinson hastalarında UPDRS puanı.....	38
Tablo 10. Hasta grubunda NMSQuest sonuçları.....	39
Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunda ürik asit seviyesi.....	39
Tablo 12. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyete bağlı ürik asit değerleri.....	40
Tablo 13. Grup I ve Grup II'nin ürik asit değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 14. Grup I ve Kontrol Grubunun ürik asit değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 15. Grup II ve Kontrol Grubunun ürik asit değerlerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 16. Tremor baskın ve bradikinezi baskın hastaların UA seviyelerinin karşılaştırılması.....	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Dopaminin yapısı ve sentezi.....	3
Şekil 2. Dopamin yıkımı	4
Şekil 3. Dopamin yıkım ürünleri.....	4
Şekil 4. Bazal gangliyadaki yapılar ve ilişkileri.....	6
Şekil 5. Parkinson hastalığı epidemiyolojisi.....	9
Şekil 6. Ürik asit oluşumu yolları.....	28

KISALTMALAR

Ach	: Asetilkolin
ARC	: Arkuat nukleus
BG	: Bazal gangliyon
BIPHDÖ	: Bileşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği
CiB	: Cinsel İşlev Bozukluğu
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKT	: Elektrokonvülf tedavi
GGIPH	: Genetik geçişli Parkinson Hastalığı
GIS	: Gastrointestinal Sistem
GPI	: Globus pallidus internus
GPe	: Globus pallidus eksternus
H&Y	: Hoehn-Yahr skalası
ICD-10	: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICSD	: International Classification of Sleep Disorders
IPH	: İdiyopatik Parkinson Hastalığı
LBD	: Lewy Body Demansı
LC	: Lewy cisimciği
MOB	: Motor olmayan belirti
MPTP	: 1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropridin
MSA	: Multiple system atrofi
NMSQuest	: Non Motor Symptom Questionnaire
NMS	: Non Motor Semptom Skalası
ODIPH	: Otozomal dominant İdiyopatik Parkinson Hastalığı
ORIPH	: Otozomal resesif İdiyopatik Parkinson Hastalığı

OSS	: Otonom sinir sistemi
PET	: Pozitron emisyon tomografi
RDB	: Rem Uykusu Dönemi Davranış Bozukluğu
SN	: Substansiya nigra
SNc	: Substansiya nigra pars compacta
SNr	: Substansiya nigra pars retikülata
SON	: Supra-Optik Nukleus
SSRI	: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
SSS	: Santral sinir sistemi
STN	: Subtalamik nukleus
UA	: Ürik asit
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
VMN	: Ventro-Medial Nukleus

ÖZET

Amaç: Parkinson hastalığı (İPH) nörodejeneratif hastalıklar içerisinde Alzheimer hastalığından sonra en sık rastlanılan ikinci hastalıktır. Parkinson hastalığında meydana gelen patolojik değişiklikler, substantia nigranın (SN) pars kompakta'sındaki melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı ve içinde Lewy cisimciği olarak adlandırılan inklüzyon cisimciklerinin varlığı şeklindedir. Hastalığın etyolojisi ve hücre kaybına yol açan patofizyolojik olayların niteliği henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak patogeneizde oksidatif stresin en önemli rolü üstlendiği düşünülmektedir. Ürik asit (UA), pürin metabolizması ürünü olan doğal ve potent bir antioksidandır. Sağlıklı bir erişkinde günde yaklaşık 600-900 mg ürik asit oluşur. Bunun büyük bir kısmı endojen nükleik asit yıkımından kaynaklanır. Bu çalışmada İPH da serum ürik asit (UA) düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre farklı olup olmadığını ve farklıysa UA düzeyleri ile MOS arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza 31 kadın, 33 erkek olmak üzere toplam 64 İdiyopatik Parkinson hastası alındı. İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın hastalık şiddeti ve evresi, "Hoehn-Yahr" skalası ve "UPDRS" ile değerlendirildi. Kontrol grubunu oluşturan katılımcılar, polikliniğimize başvuran gönüllü hasta yakınları arasından seçildi. Hasta ve kontrol grubundan alınan venöz kan örnekleri, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında tetkik edildi.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları arasında UA değerleri açısından fark saptanmadı ($p>0.05$). Her iki cins sağlıklı kontrollerle ayrı ayrı karşılaştırıldığında UA açısından aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç: UA, biyolojik bir belirteç olarak merkezi sinir sistemi hastalıklarının çalışmalarında çok dikkat çekmiştir. Serum UA düzeyi tedavisi İPH için yeni terapötik bir yönelim olabilir. UA ve İPH arasında nasıl bir ilişki olduğuna dair, daha geniş hasta popülasyonlarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: İdiyopatik Parkinson hastalığı, ürik asit, NMSQuest anketi, motor olmayan semptomlar

ABSTRACT

Objectives: Parkinson's Disease (IPD) 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. Not only motor symptoms but also nonmotor symptoms (NMS) cause disability in patients with PD, NMS are reported 88% of IPD. NMS play an important role in decreasing the patient's quality of life. Diagnosis and treatment of NMS are very important in patients for giving a modern healthcare. We aimed to investigate the role and effects of serum Uric acid (UA) levels between nonmotor symptoms (NMS) in Parkinson's disease. Thus, in patients with idiopathic Parkinson's IPD serum uric acid levels, we investigated the importance of the antioxidant and neuroprotective effects.

Material and Methods: A total of 54 cases diagnosed IPD, 31 female and 33 male, participated in this study. The severity and grade of pd are assessed by "Hoehn-Yahr" scale and "UPDRS". Results are discussed according to current literature. 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 derived serum samples.

Results: The serum levels of UA were no significantly difference between PD groups and in the normal control group ($P > 0.05$). There was no significant difference in serum UA levels between males or females in PH group and in the normal control group ($P > 0.05$).

Conclusion: UA, has received much attention as a biological indicator in the central nervous system disease studies. The treatment of serum UA levels may be a new therapeutic direction for PD. There is need resarches that will be done in more wider patient populations about how a relation is between UA and IPD.

Key words: Idiopathic Parkinson disease, NMSQuest questionnaire, nonmotor symptoms, Uric acid

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH), ilk olarak 1817 yılında İngiliz hekim James Parkinson tarafından “shaking palsy” (titrek felç) olarak tanımlanmıştır (1). Bu hastalık, 65 yaş üstü popülasyonda yaklaşık % 1-2 oranında görülmektedir (2).

İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH), klinik olarak istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi ve postural reflekslerde bozulma ile karakterize progresif bir hastalıktır. İPH' nın seyri sırasında bu dört majör bulguya ilaveten kognitif disfonksiyon, uyku bozuklukları, psikoz, cinsel işlev bozukluğu, depresyon, anksiyete, apati, otonomik ve duysal bozukluklar gibi motor olmayan semptomlar (MOS) da görülebilir (3). Bu semptomlar Parkinson hastalarında %88' e varan oranlarda görülür ve hastanın günlük yaşamını motor semptomlardan daha fazla etkileyebilmektedir (4). Hastalık ilerledikçe MOS; karmaşık fiziksel, psikolojik ve sosyal sorunlara neden olabilir (5).

Klinik olarak tanımlanmasından bu yana neredeyse iki yüzyıl kadar zaman geçmiş olmasına rağmen, İPH'nın etiyolojisi halen net olarak aydınlatılamamıştır. Patolojik olarak en fazla substansiya nigra (SN), pigmentli nöronlarda kayıp tespit edilmiştir. Hastalık, beynin substantia nigra tabakası pars kompakta bölgesindeki dopaminerjik nöronların kaybı ve Lewy cisimcikleri (LC) adı verilen protein agregatlarının varlığı ile karakterizedir. Dopaminerjik nöronların yaklaşık % 60-65' inin kaybı sonucu dopamin seviyesinde meydana gelen %80-85'lik azalma ile motor fonksiyonlarda bozukluk ortaya çıkmaktadır. Bu bozukluklar istirahat tremoru, bradikinezi, kaslarda sertlik (rijidite) ve duruş bozukluğu gibi semptomlarla karakterizedir(6,7). Parkinson hastalarının büyük çoğunluğunda rastlanabilen ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen MOS ise, İPH patolojisinin, dopaminerjik nigrostriyatal sistem dışındaki sinir sistemi yapılarını etkilemesi sonucu ortaya çıkmaktadır (8).

İPH patogenezinde oksidatif stres de önemli rol oynamaktadır. Ürik asit (UA), pürin metabolizması ürünü olan doğal ve potent bir antioksidandır ve İPH'daki nörodejeneratif sürece katkısından şüphelenilen oksidatif hasarı azaltabileceği düşünülmektedir (9,10). Serum UA düzeyi ile ilgili çalışmalar İPH tedavisi için umut vaat etmektedir (11,12).

Çalışmamızda serum UA düzeylerinin İPH ile ilişkisini ve eğer bu ilişki varsa yine UA düzeyi ile İPH motor bulguları ve MOS arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İdiyopatik Parkinson Hastalığı

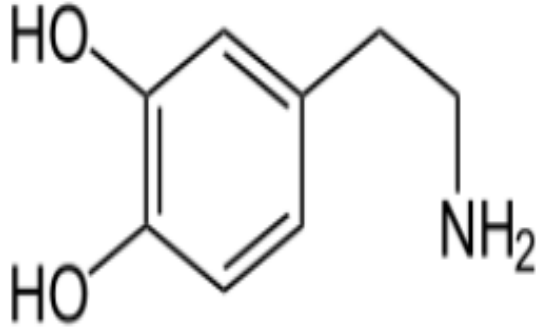
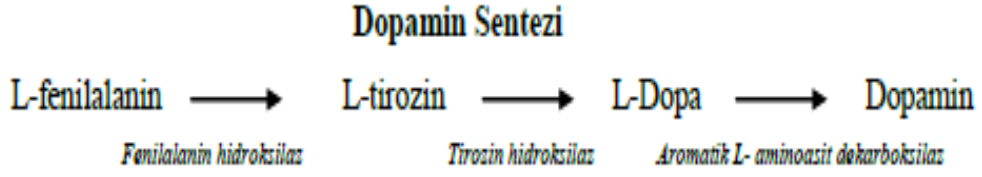
Parkinson hastalığı, nigrostriatal dopaminerjik nöronların kaybına bağlı olarak ortaya çıkan, rijidite, bradikinezi, istirahat tremoru, postural reflekslerde bozulma ile karakterize kronik, dejeneratif bir hastalıktır. Bu dört kardinal bulguya ilaveten motor, otonom, kognisyon ve duyu ile ilgili şikayetler de eşlik edebilir (13). Patolojik olarak en fazla substansiya nigradaki pigmentli nöronlarda kayıp ve buna eşlik eden tipik eozinofilik sitoplazmik inklüzyon cisimciklerinin (Lewy intranöral inklüzyon cisimleri) varlığı ile karakterizedir.

İPH, dejeneratif ve semptomatik parkinsonizm hastalıklarının içinde en yüksek oranda görülenidir (14). Parkinsonizm, tek bir etyolojiden daha çok klinik bir antitedir ve belli bir hastalıktan çok bir takım belirtilerle giden bir süreci adlandırmak amacı ile kullanılır. İPH'nın, parkinsonizmin diğer nedenlerinden, özellikle Parkinson plus sendromlardan ayırt edilmesi; tedaviye yanıtın iyi olması ve progresyonun daha yavaş olması nedeniyle önemlidir (15).

2.2.Parkinson Hastalığının Patogenezi:

Parkinson hastalığı patogenezinde birçok mekanizma öne sürülmüştür. Bu mekanizmalardan bahsetmeden önce kısaca dopamin fizyolojisi ve nöroanatomiden bahsedilecektir.

Dopamin, katekolamin ailesinden monoamin yapıda bir nörotransmitterdir (Şekil 1) (16). Beyinde dopaminden zengin başlıca alan SN'dır. Dopamin, nöronlarda ve adrenal medullada sentezlenir. Sentezi L-dopa, L-tirozin, L-fenilalanin aminoasitleri kullanılarak gerçekleştirilir. Dopamin, norepinefrin ve epinefrin sentezinde yer almaktadır.

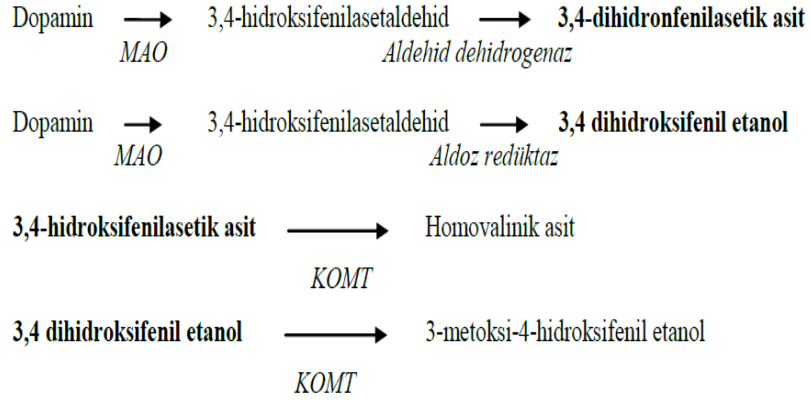


Şekil 1. Dopaminin Yapısı ve sentezi

Dopamin; sentezlendikten sonra, veziküler monoamin taşıyıcısı 2 (VMAT2) ile nöron sitozolünden sinaptik veziküllere taşınır. Sinaptik aralığa salındıktan sonra, postsinaptik dopamin reseptörlerine bağlanır. Dopamin ayrıca presinaptik reseptörlere de bağlanarak uyarıcı veya inhibitör etki gösterebilir. Dopamin sinaptik aralıkta etkisini gösterdikten sonra dopamine yüksek afinitesi olan dopamin taşıyıcısı (DAT) ve daha düşük afinitesi olan plazma zarı monoamin taşıyıcısı ile presinaptik nörona geri alınır ve VMAT2 ile tekrar veziküllere taşınır.

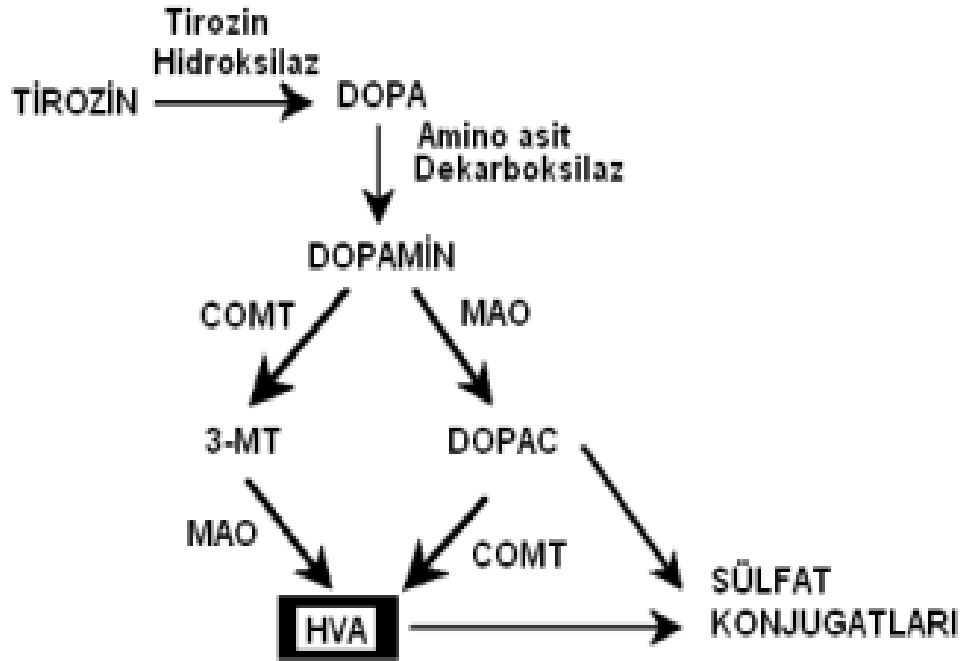
Dopamin aktif olmayan metabolitlerine iki enzim tarafından parçalanır. Bu enzimler MAO-B ve KOMT'dur (17).

Dopamin Yıkımı



Şekil 2. Dopamin Yıkımı

Homovalinik asit ve 3-metoksi-4-hidroksifenil etanol idrarla atılırlar. Ayrıca KOMT dopamini direkt olarak 3-metoksitiramine metabolize eder, 3-metoksitiramin (3-MT) de MAO tarafından homovalinik aside metabolize olup idrarla atılır (Şekil 3) (18).



DOPAC:3-4 Dihidroksi fenil asetik asit

Şekil 3. Dopamin Yıkım Ürünleri

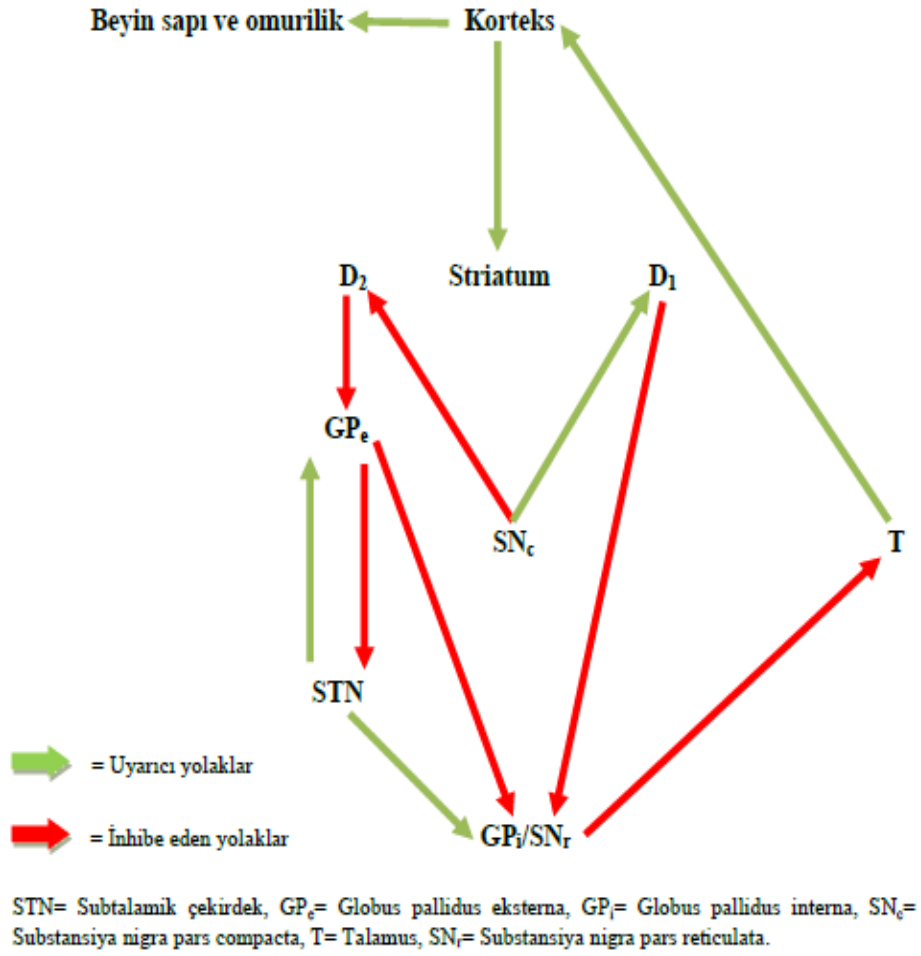
Dopaminin etkisi dopamin reseptörleri üzerinden ortaya çıkar. D1-5 olmak üzere 5 tip dopamin reseptörü vardır. D1 ve D5 reseptörleri cAMP üstünden uyarıcı etki gösterirken; D2, D3, D4 ise cAMP üstünden inhibitör etki göstermektedir (19).

Dopamin, santral sinir sisteminde hareket oluşumunda etkili alanlar ile duygu ve motivasyondan sorumlu alanlarda, hipofizde prolaktinin salınımında ve beyin tabanındaki kusma merkezinde görev almaktadır. Ayrıca vücutta dopamin, kalp hızının, kan basıncının ve böbrek fonksiyonlarının kontrolünde de önemlidir (20).

İstemli hareketlerden sorumlu dopaminerjik nöronların çoğu anatomik olarak bazal gangliya içinde SN'da bulunur. Bazal gangliyayı SN, striatum, globus pallidus ve subtalamik çekirdek oluşturur. Substansiya nigra anatomik olarak ikiye ayrılır; Pars kompakta ve pars retikulata. Dopaminerjik nöronlar pars kompakta bölümünde bulunur. Buradaki dopaminerjik nöronlar nöromelanin pigmenti içerirler. SN'da nöronlar striatuma uzanarak nigrostriatal yolağı oluştururlar. Parkinson hastalığında etkilenen bu yoldur (21).

Striatumdan D1 ve D2 reseptörleri aracılığı ile sırayla direkt ve indirekt yollar çıkar, direkt yolak uyarıcı özellikteyken, indirekt yolak inhibe edici özelliktedir (Şekil 4)(22).

İdiopatik Parkinson hastalığında SN'daki nöronların hasarına bağlı direkt yolun aktivitesi azalırken, indirekt yolakta inhibitör aktivitede artma olur. Sonuçta talamustan çıkan, motor korteksi uyaran aktiviteler azalır, bu durum bradikinezi ve diğer parkinsonizm semptomları ile sonuçlanır.



Şekil 4. Bazal Gangliyadaki Yapılar ve İlişkileri

İdiopatik Parkinson hastalığında görülen patolojik değişiklikler; substansiya nigra pars kompaktadaki melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı yanısıra, kalan hücrelerin içinde de Lewy cisimciği olarak adlandırılan, ağırlıklı olarak ubiquitin denen bir protein içeren küresel inklüzyon cisimcikleri tespit edilmiştir (23,24). Hastalığa özgü klinik belirtilerin ortaya çıkması için dopaminerjik hücre kaybının yaklaşık olarak % 70-80 oranında gerçekleşmesi gereklidir. Bu patolojik değişiklikler sadece substansiya nigra ile sınırlı değildir. Başta serebral korteks, bazal ganglionlar, talamus, okulomotor nükleus, lokus seruleus ve vagusun dorsal motor nükleusu olmak üzere, tüm beyin ve beyin sapında yaygın nöron kaybı tespit edilmiştir. Kortikostriatal sistemin organizasyonu; prefrontal, limbik, okulomotor ve motor kortikal alanların, bazal ganglion ve ventral talamik

nükleusların analog kortikal alanları ile paralel devreleri aracılığı ile olmaktadır. Bu yollardaki fonksiyonel integrasyon, striatal dopaminerjik reseptörlerdeki nöromodülasyon vasıtasıyla gerçekleşmektedir. Parkinson hastalığında, dorsal striatal dopamin azalmasına bağlı olarak bu modülasyon bozulmuştur. Sonuç olarak; motor korteks üzerindeki glutaminerjik uyarım inhibe olur ve buna bağlı olarak istemli hareketlerde azalma meydana gelir. Putamendeki dopamin kaybı derecesi tam olmayan bir şekilde bradikinezinin şiddeti ile korelasyon göstermektedir. Hastalık ilerledikçe kognisyon, duyu ve motivasyon bozuklukları motor problemi daha da belirginleştirmektedir (25). Ventrolateral nigral dopaminerjik hücrelerdeki belirgin dejenerasyonun aksine, ventral tegmental alanda daha az miktarda dopaminerjik nöron kaybı olmaktadır. Mezolimbik sistem özellikle yeme ve cinsel davranışları düzenlemektedir (26,27).

Her ne kadar Parkinson hastalığı, motor anormalliklerin ön planda olduğu bir nörodejeneratif hastalık olarak bilinse de, davranış anormallikleri ve kognitif bozukluklar da Parkinson hastalığının ileri evrelerinde sık görülen klinik bulgulardır. Parkinson hastalarında MOS'ların gelişiminde birçok faktör rol oynamaktadır. Bunlardan bazıları: hastalıkla ilişkili altta yatan nörodejeneratif süreç, fiziksel hastalığa karşı gelişen psikolojik reaksiyon ve ilaçların yan etkileridir (28,29). İPH, diğer tüm dejeneratif ve semptomatik parkinsonizm tabloları içinde en sık görülenidir (30).

Parkinsonizm sınıflandırması Tablo 1 de ayrıntılı bir şekilde gösterilmiştir (31).

Tablo 1. Parkinsonizm Sınıflaması

I. Primer (İdiyopatik) Parkinsonizm

- a. Parkinson Hastalığı
- b. Jüvenil Parkinsonizm

II. Sekonder (Edinsel, semptomatik) Parkinsonizm

- a. Enfeksiyöz: Postensefalitik, yavaş virüs enfeksiyonu, AIDS
- b. İlaçlar: Dopamin reseptör blokerleri (Antipsikotikler, antiemetikler), lityum, rezepin, tetrabenazin, alfa metil dopa,
- c. Toksinler: metanol, etanol, MPTP, CO, Mn, Hg, CS₂
- d. Vasküler: Binswanger Hastalığı, Multienfarkt demans,
- e. Travma: Boksör ensefalopatisi

- f. Hipoksi
- g. Hemiparkinsonizm-hemiatrofi
- h. Metabolik: Hipotiroidi, Paratiroid hastalıkları, Hepatoserebral dejenerasyon
- i. Diğer: Normal basınçlı hidrosefali, Beyin tümörleri,

III. Heredodejeneratif Parkinsonizm

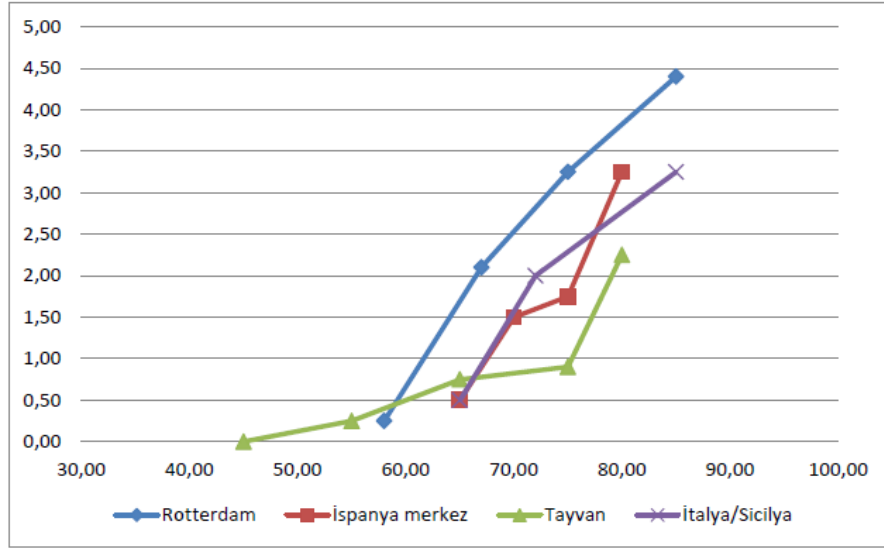
- a. Huntington Hastalığı
- b. Wilson Hastalığı
- c. Periferik nöropatili ailesel parkinsonizm
- d. Familial Bazal Gangliyon kalsifikasyonu (Fahr Hastalığı)
- e. Machodo-Joseph Hastalığı
- f. Pantotenat kinaza eşlik eden nörodejenerasyon (Haller Vorden- Spatz Hastalığı)
- g. Familial Olivopontoserebellar atrofi
- h. Striatal nekrozlu mitokondrial sitopatiler
- i. Nöroakantositozis
- j. Seroid-lipofuksinoz
- k. Gerstmann-Straussler-Scheinker Hastalığı
- l. Lubag (Filipino X'e bağlı distoni ve parkinsonizm tablosu)

IV. Parkinson Plus Sendromlar

- a. Progresif supranükleer paralizi (PSP)
- b. Kortiko bazal gangliyonik dejenerasyon (KBGD)
- c. Multisistem Atrofiler (MSA)
- d. Parkinsonizm-primer demans kompleksi
- e. Progresif pallidal atrofi-pallidonigral dejenerasyon
- f. Pallidopiramidal hastalık
- g. Striatonigral dejenerasyon (SND/MSA-P)
- h. Sporadik olivopontoserebellar atrofi (OPCA/MSA-C)
- i. Guam" ın Parkinsonizm-Demans-ALS kompleksi (PDACG)

2.3. Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi

İdiopatik Parkinson Hastalığı, tipik olarak orta ve ileri yaşın hastalığı olup, ortalama 50-60 yaşlarında başlayıp, yaklaşık 10-20 yıllık bir süreçte ilerlemektedir (32,33). Hastaların %5'inde hastalık 40 yaşından önce başlamakta ve bu tablo erken başlangıçlı Parkinson Hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Yirmi yaşından önce başlayan hastalık ise Juvenil Parkinsonizm adıyla isimlendirilir. Yapılan çalışmalarda hastalığın insidansı yaklaşık olarak yılda 8/100,000 ile 18,6/100,000 arasında tespit edilmiştir (34). Avrupa yapılan bir çalışmada, İPH sıklığı 65 yaş üstü kişilerde %1,6 iken, 85 yaş üstünde %3,5 bulunmuştur (35).



X eksen: Yaş, Y eksen: Sıklık (%)

Lau, L.M. and M.M. Breteler, Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol, 2006.

Şekil 5. Parkinson Hastalığı Epidemiyolojisi

İPH insidansı erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir (36). Bu durumun, kadın cinsiyet hormonlarının etkileri ve Y kromozomu üstünde bulunan cinsiyet belirleyici gen "Sex-determining region Y" ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu genin SN'da bulunan sinir hücrelerinde yetersiz ekspresyonu sonucunda tirozin hidroksilaz aktivitesi azalır ve bu durum dopamin sentezinde azalma ile neticelenir (37).

Metodolojik olarak birbirinden farklı sadece birkaç çalışmada İPH-ırk ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmalarda İPH, siyah ırkta ve Asya ırkında, beyaz ırka göre daha az oranda tespit edilmiştir. Ancak veriler tartışmalıdır ve bu farkın gerçek bir farktan

ziyade, çalışmalar arasındaki farklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (38).

Sigara kullanımı İPH'na ilişkin risk faktörlerinin en çok araştırılanıdır. Birçok epidemiyolojik çalışmada sigara kullanımının İPH riskini azalttığı gözlemlenmiştir. Bu alışmalar arasında prospektif kohort çalışmalar da bulunmaktadır (39,40). Sigaranın nöron koruyucu etkisinin nikotin üzerinden olduğu kabul edilmektedir (41).

Alkol kullanımı ile İPH arasındaki ilişkiyi araştıran vaka kontrol çalışmaları ve prospektif çalışmalar da bulunmaktadır. Alkol kullanımı, bazı çalışmalarda İPH riskini azaltsa da, bazı çalışmalarda bu ilişki net değildir (42,43,44).

Vaka kontrol ve uzun dönem takip çalışmalarında İPH ve kahve tüketimi arasında ilişki araştırılmıştır (45,46). Bu ilişkinin nedeni kahvenin kafein içeriğinden kaynaklanmaktadır. Kafein adenosin A2 reseptör inhibitörüdür ve yapılan bir hayvan çalışmasında motor semptomları düzelttiği saptanmıştır (47).

Pestisid ve herbisidler zararlı organizmaları veya bitkileri öldürmek için kullanılan bazı kimyasal maddelerdir. Yapılan çalışmalarda; pestisidler, herbisidler, kuyu suyu kullanma, tarımla uğraşma, şehir dışında yaşama gibi bu kimyasallara maruz kalmaya risk oluşturacak durumlar ile İPH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (48). Hayvan çalışmalarında, bu kimyasalların mitokondride görevli NADPH-ubikinon redüktaz (kompleks I) enzimini inhibe ettiği ve dopaminerjik nöron miktarında azalmaya neden olduğu bulunmuştur. Parkinson hastalığında kompleks I yetersizliğinin saptanması da bu kimyasallarla İPH arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır (49).

Manganez, bakır, kurşun, amalgam, alimünyum ve çinko gibi metaller SN'da birikirler ve oksidatif strese neden olurlar. Bu nedenle İPH riskini arttırabilecekleri düşünülmüşse de bu konuda hala yeterli epidemiyolojik veri bulunmamaktadır (50).

Homosistein, nöronlar üstünde toksik etkileri olan bir moleküldür. Homosistein seviyesini etkileyen besinler (vitamin B6, vitamin B12, folik asit) ile İPH arasında ki ilişkiyi araştıran Rotterdam çalışmasında; yüksek seviyede vitamin B6 alımı ile PH riskinin azaldığı görülürken, vitamin B12 ve folik asit ile böyle bir ilişki gösterilememiştir (51).

Anti-oksidanların da İPH üstüne etkileri araştırılmıştır. Vitamin C ile yapılan çalışmalarda, bu konuda, herhangi bir veri gözlemlenmemiştir (52,53). Vitamin E ile

yapılan vaka kontrol çalışmalarında, vitamin E'nin İPH riskini azalttığı gösterilmesine rağmen bu etki prospektif çalışmalarda ispatlanamamıştır (54,55).

Parkinson hastalığı vakalarının SN'sında artmış demir seviyeleri bulunmuştur (56). Demirin; serbest radikal oluşumunu tetiklediği bilinmektedir. İki vaka kontrol çalışmasında İPH ile demir alımı arasında pozitif bir ilişki saptanırken (57,58), farklı iki vaka kontrol çalışmasında ise bu ilişki gösterilememiştir (59,60).

Parkinson hastalığının erkeklerde sık görülmesi nedeniyle kadın cinsiyet hormonlarının nöron koruyucu etkileri olabileceği düşünülmüştür. Östrojenin, anti-oksidan özellikleri ile İPH üzerinde olumlu etkileri olduğu kabul edilmektedir (61). Küçük bir çalışmada İPH olan kadınlarda östrojen kullanımının motor semptomlarda düzelmeye sağladığı gözlemlenmiştir (62).

Parkinson hastalığı patogenezinde, inflamasyon önemli yer tutmaktadır. Bu nedenle non-steroid yapıda anti-inflamatuvar ilaçların İPH riskini azaltabileceği düşünülmüş fakat yapılan meta-analizlerde aspirinin İPH riskini azaltmadığı görülmüştür (63,64). Diğer non-steroid yapıda anti-inflamatuvar ilaçların (NSAİİ) özellikle de ibuprofenin, İPH riskini azalttığı saptanmıştır (64,65).

Vücut kitle indeksinin 23'ten büyük olmasının İPH riskini arttırdığı kabul edilmektedir (66). Vaka kontrol çalışmalarında İPH ile yüksek kalori alımı arasında ilişki bulunmuştur (67,68), ancak bu ilişki prospektif çalışmalarda ispatlanamamıştır (69). Yağ içeriği yüksek diyetler lipid peroksidasyonu sonucu serbest oksijen radikallerini artırarak İPH riskini arttırabilmektedir (70). Bazı vaka kontrol çalışmalarında İPH olan kişilerin yüksek yağ içeren besinler tükettiği tespit edilmiştir (71,72) . Ancak prospektif çalışmalarda bu ilişki gösterilememiş, hatta bazı çalışmalarda İPH riskini azalttığı bulunmuştur (73,74) .

Parkinson hastalığı riskini azaltan veya artıran diğer faktörlerden kısaca bahsederek, çalışmalarda egzersizin İPH riskini azalttığı tespit edilmiştir (75,76). Toplum temelli bir vaka kontrol çalışmasında yüksek eğitim seviyesinin İPH riski ile ilişkili olduğu bulunmuş, ancak bu çalışma metodolojik açıdan yetersiz olarak değerlendirilmiştir (77). Depresyon ve anksiyetenin İPH için risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (78). Bazı vaka kontrol çalışmalarında kafa travması ile İPH arasında ilişki gösterilmiştir (79).

Tablo 2 . Parkinson Hastalığından Koruyucu Faktörler ve Risk Faktörleri

Koruyucu Faktörler	Risk Faktörleri
Sigara kullanımı	Pestisid ve herbisidler
Kahve tüketimi	Ağır Metaller
Östrojen	Homosistein
NSAİİ	Kafa travması
Egzersiz	Anksiyete ve depresyon
Anti-oksidanlar	Yüksek eğitim seviyesi
Alkol alımı	Kuyu suyu kullanımı
Doymamış yağ asitleri	Köy yaşamı
	Yağlardan zengin beslenme ve obezite
	Yüksek demir alımı

NSAİİ: Non-streoid anti-inflamatuvar ilaçlar

2.4. İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın Klinik Özellikleri

İdiyopatik Parkinson hastalığı, genel olarak motor sistem hastalığı olarak ele alınmaktaysa da, günümüzde motor ve motor olmayan bulgular ile daha çok kompleks bir sendrom olarak kabul edilmektedir.

2.4.1. Motor Bulgular

Parkinson Hastalığı'nın kardinal klinik bulguları tremor, bradikinezi, rijidite ve postural instabilitedir (80). Hastalığın başlangıcı genel olarak sinsidir. Belirtiler başlangıçta tek taraflı veya asimetriktir, zamanla vücudun diğer yarısında da bulgular ortaya çıkar.

Tremor: İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın en iyi tanımlanan ve en özgül bulgusudur.

Hastaların %50-75'inde ilk ortaya çıkan belirti tremordur. Hastalığın seyri içerisinde tremor saptanma sıklığı %85'e varmaktadır (81). Tremor, tipik olarak istirahatte ortaya çıkar, fakat postural tremor da eşlik edebilir. Postural tremordan ayırt edici özelliği, tremorun ortaya çıkmasında latent evrenin bulunmasıdır.

İPH'da klasik 4-6 Hz istirahat tremoru gözlenir. Tremor sıklıkla uykuda kaybolur (82,83). İPH'da tremor, sıklıkla başparmak ve işaret parmağının birbirine ritmik sürtmesi şeklinde olup para sayma tremoru olarak da adlandırılır. Yıllar içerisinde tremor proksimale doğru yayılır ve ilerleyen zamanlarda aynı taraf bacak ve karşı tarafta ki ekstremitelerde de ortaya çıkabilir. Alt ekstremitelerde tremor, hasta yatar veya oturur pozisyonda iken ortaya çıkar ve pedala basar tarzdadır. Tremor diğer kardinal belirtilere göre daha yavaş progresyon gösterir. Soğuk hava veya stresli durumlarda tremor artabilmektedir (84). Tremor en sık ellerde görülmekle beraber, bazen de ayaklar, dil, çene ya da dudakta da görülebilir.

Rijidite: İPH'da rijidite görülme sıklığı %89-99 arasında değişmektedir (85). İPH'da tanı koydurucu bulgulardan biri olan rijidite; bir ekstremitenin her yöne pasif hareketi sırasında algılanan direnç artışı olarak kabul edilmektedir (86). Ekstremitenin kas tonusu hem agonist hemde antagonist kaslarda artmıştır (85). Karşılaşılan direnç, hareketin genliği ve hızı ile değişmez. Hipertoni muayenesinde basamaklı gevşeme hissi dişli çark bulgusu olarak tanımlanır. Bu bulgu hipertoni üzerine eklenen ve gözle görülemeyecek derecede hafif olabilen tremor ile ilişkilidir. Karşı ekstremitenin kuvvetle aktive edilmesi esnasında rijidite artış göstermektedir (86). Rijidite sıklıkla el bileklerinde bulunur. Bunun yanında boyun, omuz, kalça ve ayak bileği eklemleri çevresinde de saptanabilir. Rijiditenin derecesi de değişkendir ve genellikle diğer bulgular gibi tek taraflı başlar, daha sonra karşı tarafa yayılım gösterir (87).

Bradikinezi: Bazal gangliya bozukluklarında görülen ana bulgudur. Hareketi planlama, başlatma ve devam ettirme ile sıralı motor işlevleri yerine getirmekte zorlukla kliniğe yansımaktadır. Parkinson hastalığında görülen en belirgin semptomdur. Hastalığın erken dönemlerinde hareket amplitüdünde azalma (hipokinezi) söz konusu iken, ilerleyen zamanlarda bradikinezi tabloya eklenir. Başlangıçta sadece distal kaslar ile kısıtlı olan bu bulgu (mikrografi, parmak hareketlerinde kısıtlılık), zamanla tüm kas gruplarını etkiler. Bradikineziye bağlı ortaya çıkan diğer bulgular; monoton ve hipofonik konuşma (parkinsoniyen dizartri),

spontan hareketlerde yavaşlama, hipomimi (maske yüz), yutma zorluğu, yatakta pozisyon değiştirmede zorluk, göz kırpması sayısı ve yürürken kol salınımının azalması şeklindedir (88). Bradikinezi muayenesi yaparken, hastadan, elleri ile hızlı tekrarlayan hareketler yapması istenir, bu sırada hareketin frekans ve amplitüdünde düşme gözlemlenir. Alt ekstremitelerde ise hastadan topuğunu ardışık ve hızlı bir şekilde yere vurması istenir. Alt ekstremitelerde bradikinezisine bağlı olarak, yürüyüş küçük adımlarla ve yavaştır, ayrıca hasta yürürken bir bacak geride kalabilir veya sürüklenebilir. Hastalar, özellikle oturdukları yerden kalkarken zorlanmaktadırlar (88). Bradikinezi, dopamin yetmezliğinin şiddeti ile en iyi korelasyon gösteren Parkinson semptomu olarak kabul edilmektedir (89).

Postural instabilite: Postural instabilite, ayaktayken normalde otomatik olarak devreye giren, alınan vücut pozisyonunun devamını sağlayan postural reflekslerin kaybı sonucu ortaya çıkan denge bozukluğudur. Sıklıkla hastalığın geç evrelerinde ortaya çıkmaktadır. Parkinson hastalığının en az spesifik ancak en fazla özürülük yaratan temel bulgusu olarak kabul edilmektedir (90). Parkinson hastalarında görülen düşmelerin en sık nedenlerinden biridir. Postural instabilitesi olan olgularda, özellikle gövdede fleksiyon postürü varlığında, giderek hızlanan bir yürüyüş ortaya çıkar. Hastalar düşmemek için ağırlık merkezini yakalamaya çalışır şekilde yürür ve durmakta genellikle güçlük çeker (festination) (91). Parkinson hastalığında, dopaminerjik tedaviye en dirençli semptomdur (92).

Donma: İPH'da en fazla özürülüğe neden olan ve motor bloklar olarak da adlandırılan donma fenomeni, genellikle 10 sn'den daha kısa süreli bir akinezi durumudur. Çoğunlukla alt ekstremiteler etkilenmesine rağmen, üst ekstremiteler ve göz kapaklarında da görülebilmektedir (93). Donma, tipik olarak yürüme başlatılırken, dönerken veya dar geçitlerde yürürken, bir hedefe ulaşırken aniden ayağı hareket ettirememeye ile kliniğe yansır. Donma fenomeni, hastalığın erken döneminde ortaya çıktığında ya da baskın belirti olduğunda İPH dışı bir tanı düşünülmelidir. Donmanın ön planda olduğu klinik durumlar arasında; progresif supranükleer palsi, multisistem atrofi ve parkinsonizm yer alır (94-97).

2.5.Parkinson Hastalığında Motor Olmayan Semptomlar

Parkinson hastalığı seyri boyunca vakaların %90'ından fazlasında en az bir tane MOS ortaya çıkmaktadır (98). Parkinson hastalığı seyrinde sadece dopaminerjik nöronlar etkilenmez, glutamerjik, kolinerjik, serotonerjik ve adrenerjik nöronlarda etkilenmektedir (99). Braak evrelemesine göre SN etkilenmeden önce etkilenen diğer beyin yapılarına bağlı olarak REM uykusu davranış bozukluğu (RDB), koku algı bozukluğu, depresyon ve kronik konstipasyon gibi bazı motor olmayan semptomlar, motor semptomlardan daha önce ortaya çıkabilmektedir ve bu bulguların varlığı, ileride İPH gelişme riskinin göstergesi olabilir (100).

Ek olarak, motor belirtilerin tedavilerinde kullanılan ilaçların yan etkileri de MOS'a neden olmaktadır. İdiopatik Parkinson hastalığında MOS aşağıdaki başlıklar altına toplanabilir.

- Nöropsikiyatrik ve kognitif bozukluklar
- Duyusal bozukluklar
- Uyku bozuklukları
- Otonomik disfonksiyon

Tablo 3. Parkinson Hastalığında Motor Olmayan Semptomların özeti

Nöropsikiyatrik Semptomlar	Duyusal Semptomlar	Diğer
<ul style="list-style-type: none">• Depresyon, apati, demans• Demans, obsesif-kompulsif bozukluklar• Delüzyon, anksiyete, halüsinasyonlar	<ul style="list-style-type: none">• Ağrı, parestezi• Koku algı bozukluğu	<ul style="list-style-type: none">• Halsizlik• Diplopi• Hiperventilasyon/hipoventilasyon• Bulanık görme• Kilo verme• Ciltte yağlanma

<p>Uyku Bozuklukları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uykusuzluk • Gün içi aşırı uyku hali • Kabuslar • Huzursuz bacak sendromu • REM uykusu davranış bozukluğu 	<p>Otonomik Fonksiyon Bozukluğu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kardiyovasküler otonomik disfonksiyon • Üriner sistem bozuklukları • Seksüel disfonksiyon • Konstipasyon, Gastroparezi • Siyalore • Aşırı terleme 	
---	---	--

Nöropsikiyatrik bozukluklar: İPH'da hem erken hem de geç evrede ortaya çıkabilmekte ve (101) hastanın yaşam kalitesinde bozulmaya, işlevselliğinde azalmaya neden olmaktadır. Hastaların yaklaşık %40'ında depresyon görülebilmektedir. Depresyonla beraber anksiyete bozuklukları da siktir. Depresyon ve anksiyete bozuklukları motor semptomların şiddetinden, hastalık süresinden ve dopaminerjik tedaviden bağımsız olarak ortaya çıkar (102). Depresyonun tedavisinde sıklıkla anti-depresanlar kullanılmakla birlikte dopamin agonistlerinden (DA) pramipeksolün de anti-depresan etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (103). Depresyon tedavisinde, selektif serotonin geri alım inhibitörleri kullanılırken dikkatli olunmalıdır, çünkü semptomlarda artışa ve MAO-B inhibitörü olan selejilin ile birlikte kullanıldıklarında serotonin sendromu oluşumuna neden olabilirler (104,105).

Halüsinasyonlar, İPH'da sık görülen diğer bir nöropsikiyatrik bozukluktur ve en sık görsel halüsinasyonlar ortaya çıkar. İleri evre Parkinson hastalarında yaklaşık %40 oranında görülebilirler. Bazı hastalarda şüpheli karakterde delüzyonlar da ortaya çıkmaktadır (106). Halüsinasyonlar dopaminerjik tedavi ile ilişkili de olabilir. Ancak bu durumda bütün anti-parkinson ilaçları kesmek mümkün değildir. Etkinliği en az olan sıklıkla anti-kolinerjik ilaçlardan başlanır ve sırayla amantadin, COMT inhibitörleri ve DA'nın dozları azaltılır

veya kesilir. Düşük dozlarda klozapin veya ketiapin gibi anti-psikotikler de tedavide kullanılabilir (107,108).

Demans, İPH'nin yaklaşık %25 ile %40'ında ve genelde geç dönemde ortaya çıkmaktadır. İPH olanlarda sağlıklı kişilere göre demans riski 1,7 ile 5,9 kat daha fazladır. Demans gelişiminde etkili olan faktörler, geç başlangıç yaşı, uzun süreli ve şiddetli hastalık, apoprotein E genotipidir (109). Görüntüleme yöntemleri ile İPH ve demansı olan hastalarda, demansı olmayanlara göre belirgin beyin atrofisi tespit edilmiştir (110). Parkinson hastalığı demansında klinik olarak; yürütücü işlev bozukluğu, dikkat kaybı, bellek bozukluğu, görsel-uzaysal işlev bozukluğu, karmaşık cümleleri anlamada bozulma, konuşma akıcılığında yavaşlama ve eşlik eden davranış bozuklukları görülmektedir. Parkinson hastalığı demansı tedavisinde asetilkolinesteraz inhibitörlerinin yararlı olduğu bildirilmiştir (111).

Duyusal bozukluklar, hastaların yaklaşık %40-50'sinde ortaya çıkmakta ve genelde vücudun bir çok bölgesinde ağrı, yanma, karıncalanma şeklinde şikayetlere yol açmaktadır (112,113). İPH'da koku algı bozukluğu sık karşılaşılan bir tablodur. Genelde hastalar koku bozukluğunu fark etmezler ve yapılan testlerle ortaya çıkar (114). Koku duyu bozukluğunun İPH'nin gelişimden yıllar önce ortaya çıkabileceği bu nedenle İPH gelişimi için güçlü bir risk faktörü olduğu ve İPH erken tanısı ve ayırıcı tanısında da kullanılabileceği düşünülmektedir (115). Toksinlere bağlı parkinsonizm ve vasküler parkinsonizm vakalarında koku duyu bozukluğu saptanmamaktadır.

Uyku bozuklukları hastalığın seyrinde görülebileceği gibi İPH'da kullanılan ilaçlar ile ilişkili olarak da ortaya çıkabilmektedir. Parkinson hastalarının yaklaşık %71-98'sinde uykuya dalma zorluğu ve geceleri sık sık uyku bölünmesi gibi problemler görülebilir. Bu durumun nedenleri noktüri, kabuslar, kramplar, yatak içinde pozisyon değiştirmede zorluk, ağrı ve tremordur (116). Dopaminerjik tedavi düzenlenmesi çoğu zaman sorunu çözmede yeterli olur (L-dopa'ya bağlı ise gece L-dopa'nın alınmaması, selejilinin gece alınmaması vb.) (117).

REM uykusu davranış bozukluğu (RDB); REM uykusunda hipotoninin olmaması ve buna bağlı olarak, rüyaları yaşama, şiddetli ekstremite hareketleri, sıçrama ve konuşma şeklindedir. Parkinson hastalarında yaklaşık %15-%47 oranında ortaya çıkar ve hastalığın her evresinde görülebilmektedir. Bu durum hasta ve aile fertleri için sıkıntı yaratabilmektedir (118). RDB olan kişilerin yaklaşık üçte birinde ilerleyen yıllarda İPH gelişebilmektedir (119). Tedavide sıklıkla klonazepam kullanılır (118).

Parkinson hastalarında gün içinde aşırı uyku hali, %33-%76 oranında tespit edilmiştir ve erkeklerde daha sıktır (120,121). Bu durum sıklıkla; uykusuzluk, demans ve dopaminerjik tedavi ile ilişkilidir (122,123). Bu hastalarda öncelikle uykusuzluk tedavi edilmelidir. Tedavide modafinil, metilfenidat veya kahve tüketimi de kullanılabilir (124,125).

Parkinson hastalığında huzursuz bacak sendromu (HBS) da sık görülür. HBS, ekstremitelerde (özellikle bacaklarda) hoş olmayan ve dizestezi ile karakterize bir sendromdur. Bu hoş olmayan ve rahatsızlık verici hisse karşı şiddetli hareket etme ihtiyacı vardır. Semptomlar çoğunlukla akşam saatlerinde ve istirahat halinde iken olur ve kişi hareket ettiğinde bu anormal duyumun ortadan kalkması tipik, tanı koyduran özelliktir. Şiddetli olduğunda uyku bozukluğuna neden olabilir (126). Bu duruma sıklıkla hastalığın kendisinden çok, anti-parkinson ilaçlar veya demir eksikliğinin neden olduğu düşünülmektedir (127,128). Demir eksikliği olan hastalar demir tedavisinden fayda görür. Ayrıca, dopaminerjik tedavi de semptomların giderilmesinde yarar sağlamaktadır (129).

Otonomik disfonksiyon İPH'da ciddi mortalite ve morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Genelde hastalığın ileri evrelerinde görülebileceği gibi erken evrelerinde de görülebilmektedir. Ayrıca anti-parkinson ilaçlar da otonomik disfonksiyona neden olabilir (130).

Konstipasyon, otonomik disfonksiyona bağlı en sık semptomdur ve %70-%80 oranında görülebilmektedir. Lewy cisimcik patolojisi; gastrointestinal sistemdeki Meissner ve Auerbach parasempatik sinir sistemi ağlarını da etkiler (130). Buna bağlı olarak gastrointestinal motilitede azalma olur (131).

Konstipasyon, motor semptomlar ortaya çıkmadan yıllar önce ortaya çıkabilmekte ve PH için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (132). Bu hastalarda Parkinson tedavisine ek olarak, anti-kolinergiklerin azaltılması ya da kesilmesi, egzersiz, lifli besinlerden zengin gıda alınması, günlük sıvı tüketiminin artırılması önerilmektedir (133). Dirençli vakalarda laksatifler kullanılmaktadır.

Gastroparezi hastalığının tedavisiyle ilişkili ya da otonomik fonksiyon bozukluğu sonucunda ortaya çıkar. Gastroparezili hastalar, genelde bulantı ve şişkinlik hissinden yakınır ve bu durum L-dopa'nın dolaşıma geçmesini geciktirerek, gecikmiş L-dopa yanıtına neden olabilir. Tedavide domperidon kullanılmaktadır (134).

Cinsel fonksiyon bozuklukları da otonomik disfonksiyonun bir sonucu olarak ortaya çıkmakta ve hayat kalitesini önemli derecede etkilemektedir. Parkinson hastalığı olan

erkeklerin %40'ında, kadınların ise %70'inde libido değişiklikleri görülür. Bu hastalarda altta yatan depresyon ve anksiyete araştırılmalıdır. Kadınlarda orgazm güçlüğü ve vajinal kuruluk, erkeklerde ereksiyon güçlüğü görülebilir. Tedavide dopaminerjik ilaçlar ve sildenafil önerilmektedir. Bazı hastalarda ise hiperseksüalite görülmektedir. Hiperseksüalite, genelde parkinson ilaçları veya cerrahisi ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır (130).

İPH hastalarında normal kişilere göre terleme artmıştır. Terleme, hastalığın şiddeti ile ilişkilidir, ayrıca yetersiz dopaminerjik tedavi alanlarda terleme daha şiddetli olarak görülür (135). Tedavide dopaminerjik tedavinin düzenlenmesi ve beta blokerler (propranolol) yararlı olabilmektedir. Fokal olan aşırı terlemede botulinum toksin enjeksiyonunun yararlı olduğu bildirilmiştir (136).

Üriner sistem bozuklukları hastaların %71'inde görülmektedir (137). Hastalarda, sık idrara çıkma, sıkışma hissi ve sıkışma tipi (urgency) üriner inkontinans gibi şikayetlerle bulgu vermektedir. Bu hastalarda yapılan ürodinamik değerlendirmede; azalmış mesane kapasitesi, istemsiz detrusor kasılması ve aşırı aktivitesi görülmektedir (138). Üriner sistem otonomik bozuklukları İPH'nın sık görülen belirtilerinden ise de erkek hastalarda prostat ile ilgili nedenler de araştırılmalıdır. Aşırı aktif mesane tedavisinde anti-kolinerjikler verilebilmektedir (130).

Siyalore, salyanın ağızdan akmasıdır ve ilerleyen yıllarda Parkinson hastalarının %80'inde görülmektedir. Yutma zorluğu veya başın öne doğru pozisyonu da siyaloreye neden olabilmektedir. Siyalore tedavisinde anti-kolinerjik ilaçların etkinliği gösterilmemiştir. Parotis bezinin denervasyonu veya tükürük bezlerinin çıkarılması gibi cerrahilerde geri dönüşümsüz yan etkilere neden olmaktadır. Bu hastalar botulinum toksin tedavisinden fayda görmektedir (130).

Dopamin disregülasyon sendromu, dopaminin yüksek ve uygunsuz dozlarda kullanılması sonucu görülür ve şiddetli diskinezi, siklik ruhsal bozukluklar (hipomani veya manik psikoz), sosyal ve mesleksi iş görme bozukluğu şeklinde kendini gösterir (139). Dürtü kontrol bozukluğu hastalığının ilerlemesi ve antiparkinson ilaçlarının artması ile ortaya çıkan ve karşı konulması zor para harcama, cinsel istek veya kumar oynama isteği gibi zarar verici davranışlarla kliniğe yansımaktadır.

2.6.Parkinson Hastalığında Ayırıcı Tanı

Parkinsonizmin tanı yelpazesi çok geniş olduğundan, İPH'nın ayırıcı tanısı oldukça zordur. Ayrıca İPH'da görülen bazı semptomlar yaşlanma, diyabet ve kanser gibi komorbid durumlarda da ortaya çıkabilmektedir. Parkinson plus sendromları (kortikobazal dejenerasyon, multi sistem atrofi (MSA), LC'li demans, progresif supranükleer palsi, esansiyel tremor, ilaca bağlı parkinsonizm ve vasküler parkinsonizm ayırıcı tanıdaki en önemli klinik durumlardır.

Esansiyel tremor; özellikle tremor; ileri yaşta başladığında, geniş amplitüdü olduğunda ve istirahatte de devam ettiğinde sık olarak İPH ile karışabilmektedir. Alkol alımı ile tremorun kaybolması, eşlik eden baş ve ses tremorunun varlığı, birinci derece akrabalarda tremor öyküsü esansiyel tremoru destekleyen bulgulardır. Esansiyel tremorda bradikinezi bulguları yoktur ve tremor en şiddetli olarak; eller hareket halinde veya iyice gerilmiş olduğunda ortaya çıkar.

İlaca bağlı parkinsonizm, yaşlı hastalarda parkinsonizmin sık nedenlerinden biridir. Özellikle yaşlılarda, İPH ile karıştırılabilen bu durum, gereksiz yere dopaminerjik tedavi verilmesine neden olmaktadır. Nöroloji ve hareket bozukluğu kliniğinde yapılan çalışmalarda, prevalansı %4-6,8 oranında tespit edilmiştir (140). Yüksek doz ilaç kullanımı, yaş, demans varlığı ilaca bağlı parkinsonizmde risk faktörleridir. En sık anti-psikotik ilaçlara bağlı görülür, atipik anti-psikotikler ile daha düşük oranda risk bulunmuştur. Metoklopramid gibi anti-emetikler, kanser ilaçları, anti-aritmikler, sinnerazin ve flunarazin gibi kalsiyum kanal blokerleri, anti-depresanlar, anti-epileptikler de ilaca bağlı parkinsonizme neden olarak kabul edilmektedir. Anti-psikotik ve anti-emetiklere bağlı kullanımdan sonra 0-6. ayda, kalsiyum kanal blokerlerine bağlı kullanımdan sonra 9-12. ayda bu etkiler ortaya çıkmaktadır. İlaca bağlı parkinsonizm geri dönüşlüdür. Parkinson hastalığından farkları ise; subakut başlangıç, simetrik tutulum, akatizi ve orofasiyal diskinezilerin eşlik etmesi, dopaminerjik tedaviye yanıtın olmaması, yapılan PET taramada bulguların normal olarak tespit edilmesidir (141)

Vasküler parkinsonizm, vasküler lezyonlar ve laküner enfarktların bazal gangliyi etkilemesi sonucunda ortaya çıkmakta ve tüm parkinsonizm hastalarının %3-%12'sini oluşturmaktadır Genellikle İPH'dan farklı olarak öncelikle kendini denge bozukluğu ile göstermekte ve İPH'na göre alt ekstremitte bradikinezisi daha belirgin olarak görülmektedir. Genelde hızlı başlangıçlı kliniği olan vasküler parkinsonizmde tremor çok nadir görülmektedir. Bilgisayarlı tomografi ve MRG'de birden çok subkortikal derin lezyon

tespit edilmektedir. Piramidal bulguların ve hemiparezinin tabloya eşlik etmesi ayırıcı tanıda yarar sağlamaktadır (142).

Multisistem atrofi, genelde parkinsonizme ek olarak otonomik fonksiyon bozukluğu ile çeşitli derecelerde serebellar tutulum ve piramidal bulgular da tespit edilmektedir. Tremorun olmaması, parkinsonizm bulgularının simetrik olması ve L-dopa'ya yanıtın yetersiz olması, İPH'dan çok MSA'da görülmektedir (143).

Lewy cisimcikli demansda klinik olarak görsel halüsinasyonlar, dalgalanan kognitif fonksiyonlar ve parkinsonizm görülür. Ayrıca, anti-psikotiklere duyarlılık, otonomik disfonksiyon, sık düşme, senkop, delüzyonlar ve depresyona da sık rastlanır. Lewy cisimcikli demansta, demans bulguları genelde parkinsonizmden önce veya parkinsonizm ile yakın zamanda ortaya çıkarken, İPH'da demans, parkinsonizm bulgularından birkaç yıl sonra görülmektedir (144).

Progresif Supranükleer Palsinin, özellikle erken dönemlerinde İPH'na benzer klinik bulguları olmasına rağmen, vertikal supranükleer palsy (özellikle aşağı bakış bozukluğu), erken dönemde açıklanamayan düşmeler ve postural instabilite gibi karakteristik bulguları vardır. Rijidite ve bradikinezi başlangıçta simetriktir. Ayrıca apati, disinhibisyon, disfori ve anksiyete de sık olarak görülmektedir (145,146). Dizatri ve disfaji ile karakterize pseudobulbar palsy vakaların yaklaşık %80'inde görülmektedir. Levodopaya yanıt genellikle olmamakla beraber, hastalığın erken döneminde vakaların yaklaşık %20'sinde L-dopa ile bir miktar düzelme olabilmektedir (147).

Kortikobazal dejenerasyonda asimetric bradikinezi, rijidite ve sıklıkla postural instabilite görülür. Ayırt edici bulguları ise yabancı el fenomeni, afazi, ideomotor apraksi ve kortikal duyu kaybı olarak karşımıza çıkmaktadır (148). Tremorun olmaması ve L-dopa'ya yanıtsızlık kortikobazal dejenerasyonu İPH'dan ayıran tipik özellikleridir.

Parkinson hastalığı ayırıcı tanısı tablo 4 'te (149) görülmektedir.

Tablo 4. Parkinson Hastalığı Ayırıcı Tanısı

Parkinson artı sendromlar

Multisitem atrofi

Progressif supranükleer felç

Kortikobazal dejenerasyon

Lewy cisimcikli demans

Diğer nörodejeneratif hastalıklar

Fronto-temporal demans

Huntington hastalığı (Westpal varyantı)

X'e bağlı distoni-parkinsonizm (Lubag)

Spinocerebellar ataksiler (SCA), SCA 2, SCA 3, SCA 6

Guam'ın ALS-parkinsonizm-demans kompleksi

Alzheimer hastalığı

Progressif pallidal atrofi

Bazal gangliyon kalsifikasyonu (Fahr hastalığı)

Esansiyel tremor

Metabolik hastalıklar

Wilson hastalığı

Beyinde demir depolanmasıyla giden nörodejenerasyon

Aseruloplazminemi

Nöroferritinopati

Depo yanıtı distoni

Vasküler nedenler

Vasküler parkinsonizm

Amiloid anjiopati

İntraserebral kanamaya bağlı

Enfeksiyonlar

Postensefalitik parkinsonizm

Creutzfeldt-Jacob hastalığı

Subakut sklerozan panensefalit

HIV ve ilgili fırsatçı enfeksiyonlara bağlı (toksoplazmoz, tüberküloz, progressif multifokal lökoensefalopati gibi)

Diğer virüslere bağlı

Toksik

Mangan, MPTP, karbon monoksit, cıva, siyanid

İlaçlar

Nöroleptikler, metoklopramid gibi diğer dopamin reseptör antagonistleri, rezerpin, tetrabenezin, lityum, α - metil dopa, kalsiyum kanal blokerleri (sinnarazin, flunarazin), kemoterapötik ajanlar (sitozin arabinozid, siklofosfamid, metotreksat, doksorubisin, 5-florourasil gibi), fluoksetin, amiodaron, amfoterisin B, betanekol, prokain, diazepam, pridostigmin

Radyoterapi

Yer kaplayıcı lezyonlar (bazal gangliyon, pineal bez yerleşimli)

Demiyelizan hastalıklar

Kafa travması

Anoksi sonrası

Normal basınçlı hidrosefali

Mitokondrial sitopatiler

HIV:Human immuno deficiency virus, MTPT:1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin

2.7.Parkinson Hastalığında Tedavi

Levodopa

İPH'nda motor semptomlar çoğunlukla striatal dopamin eksikliğine bağlı olduğu için, tedavideki temel medikal yaklaşım azalan dopamini yerine koyma şeklindedir (150). Dopamin prekürsörü olan Levo-Dopa (LD), İPH'nin semptomatik tedavisinde altın standart tedavi olarak kabul edilir. LD preparatları, gastrointestinal sistemde dopa dekarboksilaz enzimi ile dopamine dönüşümünü engelleyen "dopa-dekarboksilaz enzim inhibitörleri" (benserazid, karbidopa) ile birlikte kullanılmaktadır. Bulantı, kusma, ortostatik hipotansiyon gibi yan etkiler gelişebileceğinden, tedaviye düşük dozla başlanıp etkin doza haftalar veya aylar içinde çıkılması önerilmektedir. Uzun süre LD kullanımında kognitif bozukluk, konfüzyon, psikoz gibi nöropsikiyatrik yan etkiler ortaya çıkabileceği gibi, striyatal dopaminerjik nöronların fizyolojik olmayan pulsatil stimülasyonuna sekonder gelişen motor flüktüasyonlar ve diskinezi gibi motor komplikasyonlar da görülebilmektedir (151,152). Diskineziler, LD'nın plazmada pik yaptığı ve maksimal klinik yanıtın ortaya çıktığı dönemde görülürse tepe dozu diskinezisi, on ve off dönemlerinin başlangıcında ortaya çıkarsa difazik diskinezi olarak adlandırılır. Diskinezileri önlemek için LD dozu azaltılırsa parkinsonizm bulguları artabilir. Motor fluktuasyonları kontrol altına almak için LD dozu arttırılırsa da diskineziler kötüleşebilmektedir.

Katekol-O-Metiltransferaz (KOMT) İnhibitörleri

Bu grupta Tolkapon ve entekapon yer alır ve LD ile birlikte kullanılmaktadırlar. LD, dekarboksilaz inhibitörleriyle birlikte kullanıldığında KOMT enzimiyle 3-O-Metildopa (3-OMD) metabolitine dönüştürülmektedir. KOMT inhibitörü kullanımı, 3- OMD'ye dönüşümü azaltır ve LD'nın yarılanma ömrününün (yaklaşık 90 dakikadan 3 saate kadar) süresini uzatır. Özellikle motor fluktuasyonlu hastalarda on süresini arttırdığı, off süresini azalttığı ve motor skorları düzelttiği tespit edilmiştir. KOMT inhibitörlerinin, bulantı, kusma, hipotansiyon, nöropsikiyatrik problemler ve diskinezi gibi yan etkileri görülebilmektedir. Özellikle diskinezi, tedaviye KOMT inhibitörünün eklenmesinden sonraki bir ya da iki gün içerisinde ortaya çıkar ve LD dozunun düşürülmesiyle azalır.

Dopamin Reseptör Agonistleri

Bu grupta; Bromokriptin, Kabergolin, Pergolid, Lizurid gibi ergo türevleri; Ropinirol, Pramipeksol, Piribedil, Rotigotin gibi non-ergot dopamin agonistleri bulunmaktadır. Erken dönemde monoterapi olarak verilmesi özellikle genç hastalarda LD ihtiyacını geciktirerek motor flüktüasyon ve diskinezi gelişimini azaltmaktadır (153). Tüm agonistlerin, yan etkileri genel olarak birbirine benzemektedir. Bu yan etkiler; somnolans, bulantı, konstipasyon, ödem, dizziness ve halüsinasyon olarak sıralanabilir. Bunlara ek olarak bu ilaçlar bazı kişilerde, aşırı gündüz uykululuğu, dürtü kontrol bozukluğuna yol açabilmektedirler (154). Ergo türevi dopamin agonistleri kardiyak disfonksiyon ve valvüler, pulmoner ya da retroperitoneal fibrozise yol açması nedeniyle uzun süre kullanılmamaktadırlar. Apomorfin; 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 (154). Amfetamin metaboliti olan Selejilin uykusuzluğa neden olur. Rasajilin amfetamin metaboliti oluşturmaz, ayrıca Selejilin'e göre daha etkili ve selektiftir (151). Ayrıca Rasajilin kullanımının nöroprotektif olduğu da öne sürülmektedir (151).

Antikolinergik ajanlar

Sık kullanılan antikolinergik ajanlar; triheksifenidil ve benztropin mesilattır. Antikolinergikler; bulantı, kuru ağız ve göz, üriner retansiyon, konstipasyon, 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 (151).

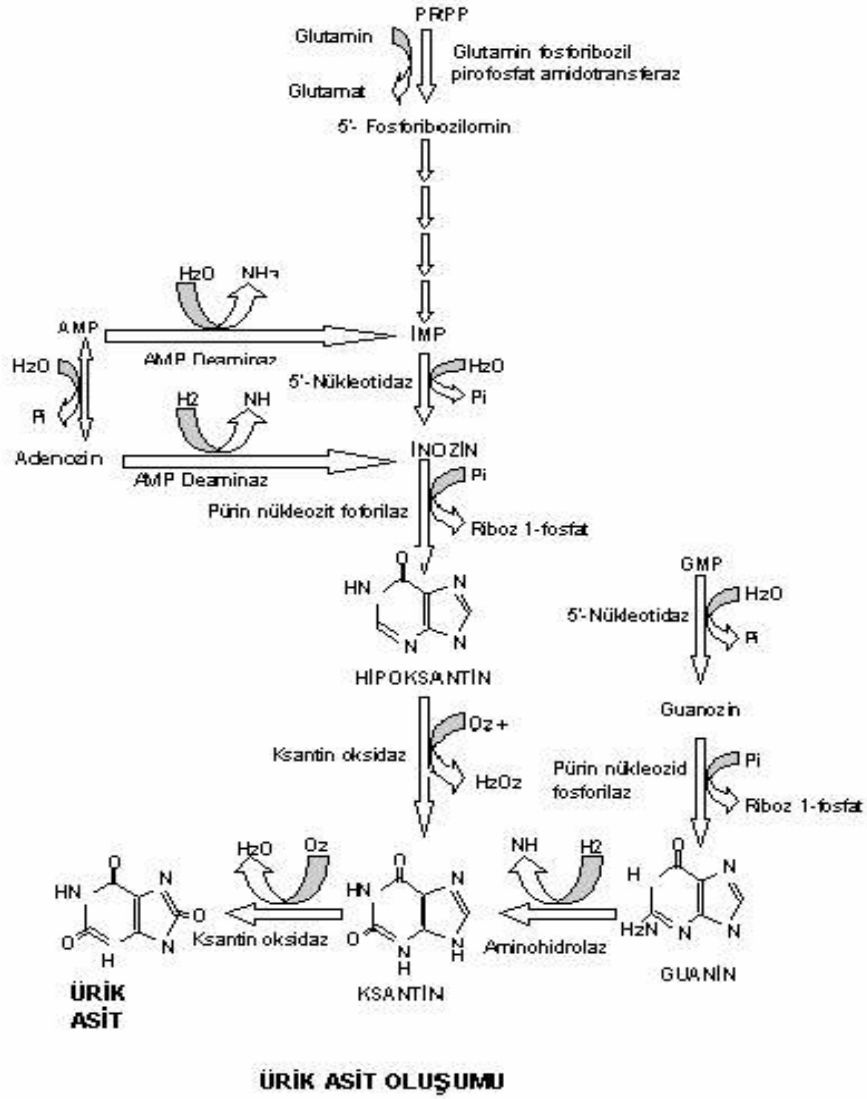
Amantadin

Amantadin, dopamin salınımını arttıran, dopamin reseptörlerini uyaran ve dopaminin geri alınımını engelleyen antiparkinsoniyen, antikolinergik ve antiviral bir ilaçtır. Aynı zamanda NMDA reseptör antagonisti olarak da etki etmektedir. Erken evre İPH'nda tüm semptomların (özellikle tremor), geç evrede ise LD'ya bağlı ortaya çıkan diskinezilerin tedavisinde kullanılır. Konfüzyon, halüsinasyon, insomnia ve kabuslar gibi yan etkileri ortaya çıkabilmektedir (151).

2.8.Parkinson Hastalığı ve Ürik Asit

İPH patogenezinde, oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Ürik asit (UA), pürin metabolizması ürünü olan doğal ve potent bir antioksidandır (155). Sağlıklı bir erişkinde günde yaklaşık 600-900 mg ürik asit oluşur. Bunun büyük bir kısmı endojen nükleik asit yıkımından kaynaklanır. Normalde diyetle alınan pürinlerin, bu yapıma katkıları azdır. Vücuttan eliminasyonu başlıca böbrekler yoluyla olur. Ayrıca, az bir kısmı bakteriyel ürikoliz yoluyla barsaklardan atılır (156). Ürik asitin oksidatif hasarı azalttığı düşünülmektedir (157,158). İnsan vücudu, ürik asidi daha çözünebilir ve kolaylıkla atılabilir bir bileşik olan allantoin'e çeviren ürat oksidaz enzimini eksprese edememektedir. Bu nedenle, ürik asit insanlarda pürin metabolizmasının son ürünüdür. UA, serum ve BOS'u da içeren tüm ekstrasellüler vücut sıvılarında bulunmaktadır. BOS ve serumdaki UA konsantrasyonu arasında güçlü bir korelasyon vardır. BOS'taki UA konsantrasyonu serumdakinin yaklaşık %7'si civarında tespit edilmiştir (159).

Ürik asitin potansiyel bir antioksidan olduğunun düşünülmesi nedeniyle yapılan birkaç longitüdünel çalışmada, yüksek serum UA seviyesi olan bireylerde, İPH riski düşük olarak saptanmıştır (160,161). Benzer şekilde, son zamanlarda diyet ve yüksek serum UA düzeyi genetik belirleyicilerinin, İPH riskinin düşük veya daha ileri yaş başlangıçlı olmasıyla ilişkili olduğu kabul edilmiştir (162,163). Serum UA düzeyleri üzerine yapılan çalışmalar, İPH tedavisi için umut vaat etmektedir (164,165). Serum UA seviyelerinin, İPH patofizyolojisinin altında yatan önemli bir biyomarker olabileceğini gösteren artan sayıda çalışmalar; yüksek serum UA düzeyleri ile hastalık progresyonunun yavaşlayacağı ve İPH gelişme riskini azalacağını düşündürmektedir (166,167).



Şekil 6. Ürik asit oluşumu yolları (168)

Tablo 5. Hiperürisemi Nedenleri (168).

ARTMIŞ OLUŞUM

PRİMER

- Artmış pürin sentezi
- Kalıtılmış metabolik bozukluk

SEKONDER

- Diyet ile aşırı pürin alımı
- Artmış nükleik asit dönüşümü
- Malignite
- Psoriyazis
- İlaçlara bağlı artma (sitotoksik ilaçlar, pirazinamid gibi ilaçlar)
- Değişikliğe uğramış adenosin trifosfat (ATP) metabolizması
- Doku hipoksisi
- Alkol

AZALMIŞ ATILIM

PRİMER (İdiyopatik)

SEKONDER

- Kronik Renal Yetmezlik
- Renal reabsorpsiyon artışı
- Azalmış salınma
- Kurşun zehirlenmesi
- Organik asitler (örneğin, laktat, asetoasetat)
- Salisilat,
- Tiyazitli diüretikler

3-GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Tipi :

Çalışmamız tanımlayıcı ve kesitsel bir araştırmadır.

3.2.Çalışma akışı

Bu çalışmaya Haziran 2014-Ocak 2015 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Hareket Bozuklukları Polikliniğine başvuran İdiopatik Parkinson olguları ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu' imzalatıldı

Hasta grubu 31 erkek, 33 kadın olmak üzere 64 kişiden oluşuyordu. Kontrol grubu ise yaş ve cinsiyet olarak uyumlu, nörolojik hastalığı olmayan 27 erkek, 27 kadın olmak üzere toplam 54 kişiden oluşmaktaydı Bütün katılımcıların öyküleri alındı, PH hastalık süresi, başlangıç yaşı, diğer antiparkinson ilaçları ve dozları, günlük levodopa dozu, ek hastalık varlığı ve diğer ilaç kullanımı, ailede PH öyküsü sorgulandı, Yaş, cinsiyet, tanı ve semptom süreleri, ilaç kullanımı, ilaç yan etkileri, kardiyovasküler hastalık, boy, kilo, sigara ve alkol kullanımı öyküsü not edildi ve nörolojik muayeneleri tamamlandı. Klinik evresini değerlendirmek için Hoehn-Yahr ölçeği kullanıldı. Günlük yaşam aktivitesinin, kognitif fonksiyonlarının, diskinezi, wearing-off ve on-off varlığının değerlendirilmesi için UPDRS (Unified Parkinsons Disease Rating Scale) skalası, non-motor semptomları tespit etmek için PH MOB anketi yapıldı. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, biyokimya tetkikleri, serum UA düzeyleri çalışıldı

3.2.1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- ✓ > 40 ve <85 yaşında olmak
- ✓ İPH tanısı almış olmak

3.2.2. Araştırmadan çıkartılma kriterleri:

- ✓ <40 ve >85 yaşında olmak
- ✓ İPH dışı tanı düşündürülen bulgular (Parkinsonizm)
- ✓ Gut hastalığı
- ✓ Kardiyovasküler hastalık varlığı

- ✓ Serum UA düzeyini etkileyen diüretik vb. ilaç kullanımı
- ✓ Malignite
- ✓ Kronik böbrek hastalığı
- ✓ Alkol kullanımı
- ✓ Kalp yetmezliği (NYHA Fonksiyonel sınıf III ve IV),
- ✓ Hipotiroidi veya hipertroidi
- ✓ Gebelik
- ✓ Diabetes mellitus
- ✓ Kronik karaciğer hastalığı

3.3. DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ:

3.3.1. UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale / Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme ölçeği)

UPDRS; İPH' nın klinik ağırlığını belirlemede en fazla kullanılan ölçektir (169). Fahn, Elton ve UPDRS Geliştirme Komite üyeleri tarafından 1987 yılında geliştirilmiştir (170). UPDRS'in Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akbostancı ve arkadaşları (171) tarafından yapılmıştır.

UPDRS; 5 bölüm ve 42 maddeden oluşmaktadır. Her bir madde 0 (semptom ya da bulgu yok) ile 4 (semptom veya bulgu olabilecek en şiddetli halinde) arasında değerlendirilir.

1.Bölüm; Düşünce, Davranış, Duygulanım: Demans, düşünce bozukluğu (psikoz), depresyon ve motivasyonun değerlendirildiği parametrelerdir. Bellek bozukluğu, sanrılar, depresif düşünce ve motivasyon kaybının olup olmadığının değerlendirildiği bu bölüm, hastalığın demansiyel ya da psikiyatrik uzanımını belirlemektedir.

2.Bölüm; Günlük Yaşam Aktiviteleri: Değerlendirilen günlük yaşam aktiviteleri 13 maddeden oluşmaktadır. Her bir madde, hastanın on ve off dönemleri için ayrı ayrı yapılmalıdır.

3.Bölüm; Motor muayene: Bu bölümde konuşma, yüz ifadesi, tremor, rijidite, bradikinezi, yürüyüş ve postüral dengesizlikle ilişkili 14 madde yer almaktadır. Değerlendirme, testin ilk 2 bölümünde subjektif iken bu bölümde objektif muayene bulgularına göre yapılır.

4.Bölüm; Tedavinin Komplikasyonları: UPDRS'nin son bölümünde tedavinin komplikasyonları ele alınır. PH'de ilaç tedavisine bağlı komplikasyonlar, hastalığın ileri yıllarında artan oranlarda görülmektedir.

3.3.2.HOEHN-YAHR SKALASI

Hoehn ve Yahr tarafından 1967 yılında kullanıma sunulmuştur (172). İPH'nin evresini belirlemede en sık kullanılan ölçektir. Hastalık, parkinsonizm bulgularının dağılım ve şiddetine göre 5 ayrı evrede değerlendirilir:

Evre 1: PH'nin başlıca özellikleri olan tremor, rijidite ya da bradikinezinin unilateral olması

Evre 2: Yukarıda adı geçen özelliklerin bilateral olması ve muhtemelen konuşma anormallikleri, postürde bozulma ve yürüme anormalliğinin olması, ancak dengenin korunmuş olması

Evre 3: PH'nin bilateral özelliklerinin kötüleşmesi yanı sıra denge bozukluğu vardır. Ancak hasta hala tek başına işlevlerini yerine getirebilir.

Evre 4: Hastalık ciddi şekilde ilerlemiştir. Hasta ayakta durabilir ancak işlevleri için yardıma muhtaçtır

Evre 5: Hasta tekerlekli sandalye veya yatağa bağımlıdır.

3.3.3.NMSQuest (Nonmotor Symptoms Questionnaire-Nonmotor Semptomları Değerlendirme Anketi):

Bir grup uzman hekim ve hasta temsilcilerinden oluşan multidisipliner bir ekip ilk olarak 2006 yılında Parkinson hastalarında MOS'ları daha detaylı değerlendirmek ve daha iyi tespit etmek amacıyla NMS izlem anketi ile NMSS' yi geliştirdiler (173) .

NMSQuest, İdiopatik Parkinson hastalarında tespit edilen non-motor semptomlar konusunda önemli bir takip aracı olarak kabul edilmektedir (174).

Anketteki sorular, hastanın anlayabileceği şekilde ve tıp dilinden mümkün olduğunca uzak olacak şekilde sadeleştirilmiştir. Anketin uygulandığı diğer ülkelerde sorular, doktor, yardımcı sağlık personeli veya hasta bakıcıları tarafından hastaya sorulmaktadır, çalışmamızda ise formlar okuma-yazma bilen hastalar tarafından bireysel olarak, okuma-yazması olmayan olgulara doktor yardımı ile doldurulmuştur.

NMSQuest 30 maddelik ve konuyla ilgili sorulan her soru için “evet” veya “hayır” biçiminde yanıtlar içeren bir anket çalışmasıdır.

Ankette; otonomik disfonksiyon (14 madde), uyku bozukluğu (5 madde), nöropsikiyatrik belirtiler (7 madde), duyuusal bozukluklar (2 madde) ve diğer sistemler ile (kilo değişikliği, çift görme, aşırı terleme, bacaklarda şişme) ilgili sorular sorulmuştur.

Anketteki sorular aşağıdaki şekilde gruplandırılabilir.

Gastrointestinal sistem disfonksiyonununun irdeleyen sorular (soru 1, 3-7);

- Gün içinde salya akıtma
- Yiyecek veya içecekleri yutmada güçlük veya boğulma problemi
- Kusma veya bulantı hissi
- Kabızlık (haftada 3 dışkılamadan az) veya dışkılamada zorlanma
- Dışkı kaçıрма
- Tuvalete çıktıktan sonra barsak boşalmasının tam olmadığı hissi

Üriner sistem disfonksiyonununun irdeleyen sorular (soru 8, 9):

- Tuvalete koşmaya zorlayacak kadar acil işeme hissi
- Geceleri düzenli olarak idrar yapmak için kalkmak.

Duyuusal sistemin bozukluklarını irdeleyen sorular (soru 2, 10) :

- Tad veya koku alma becerilerinde değişme veya kayıp
- Açıklanamayan ağrılar (artrit gibi bilinen nedenlere bağlı olmayan).

Nöropsikiyatrik ve bellekle ilgili bulguları irdeleyen sorular (soru 12-17, 30):

- Son zamanlarda olan olayları hatırlamakta problemler veya yapılacak işleri unutmak
- Çevrenizde olanlara veya bir şeyler yapmaya karşı ilgi kaybı
- Olmadığını bildiğiniz veya olmadığı size söylenen şeyleri görme veya işitme
- Konsantre olmak veya odaklanmakta zorluk
- Üzgün, karamsar veya hüzünlü hissetme
- Endişeli, korkmuş veya paniklemiş hissetme
- Diğer insanların gerçek olmadığını söylediği şeylerin size olduğuna inanma

Cinsel disfonksiyonu irdeleyen sorular (soru 18-19) :

- Seks ile daha az veya daha fazla ilgilenme
- Denediğinizde seks yapmayı zor bulma

Kardiyovasküler sistem disfonksiyonunu irdeleyen sorular (soru 20-21):

- Oturur veya yatarken ayağa kalktığınızda sersemlik, baş dönmesi veya güçsüzlük hissi
- Düşme

Uyku bozukluklarını irdeleyen sorular (soru 22-26):

- Çalışma, araba sürme veya yemek yeme gibi aktiviteler sırasında uyanık kalmakta zorlanmak
- Gece uykuya dalma veya uykuyu sürdürme zorluğu
- Yoğun, canlı rüyalar veya korkutucu rüyalar
- Uykuda bir rüyayı “canlandırırımışçasına” konuşmak veya hareket etmek
- Gece veya dinlenirken bacaklarda sıkıntı verici hisler ve hareket ettirme ihtiyacı duyma

Diğer sistemlerle ilgili bozuklukları irdeleyen sorular (soru 11, 27-29):

- Açıklanamayan kilo değişimi (diyet değişimine bağlı olmayan)
- Bacaklarınızda şişme
- Aşırı terleme
- Çift görme

3.4.İstatistiksel değerlendirme:

Elde edilen verilerin tümü Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22.0 programı ile analiz edildi. Kontrol ve hasta grubunun birbiriyle kıyaslanmasında One-Way ANOVA, Mann-Whitney U ve Ki kare testinden yararlanıldı. Korelasyonlar için ise Spearman's Rho testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1.Katılımcıların Özellikleri

Çalışmaya alınan toplam 64 PH hastasının ortalama yaşı $61.9 \pm 10,3$ idi. 31 kadın (%48,4) ve 33 erkekten (%51,6) oluşuyordu. Toplam 54 kişi olan kontrol grubunun yaş ortalaması ise $60,1 \pm 9,3$ idi, 27 kadın (% 50) ve 27 erkekten (% 50) oluşuyordu (Tablo 6). Kontrol ve hasta grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 6. Katılımcıların özellikleri

	HASTA GRUBU (n:64)	KONTROL GRUBU (n:54)	p
CİNSİYET(K/E)	31/33	27/27	0,5
YAŞ (X ± SD)	61,9 ±10,3	60,1 ±9,3	0,3

Hasta ve kontrol grubunda tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda tespit edildi. Her iki gruptaki bireyler alkol kullanmıyordu ve herhangi bir kardiyovasküler hastalığa sahip değillerdi.

Olgularımızın çoğunluğu, H&Y'na göre Evre I (% 29,7) ve Evre II'de (% 37,5) idi, % 21,7 olgu Evre III, % 10,9 olgu da Evre IV' te idi (Tablo 7).

Tablo 7. İdiyopatik Parkinson hastalarının Hoehn-Yahr Skalası'na (H&Y) göre evreleri

HOEHN-YAHR SKALASI (H&Y)	n (%)
Evre 1	19 (29,7)
Evre 2	24 (37,5)
Evre 3	14 (21,9)
Evre 4	7 (10,9)

PH grubunda hastalık başlangıç yaşı; ortalama $58,4 \pm 10,5$ yıl, ortalama hastalık süresi $50,2 \pm 41,8$ ay idi. Evre 1'den 2 ye geçiş süresi ortalama $22,7 \pm 13,9$, Evre 2'den 3 e geçiş süresi ortalama $20,4 \pm 15,9$, Evre 3' ten 4 e geçiş süresi ortalama $9,4 \pm 5,3$ ay olarak hesaplandı (Tablo 8).

Tablo 8. İdiyopatik Parkinson hastalarında hastalığın başlangıç yaşı ve süresi

	ORTALAMA \pm SD (MİN-MAX)
HASTALIK BAŞLANGIÇ YAŞI (YIL)	58,4 \pm 10,5 (40-77)
HASTALIK SÜRESİ (AY)	50,2 \pm 41,8 (3-240)
EVRE 1-2 GEÇİŞ SÜRESİ (AY)	22,7 \pm 13,9 (6-70)
EVRE 2-3 GEÇİŞ SÜRESİ (AY)	20,4 \pm 15,9 (4-74)
EVRE 3-4 GEÇİŞ SÜRESİ (AY)	9,4 \pm 5,3 (5-20)

Olgularımız UPDRS' ye göre total 124 puan üzerinden ortalama 42,1 \pm 15,9 puan aldılar. Ölçeğin alt kademe başlıklarına göre bu puanın büyük kısmını (ortalama 26,8 \pm 9,8) motor hareketle ilgili muayene bölümü, en küçük kısmını ise ortalama 3,6 \pm 1,8 ile duygu durumuyla ilgili bölüm aldı (Tablo 9).

Tablo 9. İdiyopatik Parkinson hastalarında UPDRS puanı

		ORTALAMA \pm SD (MİN-MAX)
UPDRS SKORU TOTAL		42,1 \pm 15,9 (17-93)
	MOTOR	26,8 \pm 9,8 (11-52)
	GÜNLÜK YAŞAM	11,7 \pm 5,7 (4-33)
	DUYGU DURUM	3,6 \pm 1,8 (1-9)

Ortalama Body Mass İndex (BMI), hasta grubunda 24,2 \pm 3,5, kontrol grubunda ise 24,1 \pm 3,4 olarak tespit edildi. İki grubun BMI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05).

Hastalar NMSQuest anketine göre 30 puan üzerinden değerlendirilmiş olup, ortalama değer 13,0 \pm 4,2 olarak tespit edildi (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta grubunda NMSQuest sonuçları

	ORTALAMA± SD (MİN-MAX)
TOPLAM NMSQuest PUANI	13,0 ± 4,2 (5-27)

Hasta grubunun ortalama UA seviyesi $4,47 \pm 0,95$, kontrol grubunun ortalama UA seviyesi ise $4,58 \pm 0,84$ olarak tespit edildi. Hasta grubunda daha düşük ölçülen UA seviyesi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$), (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunda ürik asit seviyesi

	HASTA GRUBU	KONTROL GRUBU	p
ÜRİK ASİT SEVİYESİ (X ± SD)	$4,47 \pm 0,95$	$4,58 \pm 0,84$	0,5

Hasta grubu ve kontrol grubu arasında UA açısından cinsiyete bağlı fark olup olmadığını araştırmak için, hasta ve sağlıklı kadınları kendi aralarında ve hasta ve sağlıklı erkekleri kendi aralarında karşılaştırdık. Hasta grubundaki kadınlarda $4,43 \pm 0,82$, kontrol grubundaki kadınlarda $4,82 \pm 0,67$, hasta grubundaki erkeklerde $4,50 \pm 1,07$, kontrol grubundaki erkeklerde $4,33 \pm 0,94$ olarak tespit edildi. Her iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyete bağlı ürik asit değerleri

	HASTA GRUBU (ORTALAMA)	KONTROL GRUBU (ORTALAMA)	p
KADIN	4,43 ± 0,82	4,82 ± 0,67	0,05
ERKEK	4,50 ± 1,07	4,33 ± 0,94	0,052

Hasta grubu, H&Y Evreleme Ölçeğine göre iki gruba ayrıldı. Grup I (erken evre); Evre I ve II' deki olguları; Grup II (geç evre) ise Evre III ve IV'deki olguları temsil etti. Grup I; 43 kişiden, Grup II; 21 kişiden oluşmaktaydı. Grup I'in ortalama ürik asit değeri 4,53 ± 0,89 Grup II'nin ortalama UA değerleri 4,33 ± 1,07 olarak hesaplandı. Grup I ve Grup II'nin ortalama UA değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 13. Grup I ve Grup II'nin ürik asit değerlerinin karşılaştırılması

	GRUP I (n:43)	GRUP II (n:21)	p
ÜRİK ASİT SEVİYESİ (X ± SD)	4,53 ± 0,89	4,33 ± 1,07	0,452

Grup I ve Grup II hastalarının ortalama UA değerleri ile kontrol grubunun ortalama UA değerleri ayrı ayrı karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0,05$).

Tablo 14. Grup I ve Kontrol Grubunun UA değerlerinin karşılaştırılması

	GRUP I (n:43)	KONTROL GRUBU(n:54)	p
ÜRİK ASİT SEVİYESİ (X ± SD)	4,53 ± 0,89	4,57 ± 0,84	0,793

Tablo 15. Grup II ve Kontrol Grubunun UA değerlerinin karşılaştırılması

	GRUP II (n:21)	KONTROL GRUBU(n:54)	p
ÜRİK ASİT SEVİYESİ (X ± SD)	4,33 ± 1,07	4,57 ± 0,84	0,541

Çalışmamıza katılan Parkinson hastalarının 30' unda tremor, 34' ünde bradikinezi baskın bulgu olarak saptandı. Tremor baskın olanların UA ortalaması 4,55 ±0,84, bradikinezi baskın olanların ortalaması ise 4,39 ±1,04 idi. Her iki hasta grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

Tablo 16. Tremor baskın ve bradikinezi baskın hastaların UA seviyelerinin karşılaştırılması

	TREMOR BASKIN (n:30)	BRADİKİNEZİ BASKIN (n:34)	p
ÜRİK ASİT SEVİYESİ (X ± SD)	4,55 ± 0,84	4,39 ± 1,04	0,497

5. TARTIŞMA

Dopaminerjik nöronlar; mitokondrial disfonksiyon, spontan hücre ölümleri veya pestisit maruziyeti, demir iyonu gibi çeşitli oksidasyon mekanizmaları sonucunda dejenerasyona uğramaktadır. Ürik Asit, pürin metabolizması ürünü olan doğal ve potent bir antioksidandır ve İPH'deki nörodejeneratif sürece katkıda bulunduğundan şüphelenilen oksidatif hasarı azaltabileceği düşünülmektedir (177-179).

Ürik asitin antioksidan özelliği ile dopamin oksidasyonunu azaltarak nörodejenerasyonu önlemesi ve İPH' nın sustantia nigrasında daha düşük düzeyde tespit edilmesi, bu molekülün patofizyolojisiyle olan bağlantısını ortaya koymuştur. Ayrıca, UA apoptotik hücre ölümünü ve nörotoksisiteyi önlemektedir.(175,176)

Ürik asit, insanda antioksidan kapasitenin yarısından fazlasını sağlamaktadır. Örneğin İPH patogenezinde önemli bir rol oynayan peroksinitriti uzaklaştırmaktadır. Ürik asit singlet O₂, peroksil radikalleri, ozon ve HOCl için güçlü bir temizleyicidir ve endojen bir antioksidan olarak kabul edilir. Demir ve bakırı bağlayarak radikal reaksiyonlarını önlemektedir. Örneğin, bakıra bağlı olarak gelişen hidrojen peroksitten peroksi radikali oluşumunu engeller. UA; vucutta, myeloperoksidaz enziminin üretilen hipokloroz asit ve ozonu yok eder (182) .

Ürik asitin antioksidan özelliğinin dışında da İPH ile başka mekanizmalarla da bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. Örneğin, insanlar üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, UA'nın nörotransmitter etkisinin olabileceği ve yüksek ürik asit seviyesine sahip olan insanlarda İPH riskinin daha düşük olabileceğini göstermiştir. Bu durum, ürik asit gen mutasyonlarının, insanlarda ürik asit seviyelerinin artmasındaki önemini evrimsel açıdan desteklemektedir.

Bu bilgilerle tutarlı olarak, birkaç longitüdünel çalışmada yüksek serum UA seviyesi olan bireylerde PH riski düşük olarak tespit edilmiştir (180,181) .

İPH ve kontrol grubu arasında yapılan ilk çalışmada anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır. Ancak, bu vaka kontrol çalışmasında; kontrol grubunda yeterli denek alınmamış, ayrıca kullanılan ilaçlar, BMI, cinsiyet ve beslenme gibi faktörler dikkate alınmamıştır. (183).

2010 yılında O'reilly ve arkadaşlarının yaptığı epidemiyolojik bir çalışmada ise kadınlarda plasma UA seviyesinin PH riski ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (184).

Ürik Asit seviyesi ile İPH arasındaki ilişkiyi araştıran ilk prospektif çalışma 8000 Japon-Amerikalı erkek üzerinde yapıldı. Bu çalışmada (ortalama hasta yaşı 54), ürik asit seviyesi bazal değerin üstünde olan kişilerde, takip eden 30 yıl içinde İPH gelişme riski % 40 oranında düşük tespit edildi (185).

Daha sonra Zhang ve arkadaşlarının Çinli popülasyonda, 534 İPH ve 614 kontrol hastasıyla yapmış olduğu bir çalışmada serum UA düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ve bu durumun hastalık süresi ve progresyonu ile ilişkili olduğu bildirildi (186). 2013 yılında, Shen ve arkadaşlarının 1217 PH ve 1276 kontrol hastasıyla yaptıkları metaanalizde serum UA seviyesi, kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulundu (187). Çin'de yapılan başka bir çalışmaya 411 Parkinson hastası ve 396 sağlıklı denek alındı. UA seviyesi hasta grubunda yine düşük bulundu. Bu çalışmada, UA düzeyi Hoehn-Yahr evresi ve hastalık süresi ile ters orantılı tespit edildi (188). İspanya'da yapılan bir çalışmada da yine Hoehn-Yahr evresi yüksek olanlarda UA değerleri daha düşük bulundu (189). Bizim çalışmamızda serum UA seviyeleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Literatürde yapılan çalışmaların büyük bir kısmında UA düzeyi ile İPH arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Ancak yukarıda da bahsedildiği gibi aksi yönde sonuçlanan çalışmalar da mevcuttur. Çalışmamızın sonucunun farklı çıkmasında hasta sayısının yetersizliği, hastaların beslenme şekli, egzersiz alışkanlıkları, sosyo-ekonomik düzeyleri, genetik özellikleri gibi UA düzeyini etkileyebilecek özellikler etkili olmuş olabilir.

Çalışmamızda, hasta grubunda kadın ve erkekler arasında UA düzeyleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Kadın hastalar ile kadın kontrol grubunu ve erkek hastalar ile erkek kontrol grubunu karşılaştırdığımızda da fark yoktu (Tablo 7).

Yukarıda bahsedilen Shen ve arkadaşlarının ayrıca Sun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da kadın-erkek UA değerleri açısından fark saptanmamıştır, ancak bu çalışmalarda UA düzeyleri PH riski ile ilişkili bulunmuştur.

Andreadou ve arkadaşlarının 43 PH ve 47 kontrol olgusu ile yaptıkları çalışmada, hasta grubunda UA seviyesini, kontrol grubuna oranla düşük tespit ettiler. Bu çalışmada, yaş, BMI ve UPDRS ile serum UA seviyesi arasında anlamlı bir fark bulunmazken, cinsiyet ile serum UA seviyesi arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Erkek hastalarda, hastalık süresi ve günlük levodopa dozu ile serum UA düzeyi arasında anlamlı ve güçlü ters bir korelasyon saptanmış fakat bayan hastalarda anlamlı bir fark bulunamamıştır (190) .

Lolekha ve arkadaşlarının 100 PH ve 100 kontrol olgusu ile yaptıkları çalışmada UA ve UA/kreatinin oranı hasta grubunda, kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük tespit edildi. PH tremor dominant ve non-tremor dominant olarak ikiye ayrıldıktan sonra; non-tremor dominant olanlarda UA ve UA/kreatinin oranı, tremor dominant olanlardan anlamlı olarak düşük bulundu. Ayrıca bu çalışmada hastalığı hafif olan grubun, hastalığı ilerlemiş olanlara göre UA seviyesinin daha yüksek olduğu tespit edildi. Bu çalışmada, UA ve UA/kreatinin oranı PH riski, şiddeti ve motor alt tiplerinin belirlenmesinde yararlı bir biyo belirteç olarak kabul edilmiştir (191). Bizim çalışmamızda ise tremor dominant ve non-tremor dominant hastalar arasında UA seviyesi arasında anlamlı bir farklılık sağtanmadı.

Bu güne kadar, İPH tedavisinin gelişimi sınırlı kalmıştır. Bunda tanı ve/veya hastalık progresyonunun izlenmesiyle desteklenen iyi doğrulanmış biyobelirteçlerin az olması önemi bir faktör olmuştur. Serum UA düzeyinin İPH riski ve progresyonu üzerine etkileri daha iyi anlaşılabilirse, İPH tedavisinde yeni gelişmeler kaydedilebilir. Bu nedenle bu konunun daha ayrıntılı incelenmesine ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- 1- Çalışmaya alınan toplam 64 İPH hastasının ortalama yaşı $61.9 \pm 10,3$ idi ve 31'i kadın (%48,4) ve 33'ü erkekti (%51,6). Toplam 54 kişi olan kontrol grubunun yaş ortalaması ise $60,1 \pm 9,3$ idi ve 27'si kadın (% 50) ve 27'si erkekti (%50) .
- 2- Kontrol ve hasta grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).
- 3- İPH grubunda hastalık başlangıç yaşı; ortalama $58,4 \pm 10,5$ yıl, ortalama hastalık süresi $50,2 \pm 41,8$ idi.
- 4- Hoehn-Yahr evrelemesine göre olgularımızın % 29,7' si evre 1, % 37,5 'u evre 2, % 21,9 'u evre 3 ve % 10,4'ü evre 4 idi.
- 5- Evre 1'den 2 ye geçiş süresi ortalama $22,7 \pm 13,9$, Evre 2'den 3 e geçiş süresi ortalama $20,4 \pm 15,9$, Evre 3' ten 4 e geçiş süresi ortalama $9,4 \pm 5,3$ olarak hesaplandı.
- 6- Olgularımız hastalığın klinik ciddiyet derecesini değerlendiren UPDRS ye göre total 124 puan üzerinden ortalama $42,1 \pm 15,9$ puan aldılar.
- 7- UPDRS alt kademe başlıklarına göre bu puanın büyük kısmını (ortalama $26,8 \pm 9,8$) motor hareketle ilgili muayene bölümü, en küçük kısmını ise (ortalama $3,6 \pm 1,8$) ile duygudurumla ilgili bölüm aldı.
- 8- Hastalar NMSQuest anketine göre 30 puan üzerinden değerlendirilmiş olup ortalama değer $13,0 \pm 4,2$ olarak tespit edildi.
- 9- Hasta grubunda ortalama Body Mass İndex (BMI), $24,2 \pm 3,5$ olarak hesaplanmış olup, kontrol grubunda bu değer $24,1 \pm 3,4$ olarak tespit edildi. İki grubun BMI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).
- 10- Hasta grubunun ortalama UA seviyesi $4,47 \pm 0,95$, kontrol grubunun ortalama UA seviyesi ise $4,58 \pm 0,84$ olarak tespit edildi. İki grubun UA seviyesi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).
- 11- Hasta grubundaki bayanlarda UA seviyesi $4,43 \pm 0,82$, kontrol grubundaki bayanlarda $4,82 \pm 0,67$, hasta grubundaki erkeklerde $4,50 \pm 1,07$, kontrol grubundaki erkeklerde $4,33 \pm 0,94$ olarak tespit edildi.
- 12- Her iki grup arasında cinsiyet açısından ürik asit değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).
- 13- Çalışmamıza katılan İPH'in 30' unda tremor, 34' ünde bradikinezi baskın bulgu olarak saptandı.

- 14- Tremor baskın olanların UA ortalaması $4,55 \pm 0,84$, bradikinezi baskın olanların ortalaması ise $4,39 \pm 1,04$ idi. Her iki hasta grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).
- 15- Çalışmamızın sonuçları, literatürdeki çalışmaların büyük bir kısmıyla farklı çıkmıştır. Bu farka hasta sayısının yetersizliği, hastaların beslenme şekli, egzersiz alışkanlıkları, sosyo-ekonomik düzeyleri, genetik özellikleri gibi UA düzeyini etkileyebilecek özellikler etkili olmuş olabilir.
- 16- Bu konunun aydınlatılması amacıyla daha fazla sayıda, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Wood-Kaczmar A, Gandhi S, Wood N.W. Understanding the molecular causes of Parkinson's disease. Trends in Molecular Medicine. 2006;12:11.
2. Maral Mouradian M. Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson disease. Neurology 2002;58:179–185.
3. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. Parkinson's Disease and Movement Disorders. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 67-76. 2007
4. Rabinstein AA, Shulman LM. Management of behavioral and psychiatric problems in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord;7(1):41-50. 2000
5. Simuni T, Sethi K.. Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. Ann Neurol. 64 (Suppl 2): S65-80. . 2008
6. Ozansoy M. Nazlı Bağak A. Parkinson Hastalığının Genetiği ve Nörodejenerasyonun Moleküler Biyolojisi Parkinson Hast. Hareket Boz. Der. 2004;7(2): 109-120.
7. Lester J, Otero-Siliceo E, Parkinson's Disease and Genetics. The Neurologist 2006;12: 240–244.
8. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. Parkinson's Disease and Movement Disorders. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 67-76. 2007
9. 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.
10. Beal MF. Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration. Ann Neurol 2005;58:495-505.
11. I. Schlesinger, N. Schlesinger, Uric Acid in Parkinson' s Disease, Mov.Disord. 2008;223:1653-1657.
12. I. Shoulson, Therapeutic directions for Parkinson' s disease, Mov. Disord. 2010;25:152-154.
13. Fahn S, Przedborski S. Parkinsonizm. In: Rowland LP, ed. Merritt's Textbook of neurology. 10 th ed. Philadelphia, Md: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:679-693
14. Current Clinical Practice. Parkinson's disease and Movement Disorders. Ed. Adler C, Ahlskog JE. New Jersey 2000.
15. Apaydın H. Alfa-Sinüklein hastalıkları. Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları dergisi 1999;2(1):23-30.

16. Savitt, J.M., V.L. Dawson, and T.M. Dawson, Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine. *J Clin Invest*, 2006. 116(7): p. 1744-54.
17. McNaught, K.S. and C.W. Olanow, Proteolytic stress: a unifying concept for the etiopathogenesis of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 2003. 53 Suppl 3: p. S73-84; discussion S84-6.
18. Eriksen, J.L., Z. Wszolek, and L. Petrucelli, Molecular pathogenesis of Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2005. 62(3): p. 353-7.
19. Schapira, A.H., Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2008. 7(1): p. 97-109.
20. Guyton, A.C. and J.E. Hall, Textbook of medical physiology. 10th ed. 2000, Philadelphia: Saunders. xxxii, 1064 p.
21. Hirsch, E.C., S. Hunot, and A. Hartmann, Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2005. 11 Suppl 1: p. S9-S15.
22. Greenamyre, J.T. and T.G. Hastings, Biomedicine. Parkinson's--divergent causes, convergent mechanisms. *Science*, 2004. 304(5674): p. 1120-2.
23. Bradley GW, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden DC: *Neurology in Clinical Practice* (third edition). 2000.s:1891-1899
24. Victor M, Ropper AH: *Adams and Victor' s Principles of Neurology* (seventh edition). 2001.s:1128-1137
25. Bearn J, Evans A, Kelleher M, Turner K, Less A. Recognition of a dopamine replacement therapy dependence syndrome in Parkinson' s disease: a pilot study. *Drug and Alcohol Dependence* 2004; 76:305-310
26. Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, Tai YF, Appel S, Doder M, Brooks DJ, Less AJ, Piccini P. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Annals of Neurology* 2006; 59:852-858
27. Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 2002; 36:241-263
28. Bearn J, Evans A, Kelleher M, Turner K, Less A. Recognition of a dopamine replacement therapy dependence syndrome in Parkinson' s disease: a pilot study. *Drug and Alcohol Dependence* 2004; 76:305-310
29. Schrag A. Psychiatric aspects of Parkinson' s disease: an update. *Journal of Neurology* 2004; 251:795-804
30. *Current Clinical Practice. Parkinson's disease and Movement Disorders*. Ed. Adler C, Ahlskog JE. New Jersey 2000.
31. Apaydın H. Alfa-Sinüklein hastalıkları. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları dergisi* 1999;2(1):23-30.

32. Rajput AH, Birdi S: Epidemiology of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 1997;3:175-186.
33. Tanner CM, Hubble JP, Chan P: Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997:137-152.
34. De Lau, L.M. and M.M. Breteler, Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2006. 5(6): p. 525-35.
35. De Rijk, M.C., et al., Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997. 62(1): p. 10-5.
36. O'Reilly, E.J., et al., Plasma urate and Parkinson's disease in women. *Am J Epidemiol*, 2010. 172(6): p. 666-70.
37. Dewing, P., et al., Direct regulation of adult brain function by the male-specific factor SRY. *Curr Biol*, 2006. 16(4): p. 415-20.
38. De Lau, L.M. and M.M. Breteler, Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2006. 5(6): p. 525-35.
39. Grandinetti, A., et al., Prospective study of cigarette smoking and the risk of developing idiopathic Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*, 1994. 139(12): p. 1129-38.
40. Hernan, M.A., et al., Cigarette smoking and the incidence of Parkinson's disease in two prospective studies. *Ann Neurol*, 2001. 50(6): p. 780-6.
41. Quik, M., Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends Neurosci*, 2004. 27(9): p. 561-8.
42. Paganini-Hill, A., Risk factors for parkinson's disease: the leisure world cohort study. *Neuroepidemiology*, 2001. 20(2): p. 118-24.
43. Fall, P.A., et al., Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease: a case-control study in southeastern Sweden. *Mov Disord*, 1999. 14(1): p. 28-37.
44. Benedetti, M.D., et al., Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Neurology*, 2000. 55(9): p. 1350-8.
45. Li, S.C., et al., A prevalence survey of Parkinson's disease and other movement disorders in the People's Republic of China. *Arch Neurol*, 1985. 42(7): p. 655-7.
46. Ascherio, A., et al., Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women. *Ann Neurol*, 2001. 50(1): p. 56-63.

47. Ross, G.W., et al., Relationship between caffeine intake and parkinson disease. JAMA, 2000. 284(11): p. 1378-9.
48. Lai, B.C., et al., Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 2002. 8(5): p. 297-309.
49. Betarbet, R. and J.T. Greenamyre, Regulation of dopamine receptor and neuropeptide expression in the basal ganglia of monkeys treated with MPTP. Exp Neurol, 2004. 189(2): p. 393-403.
50. Lai, B.C., et al., Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 2002. 8(5): p. 297-309.
51. De Lau, L.M., et al., Dietary folate, vitamin B12, and vitamin B6 and the risk of Parkinson disease. Neurology, 2006. 67(2): p. 315-8.
52. De Rijk, M.C., et al., Dietary antioxidants and Parkinson disease. The Rotterdam Study. Arch Neurol, 1997. 54(6): p. 762-5.
53. Golbe, L.I., T.M. Farrell, and P.H. Davis, Follow-up study of early-life protective and risk factors in Parkinson's disease. Mov Disord, 1990. 5(1): p. 66-70.
54. Zhang, S.M., et al., Intakes of vitamins E and C, carotenoids, vitamin supplements, and PD risk. Neurology, 2002. 59(8): p. 1161-9.
55. Morens, D.M., et al., Case-control study of idiopathic Parkinson's disease and dietary vitamin E intake. Neurology, 1996. 46(5): p. 1270-4.
56. Lai, B.C., et al., Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 2002. 8(5): p. 297-309.
57. Johnson, C.C., et al., Adult nutrient intake as a risk factor for Parkinson's disease. Int J Epidemiol, 1999. 28(6): p. 1102-9.
58. Powers, K.M., et al., Parkinson's disease risks associated with dietary iron, manganese, and other nutrient intakes. Neurology, 2003. 60(11): p. 1761-6.
59. Logroscino, G., et al., Dietary lipids and antioxidants in Parkinson's disease: a population-based, case-control study. Ann Neurol, 1996. 39(1): p. 89-94.
60. Anderson, C., et al., Dietary factors in Parkinson's disease: the role of food groups and specific foods. Mov Disord, 1999. 14(1): p. 21-7.
61. Saunders-Pullman, R., Estrogens and Parkinson disease: neuroprotective, symptomatic, neither, or both? Endocrine, 2003. 21(1): p. 81-7.
62. Tsang, K.L., S.L. Ho, and S.K. Lo, Estrogen improves motor disability in parkinsonian postmenopausal women with motor fluctuations. Neurology, 2000. 54(12): p. 2292-8.

63. Samii, A., et al., NSAID use and the risk of Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Drugs Aging*, 2009. 26(9): p. 769-79.
64. Gao, X., et al., Use of ibuprofen and risk of Parkinson disease. *Neurology*, 2011. 76(10): p. 863-9.
65. Gagne, J.J. and M.C. Power, Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease: a meta-analysis. *Neurology*, 2010. 74(12): p. 995-1002.
66. Hu, G., et al., Body mass index and the risk of Parkinson disease. *Neurology*, 2006. 67(11): p. 1955-9.
67. Johnson, C.C., et al., Adult nutrient intake as a risk factor for Parkinson's disease. *Int J Epidemiol*, 1999. 28(6): p. 1102-9.
68. Hellenbrand, W., et al., Diet and Parkinson's disease. I: A possible role for the past intake of specific foods and food groups. Results from a self-administered food-frequency questionnaire in a case-control study. *Neurology*, 1996. 47(3): p. 636-43.
69. Farooqui, A.A. and L.A. Horrocks, Lipid peroxides in the free radical pathophysiology of brain diseases. *Cell Mol Neurobiol*, 1998. 18(6): p. 599-608.
70. Logroscino, G., et al., Dietary lipids and antioxidants in Parkinson's disease: a population-based, case-control study. *Ann Neurol*, 1996. 39(1): p. 89-94.
71. Johnson, C.C., et al., Adult nutrient intake as a risk factor for Parkinson's disease. *Int J Epidemiol*, 1999. 28(6): p. 1102-9.
72. Chen, H., et al., Dietary intakes of fat and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*, 2003. 157(11): p. 1007-14.
73. De Lau, L.M., et al., Dietary fatty acids and the risk of Parkinson disease: the Rotterdam study. *Neurology*, 2005. 64(12): p. 2040-5.
74. Chen, H., et al., Physical activity and the risk of Parkinson disease. *Neurology*, 2005. 64(4): p. 664-9.
75. Xu, Q., et al., Physical activities and future risk of Parkinson disease. *Neurology*, 2010. 75(4): p. 341-8.
76. Thacker, E.L., et al., Recreational physical activity and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2008. 23(1): p. 69-74.
77. Frigerio, R., et al., Education and occupations preceding Parkinson disease: a population-based case-control study. *Neurology*, 2005. 65(10): p. 1575-83.
78. Wolters, E.C., et al., Preclinical (premotor) Parkinson's disease. *J Neurol*, 2000. 247 Suppl 2: p. II103-9.

79. Lai, B.C., et al., Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2002. 8(5): p. 297-309.
80. Jankovich J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and signs. In:PahtaR, Lyons KE, Koller WC, eds. *Handbook of Parkinson's Disease*, 3rd edition, Marcel Dekker Inc, New York, 2003:71-107
81. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, et al. Parkinson's disease:clinical analysis of 100 patients. *Neurology*. 1983;23:783-790.
82. Bradley GW, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden DC: *Neurology in Clinical Practice* (third edition). 2000.s:1891-1899
83. Victor M, Ropper AH: *Adams and Victor's Principles of Neurology* (seventh edition). 2001.s:1128-1137
84. Lees, A.J., J. Hardy, and T. Revesz, Parkinson's disease. *Lancet*, 2009. 373(9680): p. 2055-66.
85. Özekmekçi S. Parkinson hastalığının genel klinik özellikleri. In:Emre M, editör. *Parkinson Hastalığı*. 1st ed.Ankara:Güneş Tıp Kitabevi; 2010.p. 119-26.
86. Kızıltan G. Parkinson hastalığının hareketle ilişkili ve ilişkisiz belirti ve bulguları. In: Elibol B. editör. *Hareket Bozuklukları*. 1. ed. Ankara: Rotatıp kitabevi; 2011. p. 113-28.
87. Campbell WW (2008). *Dejong's The Neurologic Examination*. 6th ed. Çelebisoy N.(çev) Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, p.416.
88. Shahed, J. and J. Jankovic, Motor symptoms in Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol*, 2007. 83: p. 329-42.
89. Vingerhoets, F.J., et al., Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Ann Neurol*, 1997. 41(1): p. 58-64.
90. Gilroy J., "Movement Disorders" *Basic Neurology*. USA:The McGraw-Hill Companies;2000.
91. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA. Parkinson's disease:clinical analysis of 100 patients. *Neurology* 1983; 23: 783-790.
92. Stanley F, Jankovic J. *Hareket Bozuklukları*. Editör: Akbostancı C.M.1.Baskı, Ankara: Veri Medikal Yayıncılık, 2008.
93. Boghen D. Apraxia of lid opening: A review. *Neurology*. 1997;48:1481-1503.
94. Jankovic J, Tintner R. Dystonia and parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001;8:109-121.
95. Fitz Gerald PM, Jankovic J. Lower body parkinsonism: Evidence for vascular etiology. *Mov Disord*. 1989;4:249-260.

96. Elble RJ, Cousins R, Leffler K, Hughes 1. Gait initiation by patients with lower-half parkinsonism. *Brain*. 1996;119:1705-1716.
97. Winikates J, Jankovic J. Clinical correlates of vascular parkinsonism. *Arch Neurol*. 1999;56:98-102.
98. Shulman, L.M., et al., Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2001. 16(3): p. 507-10.
99. Jellinger, K.A., Recent developments in the pathology of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*, 2002(62): p. 347-76.
100. Morgan, J.C., S.H. Mehta, and K.D. Sethi, Biomarkers in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2010. 10(6): p. 423-30.
101. Jankovic, J. and E. Tolosa, *Parkinson's disease and movement disorders*. 5th ed. 2007, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. xiv, 720 p.
102. Chaudhuri, K.R., *Non-motor symptoms of Parkinson's disease*. 2009, Oxford ; New York: Oxford University Press. xii, 393 p., 4 p. of plates.
103. Moller, J.C., et al., Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Mov Disord*, 2005. 20(5): p. 602-10.
104. Richard, I.H., et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology*, 2012. 78(16): p. 1229-36.
105. Toyama, S.C. and R.P. Iacono, Is it safe to combine a selective serotonin reuptake inhibitor with selegiline? *Ann Pharmacother*, 1994. 28(3): p. 405-6.
106. Forsaa, E.B., et al., A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2010. 67(8): p. 996-1001.
107. Pollak, P., et al., Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004. 75(5): p. 689-95.
108. Shotbolt, P., M. Samuel, and A. David, Quetiapine in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*, 2010. 3(6): p. 339-50.
109. De Lau, L.M. and M.M. Breteler, Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2006. 5(6): p. 525-35.
110. Burton, E.J., et al., Brain atrophy rates in Parkinson's disease with and without dementia using serial magnetic resonance imaging. *Mov Disord*, 2005. 20(12): p. 1571-6.
111. Maidment, I., C. Fox, and M. Boustani, Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(1): p. CD004747.

112. Poewe, W., Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 2008. 15 Suppl 1: p. 14-20.
113. Serratrice, G. and B. Michel, Pain in Parkinson's disease patients. *Rev Rhum Engl Ed*, 1999. 66(6): p. 331-8.
114. Tissingh, G., et al., Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Mov Disord*, 2001. 16(1): p. 41-6.
115. Ross, G.W., et al., Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 2008. 63(2): p. 167-73.
116. Partinen, M., Sleep disorder related to Parkinson's disease. *J Neurol*, 1997. 244(4 Suppl 1): p. S3-6.
117. Sullivan, K.L., et al., Prevalence and treatment of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007. 13(8): p. 545.
118. Sixel-Doring, F., et al., Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology*, 2011. 77(11): p. 1048-54.
119. Gjerstad, M.D., et al., Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008. 79(4): p. 387-91.
120. Van Hilten, J.J., et al., Sleep, excessive daytime sleepiness and fatigue in Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*, 1993. 5(3): p. 235-44.
121. Brodsky, M.A., et al., Sleepiness in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord*, 2003. 18(6): p. 668-72.
122. Hobson, D.E., et al., Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA*, 2002. 287(4): p. 455-63.
123. Razmy, A., A.E. Lang, and C.M. Shapiro, Predictors of impaired daytime sleep and wakefulness in patients with Parkinson disease treated with older (ergot) vs newer (nonergot) dopamine agonists. *Arch Neurol*, 2004. 61(1): p. 97-102.
124. Hogl, B., et al., Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep*, 2002. 25(8): p. 905-9.
125. Mendonca, D.A., K. Menezes, and M.S. Jog, Methylphenidate improves fatigue scores in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord*, 2007. 22(14): p. 2070-6.
126. O'Keefe, S.T., Restless legs syndrome. A review. *Arch Intern Med*, 1996. 156(3): p. 243-8.

127. Lee, J.E., et al., Factors contributing to the development of restless legs syndrome in patients with Parkinson disease. *Mov Disord*, 2009. 24(4): p. 579-82.
128. Ondo, W.G., K.D. Vuong, and J. Jankovic, Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol*, 2002. 59(3): p. 421-4.
129. Aurora, R.N., et al., The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults-an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Sleep*, 2012. 35(8): p. 1039-62.
130. Dubow, J.S., Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Dis Mon*, 2007. 53(5): p. 265-74.
131. Braak, H., et al., 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(1): p. 67-72.
132. Abbott, R.D., et al., Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*, 2001. 57(3): p. 456-62.
133. Jankovic, J. and E. Tolosa, *Parkinson's disease and movement disorders*. 5th ed. 2007, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. xiv, 720 p.
134. Heetun, Z.S. and E.M. Quigley, Gastroparesis and Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012. 18(5): p. 433-40.
135. Zhang, S.M., et al., Intakes of vitamins E and C, carotenoids, vitamin supplements, and PD risk. *Neurology*, 2002. 59(8): p. 1161-9.
136. Morens, D.M., et al., Case-control study of idiopathic Parkinson's disease and dietary vitamin E intake. *Neurology*, 1996. 46(5): p. 1270-4.
137. De Rijk, M.C., et al., Dietary antioxidants and Parkinson disease. The Rotterdam Study. *Arch Neurol*, 1997. 54(6): p. 762-5.
138. Araki, I., et al., Voiding dysfunction and Parkinson's disease: urodynamic abnormalities and urinary symptoms. *J Urol*, 2000. 164(5): p. 1640-3.
139. Stacy M. Medical treatment of Parkinson disease. *Neurol Clin*;27:605-31. 2009
140. Esper, C.D. and S.A. Factor, Failure of recognition of drug-induced parkinsonism in the elderly. *Mov Disord*, 2008. 23(3): p. 401-4.
141. Thanvi, B. and S. Treadwell, Drug induced parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older people. *Postgrad Med J*, 2009. 85(1004): p. 322-6.
142. Benamer, H.T. and D.G. Grosset, Vascular parkinsonism: a clinical review. *Eur Neurol*, 2009. 61(1): p. 11-5.

143. Christine, C.W. and M.J. Aminoff, Clinical differentiation of parkinsonian syndromes: prognostic and therapeutic relevance. *Am J Med*, 2004. 117(6): p. 412-9.
144. Rojas-Fernandez, C.H. and C. MacKnight, Dementia with Lewy bodies: review and pharmacotherapeutic implications. *Pharmacotherapy*, 1999. 19(7): p. 795-803.
145. Quinn, N., Parkinsonism--recognition and differential diagnosis. *BMJ*, 1995. 310(6977): p. 447-52.
146. Litvan, I., et al., Neuropsychiatric aspects of progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 1996. 47(5): p. 1184-9.
147. Litvan, I., et al., Which clinical features differentiate progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) from related disorders? A clinicopathological study. *Brain*, 1997. 120 (Pt 1): p. 65-74.
148. Christine, C.W. and M.J. Aminoff, Clinical differentiation of parkinsonian syndromes: prognostic and therapeutic relevance. *Am J Med*, 2004. 117(6): p. 412-9.
149. Ertan S. Parkinson hastalığının tanısı ve ayırıcı tanısı. In:Emre M, editör. *Parkinson Hastalığı*. 1st ed.Ankara:Güneş Tıp Kitabevi; 2010.p. 193-19.
150. Hornykiewicz O. Dopamine (3- hydroxytyramine) and brain function. *Pharmacol Rev*. 1966;18:925-964.
151. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurol* 2009; 72: 1-136.
152. 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.
153. Pahwa R, Lyons KE. Early diagnosis of Parkinson's disease: recommendation from dignostic clinical guidelines. *Am J Manag Care* 2010; 16: 94-99.
154. Schestatsky P, Ehlers JA, Rieder CRM et al. Evaluation of sympathetic skin response in Parkinson's disease. *Park Rel Dis*. 2006; 12: 486-491.
155. Vitek J.L.,Parkinson's Disease .Edited by Meloni D. *Current Therapy In Neurologic Disease*. Mosby. 2002:273
156. Ruilope LM, Miranda B, Morales JM, ve arkadaşları. Converting enzyme inhibition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1989,13: 120-6.
157. 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

158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. Burkhardt CR, Weber HK. Parkinson' s disease: a chronic, lowgrade antioxidant deficiency? *Med Hypotheses* 1994;43:111-114.
165. Beal MF. Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration. *Ann Neurol* 2005;58:495-505.
166. T. Annanmaki, A. Muuronen, K. Murros, Low plasma uric acid level in Parkinson' s disease, *Mov. Disord.* 2007;22: 1133-1137.
167. 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.
168. Burtis C, Ashwood ER. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry.* Çev. Aslan D. *Tietz Klinik Kimyada Temel _lkeler.* Ankara: Palme Yayıncılık; 2005. 4:422
169. Glaser M, Weber U, Hinrichs H, ve ark. Neuroimaging of midbrain structures with different phased-array ultrasound systems. *Klin Neurophysiol* 2006; 37:165-8.
170. Siderowf, A, ve ark., Test-retest reliability of the unified Parkinson's disease rating scale in patients with early Parkinson's disease: results from a multicenter clinical trial. *Mov Disord,* 2002;17:758-63.
171. Akbostancı MC, Balaban H, Atbaşoğlu C. Birleşik Parkinson Hastalığı derecelendirme ölçeği motor muayene bölümü ve anormal istemsiz hareketler

ölçeği'nin değerlendiriciler arasındaki güvenilirlik alışması. Parkinson hastalığı ve hareket bozuklukları dergisi. 2000;3:7-13.

172. Balaban, H., Parkinson Hastalığının Değerlendirilmesinde Kullanılan lekler. Türkiye Klinikleri Nöroloji, 2003;1:231-6.
173. Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, et al. Prevalence of Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease in an International Setting; Study Using Nonmotor Symptoms Questionnaire in 545 Patients. *Mov Disord* 22:1623–1629, 2007.
174. Chaudhuri K R, Martinez-Martin P, Schapira HV et al. International Multicenter Pilot Study of the First Comprehensive Self-Completed Nonmotor Symptoms Questionnaire for Parkinson's Disease: The NMSQuest Study. *Mov Disord* 21: 916–923, 2006.
175. Zhu TG, et al. Protective effects of urate against 6-OHDA-induced cell injury in PC12 cells through antioxidant action. *Neurosci Lett*. 2012;506(2):175–179.
176. Jones DC, Gunasekar PG, Borowitz JL, Isom GE. Dopamine induced apoptosis is mediated by oxidative stress and is enhanced by cyanide in differentiated PC12 cells. *J Neurochem*. 2009;74:2296–2304.
177. Vitek J.L., Parkinson's Disease .Edited by Meloni D. Current Therapy In Neurologic Disease. Mosby. 2002:273.
178. Lorenzi 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
179. 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.
180. 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.
181. 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.
182. Akkuş İ, 1995. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. Baskı, Mimoza Yayınları, s.1-60.
183. Ahlskog JE, Uitti RJ, Low PA, et al. No evidence for systemic oxidant stress in Parkinson's or Alzheimer's disease. *Mov. Disord*. 1995;10(5):566–573.
184. O'Reilly EJ, Gao X, Weisskopf MG, et al. Plasma urate and Parkinson's disease in women. *Am J Epidemiol* 2010; 172(6): 666-670.

185. Davis JW, Grandinetti A, Waslien CI, et al. Observations on serum uric acid levels and the risk of idiopathic Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.* 1996;144(5):480–484.
186. 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.
187. Shen L, Ji HF. Low uric acid levels in patients with Parkinson's disease: evidence from meta-analysis. 2013 Nov 18;3(11):e003620. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003620.
188. Sun CC, Luo FF, Wei L, Lei M, Li GF, Liu ZL, LE WD, Xu PY. Association of serum uric acid levels with the progression of Parkinson's disease in Chinese patients. *Chin Med J (Engl).* 2012 Feb;125(4):583-7.
189. Jesús S, Pérez I, Cáceres-Redondo MT, Carrillo F, Carballo M, Gómez-Garre P, Mir P. Low serum uric acid concentration in Parkinson's disease in southern Spain. *Eur J Neurol.* 2013 Jan;20(1):208-10. 1468-1331.2012.03745.x. Epub 2012 May 12
190. Andreadou E, Nikolaou C, Gournaras F, et al. Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: Their relationship to treatment and disease duration. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111(9): 724-8.
191. Lolekha P, Wongwan P, Kulkantrakorn K. Association between serum uric acid and motor subtypes of Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2015 Aug;22(8):1264-7. doi: 10.1016/j.jocn.2015.02.015. Epub 2015 Jun 6.

Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih

Rigidite Sağ

0.Yok								
1.Hafif(Aktivasyonla)								
2.Hafif-Orta								
3.Belirgin								
4.Ağır(Zorlukla hareket)								

Rigidite Sol

0.Yok								
1.Hafif(Aktivasyonla)								
2.Hafif-Orta								
3.Belirgin								
4.Ağır(Zorlukla hareket)								

0:Normal

3:Yavaşlama belirgin(Hareketi yapılabiliyor)

1:Yavaşlama hafif

4:Yavaşlama belirgin(Hareketi zorlukla yapıyor)

Parmak Vuruş	Sağ							
	Sol							
Topuk Vuruş	Sağ							
	Sol							
El Hareketleri	Sağ							
	Sol							
Arka Hareketler	Sağ							
	Sol							

Sandalyeden Kalkış

0:Normal								
1:Yavaş								
2:Sandalye kollarından destekle								
3:Yardımsız, döşmeye eğilimli								
4:Yardımla								

Postur

0: Normal								
1:Hafif anteropulsiyon								
2:Orta anteropulsiyon								
3:Ağır anteropulsiyon								
4:Belirgin fleksiyonda								

Yürüme

0:Normal								
1:Yavaş, küçük adımla								
2:Zor, az yardımla								
3:Zor, yardımla								
4:Yürüyemez								

Postural Denge

0:Normal								
1:Retropulsiyon								
2:Tutulmazsa düşebilir								
3:Kendiliğinden düşebilir								
4:Yardımsız ayakta duramaz								

Aksiyel Brad-Hipokinezi Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih Tarih

0:Yok								
1:Minimal								
2:Hafif								
3:Orta -								
4:Belirgin								

GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ

Konuşma

0:Normal r								
1:Hafif bozuk								
2:Orta bozuk								
3:Ağır bozuk								
4:Anlaşılamaz								

Salıncasyon

0:Normal								
1:Minimal artış								
2:Orta artış								
3:Belirgin artış								
4:Spontan salıya akışı								

Yutma

0:Normal								
1:Ender tıkanma								
2:Genelde tıkanma								
3:Yumuşak gıdalarla								
4:NGS+/Gastrostomi								

Eİ Yazısı

0: Normal								
1: Yavaş ve küçük								
2:Yavaş, küçük; okunaklı								
3:Ağır bozuk, okunamaz								
4:İleri bozuk, Okunamaz								

Yazı Örneği

Ev Aleti Kullanma

0:Normal								
1:Yardımsız, yavaş								
2:Bazen yardımla								
3:Kesemez, yiyebilir								
4:Beslenebilir								

Ötlenme

0:Normal								
1:Yardımsız, yavaş								
2:Genelde yardımla								
3:Sıkça yardımla								
4:Tamamen yardımla								

Genel Bakım	Tarih	Tarih	Tarih	Tarih	Tarih	Tarih	Tarih	Tarih
0:Normal								
1:Yardımsız ,yavaş								
2:Banyoda yardım								
3:Yardımla								
4:Mekanik yardımla								
Yataкта Dönme								
0:Normal								
1Yavaş, beceriksiz								
2:Döner, düzeltilebilir								
3:Dönemez, düzeltilmez								
4:Tamamen yardımla								
0:Yok								
1:Çok seyrek								
2:Arasına								
3:Günde bir kez								
4:Günde çok sayıda								
Yürürken Donma								
0:Yok								
1:Çok seyrek								
2:Seyrek								
3:Sık								
4:Donma nedeniyle								
Düşme								
Yürüme								
0:Normal								
1-.Hafif zor								
2:Az yardımla								
3:Yardımla								
4:Yürüyemez								
Tremor								
0:Yok								
1:Hafif								
2:Sık								
3:Şiddetli								
4:Belirgin								
Duyusal Yakınmalar								
0:Yok								
1:Seyrek pareteziler								
2:Sık pareteziler								
3:Sık ağrılar								
4:Dayanılmaz ağrılar								

DUŞUNCE-DAVRANIŞ-MOOD

Zihinsel Bozulma	Tarih	Tarih	Tarih	Tarih	Tarih	Tarih	Tarih	Tarih
0:Yok								
1:Hafta Unutkanlık								
2:Orta unutkanlık								
3:Ağır unutkanlık-Zaman-yer								
4:Kılgı oranı boz.								
Düşünce Bozukluğu								
0:Yok								
1:Canlı rüyalar								
2:Hall+Seşlam içgörü								
3:Sık hallüsinasyon+								
bozuk içgörü								
4:Psikotik sonuç								
Depresyon								
0:Yok								
1:Artmış suçluluk								
2:Bir hf. Uzun depr.								
3:Sürekli depresyon								
4:Suicidal fikir+/- girişim								
Motivasyon								
0:normal								
1:Azalmış								
2:Girişim kaybı								
3:Günlük konulara ilgisiz								
4:Motivasyon kaybı								
TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI								
Dikkizizi								
Süre								
Sakatlık								
Ağrı								
Erken sabah distoni								
Klinik Fluktüasyonlar								
Öngörülebilir on/off								
Öngörülemez on-off								
Ani off (motor blok)								
Bir gündeki off süresi								
Diğer Komplikasyonlar								
Anoreksi, bulantı, kusma								
Uyku bozukluğu								
Semptomatik ortostatizm								
TARİH/saat/ on-off								
EVRE								
UPDRS SKORU								

Son ilaç Saati:
Son ilaç Dozu:

EK-2:PD NMS QUESTIONNAIRE

Name:

Date:

Age:

Centre ID:

Male

Female

NON-MOVEMENT PROBLEMS IN PARKINSON'S

The movement symptoms of Parkinson's are well known. However, other problems can sometimes occur as part of the condition or its treatment. It is important that the doctor knows about these, particularly if they are troublesome for you.

A range of problems is listed below. Please tick the box 'Yes' if you have experienced it during the past month. The doctor or nurse may ask you some questions to help decide. If you have not experienced the problem in the past month tick the 'No' box. You should answer 'No' even if you have had the problem in the past but not in the past month.

Have you experienced any of the following in the last month?

- | | Yes | No | | Yes | No |
|---|--------------------------|--------------------------|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Dribbling of saliva during the daytime | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 16. Feeling sad, 'low' or 'blue' | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Loss or change in your ability to taste or smell | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 17. Feeling anxious, frightened or panicky | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Difficulty swallowing food or drink or problems with choking | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 18. Feeling less interested in sex or more interested in sex | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Vomiting or feelings of sickness (nausea) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 19. Finding it difficult to have sex when you try | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Constipation (less than 3 bowel movements a week) or having to strain to pass a stool (faeces) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 20. Feeling light headed, dizzy or weak standing from sitting or lying | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Bowel (fecal) incontinence | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 21. Falling | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Feeling that your bowel emptying is incomplete after having been to the toilet | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 22. Finding it difficult to stay awake during activities such as working, driving or eating | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. A sense of urgency to pass urine makes you rush to the toilet | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 23. Difficulty getting to sleep at night or staying asleep at night | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Getting up regularly at night to pass urine | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 24. Intense, vivid dreams or frightening dreams | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Unexplained paine (not due to known conditions such as arthritis) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 25. Talking or moving about in your sleep as if you are 'acting' out a dream | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Unexplained change in weight (not due to change in diet) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 26. Unpleasant sensations in your legs at night or while resting, and a feeling that you need to move ... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Problems remembering things that have happened recently or forgetting to do things | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 27. Swelling of your legs | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Loss of interest in what is happening around you or doing things | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 28. Excessive sweating | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. Seeing or hearing things that you know or are told are not there | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 29. Double vision | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15. Difficulty concentrating or staying focused | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 30. Believing things are happening to you that other people say are not true | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

All the information you supply through this form will be treated with confidence and will only be used for the purpose for which it has been collected. Information supplied will be used for monitoring purposes. Your personal data will be processed and held in accordance with the Data Protection Act 1998.

Developed and validated by the International PD Non Motor Group
For information contact: susanne.tuik@uhl.nhs.uk or alison.torbes@uhl.nhs.uk

EK 3:İPH MOB ANKETİ

PH MOB ANKETİ

Ad, Soyad:..... Tarih:.....

Yaş:.....

Merkez Adı:..... Erkek Kadın

PARKINSON HASTALIĞINDA MOTOR OLMAYAN BELİRTİLER

Parkinson hastalığının hareketle ilgili belirtiler iyi bilinmektedir. Bununla beraber bazen hastalığa veya tedaviye bağlı diğer sorunlar da ortaya çıkabilmektedir. Özellikle bu bulgular sizin için sıkıntı verici olduğunda doktorun haberdar olması önemlidir.

Aşağıda bir dizi sorun listelenmiştir. Eğer bunlardan birini geçen ay içerisinde yaşadysanız lütfen "Evet" kutucuğunu işaretleyiniz. Karar vermekte yardımcı olabilmek için doktor veya hemşire size bazı sorular sorabilir. Eğer geçen ay ilgili sorunu yaşamadıysanız "Hayır" kutucuğunu işaretleyiniz. Sorunu geçmişte yaşadysanız ancak geçen ay içinde yaşamadıysanız yine de "Hayır" kutucuğunu işaretlemelisiniz.

Aşağıdakilerden her hangi birini geçtiğimiz ay içinde yaşadınız mı?

	Evet	Hayır		Evet	Hayır
1. Otur içinde sedy sıkması.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	16. Üçüğe, karın ar veya birtelli hissetme...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Tad veya koktu alma becerilerinde değişme veya kayıp.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	17. Endişeli, korkmuş veya paniklenmiş hissetme...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Yiyecek veya içecekleri yutmada güçlük veya boğulma problemi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	18. Sıkta ile daha az veya daha fazla ilgilenme.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Kaama veya belirti hissi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	19. Denediğinizde sıkı yapmayı zor bulmak...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Kabızlık (haftada 3 dışkılamadan az) veya dışkılamada zorlanma.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20. Oturma veya yatariken ayağa kalktığınızda sersemlik, baş dönmesi veya güçsüzlük hissi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Dağılı kaçırma.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	21. Dalgınlık.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Tuvalete çıktıktan sonra bacak bopulmasının tam olmadiğı hissi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	22. Çalışma, araba sürmeveya yemek yeme gibi aktiviteler sırasında uyuklamak hissi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Sizi tuvalete koymaya zorlayacak kadar acil işareti hissi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	23. Göze uykuya dalma veya uykuya solumama zorluğu.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Geceletti düzenli olarak idrar yapmak için kalkmak.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	24. Yoğun, canlı rüyalar veya korkutucu rüyalar.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Açıklanamayan ağrılar (artrit gibi bilinen nedenlere bağlı olmayan).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	25. Uykenizde bir şeyi "sarsılmadığınızda" kımışmak veya hareket etmek.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Açıklanamayan kilo değişimi (diyet değişimine bağlı olmayan).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	26. Göze veya dikeyden basıclarınızda uykuya verici hisler ve hareket etmeye ihtiyacı duyma....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Son zamanlarda olan olayları hatırlamakta problemler veya yapılacak işleri unutmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	27. Basıclarınızda şişme.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Çevrenizde olanları veya birşeyler yapmaya karşı ilgi kaybı.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	28. Ayağ terleme.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Olmadığını bildiğiniz veya olmadığını size söylenen şeyleri görme veya işitme....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	29. Çift görme.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Konsantrasyon olmak veya odaklanmakta zorluk...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	30. Diğer insanların garip olmadığınızı söylediği şeylerin size olduğuna inanmak.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bu form aracılığıyla verdiğiniz tüm bilgiler göli kullanılacak ve ve bilgiler sadece toplama amaçlarına uygun olarak kullanılacaktır. Verilen bilgiler takip amaçlı kullanılacaktır. Kişisel verileriniz 1998 Veri Koruma Sözleşmesine uygun şekilde işlenecek ve saklanacaktır. Üyeler arası PH Hastalık Day. Grubu tarafından geliştirilmiş ve geçerliliği gösterilmiştir.