

Hareket Bozuklukları Polikliniğimizde Takip Edilen Parkinson Hastalarının Demografik ve Klinik Verilerinin İncelenmesi
Investigation of Demographic and Clinical Data of Parkinson Patients Followed in Our Movement Disorders Polyclinic

Şükriye Dadalı¹, Tuğba Tunç², Levent Ertuğrul İnan³

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

²Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Anabilim Dalı

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, ANKARA

Sorumlu Yazar:

Şükriye Dadalı

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

E-mail:
sukriyedadali@gmail.com

Özet

Amaç: Bu çalışmada, polikliniğimizde takipli Parkinson hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin incelenmesi ve hastaların değerlendirilmesinde kullanılan ‘Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği’ ve ‘Hoehn-Yahr skalası’ skorları ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif, tek merkezli, kesitsel nitelikli çalışmamızda, Parkinson hastalarının demografik ve klinik özellikleri arşiv dosyaları kullanılarak belirlenmiştir.

Bulgular: Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 62.96±9.20, erkek/kadın oranı 1.25/1, en sık başvuru yakınması tremor (%83.6), eklenen başlıca belirtiler hareketlerde yavaşlama (%54.4), uyuşma (%33.9) ve yürümede bozulma (%21.1) olarak saptandı. Hastaların büyük bölümünün (%41.6) levodopa ve dopamin agonisti kombinasyonu kullandığı, levodopa kullanan hastaların %43.9’unda motor komplikasyon geliştiği ve motor komplikasyonların sıklıkla 5 yıldan sonra ortaya çıktığı (%66.7) belirlendi. En sık rastlanan otonomik şikayetler konstipasyon (%38.6), salya artışı (%29.8) ve ortostatik hipotansiyon (%10.5). Hastaların %67.8’inde bilişsel bozukluk, %31’inde depresif bulgular, %41.7’sinde uyku problemleri, %20.5’inde psikotik belirtiler, %29.8’inde ağrı mevcuttu. Hastaların poliklinik başvuruları sırasında saptanan başlangıç Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (UPDRS) skorları ortalaması 32.6±24.5 iken yaş arttıkça UPDRS başlangıç skoru artıyordu (p=0.01). Depresyon, psikoz, varsanılar ve uyku bozukluğu olanlarda başlangıç ve son UPDRS ve Hoehn-Yahr (H-Y) evreleri olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (p<0.01).

Sonuç: PH seyrinde, motor bulgular yanında nonmotor semptomlar olarak tanımlanan otonomik, psikiyatrik ve bilişsel bulgular, uyku bozuklukları, uyuşma ve ağrı sıklıkla UPDRS skoru artan yaş, H-Y evresi, bilateral başlangıç lokalizasyonu, beş yıldan uzun levodopa kullanımına bağlı diskinezi, depresyon, psikoz, varsanılar ve uyku bozukluğu varlığı ile ilişkili bulundu.

Anahtar Kelimeler: Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği, demografik faktörler, Hoehn-Yahr skalası, nonmotor semptomlar, Parkinson Hastalığı

Abstract

Objective: In this study, it was aimed to examine the demographic and clinical characteristics of Parkinson's patients followed up in our outpatient clinic and to determine the factors associated with the 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)' and 'Hoehn-Yahr scale (H-Y)' scores used in the evaluation of patients.

Materials and Methods: In our retrospective, single-center, cross-sectional study, demographic and clinical characteristics of Parkinson's patients were determined using archive files.

Results: The mean age of onset of the disease was 62.96 ± 9.20 , the male/female ratio was 1.25/1, the most common complaint at admission was tremor (83.6%), the main added symptoms were slowed movements (54.4%), lethargy (33.9%) and gait disturbance (21.1%). It was determined that most of the patients (41.6%) used the combination of levodopa and dopamine agonist, motor complications developed in 43.9% of the patients using levodopa, and motor complications often occurred after 5 years (66.7%). The most common autonomic complaints were constipation (38.6%), increased salivation (29.8%) and orthostatic hypotension (10.5%). Cognitive impairment was present in 67.8% of the patients, depressive symptoms in 31%, sleep problems in 41.7%, psychotic symptoms in 20.5%, and pain in 29.8%. While the mean initial UPDRS scores determined at the time of admission to the outpatient clinic of the patients were 32.6 ± 24.5 , the initial UPDRS score increased with increasing age ($p=0.01$). Initial and final UPDRS and H-Y stages were statistically significantly higher in patients with depression, psychosis, hallucinations and sleep disorders ($p<0.01$).

Conclusion: In the course of PD, autonomic, psychiatric and cognitive findings, sleep

disorders, numbness and pain, which are defined as non-motor symptoms as well as motor findings, were common. The UPDRS score was found to be associated with increasing age, H-Y stage, bilateral initial localization, dyskinesia, depression, psychosis, hallucinations, and sleep disturbance due to levodopa use for more than five years.

Keywords: Demographic factors, Hoehn-Yahr scale, nonmotor symptoms, Parkinson's Disease, Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Giriş

Parkinson Hastalığı (PH), en yaygın nörodejeneratif hareket bozukluğudur. Yaş, hastalık için en önemli risk faktörüdür (1). Dejeneratif sürecin nedeni henüz kesin anlaşılamamış olsa da çalışmalar Parkinson hastalığının genetik ve çevresel belirleyicilerle birlikte multifaktöriyel bir hastalık olduğunu göstermektedir. Başlıca motor semptomları istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postüral instabilitedir. Ayrıca nonmotor semptomlar olarak tanımlanan otonomik, psikiyatrik ve bilişsel bulgular, uyku bozuklukları ve ağrı, uyuşma, koku alma bozuklukları eşlik edebilir. Bu semptomlar hastalığın tanısı konulmadan ortaya çıkabilmekte veya hastalığın progresyonuyla birlikte hastalığa eşlik edebilmekte, kişinin yaşam kalitesini ve beklenen yaşam süresini azaltabilmektedir (2). Tanı esas olarak klinikdir, ancak spesifik araştırmalar parkinsonizmin diğer formlarından ayırıcı tanıya yardımcı olabilir. Hastalığın etyopatogenezinde bazal ganglionlardaki dopamin miktarında azalma önemlidir. PH'nın patolojik ayırt edici özellikleri, substantia nigra pars compacta (SNpc) 'da dopaminerjik nöronların kaybı ve Lewy cisimcikleri adı verilen sitoplazmik inklüzyonlarda bulunan yanlış katlanmış

alfa-sinüklein birikimidir. Hastalara tanı konduğunda, SNpc'deki dopaminerjik nöronların önemli bir kısmı zaten kaybolmuş ve nörodejenerasyon diğer santral sinir sistemi bölgelerine yayılmıştır. PH'nın tedavisi, dopamin replasmanına dayanmaktadır, derin beyin stimülasyonu (DBS) gibi alternatif yaklaşımlar daha ileri evreler için uygundur. Mevcut tedaviler motor semptomların kontrol edilmesini sağlayabilir, ancak nörodejenerasyonun ilerlemesini, hastalığın gelişimini ve artan disabilitasyonu durduramaz (3). Hastalığın farmakolojik tedavisindeki hedef, semptom ve bulguların kontrolü yanı sıra tedaviye sekonder gelişebilecek yan etkilerin azaltılmasıdır. Levodopa halen PH'nın tedavisindeki en etkin ilaçtır. Fakat uzun süreli levodopa kullanımının komplikasyonları bu tedaviyi geciktirerek diğer seçeneklerden yararlanmayı gerekli kılmaktadır. Parkinson hastalarının klinik değerlendirme, evreleme ve takibi için kullanılan en yaygın ölçekler Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (Unified Parkinson's Disease Rating Scale-UPDRS) ile Hoehn-Yahr(H-Y) skalasıdır (4).

Ülkemizde PH demografik ve klinik özellikleri ile ilgili veriler sınırlıdır. Bu nedenle çalışmamızda, polikliniğimizde takipli Parkinson hastalarının oluşturduğu örneklem grubumuzun demografik ve klinik özelliklerinin, tedavi seçeneklerinin, takip sürecinde eklenen bulguların incelenmesi ile UPDRS ve H-Y skalası skorlarıyla ilişkili olabilecek faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Sonuçlarımızın PH veri tabanına ve klinisyenlere katkıda bulunacağı düşüncesindeyiz.

Gereç ve Yöntem

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

Hareket Bozukluğu Polikliniği'nde takipli Parkinson hastalarının arşiv dosyaları 01.01.2003-31.12.2003 tarihleri arasında incelenmiştir. Çalışma kapsamında hastaların demografik ve klinik özellikleri (yaş, cins, eğitim, meslek, başlangıç şikayetleri, eklenen şikayetleri, kullandığı ilaçlar, ilaçlara bağlı gelişen yan etkiler, aile öyküsü, özgeçmiş, otonomik yakınmaları, uyku problemleri) belirlenmiştir. İngiltere Parkinson Hastalığı Birliği (U.K. Parkinson's Disease Society Brain Bank Criteria for Idiopathic PD)'nin tanı kriterleri esas alınarak, dışlama kriterlerinin bulunmaması koşuluyla idiopatik PH tanısı alan 171 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Parkinson plus sendromları, sekonder parkinsonizmi olanlar (ilaç, vasküler nedenler, tümörler vs) çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalığı şiddetinin derecelendirilmesi için UPDRS, evrelendirmesi için H-Y skalası kullanılmıştır. UPDRS; motor değerlendirme, günlük yaşam aktiviteleri, mental durum, davranış ve duygudurum ile tedavi komplikasyonları bölümlerinden oluşmaktadır, maksimum 183 puandır. H-Y skalasında hastalık bulgularının şiddetine göre beş evre tanımlanmaktadır. Evre 0, hastalık bulgusunun olmadığı, evre V ise hastanın yatağa bağımlı olduğu ileri hastalık safhasını ifade eder (4).

İstatistiksel değerlendirme, SPSS for Windows Release 9.0 paket programı rehberliğinde Student's t testi, tek tönlü varyans analizi, ki-kare testi, Pearson korelasyon analizi kullanılarak yapılmıştır. Anlamlılık sınırı 0,05 olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

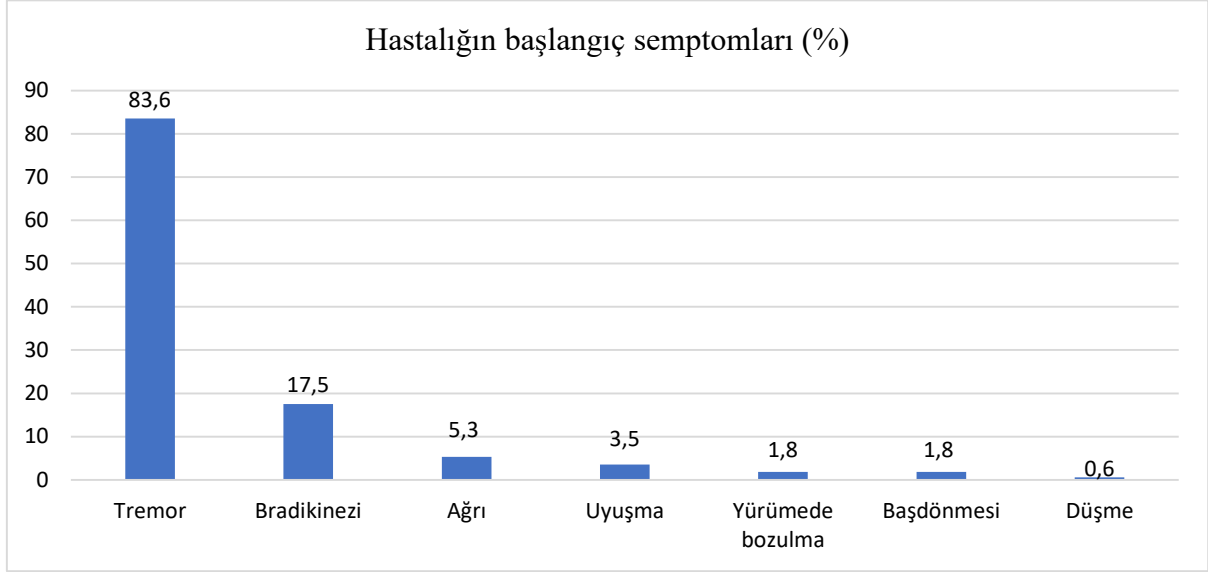
Çalışmaya dahil edilen 171 hastanın yaş ortalaması 67 ± 9.2 , ortalama hastalık süresi 4.6 ± 4.4 yıldır. Hastalık başlangıç yaşı, cinsiyet, mesleksel dağılımları, başlangıç lokalizasyonu, ek hastalık varlığı,

alışkanlıkları, kafa travması ve ailede PH ve listelenmiştir.
esansiyel tremor öyküsü Tablo 1.'de

Tablo I: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

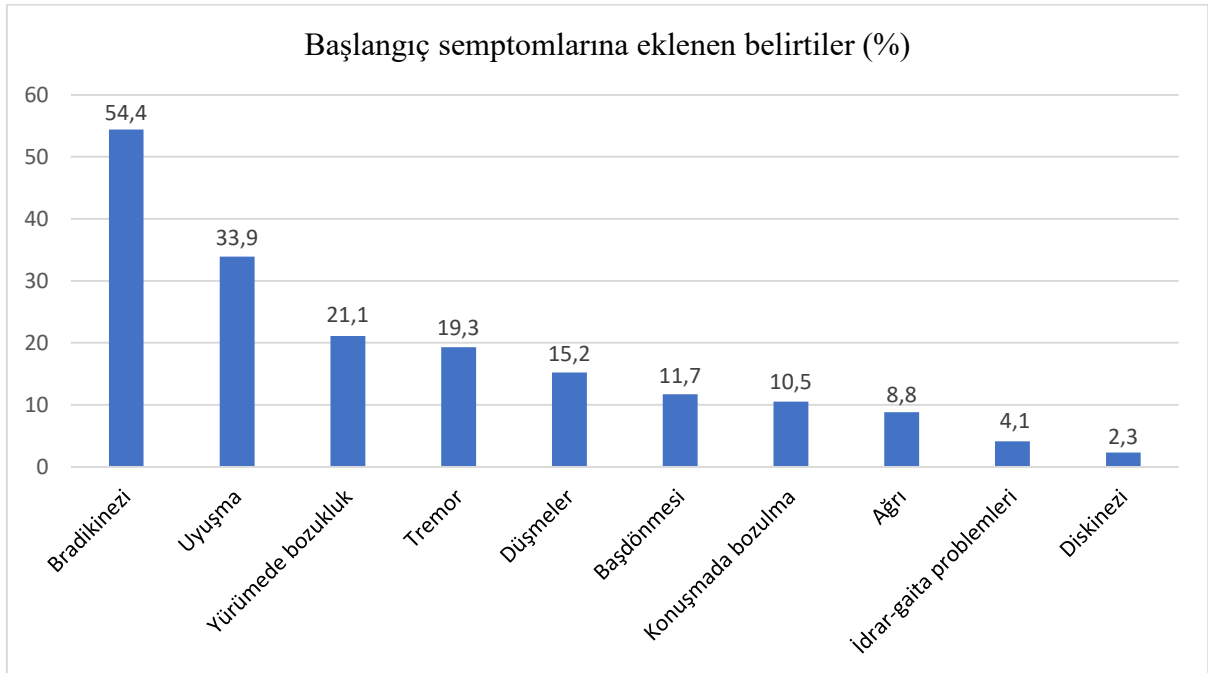
Yaş (yıl), ortalama \pm standart sapma (minimum-maksimum)	67.62 \pm 8.3 (35-85)
Cinsiyet (Erkek/Kadın), n = olgu sayısı (%)	95 (55.6) / 76 (44.4)
Hastalığın başlangıç yaşı, n (%)	
40 yaş öncesi	4 (2.3)
40 – 55 yaş	24 (14.0)
55 yaş sonrası	143 (83.6)
Hastalık süresi, ortalama \pm standart sapma	4.6 \pm 4.4
Hastaların mesleki dağılımı, n (%)	
Ev hanımı	76 (44.4)
Memur	28 (16.4)
Serbest meslek	27 (15.8)
Çiftçi	25 (14.6)
İşçi	11 (6.4)
İşsiz	4 (2.3)
Eşlik eden hastalıklar, n (%)	
Olmayan	67 (39.2)
Hipertansiyon	55 (32.2)
Diyabetes Mellitus	11 (6.4)
Diğer (KOA, guatr, BPH, osteoporoz vb.)	71 (41.5)
Sigara öyküsü, n (%)	
İçmemiş	145 (84.8)
Bırakmış	14 (8.2)
Aktif içici	12 (7.0)
Aile öyküsü varlığı, n (%)	
Parkinson Hastalığı	21 (12.3)
Esansiyel tremor	10 (5.3)
Kafa travması öyküsü, n (%)	11 (6.4)
Ağrı öyküsü, n (%)	
Premorbid ağrı	29 (17.5)
Morbid ağrı	49 (29.8)
Baş ağrısı	24 (14.0)
Nöropsikiyatrik bozukluk öyküsü, n (%)	
Bilişsel bozukluk	116 (67.8)
Depresif semptomlar	53 (31.0)
Psikotik semptomlar	35 (20.5)
Uyku bozukluğu	71 (41.7)
Başlangıç lokalizasyonu, n (%)	
Sağ	88 (51.5)
Bilateral (simetrik)	29 (17.0)
UPDRS skoru, ortalama \pm standart sapma	
İlk UPDRS skoru	32.65 \pm 24.52
Son UPDRS skoru	32.55 \pm 23.67
Hastaların Hoehn-Yahr skalası evreleri, n (%)	
Evre I	55 (32.2)
Evre II	83 (48.5)
Evre III	19 (11.1)
Evre IV	12 (7)
Evre V	2 (1.2)

Hastalığın başlangıç semptomu sıklık yavaşlama, ağrı, uyuşma ve düşmeyi sırasına göre, tremor, hareketlerde (Grafik I).



Grafik I: Hastalığın başlangıç semptomları

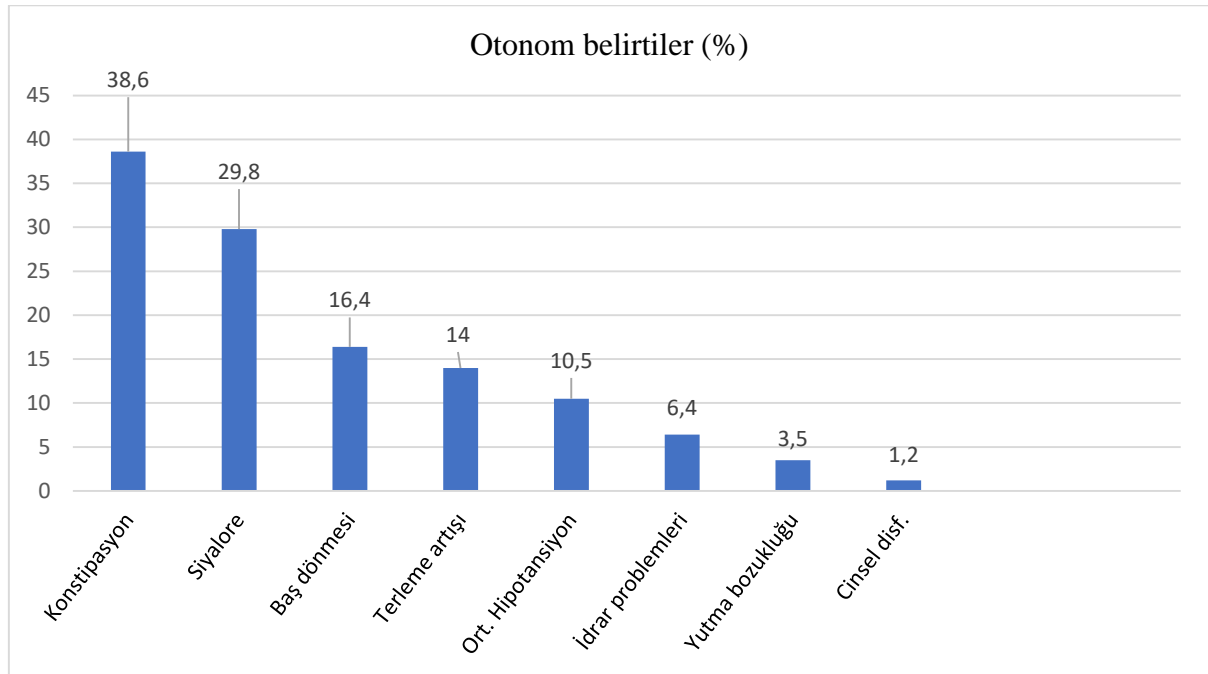
Başlangıç semptomlarına eklenen belirtiler ise hareketlerde yavaşlama, uyuşma, yürüme bozukluğu, tremor, düşmeler, başdönmesi, konuşmada bozulma, ağrı, idrar gaita problemleri ve diskinezilerdi (Grafik II).



Grafik II: Hastaların başlangıç semptomlarına eklenen belirtiler

Hastaların %29.8'inde morbid ağrı vardı. Kullanmakta oldukları antiparkinsoniyen ilaçlar incelendiğinde hastalarımızın %41.5'i (71) levodopa+dopamin agonisti, %13.5'i (23) dopamin agonisti, %12.3'ü (21) levodopa+dopamin agonisti+COMT (katekol-O-metil transferaz) inhibitörü, %8.2'si (14) levodopa+dopamin agonisti+MAO (monoamin oksidaz) inhibitörü kullanmaktaydı. Yirmi dört (%14) hasta levodopa tedavisi almıyordu. Yüz sekiz (%63.2) hastanın tedavisine levodopa ile başlanırken, otuz iki (%18.7) hastada

tedaviye levodopa ile başlanmamıştı. Tedavi komplikasyonları açısından bakıldığında hastalarımızın yetmiş beşinde (%43.9) motor komplikasyon (%22.9'unda diskinezi, %18.1'inde on-off fenomeni, %2.9'unda wearing off fenomeni) gelişmişti. Motor komplikasyonlar, hastaların %33.3'ünde hastalığın 1-5. yılında, %66.7'sinde 5. yıldan sonra ortaya çıkmıştı. Hastaların konstipasyon, salya artışı, baş dönmesi, terleme artışı, ortostatik hipotansiyon gibi otonomik bulguları mevcuttu (Grafik III).



Grafik III: Hastaların otonomik belirtileri

Hastaların %31'inde depresyon, %20.5'inde sanrı ve varsanılar, %67.8'inde bilişsel bozukluk, %41.5'inde uyku bozukluğu saptandı (Tablo 1).

Hastaların poliklinik başvuruları sırasında saptanan başlangıç UPDRS skorları ortalaması (32.6±24.5) ile son kontroldeki UPDRS skorları ortalaması (32.5±23.6) karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark

saptanmadı. Yaş arttıkça UPDRS başlangıç skoru artıyordu (p=0.01). H-Y evresi yüksek olan hastalarda UPDRS başlangıç skoru da anlamlı yüksekti (p<0.05). Hastalığın başlangıç lokalizasyonu bilateral olanlarda UPDRS ilk ve son skorları ve H-Y evresi daha yüksekti (p<0.01). Premorbid ağrısı olan hastaların H-Y evresi anlamlı yüksekti (p<0.01). 5 yıldan uzun süredir levodopa kullanımına bağlı diskinezisi olanların

başlangıç ve son UPDRS ve H-Y evresi levodopa kullanmayanlara göre anlamlı ölçüde yüksekti ($p<0.05$). Depresyon, psikoz, varsanılar ve uyku bozukluğu olanlarda başlangıç ve son UPDRS ve H-Y evreleri olmayanlara göre anlamlı göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p<0.01$).

Tartışma

PH, nörodejeneratif hastalıklar arasında Alzheimer hastalığından sonra ikinci sıklıkta görülen bir yaşlılık hastalığıdır. Substansiya nigra pars kompakadaki progresif ve kronik dopaminerjik nöron kaybı ile karakterizedir (5). Yaş, hastalık için en önemli risk faktörüdür, ortalama başlangıç yaşı 60'tır. Sanayileşmiş ülkelerde PH'nin tahmini prevalansı genel popülasyonda %0.3, 60 yaş üzerinde %1.0 ve 80 yaş ve üzerinde %3.0'tür (1). Çalışmamızda, hastalarımızın başlangıç yaşı ortalaması 62.96 ± 9.20 'di, başlangıç yaşı arttıkça UPDRS skoru anlamlı olarak artmaktaydı. İspanya'da 5278 parkinson hastasını kapsayan bir çalışmada erkek/kadın oranı yaklaşık 3/2 bulunmuştur (6). PH'nin 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) hayvan modeliyle yapılan çalışmalar, 17b-estradiolün nigrostriatal dopaminerjik sistemi koruma yeteneğini göstermiştir (7). Dişi cinsiyet hormonlarının dopaminerjik iletimi etkilediği bilindiğinden, östrojenlerin PH oluşma riskini modüle etmedeki potansiyel rolüne ve nöroprotektif etkilerine dikkat çekilmektedir (8). Hastalığın, erkeklerde daha sık görülmesi biyolojik bir farklılığa işaret edebileceği gibi sosyokültürel farklılıklarının neden olabileceği risk faktörlerine maruziyetteki farklılıklarla da ilişkili olabilir. Çalışma grubumuzun da %55.6'sı erkekti. PH olgularının çoğu sporadik olarak görülmekle birlikte hastaların akrabalarında hastalığın görülme sıklığındaki artış dikkati çekmektedir. 1997'de sinüklein-alfa (SNCA)

mutasyonlarının keşfiyle başlayan ilerleme, günümüzde PH duyarlılığı olan ~100 farklı gen/lokusun keşfiyle önemli ivme kazanmıştır (9,10). Parkinson hastalarının yaklaşık %15-25'i, aile öyküsü bildirirken, meta-analizler bu bireylerde PH riskinin dört kattan fazla arttığını göstermektedir (11,12). Özellikle erken başlangıçlı, aile hikayesi ve atipik semptomatolojisi bulunan olgularda kalıtsal geçişin daha fazla olduğu kabul edilmektedir (13). Çalışma grubumuzun %12.3'ünde ailede PH öyküsü mevcuttu. Hastalığın kesin etyolojisi bilinmemekle birlikte eksojen toksinlere maruziyet suçlanmaktadır (14). 2016'da yayınlanan sistematik derlemede, kırsal yaşam, çiftçilik, pestisit kullanımı veya kuyu suyu tüketiminin PH ilişkili risk faktörleri olabileceği ancak mevcut çalışmaların bu faktörleri tanımlayamadığı sonucuna varılmıştır (15). Hastalarımızın %14.6'sının çiftçi olması tarım ilaçları ile temasın rolü olabileceğini düşündürmektedir. Kafa travmasının, PH dahil birçok nörodejeneratif hastalık için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (16). Çalışmalar, kafa travması ve PH arasındaki olası ilişkiyi araştırmıştır ancak sonuçlar tartışmalıdır. Bir meta-analiz, bilinç kaybıyla sonuçlanan bir kafa travması öyküsünün, daha yüksek PH geliştirme riski ile istatistiksel anlamlı ilişkili olduğunu göstermektedir (17). Çevresel ve genetik faktörlerin PH'daki olası rolünü değerlendirmek için İtalya'da yapılan çok merkezli büyük bir vaka kontrol çalışması (FRAGAMP) sonuçları da kafa travması ve PH arasındaki pozitif ilişkiyi desteklemektedir (18). Kafa travmasının tetiklediği nöroinflamasyon, kan-beyin bariyerinin bozulmasına bağlı lökosit infiltrasyonu ve mikrogial aktivasyon, mitokondriyal fonksiyonu bozukluğu ve glutamat eksitotoksitesi olası nedenler arasında sayılmaktadır. Birçok epidemiyolojik çalışmada sigara içimi ile PH

arasında ters bir ilişkinin bulunduğu bahsedilmektedir. Sistemik bir metaanalizde, sigara ile PH riski arasında tutarlı ters ilişki bulunmuş, PH riski ile sigara içmek arasında nedensel bir ilişki olduğu veya sigara içmekle ilişkili bazı bilinmeyen faktörler olduğu bildirilmiştir (15). Çalışmamızda sigara kullanımını düşük olarak saptadık (%7). PH ileri yaş grubunu etkileyen bir hastalıktır. Bu nedenle ek hastalık bulunması olasılığı da yüksektir. Bu beklentiyle uyumlu olarak çalışmaya dahil edilen hastalarımızın %32.2'sinde hipertansiyon, %6.4'ünde diabetes mellitus (DM) saptanmıştır. Temel kardiyometabolik komorbiditelerin PH ile ilişkisini değerlendiren bir Meksika vaka kontrol çalışmasında, Parkinson hastalarında hipertansiyon %32, DM %16.4 oranlarında bulunmuştur (19). Epidemiyolojik çalışmalarda, DM'un veya prediyabetin PH gelişme riskini ve progresyonunu artırabileceği gösterilmiştir (20).

İstirahat tremoru, PH'nın en spesifik kardinal bulgusudur. Olguların %50-75'inde ilk motor semptom olarak ortaya çıkar. Klinik takipte tremor oranı %85'e ulaşabilir (21). 2017 yılında yayımlanan bir derlemede, 2 farklı çalışma grubunun sonuçlarına göre hastalığın erken evresinde hastaların %70'inde tremor olduğu belirtilmiştir (17). Hughes ve arkadaşları da 100 vakalık serilerinde hastaların %70'inde tremoru başlangıç bulgusu olarak saptamışlardır (22). Benzer şekilde vaka grubumuzun büyük bir oranının (%83.6) ilk yakınmasının tremor olduğunu gördük. Bradikinezi, PH'da bazal ganglion disfonksiyonunun en karakteristik semptomudur. Hareketin başlatılmasında gecikme, hareketin amplitüdünün küçülmesi, bir hareketten diğerine geçememe, aynı anda iki hareketi yapamama, hareket azlığı ve hareket edememe anlamında da kullanılır. Her hastada er ya da geç görülen bradikinezi

Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Birliği'nin tanı kriterlerine göre PH tanısı için şarttır. Yüzün ifadesiz bir görünüm alması (bradimimi), göz kırpmada azalma, yazının küçülmesi (mikrografi), monoton dizatri, yutma işlevinin yavaşlamasına bağlı ağızda salya birikimi ve akması (siyalore), yürüme sırasındaki otomatik kol hareketlerinin azalması ve kaybolması bradikinezinin manifestasyonları arasında sayılabilir (23). Hareketlerde yavaşlama, hasta grubumuzun %17.5'inde ilk başvuru yakınması iken %54.4'ünde önde gelen yakınmalar arasında saptanmıştır.

Parkinson hastalığının tedavisi ağırlıklı olarak semptomatiktir. Tedavinin amacı hastanın işlevsel yitimini azaltmaktır. Levodopa, PH tedavisinde semptomatik etkisi en güçlü ilaçtır, ancak, motor komplikasyon oluşturma potansiyeli kullanımını sınırlamaktadır. Dopamin agonistleri, levodopadan sonraki en güçlü ilaç grubu olmaları, levodopaya göre daha az motor komplikasyona yol açmaları ve motor komplikasyonların gelişmesini geciktirebilmeleri nedeniyle özellikle genç ve erken evrelerdeki tedavi yaklaşımında tercih edilmektedirler (24,25). Ek tedavi olarak MAO ve COMT inhibitörleri kullanılabilir. Çalışmamızda hastalarımızın yüksek bir oranının (%41.5) levodopa ve dopamin agonistlerini kombine olarak kullandığı görüldü. Hastalarımızın ortalama hastalık süresi (4.6±4.4) dikkate alındığında bu tedavi yaklaşımının beklentilerle uyumlu olduğu düşünülebilir.

Kardiyovasküler, gastrointestinal, üriner, cinsel ve termoregülatör anormalliklerle seyreden otonomik bozukluklar PH'da sıktır, erken dönemde hatta motor belirtilerin gelişiminden yıllarca önce ortaya çıkabilir (26). Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastaların %36.2'inde konstipasyon

saptanmıştır (27). Benzer şekilde çalışma grubumuzun %38.6'sında konstipasyon mevcuttu.

Ağrı, PH'nın, genellikle hafife alınan nonmotor bir semptomudur. Epidemiyolojik çalışmalarda, Parkinson hastalığında ağrı prevalansı %30-83 arasında olup, bu, yaş eşleştirilmiş kontrollerdeki tahminlerden fazladır (28). Parkinson hastaları, genellikle farklı ağrı türleri bildirirler ve etkili tedavi stratejilerinin oluşturulabilmesi için ayırt edici yaklaşım gereklidir. Bir metaanalizde, Parkinson hastalarında baş ağrısı prevalansı %49.1 bulunmuş, gözlemsel verilerin, migren ve gerilim tipi baş ağrısının PH ile bağlantılı olabileceğini düşündürdüğü, ancak mevcut literatürün çelişkili olduğu sonucuna varılmıştır (29). Hastalarımızın, literatüre göre düşük sayılabilecek ağrı oranları (Tablo 1), toplumumuzda ileri yaşta ağrının kabullenilmesi, hasta tarafından PH'yla ilgisi olmadığı düşüncesiyle dile getirilmemesi ve doktor tarafından ağrının yeterince sorgulanmamasına bağlı olabilir.

Bilişsel bozukluk, Parkinson hastalarında oldukça yaygındır. Bir metaanalizde, toplam 7053 Parkinson hastası örneğinde %40'luk bir hafif bilişsel bozukluk prevalansı bildirilmiştir (30). Hastalarımızın bilişsel durumlarını, UPDRS skorlamasındaki "Mental durum, davranış ve mood" bölümüne göre değerlendirdiğimizde bilişsel bozukluk oranını %67.8 olarak saptadık.

Uyku bozuklukları, hastaların yaklaşık %60-90'ını etkileyen PH'nın en yaygın nonmotor semptomlarından (2). İnsomni, canlı rüyalar, gündüz aşırı uykululuk, uyku-uyanıklık döngüsünde bozulma, REM Uykusu Davranış Bozukluğu, Obstrüktif Uyku Apnesi ve huzursuz bacaklar sendromu gibi uykuya ilişkili hareket bozuklukları PH'da sık rastlanan uyku bozukluklarıdır.

Çalışmamızda hastaların %41.7'sinde uyku bozukluğu vardı.

Depresyon, PH'nın önemli bir bulgusudur ve yaşam kalitesinin düşmesiyle ilişkili temel psikiyatrik faktördür. Depresif ruh hali, apati ve anhedoni, klinik depresyon tanısı için temel özelliklerdir. Parkinson hastalarında depresyon gelişiminde dejeneratif sürecin serotonin, noradrenalin ve asetilkolin salgılayan nöronları da etkilemesinin rolü vardır (31). Son çalışmalar bu psikiyatrik belirtilerin motor belirtilerin şiddetinin artışı ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (32). Bu nedenle, motor disfonksiyonun yanı sıra depresyon dahil olmak üzere psikiyatrik semptomların tedavisi, Parkinson hastalarının yaşam kalitesini iyileştirmek için önemlidir. Sistematik bir incelemede, Parkinson hastalarında majör depresif bozukluğun ve minör depresyonun prevalans oranları sırasıyla %17 ve %22 olarak bildirilmiştir (33). PH seyrinde varsanı, sanrı, paranoya, ajitasyon gibi psikotik semptomlara oldukça sık rastlanmaktadır. Prospektif çalışmalar yaklaşık %60'luk uzun vadeli kümülatif prevalans bildirmektedir (34). PH'da psikoz hem hastalıkla ilişkili patolojik değişiklikler hem de antiparkinsoniyen ilaç kullanımı ile ilişkilidir (35). Hastalarımızın %31'inde depresif, %20.5'inde psikotik belirtiler bulunduğu saptandı.

PH progresyonunun değerlendirilmesinde optimum bir yöntem belirlenmemiştir. Çalışmaların çoğunda, bu amaçla UPDRS'deki değişiklikler kullanılmıştır. Analitik bir incelemede UPDRS'nin PH progresyonunun anlamlı yönlerini yakalayabildiği, farklı semptom/bulgu komplekslerini tanımlayabildiği gösterilmiştir (36). PH sürecindeki prognostik faktörlerin incelendiği sistematik bir derlemede, daha yüksek başlangıç yaşı,

bradikinezi, nontremor dominant alt tip, simetrik başlangıç ve depresyon için değişen kanıt düzeyleri bulunmuştur (37). Çalışmamızda yaş, bilateral başlangıç lokalizasyonu, beş yıldan uzun süreli levodopa kullanımına bağlı diskinezi, depresif belirtiler, sanrı ve varsanılar, uyku bozukluğu UPDRS yüksekliği ile ilişkili faktörler olarak belirlendi. UPDRS başlangıç skoru, bilateral başlangıç lokalizasyonu, premorbid ağrı varlığı, beş yıldan uzun süreli levodopa kullanımına bağlı diskinezi, depresif belirtiler, sanrı ve varsanılar, uyku bozukluğu H-Y yüksekliği ile ilişkili bulundu.

Çalışmamızın sınırlayıcı özellikleri, retrospektif ve tek merkezli olması, hastaların farklı hekimler tarafından değerlendirilmesi, psikiyatrik, bilişsel ve uyku bozukluklarının varlığını ve şiddetini belirleyen testlerin uygulanmamış olmasıdır. Üçüncü basamak sağlık merkezinde, düzenli takip ve değerlendirme altındaki spesifik bir hasta grubu verilerinin kayıtlanmış olması literatür adına önemli kazanımlardandır.

Sonuç

PH'da, motor bulgular yanında nonmotor semptomlar olarak tanımlanan otonomik, psikiyatrik ve bilişsel bulgular, uyku bozuklukları, uyuşma ve ağrı sıktır. UPDRS skoru artan yaş, H-Y evresi, bilateral başlangıç lokalizasyonu varlığı, beş yıldan uzun levodopa kullanımına bağlı diskinezi varlığı, depresyon, psikoz, varsanılar ve uyku bozukluğu varlığı ile ilişkili görünmektedir. Hastaların tedavi planının oluşturulmasında yakınmalarının dikkatle sorgulanması, motor ve nonmotor semptomların erken dönemde tanınması önemlidir. Düzenli takip, ayrıntılı değerlendirme ve uygun tedavi Parkinson hastalarının yaşamlarına olumlu katkı sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurol Clin* 2016; 34: 955–65.
2. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 2006; 5: 235–245.
3. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol*. 2020;27(1):27-42.
4. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002; 17:867-876.
5. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015; 386:896-912.
6. Benito L, Bermejo-Pareja F, Rodríguez J, Molina JA, Gabriel R, Morales JM. Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. *Mov Disord* 2003;18(3):267-274.
7. Bourque M, Dluzen DE, Paolo TD. Signaling pathways mediating the neuroprotective effects of sex steroids and SERMs in Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2012; 169–178.
8. Dziedziejko V, Bialecka M, Mokrzyńska A, Duda GK, Chlubek D. The role of estrogens in Parkinson's disease. *Postepy Hig Med Dosw* 2009; 63: 627-633.
9. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A. et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997;276(5321):2045-7.
10. Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of

- Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2020, 19(2):170–78.
11. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ. et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 2012;72(6):893–901.
 12. Sellbach AN, Boyle RS, Silburn PA, Mellick GD. Parkinson's disease and family history. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2006;12(7):399–409.
 13. Mouradian MM. Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson disease. *Neurology.* 2002;58(2):179-85.
 14. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A metaanalysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology.* 2000;21(4):435-440.
 15. Breckenridge CB, Berry C, Chang ET, Sielken RL, Mandel JS. Association between Parkinson's Disease and Cigarette Smoking, Rural Living, Well-Water Consumption, Farming and Pesticide Use: Systematic Review and Meta-Analysis. 2016;11(4): e0151841.
 16. Crane PK, Gibbons LE, Dams-O'Connor K, Trittschuh E, Leverenz JB, Keene CD. et al. Association of traumatic brain injury with late-life neurodegenerative conditions and neuropathologic findings. *JAMA Neurol.* 2016;73(9):1062-9.
 17. Jafari S, Etminan M, Aminzadeh F, Samii A. Head injury and risk of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2013;28(9):1222-9.
 18. Nicoletti A, Vasta R, Mostile G, Nicoletti G, Arabia G, Iliceto G. et al. Head trauma and Parkinson's disease: results from an Italian case-control study. *Neurol Sci.* 2017;38(10):1835-1839.
 19. Cervantes-Arriaga A, Esquivel-Zapata Ó, Escobar-Valdivia E, García-Romero D, Alcocer-Salas A, Rodríguez-Violante M. Association between cardiometabolic comorbidities and Parkinson's disease in a Mexican population. *Gac Med Mex.* 2021; 157:624-629.
 20. Yu H, Sun T, He X, Wang Z, Zhao K, An J. et al. Association between Parkinson's Disease and Diabetes Mellitus: From Epidemiology, Pathophysiology and Prevention to Treatment. *Aging Dis.* 2022 Dec 1; 13(6): 1591–1605.
 21. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, Baker AB. Parkinson's disease: Clinical analysis of 100 patients. *Neurology.* 1973;23: 783-90.
 22. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A Clinicopathologic Study of 100 Cases of Parkinson's Disease. *Arch Neurol* 1993; 50:140-148.
 23. Çakmur R. Parkinson Hastalığının Kliniği. In: Emre M. ed. *Temel Nöroloji.* 1. baskı. İstanbul. Güneş Tıp Kitabevi, 2015, 817-828.
 24. Çakmur R, Dönmez Çolakoğlu B, Yılmaz R, Akbostancı MC. Parkinson hastalığının tedavisinde kanıta dayalı yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 2008; 4: 51-59.
 25. Maiti P, Manna J, Dunbar GL. Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease: Targets for potential treatments. *Transl Neurodegener.* 2017; 6:28.
 26. Pfeiffer RF. Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics* (2020) 17:1464–1479.
 27. Adıgüzel A. Malatya İli Ve Çevresinde İdiopatik Parkinson Hastalığının Profili. Uzmanlık tezi. Malatya. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2018.
 28. Wasner G, Deuschl G. Pains in Parkinson disease-many syndromes under one

- umbrella. *Nat. Rev. Neurol.* 2012; 8, 284–294.
29. Angelopoulou E, Papadopoulos AN, Spantideas N, Bougea A. Migraine, Tension-Type Headache and Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina* 2022;58,1684.
30. Baiano C, Barone P, Trojano L, Santangelo G. Prevalence and Clinical Aspects of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Mov Disord.* 2020;35(1):45-54.
31. Aarsland D, Bronnick K, Ehrt U, De Deyn P.P, Tekin S, Emre M. et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry.* 2007; 78:36–42.
32. Nagayama H, Maeda T, Uchiyama T, Hashimoto M, Nomoto N, Kano O. et al. Anhedonia and its correlation with clinical aspects in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2017;372: 403-407.
33. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23(2): 183-9.
34. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Goetz CG, Stebbins GT, Aarsland D. et al. A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010; 67:996-1001.
35. Wolters EC. Intrinsic and extrinsic psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001;248: III22-7.
36. Evans JR, Mason SL, Williams-Gray CH, Foltynie T, Trotter M, Barker RA. The factor structure of the UPDRS as an index of disease progression in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2011;1(1):75-82.
37. Post B, Merkus MP, Haan RJ, Speelman JD, on behalf of the CARPA Study Group. Prognostic Factors for the Progression of Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Mov Disord.* 2007;15;22(13):1839-51.

