

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**ERKEN EVRELERDE PARKİNSON
HASTALIĞINDA PRAMIPEKSOL TEDAVİSİNİN DENGE
BOZUKLUĞU VE DÜŞME RİSKİNE ETKİSİ: KLİNİK VE
POSTÜROGRAFIK DEĞERLENDİRME**

**UZMANLIK TEZİ
DR. SİBEL GÜLER**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. LEVENT SİNAN BİR**

DENİZLİ-2009

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**ERKEN EVRELERDE PARKİNSON
HASTALIĞINDA PRAMIPEKSOL TEDAVİSİNİN DENGE
BOZUKLUĞU VE DÜŞME RİSKİNE ETKİSİ: KLİNİK VE
POSTÜROGRAFIK DEĞERLENDİRME**

**UZMANLIK TEZİ
DR. SİBEL GÜLER**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. LEVENT SİNAN BİR**

DENİZLİ-2009

Prof.Dr. Levent Sinan BİR danışmanlığında Dr. Sibel GÜLER tarafından yapılan “Erken ve Orta Evrelerde Parkinson Hastalığında Pramipeksol Tedavisinin Postural İnstabilite ve Düşme Riskine Etkisi: Klinik ve Posturografik Değerlendirme” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr. Levent Sinan BİR

ÜYE Yrd.Doç.Dr.Çağatay ÖNCEL

ÜYE Yrd.Doç.Dr.Göksemin ACAR

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof.Dr.Zafer AYBEK
Dekan

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

TEŞEKKÜR

Tez danışmanlığımı üstlenen, her zaman ve her türlü konuda yardımını, bilgisini ve zamanını esirgemeyen, yetişmemde büyük emeği geçen, bana her zaman çok inanan ve güvenen, çalışmalarımın en büyük destekçisi değerli hocam Sn. Prof. Dr. Levent Sinan Bir'e, tüm eğitim sürecinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her türlü konuda yardımını ve desteğini esirgemeyen, eğitimimde büyük pay sahibi olan ve kendisi ile çalışmaktan her zaman onur duyduğum değerli hocam Sn. Prof. Dr. Attila Oğuzhanoğlu'na, eğitimim süresince her türlü konuda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Sn. Yrd. Doç. Dr. Çağatay Öncel, Sn. Yrd. Doç. Dr. Göksemin Acar'a ve tez çalışmamda postürografi konusundaki yardımları için değerli hocam Sn. Prof. Dr. Füsun Ardiç'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Rotasyonlarım sırasında kıymetli bilgilerinden yararlandığım sayın hocalarıma içten teşekkürlerimi sunarım. Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline şükranlarımı sunarım. Ayrıca sevgi, sabır ve desteğini benden esirgemeyen ve sahip olduğum tüm değerleri kazandıran anne ve babama derin ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
PARKİNSON HASTALIĞI	3
Tanım, Sınıflandırma, Epidemiyoloji	3
Klinik	6
Tanı Kriterleri	9
Etyoloji, Nöropatoloji	11
Parkinson Hastalığında Kullanılan Medikal Tedaviler	12
Pramipeksol	16
DENGE	21
Düşme, Postüral İnstabilite, Postürografi	24
PARKİNSON HASTALIĞINDA DENGE	28
Parkinson Hastalığında Yürüme ve Düşme	30
Parkinson Hastalığında Postüral İnsitabilite	31
Parkinson Hastalığı ve Postürografi	33
GEREÇ VE YÖNTEM	35
BULGULAR	49
TARTIŞMA	71
SONUÇLAR	101
ÖZET	107
YABANCI DİL ÖZETİ	109
KAYNAKLAR	111
EKLER	125

TABLolar ÇİZELGESİ-I

		Sayfa No
Tablo- 1	Parkinsonizm tanı kriterleri	4
Tablo- 2	Parkinsonizm klasifikasyonu	5
Tablo- 3	Parkinson hastalığının klinik tanısı	10
Tablo- 4	Dopamin agonistleri ve dopamin reseptörleri	15
Tablo- 5	Postürografik testler: Test Pozisyonları (NO-HF)	39
Tablo- 6	Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ve cinsiyet oranları	49
Tablo- 7	Hastaların demografik özellikleri	50
Tablo- 8	Hastaların ilaç almadan ve 1.5 mg PM ve 3 mg PM ile H&Y evre değerleri	51
Tablo- 9	Hastaların ilaç almadan ve 1.5 mg PM, 3 mg PM alırlarken saptanan BPHDÖ skorlarına ait istatistiki veriler	52
Tablo-10	Hasta ve kontrol grubunun başlangıçta ve 1,5 ay sonunda BDÖ skorlarına ait istatistiki veriler	53
Tablo-11	Hastaların ilaç almadan elde edilen BDÖ skorlarıyla, 1.5 mg ve 3 mg PM ile elde edilen BDÖ skorları	54
Tablo-12	Hasta ve kontrol grubunun global düşme riski yüzde değerlerine ait istatistiki veriler	55
Tablo-13	Hastaların global düşme riski yüzde değerleri (ilaç öncesi –ilaç sonrası)	56
Tablo-14	Hasta ve kontrol grubunda merkezi vestibüler alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayılarına ait istatistiki veriler	58
Tablo-15	Hastaların merkezi vestibüler alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayılarının karşılaştırılması	59

TABLolar ÇİZELGESİ-II

Sayfa No

Tablo-16	Hasta ve kontrol grubunda merkezi vestibüler alanda tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamının ilaç öncesi ve ilaç sonrası istatistiki verileri	60
Tablo-17	Hasta grubunun merkezi vestibüler alanda tüm pozisyonlarda elde edilen bozukluklarının ağırlık dereceleri toplamının karşılaştırılması (farklı ilaç dozlarında)	61
Tablo-18	Hasta ve kontrol grubunun görsel alanda herhangi bir bozukluk saptanan pozisyon sayılarının ait istatistiki veriler	62
Tablo-19	Hastalarda görsel alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayılarının ilaç öncesi ve ilaç sonrası değerleri	63
Tablo-20	Hasta ve kontrol grubunun vestibüler alanda herhangi bir bozukluk saptanan pozisyon sayılarına ait istatistiki veriler	65
Tablo-21	Hastalarda vestibüler alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayılarının ilaç öncesi ve ilaç sonrası değerleri	65
Tablo-22	Hasta ve kontrol grubunun somatosensöriyel alanda herhangi bir bozukluk saptanan pozisyon sayılarına ait istatistiki veriler	67
Tablo-23	Hastalarda somatosensöriyel alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayılarının ilaç öncesi ve ilaç sonrası değerleri	68

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Şekil - 1 Pramipeksolün yapısı	16
Şekil - 2 Motor fonksiyonun regülasyonunda dopamin reseptör alt tiplerinin rolü	19
Şekil - 3 Postürografi ile denge ölçümü	39
Şekil - 4 Düşme riskinin değerlendirilmesi	40
Şekil- 5 Duruş özet raporu	41
Şekil - 6 Normal insanlarda Fourier spektrumu	42
Şekil - 7 Derecelendirme skalası	44

KISALTMALAR

BDÖ	BERG DENGE ÖLÇEĞİ
BPHDÖ	BİRLEŞİK PARKİNSON HASTALIĞI DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ
DA	DOPAMİN AGONİSTLERİ
DOPS	DİHİDROKSİFENİLSERİN
H&Y	HOEHN & YAHR
Levo DOPA	L-DOPA
PH	PARKİNSON HASTALIĞI
Pİ	POSTURAL İNSTABİLİTE
PM	PRAMİPEKSOL
SN	SUBSTANSİYA NİGRA
STN	SUBTALAMİK NÜKLEUS

GİRİŞ

Parkinson Hastalığı (PH) sık görülen bir nörodejeneratif hastalıktır. Altmış yaş üzerindeki popülasyonun %1-2'sini etkilemektedir. PH'de özellikle motor fonksiyonlar etkilenmektedir. Kardinal bulguları tremor, rijidite, bradikinezi-hipokinezi, postüral refleks kaybı, fleksiyon postürü ve donma fenomenidir (1).

Postural insitabilite (Pİ), PH'de yaygın ve ciddi bir problemdir. Tüm Parkinson hastalarında uzun süreli izlemde %96 oranında görülür (2). Koller ve arkadaşları her 100 Parkinson hastasının 38 tanesinde düşme gerçekleştiğini, bu hastaların, %13'ünde kırık oluştuğunu, %18 hastanın hastaneye yatırıldığını, %3 hastanın ise tekerlekli sandalyede olduğunu bildirmişlerdir (3). Ayrıca Pİ, hastalığın sadece son dönemine sınırlı bir semptom değildir, ilk semptomu olarak da ortaya çıkabilmektedir (6). Daha önce yapılmış bir çalışmada L-DOPA'nın Pİ'ye kayda değer etkisi olmadığı gösterilmiştir (4). Derin beyin stimülasyonunun tremor, diskinezi, off motor semptomlarına etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, derin beyin stimülasyonunun da Pİ'yi iyileştirici etkisi gösterilmemiştir (5).

Pramipeksol (PM), aminothiazole grubundan, D2 dopaminerjik reseptörlere selektif, ayrıca D3 reseptörlerine de etkili, nonergo dopamin agonistidir (1). Dopamin benzeri aktiviteye sahiptir. İn vivo ve invitro hayvan çalışmalarında, PM'nin çeşitli nöroprotektif özellikleri olduğu gösterilmiştir. Bunlar içinde; dopamin otoreseptör agonisti özelliği, antioksidan özelliği, mitokondrial geçirgenliği bloke etmesi, trofik faktörlerin salınmasını uyarabilmesini sayabiliriz. Klinik çalışmalarda PM'nin olumlu farmokokinetik özellikleri olduğu doğrulanmıştır. Erken ve orta evre PH'de monoterapide etkili olduğu, ileri evre PH'de L-DOPA tedavisine eklenmesinin de faydalı olduğu gösterilmiştir. PM'nin, ayrıca major depresyonda etkili olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir. PM ek olarak, L-DOPA tedavisine olan gereksinimi birkaç yıl geciktirmektedir (1).

Erken evrede PH'de Pİ'yi inceleyen az sayıda yayın bulunmaktadır. Amacımız, erken evrelerde Pİ oranını ve şiddetini belirlemek ve erken evrede yaygın olarak kullanılan bir dopamin agonistinin bu bulgu üzerine etkisini klinik olarak ve postürografi eşliğinde değerlendirmektir.

Postürografi, dengeyi ölçme metodu olup, denge sorunlarının sistematik olarak dökümünün sağlanması amacıyla geliştirilmiş kombine test protokolüdür. Denge fonksiyonunu daha ayrıntılı ve nesnel olarak değerlendirmek, sorunun hangi alt sistem / sistemlerden kaynaklandığını ortaya koymak ve ilaç etkisini monitörize etmek için kullanılmıştır.

GENEL BİLGİLER

PARKİNSON HASTALIĞI

Tanım, Sınıflandırma, Epidemiyoloji

Parkinsonizm altı kardinal bulgunun kombinasyonu şeklinde ortaya çıkan bir sendromdur. Bunlar, klinik olarak bradikinezi, istirahat tremoru, rijidite, postural reflekslerde bozulma, fleksiyon postürü ve donma fenomenidir. Klinik olarak kesin, olası, muhtemel parkinsonizmi tanımlamak için bu bulguların varlığı değerlendirilir (**Tablo-1**). Parkinsonizmin en sık görülen biçimi ilk olarak 1817 yılında James Parkinson tarafından shaking palsy (titrek felç) olarak tanımlanan Parkinson Hastalığı (PH) olarak bilinen idiyoPATİK tiptir (7). PH patolojik olarak da en fazla substansiya nigradaki pigmentli nöronlarda kayıp ve buna eşlik eden tipik eozinofilik sitoplazmik inklüzyonlarla (Lewy cisimcikleri) ortaya çıkan ilerleyici, Alzheimer hastalığından sonra ikinci sırada görülen nörodejeneratif bir hastalıktır (8, 9, 10). Diğer parkinsonizm tabloları değişik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir (5) (**Tablo-2**). PH'nin klinik olarak parkinsonizmin diğer nedenlerinden, özellikle Parkinson artı sendromlarından ayırt edilmesi gerekir. Çünkü bu sendromlarda L-DOPA'ya yanıt kötüdür ve progresyon daha hızlıdır.

PH, parkinsonizm vakalarının %80'nini oluşturmaktadır. Bu uzun sürece rağmen, L-DOPA ancak 30 yıl önce kullanıma sunulmuştur. Yaş değişmez bir risk faktörü olup, artan yaşla korele olarak hastalık prevalansı artmaktadır. Aynı yaş grubu kontrollerle karşılaştırıldığında, hastalık grubunda mortalite oranının 2-5 kat arttığı saptanmıştır. Yaşam kalitesinde düşüşe neden olması da önemli bir sorundur.

PH dünyanın her yerinde, tüm ırklarda ve her türlü sosyoekonomik koşulda ve meslekte görülmektedir. Tipik olarak orta ve ileri yaşın hastalığı

olup, ortalama 50-60 yaşlarında başlayıp, yaklaşık 10-20 yıllık bir süreçte ilerlemektedir (6,11,12).

Hastaların %5'inde 40 yaşından önce başlamakta ve erken başlangıçlı PH olarak tanımlanmaktadır (13). İnsidans ve prevalans yaşla birlikte yükselir. Erkeklerde biraz daha sıktır. 65 yaş üstü popülasyonun %1'ini etkiler (14). Hastalığın prevalans değerleri yapılan çalışmalarda 80,6-187/100000 olarak bildirilmiştir (10,15). Eskişehir'de yapılan bir çalışmada Türkiye için prevalans değeri 111/100000 olarak bildirilmiştir (16). Çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilse de genel olarak, toplum tabanlı serilerde PH'nin yıllık insidansı 100.000'de 18 olarak bildirilmiştir (15).

Tablo-1: Parkinsonizm tanı kriterleri (7)

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

Tablo–2: Parkinsonizm Klasifikasyonu (7)

I- Primer (İdiyopatik) Parkinsonizm

- Parkinson Hastalığı
- Juvenil Parkinson Hastalığı

II- Sekonder (Edinsel, semptomatik) Parkinsonizm

- İnfeksiyöz: Postensefalitik, yavaş virüs enfeksiyonu, AIDS
- İlaçlar: Dopamin reseptör blokerleri (Antipsikotikler, antiemetikler), rezepin, tetrabenazin, alfa metil dopa, lityum, flunarizin
- Toksinler: MPTP, CO, Mn, Hg, CS₂, metanol, etanol
- Vasküler: Multienfarkt demans, Binswanger hastalığı
- Travma: Boksör ensefalopatisi
- Hipoksi
- Metabolik: Paratiroid hastalıkları, hipotiroidi, hepatoserebral dejenerasyon
- Hemiparkinsonizm-hemiatrofi
- Strüktürel: Beyin tümörleri, normal basınçlı hidrosefali, siringomezensefali

III- Parkinson Artı Sendromlar

- Progresif supranükleer paralizi (PSP)
- Kortikobazal-Gangliyonik dejenerasyon
- Multisistem Atrofiler (MSA)
- Shy-Drager sendromu (SDS/MSA-a)
- Striatonigral dejenarasyon (SND/MSA-p)
- Sporadik olivopontoserebellar atrofi (OPCA/MSA-c)
- Guam'ın parkinsonizm-demans-ALS kompleksi
- Parkinsonizm-primer demans kompleksi

IV-Heredodejeneratif Parkinsonizm

- Huntington hastalığı
- Wilson Hastalığı
- Hallervorden- Spatz hastalığı
- Familial Olivopontoserebellar atrofi
- Familial bazal gangliyon kalsifikasyonu (Fahr Hastalığı)
- Seroid-lipofuksinoz
- Gerstmann-Straussler-Scheinker hastalığı
- Otozomal dominant serebellar ataksiler (Machado-Joseph hastalığı)

Klinik Özellikler

PH, yavaş başlayıp ilerleme gösteren bir hastalıktır. Esas olarak istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi, Pİ ile karakterizedir. Bu bulgulara; postür bozuklukları, ayakları sürüyerek küçük adımlarla yürüme, monoton bir ses ile konuşma, bradimimi, sebore, yutma problemleri, ağızda salya birikmesi, depresyon, anksiyete, pareteziler, kas-eklem ağrıları, cinsel fonksiyon bozuklukları, otonomik bozukluklar, glabellar reflekste artma, palmomenta refleksi, emme refleksi, çene refleksinde artma eklenebilir. PH' de klinik bulgular gelişmeden önce, patolojik değişim yıllar boyunca devam edebilir. Hastalığın ana belirtileri oluşmadan çabuk yorulma, halsizlik, kişilik değişiklikleri, uyku problemleri gözlenebilir (17).

PH, önceden geleneksel olarak motor sistem hastalığı olarak ele alınmaktaydı. Ancak günümüzde motor ve motor olmayan (otonomik, davranışsal, bilişsel ve duyuşsal) tutuluş paterni ile daha çok karmaşık bir hastalık olarak görülmektedir (18,19). PH'de görülen klinik bulgular kardinal bulgular ve sekonder bulgular olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır.

A.Kardinal Bulgular

- *Rijidite
- *Akinezi / Bradikinezi
- *İstirahat tremoru
- *Postüral İnstabilite
- *Donma fenomeni
- *Fleksiyon Postürü

B.Sekonder Bulgular

Kognitif/Nöropsikiyatri

- *Anksiyete
- *Bradifireni
- *Uyku Bozukluğu
- *Depresyon
- *Demans

Sensoriyel

- *Kramplar
- *Ağrı/Pareteziler

Muskuloskeletal Sistem

- *Kompresyon nöropatileri
- *Distoni
- *Kifoskolyoz

Otonomik Semptomlar

- *Konstipasyon
- *Ortostatik Hipotansiyon
- *Aşırı Terleme
- *Seksüel Disfonksiyon
- *Üriner Disfonksiyon

Kranial sinir /Fasial

- *Bulanık görüntü
- *Meyerson bulgusu
- *Dizartri
- *Disfaji
- *Maske yüz
- *Olfaktör disfonksiyon
- *Siyalore

Kardinal Bulgular

PH'nin tremor, rijidite, bradikinezi, Pİ, fleksiyon postürü ve donma olmak üzere 6 kardinal bulgusu vardır. Hastalık sıklıkla asimetric olarak, vücudun bir yarısında başlar. Belirtiler sinsi başlayıp yavaş yavaş ilerler ve zamanla hastalık vücudun diğer yarısına da geçer (7).

Tremor

Olguların %50-75'inde ilk motor semptom olarak tremor ortaya çıkar (20). Tremor tipik olarak istirahatte ortaya çıkar fakat kollar ileri yukarı doğru uzatıldığında da görülebilir (postural tremor). Klinik izlem boyunca hafiften belirginine kadar değişen ölçülerde tremor saptanma sıklığı %85'e ulaşır. Ancak %15 oranında hastalığın hiçbir döneminde tremor gözlenmez (21).

PH'de klasik 4-6 Hz istirahat tremoru yanında, olguların %40-60'ında daha hızlı frekanslı (5-8 Hz) postural-kinetik tremor tabloya eşlik eder (22). PH'de tremor sıklıkla başparmak ve işaret parmağının birbirine ritmik sürtmesi olarak ortaya çıkar ve bu niteliğiyle para sayma tremoru olarak da adlandırılır. En sık ellerde görülmekle beraber, bazen ayaklar, dil, çene ya da dudakta olabilir. PH'de ses ve baş tremoru görülmez. Tremor stres ile, mental aktivite sırasında (örneğin bir aritmetik işlevi yaparken), yürürken, diğer ekstremitenin motor hareketi sırasında artar. O ekstremitenin harekete başlamasıyla ve REM uykusu sırasında kaybolur, ancak hafif uykuda ve uyanıldığında tekrar belirir (23).

Rijidite

Rijidite, agonist ve antagonist kasların eş zamanlı olarak kasılmalarına bağlı olarak ortaya çıkan, o bölgenin pasif hareketi esnasında bir kurşun boruyu bükmesine devamlı bir direnme şeklinde kendini gösteren kas tonusundaki artışı ifade eder (23).

Tremora oranla daha az görülür. Hastalığın ileri aşamalarında ortaya çıkma eğilimindedir. El bileğini hareket ettiren kaslarda olduğunda gözle görülmeyen tremorun da birlikte hissedilmesiyle dişli çark belirtisi alınır. Rijiditenin derecesi değişkendir ve genellikle tremor gibi unilateral başlar ve daha sonra karşı tarafa yayılabilir (24). Proksimal (boyun, omuz, kalça) ve distal (el ve ayak bilekleri) yerleşimli olabilir. Bilek fleksör ve ekstensörlerini aynı oranda etkilerken, trisepslere göre bicepslerde, hamstringlere göre quadriseplerde, plantar fleksörlere göre dorsifleksörlerde daha belirgin görülür (25, 26, 27).

Rijidite sıklıkla boyun ve gövdede fleksiyon gibi postural deformitelerle birlikte (23). Rijidite tremora göre daha az değişken olup hastanın işlevsel yetersizliğini daha iyi yansıtır. İstemli hareket hızını sınırlamasına rağmen rijiditesi olan bazı hastalar motor aktivitelerini sürdürebilirler ve bu nedenle bradikinezi hastanın özürülülüğünde rijiditeden daha belirleyicidir. İlerlememiş olgularda rijiditeyi ortaya çıkarmak ancak karşı ekstremiteye tekrarlayıcı hareketler yaptırmakla mümkündür (25, 26). PH'de rijidite görülme sıklığı açık bir biçimde yalnızca bazı serilerde bildirilmiştir ve oranlar %89-99 arasında değişmektedir (24).

Akinezi / Bradikinezi

Akinezi hareketin olmayışını bradikinezi ise yavaşlığını tanımlar. Bradikinezi hareketleri başlatmakta güçlük, uygulamada yavaşlık ve zorluk, genel olarak hareketlerin fakirleşmesi olarak tanımlanır. PH'de bazal ganglia disfonksiyonunun en karakteristik semptomu bradikinezidir. "United Kingdom Brain Bank" tanı kriterlerine göre PH tanısı için bradikinezi varlığı şarttır (28). Bradikinezinin manifestasyonları arasında yüzün ifadesiz görünüm alması (bradimimi), monoton konuşma (hipokinetik dizartri), yutma işlevinin azalmasına bağlı ağızda salya birikimi ve akması (siyalore), yürüme sırasında otomatik kol hareketlerinin kaybolması (assosiye hareketlerin kaybı) sayılabilir. Bradikinezi de diğer parkinsoniyen bulgular gibi hastanın emosyonel durumu ile bağlantılıdır. Bunun en önemli görüntüsü paradoksal

hiperkinezi (paradoksal kinezi) adı verilen fenomendir (23). Hipokinezi (hareketlerin genliğinde azalma) ise hastalığın erken dönemlerinde bulunur. Zamanla bradikinezi ve akinezide tabloya eklenir (2).

Hastalar durumu genellikle, harekete başlarken veya hareket esnasında sarf edilen aşırı gayret, zayıflık ve yorgunluk, ince hareketleri yapmakta zorluk olarak aktarırlar (23).

Postüral İnsitabilite

Postüral refleksler dik durmamızı ve postürümüzü sürdürürken dengemizi korumamızı, dönüşlerde veya yürüyüş sırasında yön değiştirenken dengemizi sağlamamızı sağlar.

Epidemiyolojik çalışmalar PH'de düşmenin %90 olguda hastalığın herhangi bir evresinde olabileceğini doğrulamıştır. Pİ ayrıca, PH'de dengenin devamlılığının değerlendirilmesinde en önemli bileşeni oluşturur (1).

Belirtilerin bilateral olduğu II. hastalık evresinden (Hoehn&Yahr'a göre) hastanın yatağa bağımlı hale geldiği V. evreye geçiş basamaklarında özürülük açısından en önemli rolü Pİ oynar (7). Pİ tedaviye en az yanıt veren belirtidir ve işlevsel bağımsızlık kaybına ve sosyal geri çekilmeye yol açmaktadır (1).

Tanı Kriterleri

PH tanısı için geliştirilen tanı kriterleri arasında en sık kullanılan Hughes ve arkadaşlarının 1992 yılında yayınladıkları kriterlerdir. Bu kriterlere göre tanı 3 basamaktan oluşmaktadır (28, 29) (**Tablo-3**).

Tablo–3: Parkinson Hastalığının Klinik Tanısı (28, 29)

1- Parkinsonien sendromun tanısı:

- Bradikinezi
- Aşağıdakilerden en az birinin bulunması
 - 4-6 Hz istirahat tremoru
 - Rijidite
 - Vizüel, vestibuler, serebellar veya proprioseptif fonksiyon bozukluğunun neden olmadığı postural insitabilite

2- PH için dışlama kriterleri

- Parkinsonizme yol açabilecek inme, kafa travması, ensefalit, nöroleptik ilaç kullanımı, hidrocefali veya beyin tümörü gibi belli bir neden saptanması
- Okülojirik kriz
- Supranükleer bakış paralizileri
- Serebellar bulgular
- Erken ve şiddetli otonomik yetmezlik
- Erken ve şiddetli demans
- Yüksek doz L-DOPAYA kötü yanıt
- Semptomların başlangıcında nöroleptik kullanımı
- Spontan remisyon
- İlk 3 yıldan sonra sadece unilateral tutuluşun varlığı
- Babinski bulgusu
- Bilgisayarlı tomografide tümör veya kommunikan hidrocefalinin varlığı

3- PH için destekleyici kriterler

- Aşağıdakilerden en az üçünün bulunması
 - Unilateral başlangıç
 - Progresif seyirli olması
 - Hastalığın başladığı tarafta bulguların asimetric olarak daha belirgin devam etmesi
 - L-DOPA'ya çok iyi (%70-100) yanıt olması
 - En az 5 sene veya daha fazla L-DOPA'ya yanıtın devam etmesi
 - L-DOPA'ya bağlı diskinezilerin ağır olması
 - Klinik seyirin 10 yıl ya da daha fazla devam etmesi

PH, hemen daima asimetric başlar ve %70 hastada ilk semptom tremordur. Hastalarda yukarıda sayılan belirtilerin değişik kombinasyonları

görülebilmektedir. PH'li hastalarda baskılanamayan nazopalpebral refleksi, artmış snout refleksi, pozitif palmomenta refleksi gibi canlı yüz refleksleri görülebilir (30). PH'de motor semptomların dışında depresyon, demans, anksiyete, psikoz, uyku bozuklukları, otonomik disfonksiyon ve seksüel disfonksiyon da yaygındır. Uyku bozuklukları PH'li hastaların %70'inden fazlasında görülür. Bu non-motor semptomlar motor semptomların öncesinde de gelişebilir (31).

Etyoloji

PH'nin etyolojisi henüz net olarak belirlenebilmiş değildir. Son zamanlarda gerçekleştirilen birçok klinik araştırma, PH'de çevresel faktörlerin yanı sıra kalıtsal özelliklerin de önemli bir rolü olabileceğini göstermektedir (32).

PH, 40 yaşından önce ender olmasına rağmen ilerleyen yaşla beraber prevalansında artma görülür. İlerleyen yaşla PH'nin artan prevalansı arasında görülen korelasyon için olası açıklamalar, nöronal zayıflamanın yaşla ilgisini ve zaman dilimine bağlı bir etyolojik mekanizmanın varlığını kapsamaktadır (4).

PH'nin genetik özellikleri son yıllarda moleküler genetik teknolojinin hızla gelişmesiyle çok daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Birçok çalışma ile PH hastalarının birinci derece akrabalarında PH gelişme riskinin 2-3 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ailevi PH'de yapılan çalışmalar sonucunda mutasyonu halinde doğrudan hastalığa yol açan en az 11 genetik lokus saptanmıştır. İlk olarak 4. kromozom üzerindeki, dopaminin veziküllerde depolanmasında değişikliğe ve oksijen radikalleri oluşumuyla toksisiteye yol açabilen bir sinaptik vezikül proteini olan alfa-sinüklein (PARK1) (otozomal dominant) ve UCH-L1 (Ubiquitin karboksil terminal hidrolaz L1) (otozomal dominant) genleri olmak üzere 2 mutasyon tanımlanmıştır. 6. kromozom üzerindeki parkin geni (otozomal resesif) ve 1. kromozom üzerindeki DJ-1 geni (otozomal resesif) yeri saptanan ancak işlevi henüz tam olarak tanımlanmayan gen lokuslarıdır (33).

Nöropatoloji

PH'de süregelen patojenik mekanizmalar, postmortem dokuların incelenmesiyle ayrıca 6-hidroksidopamin ve MPTP gibi toksinlerin etkileri netleştikten sonra açığa çıkacaktır (7).

PH beyinde tanımlanmış dopaminerjik yolların en büyüğü olan nigrostriatal yolda oluşan nöronal hasar ile doğrudan ilişkilidir. Bu yolak substansiya nigranın (SN) pars kompakta bölgesindeki nöronların aksonlarından kaynak alır, diensefalonda median ön beyin içine girer ve korpus striatumda sonlanır. SN'deki melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı ve kalan hücrelerin içinde de Lewy cisimciği olarak adlandırılan, ağırlıklı olarak "ubiquitin" denen bir protein içeren küresel inklüzyon cisimciklerinin varlığı PH için tanımlayıcı sayılır (34).

PH'nin patolojik belirleyicisi olan Lewy cisimciği, ilk kez 1912 yılında F.H. Lewy tarafından Parkinson hastalarının beyin sapında, SN'nin nöromelanin içeren nöronlarının sitoplazmasında yer alan küre biçiminde inklüzyonlar olarak tanımlanmıştır (35). Çoğu zaman lokus seruleus, Meynert'in bazal çekirdeği, vagusun dorsal motor çekirdeği, hipotalamus ve başka bazı eğilimli bölgelerde de Lewy cisimciği vardır. Tipik klinik özelliklerle birlikte bu patolojik bulguların gözlemlendiği hastalarda PH tanısı nettir.

Parkinson Hastalığında Kullanılan Medikal Tedaviler

PH'de substansiya nigra pars kompakta nöronlarının dejenerasyonunun nedeni kesin olarak anlaşılamadığı için, bu süreci tamamen önleyici bir tedavi halen bulunamamıştır.

Tedavi İlkeleri:

1- PH'de tedavide amaç hastayı mümkün olan en uzun süre bağımsız olarak fonksiyon görebilir halde tutmaktır.

2- Hastayı aktif ve mobil kalması için cesaretlendirmek

3- Tedaviyi bireyselleştirmek

4- Koruyucu olduğu kanıtlanmış her türlü tedaviye öncelik vermek.

L-DOPA; günümüzde PH belirti ve bulgularına en fazla etki gösteren ilaç L-DOPA'dır. Özellikle bradikinezi ve rijidite üzerine etkili olup tremora etkisi her hastada farklı olan L-DOPA nötral bir aminoasit olduğu için tercihan yemeklerden 30-60 dakika önce alınmalıdır.

PH'de L-DOPA ile ilk 3-5 yıldaki tedavi semptomlarda belirgin düzelme sağlanmaktadır. Bu dönem "balayı periyodu" olarak adlandırılmaktadır. Fakat 5 yıl sonrasında %30 ile 80 hastada, motor komplikasyonlar (diskineziler ve on-off, wearing off periyodları), kognitif, uyku (hızlı göz hareketi davranış bozuklukları, restless legs sendromu), otonomik (postüral hipotansiyon) psikiyatrik (halüsinasyonlar) bozukluklar, depresyon gibi yan etkiler ortaya çıkmaktadır (36).

Antikolinergikler; kolinerjik sistemin dopamin üzerine yaptığı inhibitör etkiyi azaltmak için verilirler. Daha çok istirahat tremoru ve rijidite üzerine etkilidir. 55-60 yaş üzerindeki hastalarda unutkanlık ve mental fonksiyonlarda azalmaya neden olacağından, tremoru ön planda olan genç Parkinson hastalarının tedavisinde tercih edilmektedir. Göz tansiyonu, idrar zorluğu, ağız kuruluğu ve kabızlık sorunu olan hastalara verilmemelidir (7).

Amantadin; antiviral bir ilaç olup, dopamin yapımını ve salgılanmasını arttırdığı düşünülmektedir. Erken evredeki hastalara her türlü belirtiyeye yönelik olarak verilebilir. İleri evredeki hastalarda L-DOPA'ya bağlı gelişen diskinezileri (sallanma ve kıvrılma şeklindeki istemsiz hareketler) baskılama amacıyla verilebilir. İleri yaşlardaki hastalarda hayal görme, ayaklarda ödem ve ciltte mermer görünümü gibi yan etkiler görülebilir (7).

KOMT (Katekolamin-O-Metil Transferaz) enzim inhibitörleri; L-DOPA'yı mide bağırsak sisteminde parçalayan KOMT enzimini baskılayarak beyine daha fazla L-DOPA geçmesini sağlar. L-DOPA ile birlikte kullanıldığında onun etki süresini uzatmaktadır. Önemli yan etkileri olmamasına rağmen bazı hastalarda idrar renginin koyulaşmasına neden olabilir (7).

MAO-B (Mono-Amino-Oksidaz-B) inhibitörü; L-DOPA'nın MAO-B enzimi ile yıkımını önleyerek dopamin etkinliğini artırır. Tek başına ya da L-DOPA ile birlikte verilir. Uykusuzluğu önlemek için ilacın sabah ya da öğle saatlerinde alınması sağlanır. Gerekirse hekim tarafından L-DOPA dozu azaltılır.

Dopamin Agonistleri

PH'nin tedavisinde iki farklı amaçla kullanılmaktadır. Hastalığın erken dönemlerinde tek başına verildiğinde genç hastalarda L-DOPA tedavisini 3-5 yıl geciktirirler. Hastalığın daha ileri dönemlerinde L-DOPA ile birlikte verildiğinde ise, L-DOPA'nın yol açtığı motor yan etkilerini azaltmaktadır.

Dopamin reseptör agonistleri 2 major alt gruba ayrılmaktadır. 1- Ergolinler (Bromokriptin, Pergolid, Lisurid, Kabergolin) 2- Nonergolinler (Piripetil, Pramipeksol, Ropinirol). Ergolin deriveleri ergot alkaloidleridir, nonergolinlerden daha uzun süredir antiparkinson tedavide kullanılmaktadırlar. Nonergolin deriveleri gerek yan etki profilinin azlığı gerekse klinik yararlarının daha fazla olmasıyla ergolin derivelerinden daha üstün tutulmaktadır (37).

Tablo-4: Dopamin Agonistleri Ve Dopamin Reseptörleri (7)

Agonist	D1	D2	D3	D4	D5
Bromokriptin	-	++	++	+	+
Lisurid	+	++	?	?	?
Pergolid	+	++	+++	?	+
Kabergolin	-	+++	?	?	?
Ropirinol	-	++	++++	+	-
Pramipeksol	-	++	++++	++	?

Erken evre Parkinson Hastalığında dopaminerjik tedavi

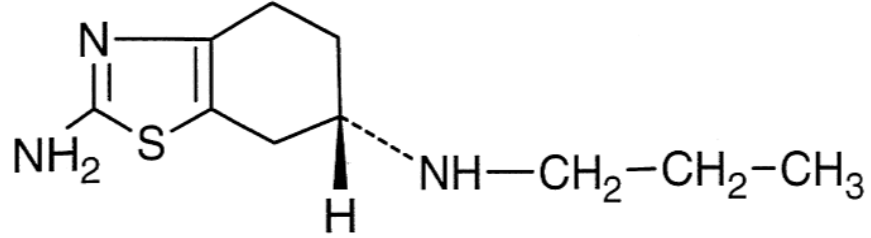
Erken evre PH'de tedavide en önemli olan birkaç amaç şunlardır:

1-Yaşam kalitesini artırmak 2- Semptomatik iyileşme sağlamak 3- Hastalığın progresyonunu yavaşlatmak 4- Gelecekte tedavi ile ilişkili komplikasyonları önlemek (38).

Dopamin reseptör agonistlerinin popülaritesi antiparkinson tedavide ilk olarak 1974 yılında Donald Calne ve arkadaşları tarafından bromokriptinin kullanmasıyla başlamıştır. Dopamin agonistleri (DA) ile tedaviye başlamanın başlıca nedenleri arasında; L-DOPA'ya bağlı yoğun tedavi sonrasında oluşabilecek diskinezileri ve motor komplikasyonları geciktirerek, L-DOPA'nın nörotoksik etkilerini azaltmak yer almaktadır. İkinci sıklıktaki nedeni ise spesifik agonistlerin direkt reseptör aktivasyonu yaparak, daha spesifik ve kontrollü etkileriyle daha az ekstrapiramidal sistem hasarı yapmalarıdır. Sonuç olarak DA'nın direkt antioksidatif etkileri olduğu kanıtlanmıştır. Bu etkilerini invitro olarak; otoreseptör stimülasyonunu takiben dopamin turnoverini azaltarak, oksidatif süreçte dopaminin ekstrasellüler yararlanılabilirliğini azaltarak üstelik direkt serbest radikalleri "temizleyerek" yapmaktadır (18, 38).

Pramipeksol

PM dihidroklorid sentetik aminothiazol derivesi olan non-ergo D2 / D3 reseptör agonistidir (**Şekil-1**). En yüksek affiniteyi D2 reseptör alt grubuna ve öncelikli olarak da bu grup içinde olan D3 reseptör alt grubuna göstermektedir. D1 reseptörlerine bağlanmaz. Sadece alfa-2 adreno reseptörlere bağlanır (39). Üstelik PH tedavisinde geleneksel olarak kullanılan ergo türevi DA bu reseptörleri kısmen aktive ederken PM tamamen aktive etmektedir. PM, PH'nin tedavisinde kullanılan tüm diğer DA'dan farklı olarak en yüksek reseptör affinitesini D3 reseptörlerine karşı göstermektedir (40).



- 2 HCl
- H₂O

Şekil-1: Pramipeksolün Yapısı (41).

D3 reseptörleri striatumda, P / Dinorfin içeren gaba-amino bütirik asit nöronlarının üzerinde D1 reseptörleri ile birlikte yer almaktadır. Bu nöronlar doğrudan striotopallidal yol tarafından oluşturulur (**Şekil-2**). Talamokortikal motor yoldan direkt olarak boşalan inhibitör sinyaller, globus pallidusun internal segmentinden kaynaklanmaktadır. D2 reseptörleri, enkafalin içeren GABA nöronlarının üzerinde, indirekt striatal dışarı akış yolundadır. Bu yolların aktivasyonu motor aktivitenin engellenmesi globus pallidusun internal segmentinden kaynaklanan motor sinyallerin stimülasyonu ile olmaktadır (40).

DA'nın PH'nin tedavisinde L-DOPA'ya göre tercih edilmesinde en güçlü avantajı, onların dopamin otoresptörlerini uyararak, dopamin nöron fonksiyonlarını ve turnoverını baskılamasıdır. Buna karşın, L-DOPA, dopaminin metabolik öncüsüdür, dopamin sentezini ve turnoverını artırır. Muhtemelen, Dopamin nöronlarındaki mevcut oksidatif stresi artırarak, nörodejenerasyonu hızlandırır (41). Fakat deneysel çalışmalarda L-DOPA'nın dopamin nöronlarına toksik olduğu in vivo olarak kanıtlanmamıştır. Deneysel hafif derecede parkinsonizm yaşayan dopamin nöronlarında nörotrofik olarak olabilir.

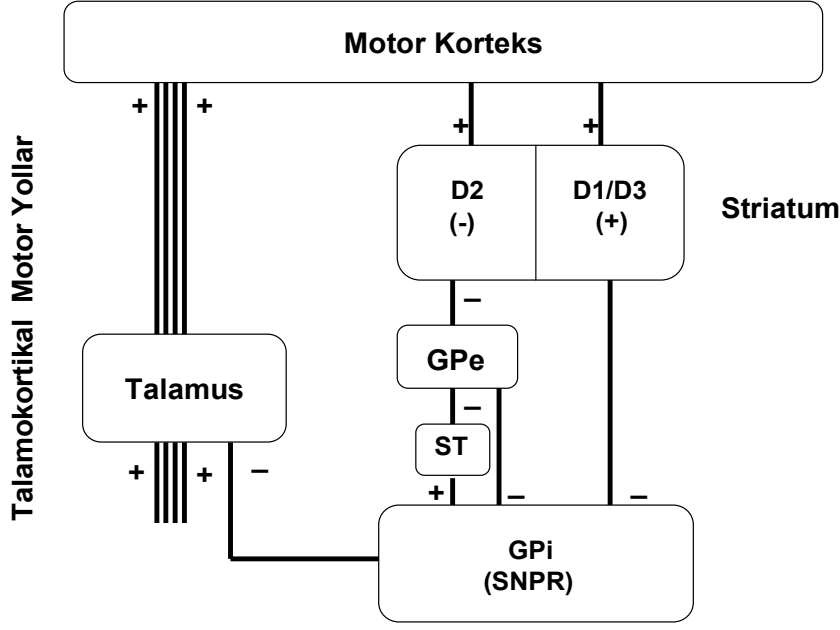
Tüm agonistlerin otoresptör stümülayonuna katılmasına rağmen, PM'nin ek kimyasal özellikleriyle, PH'de dopamin nöronlarındaki nörodejenerasyonu yavaşlatması gücünü arttırmaktadır. Dopamin nöron hücre kültürüyle yapılan in vitro çalışmalarda, PM'nin, nörotoksik stresten sonraki sağkalımı düzenlediği, dopamin nöronlarının sağkalımını arttıran çözünebilir faktörü üreterek, bunu sağladığı bulunmuştur (42). PM'nin nöroprotektif fonksiyondaki ilerleyen rolü potansiyel moleküler mekanizmalarla son zamanlarda ispatlanmıştır. PM'nin, birkaç adet olan açılmış porlardaki uyarıya yanıt olarak, mitokondriyal porlardan geçişi engelleyebileceği düşünülmektedir. Mitokondriyal geçiş porlarının açılması, programlanmış hücre ölümünün başlamasıyla ilişkili kabul edilmektedir (40).

En kayda değer ve en önemli gözlem, PM'nin, L-DOPA'nın nörotoksitesini engelleyebilme özelliğidir. Serebellumun, antioksidan özellikleri açıkça bu antioksidan etkiden sorumludur, bu stereoözümlü değildir. Bununla birlikte PM'nin D3 reseptörlerine bağlanarak gösterdiği antioksidan etkisine ayrıca mesensefalondaki dopamin nöronlarında gelişen L-DOPA nörotoksitesinden korumasıda katkıda bulunmaktadır (40).

PM'nin nöroprotektif mekanizması invitro olarak oldukça iyi şekilde gösterilebilir. PM'nin nöroprotektif etkisi nigral dopamin nöronlarına yakın bölgelerde ispatlanmıştır (40). Bu nedenle PM dopamin nöronlarında metamfetamin ve 6- hidroksi dopamin (6-OHDA) toksitesinden ayrıca N-

metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropridin (MPTP) toksisitesi ve akut hipoksi ve iskemide koruyucudur. Buna rağmen, erken PH'de hastaların PM kullandıklarında birkaç yıl L-DOPA'sız kalmasını sağlayan nöroprotektif özellikleri hakkında net bilgiler yoktur. Diğer DA'nın bu yetenekleri ispatlanmamıştır. Başka alternatif açıklamada, uzun süre PM ile monoterapide striatal dopamin reseptörlerinin tamamen agonistlerle dolabileceğinin gösterilmesidir (43).

Gabaerjik inhibitör nöral yollar “-“ işaretle sinir sistemine bağlantılı olduğu bölgelerde gösterilmiştir, halbuki, glutaminerjik eksitator yollar “+” işaretle bağlantılı olduğu noktalarda gösterilmiştir (**Şekil-2**). Dopamin çoğunlukla striatal GABA'erjik hücrelerin D2 reseptörleri ile indirekt yol aracılığıyla inhibisyonuna ve striatal GABA'erjik hücrelerin D1 ve D3 reseptörleri aracılığıyla direkt yol aracılığıyla stimülasyonuna neden olmaktadır. Bunların etkileri globus pallidusun internal segmentinin inhibisyonuyla sonuçlanır. PH'de dopamin innervasyonu çok azaldığında ve GPİ'nin yüksek ateşleme hızı oluştuğunda, talamik nöronların uyarılmasına engel oluşur, böylece talamokortikal motor yollar engellenir, bradikinezi ile sonuçlanır. PM, D3 reseptörlerini uyarır, onun direkt olarak GPİ'yi inhibe ettiği düşünülür. Böylece talamokortikal motor yollardaki inhibitör kapı ortadan kaldırılır. Aynı zamanda benzer şekilde D2 reseptörlerinin uyarılması GPİ'yi indirekt olarak inhibe eder. Bu etkilerin birlikteliği PM'nin PH tedavisinde güçlü tedavi edici etkilerinden sorumlu olabilir. Gabaerjik hücrelerin indirekt striatal çıkış yolunu yeniden biçimlendirdiği varsayılmaktadır. Böylece, PH'de PM'nin aynı anda direkt striatopallidal nöronları (D3 stimülasyonu) uyardığı, indirekt striatopallidal nöronları (D2 stimülasyonu) inhibe ettiği tahmin edilmektedir. Talamokortikal motor yolların tonik inhibisyonunun kaldırılması, globus pallidusun internal segmentindeki GABA'erjik grup nöronların yüksek derecede kontrolsüz aktivasyonunun bir dereceye kadar devamlılığını sağlamaktadır (**Şekil-2**). Böylece, PM bu iki birbirine bağlı mekanizmayla dopaminin striatumdaki etkilerini taklit eder ve PH'nin güçsüzleştirici etkilerini ortadan kaldırır (40).



Şekil-2: Motor fonksiyonun regülasyonunda dopamin reseptör alt tiplerinin rolü (40).

Bununla birlikte, limbik sistemde D3 reseptörleri hakim olarak yüksek miktarda bulunmaktadır. Gerçekten, PM'nin güçlü etkilerinin pek çoğu limbik sistemde postsinaptik etkilerle olmaktadır (44). Örneğin, PH'nin tedavisi sırasında gelişen bazı psikiyatrik semptomların, depresyon gibi bunların aktivasyonu ile olduğu ileri sürülmektedir.

Pramipeksol ile Erken evre Parkinson Hastalığının da Monoterapi; PM iki tane, geniş, çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmada hafif- orta derecede PH semptomları olan bireylerde kullanılarak değerlendirilmiştir (40). Her iki çalışmada da, klinik olarak benzer hasta popülasyonu çalışmaya alınmıştır. Asıl temel farklılığın çalışmaların yöntemlerinde olduğu bildirilmiştir. İlk çalışmada, yedi haftalık peryotta çıkılabilecek en yüksek dozu elde etmenin amaçlandığı bildirilmektedir. Sonunda PM ile 4,5 mg/gün doza ulaşıldığı, izleyen 24 hafta boyunca bu dozda devam edildiği bildirilmiştir. 335 hastanın çalışmaya alındığı ve bunların yarısına plasebo verildiği belirtilmektedir. Yedi haftalık doz yükselme dönemi sonunda PM'nin günlük dozu 3.72 mg olarak elde edilmiştir. Hastaların çoğunluğunun (%83 PM, %80 plasebo) çalışmayı

tamamladığı ve 3 haftalık dönem (1,5 mg/gün) ile parkinsonizmin klinik kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmektedir.

Yaygın olarak oluşan ve istatistiksel olarak anlamlı yan etkiler; bulantı insomnia, konstipasyon ve somnolans olarak bildirilmiştir. Gastrointestinal şikayetlerin ilacı bırakmaya yol açan en sık yan etki olduğu belirtilen çalışmada, vizüel halüsinasyonlar ise ilacın bırakılmasına neden olan ikinci yan etki olarak bildirilmiştir (40).

İkinci çalışmanın doz –bulma çalışması olduğu ifade edilmiştir. İlk çalışmayla plan olarak benzer bir çok yönleri olduğu belirtilmiştir. PM'nin etkinliği günde 3 kez ve 5 ayrı dozda (0,75, 1,5, 3,0, 4,5 ve 6,0 mg/gün) plasebo ile karşılaştırılarak değerlendirilen bu çalışmada başlıca iki major bulgu elde edilmiştir (45). İlki, yan etkiler doz ile ilişkilidir ve tüm PM dozlarında benzerdir. Ancak 6m/gün PM alan grupta diğer gruplarla karşılaştırıldığında nöropsikiyatrik yan etkiler anlamlı derecede fazla olarak ortaya çıkmıştır. İkincisi, 4 hafta boyunca 1,5 mg/gün ve üzerinde alan gruplar karşılaştırıldığında tüm gruplarda benzer ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiş, parkinsonizm semptomlarında azalma gözlemlendiği bildirilmiştir. PM'nin monoterapide 34 ayda yaşam süresini %63 oranında arttırdığı bulunmuştur. Bu oranın diğer kullanılan DA'nın etkilerinden anlamlı derecede fazla olduğu bildirilmiştir.

İleri evre PH tedavisinde L-DOPA tedavisine ekleme; Amerika'da orta –ileri evre PH olan 360 tane katılımcı hastayla yapılan bir çalışmada, hastaların yarısına PM'nin yedi hafta üzerinde bir zamanda titre edilerek verildiğini ve yarısına da plasebo verildiğini bildirmektedir (46). Ortalama hastalık süresi 9 yıl olan tüm katılımcıların L-DOPA (ortalama günlük doz PM eklenenlerde 843 mg ve plasebo alanlarda 820 mg) kullandığı ve aynı zamanda çoğu olgunun da selejilin, amantadin ve antikolinerjikler gibi ilave tedaviler de aldıkları kaydedilen çalışmada, olguların tedavilerine çalışma sırasında da devam edilmiştir. L-DOPA dozları bu çalışma sırasında

azaltılarak veya artırılarak ayarlanmıştır. Fakat alınması gereken temel doz seviyesi aşılmamıştır. Dozun yükseltilmesinden sonra hastalar, düzenli olarak “off” süreleri, dizabilite oranları (Schwab-England skalası), hastalık evresi açısından Hoehn–Yahr (H&Y) ile parkinsonizmin şiddeti açısından ise Birleşmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) ile değerlendirilmiştir. PM tedavisi ile anlamlı derecede birkaç alanda iyileşme sağlamıştır. PM alan grup ile plasebo alan grup kıyaslandığında, PM alan grupta günlük L-DOPA dozu plasebo alan gruba göre azaltılmıştır. Günlük L-DOPA dozunun azaltılmış olmasına karşın, PM'nin parkinsonizm semptomlarında ve disabilite de plasebo alan gruba kıyasla önemli derecede düzelme sağladığı gözlenmiştir. Aynı zamanda günlük “off” sürelerinde %30 gibi önemli derecede azalma olduğu bildirilmiştir (40).

Sonuç olarak PM yeni jenerasyon olan ve erken evre PH tedavisinde klinik olarak etkinliği gösterilmiş non ergo DA'dır. Etkin günlük doz aralığı 1,5-6 mg/gün olarak belirlenmiştir. Sadece 6 mg/gün gibi yüksek dozda yan etkiler daha belirgin ortaya çıktığından, erken evre PH 'de bu dozda kullanılmaması önerilmektedir. İleri evre PH' de L-DOPA tedavisine PM eklendiğinde günlük “off” sürelerinde azalma, daha az L-DOPA ile semptomların kontrolü sağlanmıştır. Erken evre PH tedavisinde başlangıç tedavisi olarak özellikle genç yaş olan hastalarda kullanılması uygun görülmektedir. PM, L-DOPA'ya olan ihtiyacı geciktirmede etkilidir. Bu yaklaşımın da ayrıca L-DOPA'ya bağlı motor komplikasyonları azaltmada veya ortadan kaldırmada etkili olabileceği düşünülmektedir. L-DOPA ile PM tedavisi karşılaştırıldığında, PM'nin yaygın olarak umut verici etkilerinin yanı sıra, PH'nin semptomlarını yavaşlatması ve invivo / invitro nöroprotektif özellikleriyle ilgili cevaplanmamış sorular mevcuttur (40).

DENGE

Denge birçok sistemin işe karıştığı karmaşık bir sistemdir, düşmeden veya aşırı sallanmadan duruşu koruyabilme yetisidir. Normal denge fonksiyonu, vücudun durağan veya hareket halinde dik pozisyonunu

koruyabilme becerisini sağlar. Bunun olabilmesi için vestibüler, görsel, vücut duyusu sistemlerinden kesin veriler alınmalı, birbiriyle bağdaştırılmalı, gereksiz bilgiler elenmeli ve seçilenler uygun harekete bağlanmalıdır. Tüm bunların gerçekleşebilmesi için sağlam bir nörolojik sistem ve iskelet adele sistemi gereklidir.

Organizmanın yaşadığı mekanla ilişkisini düzenlemesi ve içinde bulunduğu uzayı doğru bir şekilde algılayabilmesi, dengeyi düzenleyen çok sayıda sistemin uyumlu bir biçimde çalışmasıyla mümkündür (47).

Dengeye etki eden faktörler

Dengeyi etkileyen temel faktörler; yerçekimi merkezinin yeri, destek yüzeyi, stabilite sınırı, çevresel durumlar, amaç ve yapmak istenilen iştir (49).

Yerçekimi merkezi, vücuda etki eden tüm kuvvetlerin sıfıra eşit olduğu yer olup, normal bir kişide ayakta durma sırasında ikinci sakral vertebranın hafifçe önündedir. Gövdenin, başın ve ekstremitelerin hareketi ile sürekli yer değiştirir (48, 50). Destek yüzeyi, vücut ağırlığı ve yerçekiminin etkisi ile oluşan basıncın taşındığı vücut yüzeyidir. Ayakta durma sırasında destek yüzeyi ayaklar, oturmada uyluklar ve kalçalardır.

Destek yüzeyinin büyüklüğü, denge becerilerinin zorluk derecesi ile değişmektedir (48, 50, 51). Nötral pozisyonda, pelvisin anterior veya posterior tilti yoktur. Ayaklar arasında simetri ve eşit yük dağılımı vardır. Bu durumda minimal aktif kas kontraksiyonu düzgün duruş için yeterlidir. Ayaklar hareketsiz dururken, üst gövde öne, arkaya ve yanlara denge kaybı veya adım alma olmaksızın hareket edebilir. Hareketler “stabilite sınırı” içerisinde yapılabilir. Stabilite sınırı; denge kaybı veya düşme olmaksızın, vertikale göre üst gövdenin oluşturduğu maksimal açı olarak tanımlanmaktadır. Bu sınır aşıldığında denge bozulmaya başlar ve uygun denge cevapları geliştirilir (49, 50). Yerçekimi merkezini destek yüzeyi üzerinde tutma biyomekaniksel bir iştir ve bu iş daima sürekli değişen bir çevrede başarılmak zorundadır.

Periferel duyu reseptörleri çevre, vücudun çevre ile ve vücut segmentlerinin birbirleri ile ilişkisi hakkında bilgi toplarlar. Santral duyu reseptörleri ise vücut oryantasyonu sağlamak, uzaysal pozisyonun farkına varmak, çevredeki elverişli durumları veya limitasyonları saptamak için bu bilgileri kullanırlar.

Zemin ve görsel durumlar önemli derecelerde değişebilen, sabit veya hareketli olabilen çevresel etkenlerdir. Çevresel ortamdaki bu farklı durumlar, dengenin devam ettirilmesini zorlaştırabilmektedir (52). Denge, kişinin amacına ve yapmak istediği işe göre istemli olarak da bozulabilmektedir. Ayakların pozisyonunu değiştirmek, telefona uzanmak, bir objeden kaçmak gibi durumlar, kişinin sürekli kendi kendine başlattığı denge bozukluklarıdır. Dengeyi etkileyen tüm faktörler (yerçekimi merkezinin yeri, destek yüzeyi, stabilite sınırı, çevresel durumlar, amaç ve yapmak istenilen iş) sürekli değişir ve bu değişikliklerle birlikte dengeyi kontrol eden merkezlerde gereken cevaplar oluşturularak, denge kaybı olması önlenir (48, 49, 50).

Dengenin değerlendirilmesi

Dengenin değerlendirilmesi düşme riskinin saptanması ve ortaya çıkabilecek problemleri önlemeye yönelik tedavi yaklaşımlarını geliştirmeye yardımcı olur. Dengenin değerlendirilmesi için klinik, laboratuvar ve fonksiyonel yaklaşım olmak üzere üç yaklaşım vardır (53,54).

Klinik yaklaşımda kullanılan ölçümler zamanlı topuk parmak duruşu, tek ayak üzerinde durma gibi statik denge testleridir. Bu postürlerin sürdürülmesindeki görsel etkiyi değerlendirebilmek için gözler açık ve gözler kapalı uygulanabilir. Vellas BJ ve arkadaşları klinik ortamda tek ayak üzerinde durma dengesinin yaşlılarda düşük fonksiyonel seviyeyi öngörebilecek basit, ucuz bir test olduğunu bildirmişlerdir (55).

Laboratuvar yaklaşımında, çeşitli alet ve kuvvet platformları kullanılarak dinamik postural salınımların ölçüldüğü denge testleri yapılır. Laboratuvar

denge değerlendirmeleri sıklıkla statik ve dinamik denge testlerini birleştirir. Zaman ölçümüne ek olarak daha kantitatif veriler sağlanır.

Fonksiyonel yaklaşım ise kişinin günlük yaşam aktivitelerini geręekleřtirirken mobilite, stabilite ve düşmeye eğilimini değerlendirmek için kullanılır. Birincil olarak düşme riski olan hastaların hangi durumlarda dengelerini kaybetmeye daha yatkın olduğu belirlenir. Bu amaçla kullanılan testler Zamanlı Kalk Yürü Testi, Berg Denge Testi, Fonksiyonel Uzanma Testi, Tinetti Testi ve postural stres testleridir (53,54).

Düşme

Düşme, bireyin herhangi bir zorlayıcı kuvvet, senkop ya da inme olmadan; dikkatsizlik sonucu bulunduğu seviyeden daha aşağıdaki bir seviyede hareketsiz hale gelmesidir (56). Son 12 ay içerisinde 2'den fazla düşme olması durumu ise rekürren düşme olarak tanımlanmaktadır (57).

Düşmeler kadın PH'de erkeklere nazaran daha fazladır ve yaşla artar. Düşmelerin önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olduğu geręeęi, ABD' de hospitalizasyon nedenlerinin %5,3'ünden sorumlu olmasından anlaşılmaktadır (56). PH'de H&Y'e göre evre 3 veya 4 olarak değerlendirilen hastalarda düşme riski ve korkusunun artmış olduğu belirtilmektedir (58). Hastalarda düşme riskinin diskinezi ve diskinezi olmaksızın "on" döneminde olabileceği ve "off" döneminde de görülebileceği bildirilmiştir. Parkinson hastalarının yaşam kalitelerinin arttırılması için, düşme riskini azaltacak ve denge kontrolünü sağlayacak önlemler alınması gerektiği vurgulanmaktadır.

Düşmenin Değerlendirilmesi

Düşme etiyolojisi multifaktöriyel olduğu için etki eden faktörler tespit edilmeli, gerekli durumlarda uygun müdahaleler yapılmalıdır. Hastalar genellikle düşme konusunda kendiliğinden bilgi vermedikleri için her hastaya en az yılda bir kez düşme öyküsü sorulmalı, hasta denge ve yürüme

problemleri açısından değerlendirilmelidir. Düşen ve düşme riski olan hastaların değerlendirilmesinde bazı noktalara dikkat edilmelidir (58). Bunlar, medikal öykü ve aile öyküsü, ilaç öyküsü, daha önceki düşmenin değerlendirilmesi, sensoriyel organizasyonun (görme, somatik duyu) değerlendirilmesi, nörolojik değerlendirme, kardiyovasküler (senkop, aritmi, koroner arter hastalığı açısından sorgulama) değerlendirme yapılmalıdır.

Düşmenin Önlenmesi

Düşmeye neden olabilecek risk faktörlerinin belirlenmesi, düşmelerin önlenmesinde önemli bir adım oluşturur. Çoğu düşmede rol oynayan dış etkenlerin değerlendirilip uygun çevresel düzenlemenin yapılması Parkinson hastasının düşme riskini azaltır ve yaşam kalitesini artırır (59).

Düşme riski oluşturabilecek benzodiazepinler ve diğer sedatif ilaçlar, nöroleptik, antidepresan, antikonvülzan, antihipertansif ilaçların kullanımında ya da dört veya daha fazla ilaç kullanımında mümkün olan azaltmalar yapılabilir (60,61).

Egzersiz nöromuskuler fonksiyonu ve koruyucu refleksleri koruyarak düşmeyi önler. Postür egzersizleri, PH' de sıkça görülen ve düşme eğiliminin artmasına neden olan fleksiyon postürünü engellemek veya ilerlemesini yavaşlatmak için önerilir. Denge ve postür kontrolünü sağlamak için alt ekstremiteler ve gövde kaslarının kuvvetlendirilmesine yönelik egzersizler faydalıdır. Düşmelerin önlenmesinde statik ve dinamik denge egzersizleri önemlidir (62,63).

Postüral İnsitabilite

Postür sağlanırken ekstremiteler, gövde ve boyun antigravite kasları, ön boynuz hücreleri yoluyla hem uyarıcı (lateral vestibüler nükleuslar) hem baskılayıcı (pericruciate korteks, bazal ganglion, serebellum, kaudal retiküler formasyon) güçlerin altındadır (47).

Pİ ayakta veya otururken normalde otomatik olarak devreye giren, alınan vücut pozisyonunun devamlılığını sağlayan postüral reflekslerin bozulması veya kaybıdır. Pİ sonucu hastalar oturdukları yerden desteksiz kalkmada zorluk çekerler, otururken veya ayakta spontan veya hafif itmeler, tökezlemeler sonucu öne, arkaya veya yana düşme eğilimi gösterirler. Düşmenin yönüne göre buna antero- retropulsiyon veya lateropulsiyon denir.

Stroffregen ve Riccio alternatif bir hipotez olarak tüm vücut bileşenlerinin koordine stabilizasyonunun postüral kontrole dayandığını öne sürmüşlerdir. Bu araştırmacıların Pİ tanımı klasik denge kaybı ve düşme değildir. Postural stabilite algı ve aksiyon sistemlerinin kontrolsüz hareketinin minimal olduğu durum olarak tarif edilmektedir. Yani tam bir düşme hareketi yerine postüral stabilitenin azalmasından bahsedilmektedir. Uzun süreli Pİ hareket hastalığına yol açmaktadır. Semptomlarda instabilitenin büyüklüğü ile doğru orantılı olabilir. Postural kontrol ihtiyacının azaltılması hareket hastalığı oluşma sıklığını ve şiddetini azaltabilir. Postural kontrol ihtiyacının azaltılması sabit bir yere dayanmak veya yatmakla sağlanabilir. Pİ hipotezine göre algı organları arasında çelişki bulunması gerekmemektedir. Tüm algısal sistemler aynı derecede hareketi gösterse de hareket hastalığı olabilir (64).

Pİ hipotezi çok fazla taraftar bulamamıştır. Bunun sebebi postürün stabil olduğu ancak değişken görsel uyaranlara (örneğin tüm görüş alanını dolduran dönen bir çark) maruz bırakılan kişilerde hareket hastalığı görülmesidir (47). Bu durumda vestibüler sistem ve proprioseptif sistem vücudun stabil olduğunu bildirmesine rağmen gözler stabil olmadığını bildirmektedir.

Yine bir çalışmada deneklere otururken, yatarken ve başları kayışla sabitlenmiş halde hareket hastalığı uyandıracak görsel uyaranlar verilmiştir. Hareket hastalığı şiddetinin postural stabilite derecesine göre değişmediği ancak görsel uyaranların hızına göre değiştiği gösterilmiştir (64). Görsel sinyaller hareket hastalığı için şart değildir, çünkü körlerde de hareket

hastalığı görülebilmektedir. Cerrahi prosedürlerle selektif olarak otolit organları ve semisürküler kanalları bozan çalışmalar her iki sisteminde hareket hastalığı oluşmasında önemli olduğunu göstermiştir (47).

Postürografi

Postürografi dengeyi ölçme metodu olup, baş dönmesi ve / veya dengesizlik problemi olan hastaların denge sorunlarının sistematik olarak dökümünün sağlanması amacıyla geliştirilmiş kombine bir test protokolüdür. Bu test ile günlük hayatta karşılaşılan çeşitli yüzey ve görsel çevre durumları taklit edilerek hastanın ayakta denge fonksiyonu kantitatif olarak ölçülür. Postürografi ile hastanın vestibüler, görsel ve vücut duyusu sistem verilerini yeterli şekilde kullanıp kullanmadığı veya bu üç sistemden alınan bilgilerin birbiri ile doğru bir şekilde koordine edilip edilmediği anlaşılır (47).

Postürografinin en önemli fonksiyonu ise tespit ettiğimiz dengenin bozulmuş olan unsurların görsel geri besleme (visual feedback) metodu ile denge rehabilitasyonunun temelini oluşturmasıdır. Klinik olarak postürü izlemeye ve farklı lezyon tiplerine bağlı gelişebilen insitabilededeki farklılıkları saptamaya, serebellar veya spinal bir lezyona bağlı olarak ortaya çıkabilecek ataksi kliniğini karşılaştırarak analiz etmeye olanak sağlamaktadır. Postürografi denge sorunlarına yol açan hastalıkların tanısında tamamlayıcı inceleme yöntemlerinden biridir (47).

Tanısal amaçlar dışında görsel geri besleme aracılığı ile rehabilitasyonda, ilaç etkilerinin monitörize edilmesinde, protezler gibi ortopedik araç ve gereçlerin etkilerinin analiz edilmesinde, çocuk gelişiminde yer alan, anlam, kavrama gibi zihinsel süreçlerde dahil olmak üzere gelişimsel faktörlerle duruş kontrolü arasındaki ilişkilerin araştırılmasında da kullanılabilir (65). Postürografi diğer diagnostik testlerin tamamlayıcısıdır. Elektronistagmografi (ENG), Odyometri, Radyodiagnostik (BT, MRG) testlerin yerine geçmez, ancak bu testlerden elde edilemeyen denge sisteminin fonksiyonuna yönelik bilgileri sağlar.

Postürografi Yöntem Ve Endikasyonları

Postürografi cihazları basınç sensörleri ile donatılmış platformları kapsamaktadır. Sensörler platform üzerinde ayakta ve dik duran insanın salınımlarını ve basınç değişimlerini algılayıp elektrik sinyallerine çevirmektedir. Platform üzerindeki çeşitli egzersizler ve farklı pozisyonlar hasta ayağının uyguladığı basıncın değişimine sebebiyet verir. Sallantı yaşlı kişilerde özellikle artar ve bir çok çalışma sallantı arttıkça düşme sıklığının arttığını göstermiştir. Bu durum postürografinin düşme tehdidi altında bulunan kişileri tespit etmede klinik bir araç olarak kullanılabilceğini düşündürmektedir. Ölçülebilir temel parametreler arasında genel denge, duruş salınımlarının fourier dönüşümü, ağırlık yüzdesi, ayağın topuk ve parmak arası, sol ve sağ ayak arası senkronizasyon basınç paternleride yer alabilir. Gözler açık, katı yüzeyde hareketsiz duruş temel pozisyonudur ve referans olarak kullanılır. Gözler kapalı (vizüel girdiyi kısıtlar), köpük yastıkçıklar üzerinde (somatosensoriel girdiyi kısıtlar), yada her iki durumu kapsayacak şekilde, baş sağa, sola, öne, arkaya eğilimli tutularak ölçümler yinelenebilir. Platformu hareket ettirerek de çeşitli ölçümler yapılabilir. Böylelikle denge için farklı girdi sistemleri zaman zaman devre dışı bırakılarak stres belirli bir alt sistem ya da sistemlerde yoğunlaştırılmaktadır. Referans konum ile kıyaslanma sorunun hangi sistem yada sistemlerden kaynaklandığına dair bilgi verebilmektedir (66).

PARKİNSON HASTALIĞINDA DENGE

PH'nin en önemli bulgularından birisi olan denge bozukluğu, düşmelere, günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılığın artmasına ve fiziksel özüre neden olmaktadır (67, 68, 69).

Bazal ganglionların denge üzerinde iki majör rolü vardır. Birincisi; harekete başlamadan önce motor kortekste gereken hazırlığı yapmaktır. Bu hazırlık, kişinin vücut ağırlık merkezini destek yüzeyi üzerinde tutabilmek için postüral ayarlamaların yapılmasını sağlamaktadır. İkincisi ise; uzun hareket

sıralamalarında hareketin alt gruplarını aktive etmede ipuçları oluşturmaktır. PH'de görülen denge ve postüral kontrol bozuklukları temel olarak, postüral kasların uygun cevapları oluşturarak postüral ayarlamaları yapamamaları ile ilişkilidir (69).

Parkinson hastalarında klinik olarak görülen pek çok bozukluk bulunmaktadır; fleksiyon postürü, yürürken ayakları sürükleme, donmalar, propulsiyon, retropulsiyon, oturma veya ayakta durmada yana veya arkaya yığılma ve düşme. Bu bozukluklardan temel olarak postüral reaksiyonlardaki yetersizliğin sorumlu olduğu düşünülmektedir. PH'de postüral reaksiyonlar esnek değildir. Ve normal kişilerdeki gibi değişen koşullara göre hızla ortaya çıkmazlar. Postüral reaksiyonların bozulmasına etki eden temel faktörler rijidite, normal eklem hareket sınırında azalma, özellikle ekstansör kas grubunda ortaya çıkan kuvvet kaybı, boyun, gövde, kalçalar ve dizlerde artan fleksiyon ile gelişen fleksiyon postürüdür (52, 70, 71).

Parkinson hastaları, beklenmeyen streslere cevap vermede zorlanırken, ayakta durma pozisyonunu devam ettirme sırasında, PH olmayan kişilerle aynı performansı verebilmektedirler. Burada dikkat toplama yöntemini kullanmaktadırlar. Aynı şekilde hastaların dikkatlerini yoğunlaştırmalarına engel olunmadığı veya zaman faktörünün dikkate alınmadığı testlerde, normal kişilerle benzer sonuçlar vermektedirler (69, 70, 72).

PH'de destek yüzeyinin azalması ile (topuk-burun duruşu veya tek ayak üzerinde durma gibi) veya dikkatin farklı aktivitelere bölünmesi ile P_i artar. Hastalar istemli hareketlerde (örneğin; fonksiyonel uzanma, yürüme, dönme) giderek artan güçlükler yaşamaya başlarlar (69, 70, 73). Eş zamanlı yapılan işler sırasında da yetersiz denge cevapları gösterirler (70, 74, 75). Ayrıca değişen duyuşal durumlara uygun hareket cevaplarını oluşturmada da zorlanırlar.

Parkinsonlu hastalarda tanımlanan görsel-uzaysal bozukluklar, mobilityi limitleyerek denge bozukluğuna yol açarlar. Bazı hastalar vestibüler, görsel ve proprioseptif bilginin yapılanmasını sağlayan dik pozisyonu, algılayamayabilirler (67, 70). PH'de denge dış etkenlerle veya istemli olarak bozulmaya başladığında, normal postüral cevaplar oluşturulamaz ve rijit bir gövde nedeniyle anormal bir cevap meydana gelir (52). İstemli hareketler sırasında uygun postüral ayarlamaları yapmada zorlanırlar. Hastalığın ilerlemesi ile postüral reaksiyonlar, giderek artan bir şekilde azalmaya başlar ve düşmeler görülür. Bu durum PH'de ciddi bir problemdir (69, 76, 77).

Parkinson Hastalığında Yürüme Ve Düşme

Akinetik–rijit yürüme bozukluğunun en yaygın nedeni PH'dir. Boyun omuz ve gövdenin fleksiyonu ile öne eğilmiş postürdedir. PH'de gövdede fleksiyon postürü, dizler, gövde, dirsekler, el bilekleri ve metakarpofalangeal eklemlerde fleksiyon izlenir. Fiks spinal deformiteler (örneğin skolyoz) görülebilir. Ayakta dururken ya da otururken gövde bilinçsiz olarak yanlara veya arkaya doğru yığılır. Dengeyi bozucu uyarılara karşı postural cevaplar yetersiz olup düşmelere sık rastlanır. Yürüyüş ayakları sürüyerek, küçük adımlı ve yavaştır. Eşlik eden kol sallama hareketleri asimetrik olarak azalmış veya kaybolmuştur.

Antefleksiyon postüründeki hastada dönüş yavaş ve blok şeklindedir. Bu belirtiler hastalık ilerledikçe değişen düzeylerde hastayı etkiler. İleri evrelerde yürümede giderek hızlanma, küçük adımlarla kontrolsüz biçimde koşarcasına yürüme, festinasyon gelişebilir ve hastalar bir yere tutunmazlarsa düşebilirler. Festinasyon terimi Latince festinareden gelir, "acele etme" anlamındadır. İstemsiz hızlanma ve acele etmeyi tanımlamak için kullanılmaktadır. Adımlar kısadır, hasta ayak sürüdükçe ayaklar zorlukla yerden kalkar. Hasta ağırlık merkezini yakalamak ister gibi kısa ve hızlı adımlar atmaya çalışır. Bazı hastalarda ise yürüme başlangıcında, özellikle dar yerlerden geçerken veya dönüşler sırasında, ani donmalar, motor bloklar

olabilir. Donma geçici olarak bir ayağı kaldırıp ileri atamama ile karakterizedir ve bir çeşit motor bloktur. Beş yıldan uzun süren hastalıkta vakaların yarısında görülür. Donmanın patofizyolojisi tam bilinmemektedir, beyin sapı veya frontal özellikle de suplemer motor alan disfonksiyonu ile bağlantılı olabilir (78, 79). Donma yüksek düzey yürüme bozukluğu içinde kabul edilmektedir. Parkinson'lu hastalarda derin duyu işlevlerinde bozukluk nedeni ile Pİ olur. Parkinson hastalarında diğer bir yürüme bozukluğu nedeni, gövde ve alt ekstremitelerde L- DOPA'ya bağlı gelişen diskinezilerdir.

PH'de dengeyi sağlamak için çok küçük adımlar atılması düşmelere yol açar. Olgu düzgün olmayan yüzeylerde sığ ve sık adımlar attığı için sık tökezler. Düşmeler kompensatuar hareketlerin normal hızda yapılamamasından ve lökomotor hipokineziden kaynaklanır. Hastalığın ileri evrelerinde düşmeler postüral reflekslerin kaybına bağlı olarak spontan olarak ortaya çıkmaktadır.

PH'de kalça rotasyonu ve diz fleksiyonunun azalması salınım fazında ekstremitenin daha az kaldırılmasıyla sonuçlanır, bu da takılma ile düşme eğilimini artırır. Yürürken düşme destek yüzeyinin dışındaki vücudun gravite merkezinin düzeltilememiş hareketidir. Bu MSS'nin bacakların ilerleyişini engelleyen eksternal bir kuvveti ya da gövdenin hızlanmasını yeterince kompanse edememesinden kaynaklanır. Hastalarda dik duruşu ve yürüşü kontrol eden nöromuskuler kuvvetler MSS tarafından başarıyla koordine edilemez ise bu direkt düşme sebebidir (80).

Parkinson Hastalığında Postüral İnsitabilite

Pİ, ayakta veya otururken normalde otomatik olarak devreye giren, alınan vücut pozisyonunun devamını sağlayan postural reflekslerin bozulması veya kaybıdır. PH'nin en az spesifik, ancak en fazla özürülük yaratan kardinal bulgusudur (21). Pİ L-DOPA tedavisine en dirençli klinik bulgudur (6).

Pİ ve yürüyüş bozukluğundan, postür değişiklikleri, postüral refleks mekanizmalarındaki kayıplar, rijidite ve akinezi birlikte sorumludur. Hastada önce kol fleksiyonu ile başlayan, daha sonra gövde ve boyun fleksiyonun da eklendiği öne eğik bir postür gelişir. Hasta zamanla öne veya arkaya doğru düşme meyli gösterir. Hastada postüral refleksler değerlendirilirken 10-15 adım yürümesi ve ardından dönmesi istenir. Normalde ek bir adıma ihtiyaç duymadan hasta dönebilmelidir. Ancak Parkinson hastaları sıklıkla üç ila daha fazla adım atarak yön değiştirebilirler veya düşme meyli gösterirler. Postüral refleksleri değerlendirmek için uygulanan bir diğer test de hastanın arkasına geçip omuzlarından hafifçe geriye doğru çekilerek yapılır. Postural instabilitenin derecesini değerlendirmek için kullanılan bu teste "çekme (pull) testi" denir. Normalde hasta en fazla bir veya iki adım geriye gelmeli ve sonrasında durmalıdır. Postüral refleksleri azalmış bir hasta sandalyeye oturma girişiminde aniden, kontrolsüz bir biçimde sandalyeye çöker. Bu belirtiyeye de "sitting en bloc" adı verilir. Postüral refleksler parkinsonizmin erken dönemlerinde etkilenmiş ise, tanı büyük olasılıkla PH değildir ve progressif supranükleer felç veya multisistem atrofi gibi diğer nörodejeneratif parkinsonizmlerden biri söz konusudur.

PH'nin en önemli bulgularından bir tanesi olan postüral kontrolde yetersizlik, yukarıda belirtildiği gibi çoğu zaman L-DOPA tedavisine yetersiz cevap vermektedir (81). Bazal ganglionlarda dopaminerjik nöronların harabiyeti nedeniyle, Parkinson hastalarında zamanla hareketlerin hızında (bradikinezi) ve açısında (hipokinezi) ilerleyici azalma, denge ve postüral kontrolde de bozulma görülür (67, 68, 69). Denge kaybı ile birlikte düşmeler görülmeye başlar. Bu durum PH'de ciddi bir problemdir. Pİ ve düşme arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Donmalar veya istemsiz hareketler de düşmeye neden olabilmektedir (5). Parkinson hastalarında düşme riskinin, zamanında belirlenmesi ve gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir (69, 82, 83). Bu durumda PH'de fizyoterapi değerlendirmelerinin temel bölümlerinden birisi olan denge değerlendirmesi önem kazanmaktadır (83, 84).

Nörolojik durumlarda yaygın olarak kullanılan pek çok denge testi olmasına karşın, PH'de denge değerlendirmesi ile ilgili literatür incelendiğinde altın standart olarak kabul edilebilecek testlerin olmadığı görülmektedir (69, 82). Parkinson hastalarında hangi testin dengeyi en iyi ölçtüğünü inceleyen çalışmalar oldukça az sayıdadır (85, 86, 87, 88). Bu çalışmalarda kullanılan değerlendirmeler incelendiğinde, özellikle ayakta duruş pozisyonunda statik ve dinamik dengenin değerlendirilmesi üzerinde durulduğu görülmektedir. Parkinson hastalarında hangi dengenin daha fazla etkilendiğinin ve değerlendirilmesi gerektiğinin söylenmesi oldukça zor olmakla birlikte, klinik deneyimler Parkinson hastalarının fonksiyonel aktiviteler sırasında da denge problemlerinin olduğunu göstermektedir (84). PH'de denge değerlendirmesi için kullanılacak testi seçerken bazı kriterlere dikkat etmek gerekmektedir. Test, dengenin farklı parametrelerini değerlendirmeli, düşme riski ile ilgili bilgi vermeli, tekrarlı ölçümlerde güvenilir olmalı, dopaminerjik kullanımına bağlı performans değişikliklerini yansıtılabilmeli ve uygulanan tedavilerin etkilerini gösterebilmelidir (69, 76).

Parkinson Hastalığı Ve Postürografi Eğitimi

Denge sistemlerinin ana prensibi ve mantığı duruş salınımının takibi ile birlikte basınç merkezinin yer değiştirme paterninin platformdaki sensörler vasıtasıyla ölçümüne dayanmaktadır. Posturografi sistemlerinde ölçümler genel olarak insan vücudunun açılarla yaptığı salınımların fizik kurallarına göre değerlendirilmesi ve bunun matematiksel olarak formüle edilmesine dayanmaktadır. Düşme indeksini hesaplayabilen posturografi cihazları hekim için büyük kolaylık sağlar. Posturografi eğitimi bir platform ve buna eklenen bir bilgisayar ekranı üzerine vücut ağırlık merkezinin yansıtıldığı ve görsel geribildirim alınan cihazlar ile (Balance Master - Neurocom, Tetrax vb) yapılır. Bu cihazlar rehabilitasyon çalışmalarında tanısal işlemlerin yanında, hastadan ağırlık kaydırma hareketleri esnasında görsel bir hedefi takip etmesi ya da ağırlık merkezini belirli sınırlar içinde tutması istenerek egzersiz amaçlı kullanılabilir. Cihazlar basınç sensörleri ile donatılmış platformları

kapsamaktadır. Sensörler platform üzerinde ayakta ve dik duran insanın salınımlarını ve basınç değişimlerini algılayıp elektrik sinyallere çevirmektedir. Pİ durumunda görsel ya da duyuşal sinyaller, baş-gövde oryantasyonu ve alt ekstremitelerde ağırlık taşımadaki simetri hakkında hastaya geribildirim sağlar. 20 dakikalık seanslar halinde, haftada 2-5 kez uygulanır. Posturografi eğitimi ile hastanın verilerine göre bireysel tedavi programları hazırlanabilir ve tedavinin etkinliği değerlendirilebilir. Hastanın motivasyonunu artırır. Uygun denge stratejilerinin gelişmesi ve istemli kontrolün düzelmesi ile günlük yaşam aktivitelerini uygulamada güven sağlanır (90).

Pİ, PH'nin kardinal bulgularından biridir, hastalığın progresyonu ve kalıcı dizabilite ile ilişkilidir (72). PH'de, Pİ'nin klinik olarak değerlendirilmesini sağlayan kriterler her zaman objektif olmayabilir. H&Y ve BPHDÖ gibi disabilite skalaları insitabilitenin varlığını veya yokluğunu yeterince ortaya koyamamaktadır. Denge fonksiyonlarının daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekir (91).

Literatürde, PH'de dengeyi değerlendirmeye yönelik olarak kullanılan klinik testlerin özellikle vücudun arkaya doğru salınımlarının değerlendirilmesinde kısmen faydalı olduğu, ancak postürografi ile elde edilen sonuçların daha objektif ve detaylı veriler sunduğuna yönelik yorumlar vardır (90).

GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 26.02.2007 tarih ve 11 sayılı onayı ile Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hareket hastalıkları Polikliniğine Kasım 2007 ile Ağustos 2008 tarihleri arasında başvuran, yeni olarak PH tanısı olan ciddi kardiyopulmoner, periferik sinir hastalığı ve ortopedik problemi olmayan 19 erkek ve 12 kadın olmak üzere 31 erken – orta evre PH hastası çalışmaya alındı. Ayrıca yaş eşleştirilmiş ve herhangi bir sinir sistemi rahatsızlığı olmayan 31 gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan katılımcılarda cinsiyet ve eğitim düzeyi farkı gözetilmedi. Katılımcılar çalışmanın içeriği, amacı ve uygulanışı konusunda bilgilendirildi ve yazılı onayları "bilgilendirilmiş olur formu" ile alındı.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 1) Yeni tanı alan Parkinson Hastası olmak
- 2) Erken veya orta evre PH 'si olmak (H&Y'e göre Evre I veya III olmak)
- 3) Daha öncesinde DA, L-DOPA, gibi dopaminerjik tedavi almamış olmak
- 4) Hastaların iyi iletişim kurabilen, yeterince motive ve çalışmaya katılmaya istekli olmaları
- 5) L-DOPA başlama endikasyonu bulunmaması

Çalışmaya Alınmayan Olgular:

- 1) Psikiyatrik hastalık varlığı
- 2) Periferik veya başka santral nörolojik hastalık varlığı (ÖR: Geçirilmiş SVO)
- 3) Ayakta durmaya engel alt ekstremitte ağrısı veya dengeyi etkileyecek aşırı obezite gibi durumlar

- 4) Alt ekstremite cerrahisi geçirmiş olması
- 5) Bilişsel fonksiyon bozukluğu
- 6) Kooperasyon kurulamaması
- 7) Mini mental durum testi skoru 24'ün altında olması
- 8) Akut bir hastalığın iyileşme döneminde olması
- 9) Özgeçmişinde vestibüler sistemi etkileyecek hastalık veya kafa travması geçirmiş hastalar
- 10) Görüntüleme yöntemiyle patoloji saptanan hastalar
- 11) Antiparkinson tedavi alıyor olup tedaviden fayda gören hastalar

Hastaların şikayetlerinin (tremor, hareketlerde yavaşlama, dengesizlik, donma) başlama yaşı, süresi, bölgesi, şekli, tremor varsa karakteri, kabus, stridor gibi uyku sorunları, halsizlik, çabuk yorulma, kişilik değişiklikleri ayrıca siyalore, diyare-kabızlık gibi otonom yakınmalarının ayrıntılı sorgusu yapıldı. Aile öyküsü ve ilaç öyküsü olup olmadığı öğrenildi. Senkop, aritmi, koroner arter hastalığı açısından kardiyovasküler incelemeleri yapıldı. Hastaların görme keskinliği Snellen görme eşeli ile değerlendirildi. Ortostatik hipotansiyonu olup olmadığını değerlendirmede, postural kan basıncı ölçümü; en az 5 dakika sırtüstü yattıktan sonra ilk kan basıncı, hemen ayağa kalktıktan ve 3 dakika ayakta bekledikten sonra ikinci ve üçüncü kan basıncı manometre ile ölçülerek değerlendirildi. Ayağa kalktıktan ve 3 dakika ayakta bekledikten sonra sistolik kan basıncında yatar pozisyona göre 20mmHg'lık düşme ortostatik hipotansiyon açısından anlamlı kabul edildi. Ayrıntılı nörolojik muayenelerinde kognisyon, ekstrapramidal sistem muayenesi, kas kuvveti ve tonusu, serebeller koordinasyon, yüzeysel ve derin duyuları değerlendirildi. Ayırıcı tanı amacıyla hastaların hemogramları, biyokimya değerleri, sedimentasyonları, tiroid fonksiyon testleri çalışıldı. Detaylı nörolojik muayene sonrası her hasta manyetik rezonans görüntülemeyle tremor, bradikinezi, Pİ, rijidite, nedeni olabilecek diğer santral patolojiler açısından değerlendirildi. Sonuçta yeni tanı alan 31 tane PH'li hasta ile yaş ve cinsiyet açısından benzer 31 sağlıklı kontrol grubu birey çalışmaya kabul edildi.

Yeni tanı ve erken-orta evre PH olarak değerlendirilen hastalara PM tedavi doz tablosu şu şekilde düzenlendi: İlk hafta, 0.250 mg 'lık tb 3x1/2: Toplam 0.375 mg/gün. İkinci hafta, 0.250 mg'lık tb 3x1: Toplam 0.750 mg/gün. Üçüncü hafta 1 mg'lık tb 3x1/2: Toplam 1,5 mg/gün. Dördüncü hafta 1mg'lık tb sabah:1mg, öğle:1/2 mg, akşam:1/2 mg, Toplam: 2mg/gün. Beşinci hafta 1mg 'lık tb sabah:1 mg, öğle:1 mg, akşam:1/2 mg, Toplam: 2,5 mg/gün. Altıncı hafta 1mg'lık tb sabah:1 mg, öğle:1 mg, akşam: 1 mg, Toplam: 3 mg/gün. Çalışmaya alınan 5 (%16,2) PH'li olgu 3 mg PM'yi tolere edemediğinden testleri (H&Y, BPHDÖ, BDÖ, postürografi) ilaç verilmeden ve 1,5 mg PM tedavisi sırasında olmak üzere 2 kez uygulandı. 26 (%83,8) PH'li olgu 3 mg PM dozunu tolere edebildiğinden testleri ilaçsız, 1,5 mg ve 3 mg dozlarında olmak üzere toplam 3 kez uygulandı.

Hasta grubuna PH'de evrelemede kullanılan Hoehn&Yahr (H&Y) skalası ilaç verilmeden, 1,5 mg PM ve 3 mg PM dozlarında uygulandı. (Değerlendirme ölçekleri ekte verilmiştir.) Hastalık H&Y' ye göre 1 ile 5 puan arasında derecelendirildi. İlaç verilmeden yapılan test sonucuyla ilacın başlanması ile yapılan test sonuçları karşılaştırılarak tedaviyle PH'nin evresinde oluşan değişiklikler kaydedildi.

Hasta grubuna, PH'de çok yönde doğru ve kapsamlı bilgi verdiği için en fazla kabul gören ölçek olan ve hastalığın şiddetini değerlendirmede kullanılan, Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) ilaç verilmeden, 1,5 mg PM ve 3 mg PM dozlarında uygulandı. (Değerlendirme ölçekleri ekte verilmiştir.) Hastalar BPHDÖ ile 3 bölümde sırasıyla, mental ve ruhsal durum, günlük yaşam aktiviteleri, motor performans (hareketlilik derecesi) açısından toplam 31 soruyla değerlendirildi. İlacın hangi alana, ne ölçüde, hangi dozda etkili olduğu yapılan testlerin performansları karşılaştırılarak saptandı. BPHDÖ içinde 3 değerlendirme bölümünde her bir testin değerlendirilmesinde saptanan bozukluk, şiddetine göre 0 (bozukluk yok veya normal) ile 4 puan (bozukluk en yüksek şiddette var veya yapamıyor) arasında derecelendirildi. BPHDÖ'de motor bölümde denge ile ilişkili dört test olan; sandalyeden doğrulma, postür, yürüme ve postüral

stabilite skorlama derecelerinde ilaç tedavisiyle herhangi bir değişiklik olup olmadığı değerlendirildi.

Hem hasta hemde kontrol grubuna 14 farklı aktiviteden oluşan maksimum puanı 56 olan geçerliliği ve güvenilirliği yüksek bir klinik denge testi olan Berg Denge Ölçeği (BDÖ) uygulandı. (Değerlendirme ölçekleri ekte verilmiştir). BDÖ’de, desteksiz oturmak, oturur durumdan ayağa kalkma, desteksiz ayakta durma, yerden bir cisim alma, 360 derece dönme, yataktan sandalyeye transfer gibi dengeyi değerlendirmemizi sağlayan testlerle katılımcılar değerlendirildi. 0 ile 20 puan arası puan alan katılımcılar tekerlekli sandalyeye bağımlı ve %100 düşme riski mevcut olarak, 21-40 puan arası puan alanlar düşme riski mevcut ancak yardımla yürüeyebilen, 41-56 puan arası puan alanlar ise bağımsız bir şekilde yürüeyebilen ve çok az bir düşme riski ile ambule olabilen olgular olarak değerlendirildi. Hasta grubuna BDÖ testi ilaç vermeden, 1,5 mg PM ve 3 mg PM dozunda olmak üzere toplam 3 kez uygulandı. Kontrol grubuna da BDÖ testi öğrenmeye bağlı test sonuçlarında oluşabilecek değişikliği değerlendirebilmek amacıyla 1,5 ay arayla olmak üzere toplam 2 kez uygulandı.

Hasta ve kontrol grubu, ayrıntılı olarak muayeneleri yapıldıktan sonra, dengeyi objektif olarak inceleyebilen bilgisayarlı denge ölçümü (postürografi) ile değerlendirildi. Temel prensibi postüral salınımı ölçmek olan Tetrax® (Sunlight Medical Ltd Israel) postürografi cihazı kullanılarak ölçümler yapıldı. Katılımcıların testten en az 3 gün öncesine kadar sedatif etkili veya vestibüler sistemi etkileyecek ilaç kullanmamaları ve 48 saat öncesine kadar alkol almamaları istendi. Katılımcılar test odasına alındıktan sonra cihazın basınç sensörleri ile donatılmış, platformu üzerine ayakları çıkartılarak alındılar ve dik durmaları istendi (**Şekil-3**). Katılımcılara test tekniği anlatılarak teste başlandı. Katılımcılara, dik duruş pozisyonunda gözler açık ve kapalı (vizüel girdiyi kısıtlar), yumuşak zeminde (somatosensoryel girdiyi kısıtlar) gözler açık ve kapalı, gözler kapalı iken baş sağa ve sola çevrili, gözler kapalı başın öne ve arkaya eğilmesini kapsayan toplam sekiz pozisyonda (**Tablo-5**), her

biri 32 saniye süren toplam 4 dakikalık ölçümlerle testler yapıldı ve ayağın uyguladığı basınç değişimi kaydedildi.

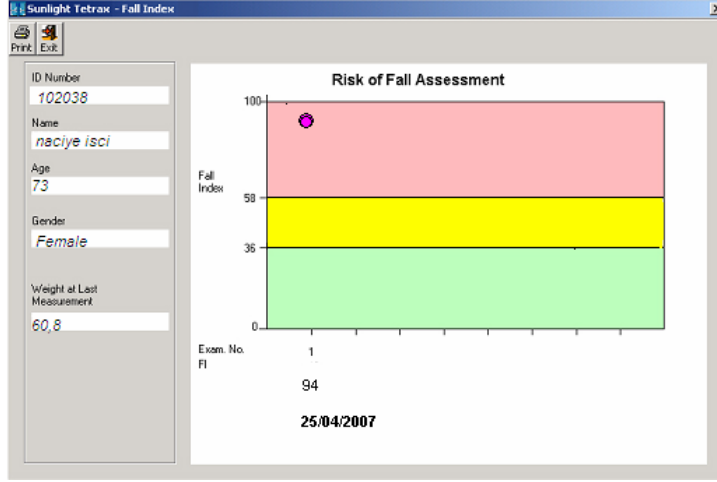


Şekil-3: Postürografi ile Denge Ölçümü

Tablo-5: Postürografik Testler: Test pozisyonları (NO-HF)

	Ayaktaki pozisyon	Baş Pozisyonu	Göz Pozisyonu
NO	Yastıkçıklar olmaksızın	Baş dik	Gözler açık
NC	Yastıkçıklar olmaksızın	Baş dik	Gözler kapalı
PO	Yastıkçıklar üzerinde	Baş dik	Gözler açık
PC	Yastıkçıklar üzerinde	Baş dik	Gözler kapalı
HR	Yastıkçıklar olmaksızın	Baş 45 derece sağa dönmüş	Gözler kapalı
HL	Yastıkçıklar olmaksızın	Baş 45 derece sola dönmüş	Gözler kapalı
HB	Yastıkçıklar olmaksızın	Baş geride	Gözler kapalı
HF	Yastıkçıklar olmaksızın	Baş önde	Gözler kapalı

Hasta ve kontrol grubunda Tetrax® postürografi cihazı ile yapılan ölçümlerinde, sekiz farklı pozisyondan elde edilen global düşme indeksi sonuçları 3 kategoriye ayrılarak incelendi (**Şekil-4**).



Şekil-4: Düşme Riskinin Değerlendirilmesi

Postürografi cihazından elde ettiğimiz global düşme riski indeksini değerlendirdiğimiz rapor (**Şekil-4**) şu şekilde yorumlandı.

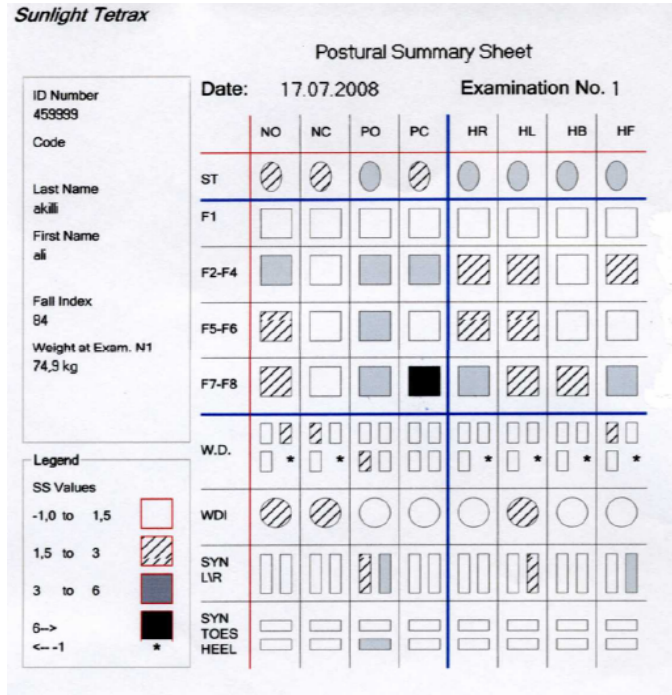
Alçak seviyede düşme riski (resimdeki yeşil alan %0-36): Bu kategoriye ait katılımcılar düşük düşme riskine sahip olarak değerlendirildi. Herhangi özel bir önlem almalarına gerek olmadığı konusunda katılımcılar bilgilendirildi.

Orta seviyede düşme riski (resimdeki sarı alan %37-58): Bu kategoriye ait katılımcılar orta seviyede düşme riskine sahip olarak değerlendirildi. Yürümelerine dikkat etmeleri ve yürürken oluşabilecek düşmelere karşı gerekli önlemleri almaları konusunda katılımcılar bilgilendirildi.

Yüksek seviyede düşme riski (resimdeki pembe alan %59-100): Bu kategoriye ait katılımcılar yüksek düşme riskine sahip olarak değerlendirildi. Katılımcılar düşme için yüksek risk oluşturan grup içinde buldukları, gerekirse yürümeleri için baston gibi yardımcı eşyalar kullanmaları gerektiği konusunda bilgilendirildi.

Tedaviye başlandıktan sonra düşme indeksi raporu ile hastalarımızın ilaç tedavisine olan yanıtları moniterize edildi. Düşme riski indeksi, istatistiksel kıyaslama da mutlak parametrik bir değer olarak kullanıldı.

Hasta ve kontrol grubunda bu sekiz pozisyonda global düşme riskini değerlendirdiğimiz genel ölçümden sonra merkezi vestibüler, görsel, vestibüler, somatosensoryel alanların ne ölçüde etkilendiğini saptayabilmek ve hangi alanların global düşme riskinin oluşumunda daha etkili olduğunu net olarak ortaya koyabilmek amacıyla duruş salınımlarının fourier dönüşümleri hesaplanarak, düşme riski farklı frekanslardaki duruş salınımlarının yoğunluğu temelinde incelenerek, duruş özet raporunda değerlendirildi (Şekil-5).



Şekil-5: Duruş özet raporu

Duruş özet raporundaki semboller farklı tonlarda gölgelenmiş yada siyahla boyanmış kutucuklardan oluşur. Gölgelenme derecesi hasta performansının normal değerlerden sapmasına göre boyanır. Daha koyu

gölgelenmeler pozitif yönde bir sapmayı gösterir. Daha açık gölgelenme ise gittikçe normal değerlere yaklaştığını gösterir.

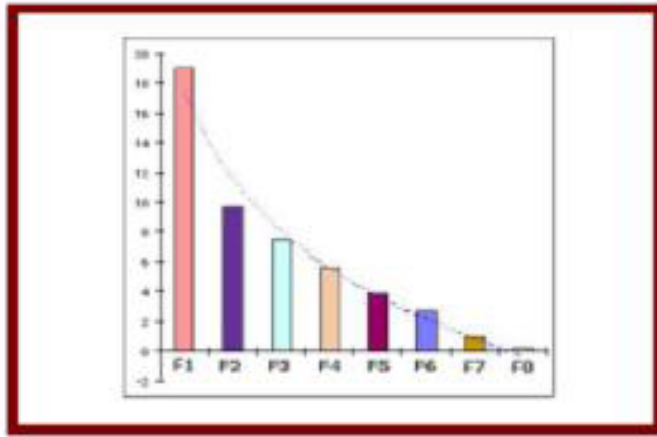
Fourier Spektrumunda (**Şekil-6**), her bir frekans bandındaki zayıf performans aşağıdaki belirtilen patolojilere göre değerlendirildi. Tetrax sisteminde postüral salınım frekans bandları:

F1: Görsel bozukluk (0.01-0.1Hz)

F2-F4: Vestibüler bozukluk, özellikle periferal sistemde (0.1- 0.50 Hz)

F5-F6: Somato-sensörlerinde bozukluk (0.50 -1.00 Hz)

F7-F8: Merkezi vestibüler sistemde bozukluk (1.00 - 3 Hz ve üzeri)



Şekil-6: Normal insanlarda Fourier spektrumu (66).

NOT: Ağırlıklı sapma düşük frekanslarda (0,01-0,1 Hz).





Fourier dönüşüm grafiklerinde x-ekseni boyunca uzanan sırasıyla soldan sağa doğru değişen düşük –yüksek frekans değeri olan hertz başına düşen yoğunluk y-ekseninde gösterilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunda postürografide, ilk olarak merkezi vestibüler alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptanan birey sayısı, görsel alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk

saptanan birey sayısı, vestibüler alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptanan birey sayısı, somatosensoryel alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptanan birey sayısı hesaplanarak hastalarda ilaç öncesi dönemde test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptanan olgu sayısı ile kontrol grubunun ilk ölçümünde test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptanan birey sayıları karşılaştırıldı. Daha sonra hasta grubuna ilaç tedavisi başlandı. Hasta grubunun 1,5 ay sonra 3 mg PM kullanırken elde edilen test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptanan birey sayıları ile kontrol grubunun 1,5 ay sonra tekrarlanan ölçümlerindeki birey sayıları karşılaştırıldı. Hasta grubunda ise bu dört alandaki test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptanan birey sayısının ilaç tedavisiyle değişip değişmediğinin anlaşılabilmesi için hastaların başlangıçtaki, 1,5 mg PM ve 3 mg PM aldıkları dönemde test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptanan hasta sayıları kıyaslandı. Test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptanan olgularda bu bozukluğun saptandığı pozisyon sayıları, hastaların ilaç öncesi değerleri ile kontrol grubunun başlangıç değerleri arasında, ayrıca hastalar 3 mg PM kullanırken, kontrol grubunun 1,5 ay sonra yinelenen ölçümleri arasında tekrar kıyaslandı. Daha sonra bağımlı gruplar da test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptanan hastalarda bu bozukluğun saptandığı pozisyon sayısına ilacın etkisini belirlemek amacıyla ilaç verilmeden, 1,5 mg PM ve 3 mg PM aldıkları dönemde tekrar karşılaştırıldı. Tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı ise, hastaların ilaç öncesi değerleri ile kontrol grubunun başlangıç değerleri arasında kıyaslandı. Benzer şekilde tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı hastalar 3 mg PM kullanırken, kontrol grubunun 1,5 ay sonra yinelenen ölçümündeki değerler arasında da kıyaslandı. Hastaların bağımlı grupları ise, tüm pozisyonlardan elde edilen bozukluklarının ağırlık dereceleri toplamına ilacın etkisini belirlemek amacıyla ilaç öncesi, 1,5 mg PM ve 3 mg PM kullanırlarken tekrar kıyaslandı.

Grupların değerlendirilmesinde, her bir hastada tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık derecelerinin toplamı hesaplanırken

postürografi cihazında mutlak bir değer verilmediğinden derecelendirme yöntemiyle (**Şekil-7**) değerlendirme yapıldı.

Sembol	Anlamı	Grade
	(-1,-1.5) Ortalamanın altındaki standart sapma -1.0 ile, ortalamanın üzerindeki standart sapma 1.5 değeri yandaki şekilde görülür.	0
	(1.5-3.0) 1.5 ile 3.0 değerleri arasındaki ortalamanın üzerindeki standart sapmalar yandaki şekildeki gibi görülür.	1
	(3.0-6.0) 3.0 ile 6.0 değerleri arasındaki ortalamanın çok üzerindeki standart sapmaların görüntüsü yandaki gibidir.	2
	(6<) 6.0 değerindeki ortalamanın çok çok üzerindeki standart sapmalar yandaki şekildeki gibi görülür.	3

Şekil- 7: Derecelendirme skalası

Hastalarımızda kaydedilen ve istatistiksel değerlendirmede kullanılan parametreleri özetlersek; 1- Hastaların ve kontrol grubunun yaşı, cinsiyeti, 2- Hastalarda PH süresi, 3- Aile hikayesinin olup olmadığı 4- Hasta grubunda H&Y ile ilaç verilmeden, 1,5 mg PM ve 3 mg PM ile hastalık derecelendirilme skorları 5- Hasta grubunda BPHDÖ'de, toplam, mental, günlük yaşam aktiviteleri, motor bölümünün ilaç verilmeden, 1,5 mg PM ve 3 mg PM dozlarındaki skorları 6-Hasta ve kontrol grubunda, hasta grubunda dengeyi değerlendirebilmek ve ilacın etkisini anlayabilmek için BDÖ ile sırasıyla ilaç verilmeden, 1,5 mg PM, 3 mg PM ile elde edilen skorlar, kontrol grubunun ilk testi ile 1.5 ay sonra yinelenen ölçüm skorları 7- Hasta grubunda postürografi cihazıyla ölçülen global düşme riski indeksi yüzde değerinin ilaçla etkilenip

etkilenmediğinin anlaşılabilmesi için, ilaç verilmeden, 1,5 mg ve 3 mg PM dozundaki global düşme indeksi yüzde değerleri ve kontrol grubunun global düşme riski yüzdesinin ilk testteki ve 1,5 ay sonra tekrarlanan ölçümlerdeki değerleri 8- Hasta ve kontrol grubunda sırasıyla öncelikle hastalarda merkezi vestibüler, görsel, vestibüler, ve somatosensoriyel alanlarda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluğu olan hasta sayılarının ilaç verilmeden, 1,5 mg PM ve 3 mg PM kullanırken ölçülen değerleri ve kontrol grubunda ise ilk kontrol ve 1,5 ay sonra tekrarlanan ölçümlerinde test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptanan birey sayıları 9- Hastalarda merkezi vestibüler, görsel, vestibüler ve somatosensoriyel alanlarda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayılarının ilaç öncesi, 1,5 mg PM ve 3 mg PM kullanırken ölçülen değerleri, kontrol grubunda ise ilk ölçümlerdeki ve 1,5 ay sonra tekrarlanan ölçümlerdeki herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayıları 10- Hastalarda merkezi vestibüler alanda tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamının ilaç verilmeden, 1,5 mg PM ve 3 mg PM kullanırken elde edilen değerleri ile kontrol grubunda ise ilk testte her bir bireyden tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı ile 1,5 ay sonra tekrarlanan ölçümden elde edilen değerler.

Yapılan tüm bu işlemlerden sonra, hastalardan BPHDÖ ve H&Y değerlendirme ölçeklerinden elde edilen verilerle ayrıca hasta ve kontrol grubunda BDÖ, Postürografi'den elde edilen veriler ve alınan klinik bilgiler istatistiksel analiz amacıyla Statistical Package for Social Sciences 16 (SPSS 16.0) programına yüklendi. Hasta ve kontrol grubunun yaş değerleri arasında istatistiksel bir farklılığın olup olmadığı Student t testi ile ve her iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olup olmadığı Pearson Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı. Hastalara ait tanımlayıcı klinik ve paraklinik özellikler incelendi.

Hasta grubunda BPHDÖ, H&Y, BDÖ'nin değerlendirilmesinde elde edilen değerlerin, ilaç öncesi ve 1.5 mg ve 3 mg PM dozlarında değişim gösterip göstermediği ve bununda istatistiksel olarak anlam taşıyıp

taşımadığını saptamak amacıyla Friedman 2 yönlü varyans analizi ve Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile birlikte ayrıca Marjinal homojenite testleri uygulandı.

Hasta ve kontrol gruplarında BDÖ ile dengenin değerlendirilmesinde ise öncelikle hastalara ilaç verilmeden ve kontrol grubunun ilk değerlendirilmesinde elde edilen test skorları, sonrasında ilacın etkisini saptamak amacıyla hastalar 3 mg PM kullanırken elde edilen skorlarla kontrol grubunun 1.5 ay sonra tekrarlanan testlerinden elde edilen değerler, Mann - Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kontrol grubunda BDÖ'ü skorlarında öğrenilmeye bağlı herhangi bir değişiklik olup olmadığını değerlendirmek amacıyla ilk kontrolde elde edilen değerler ile 1.5 ay sonra tekrarlanan ölçümlerde elde edilen skorlar, Wilcoxon eşleştirilmiş 2 örnek testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Hasta ve kontrol gruplarında Postürografi'den elde edilen değerlerin (global düşme riski indeksi yüzde değeri, merkezi vestibüler alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluğun saptandığı birey sayısı, görsel alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluğun saptandığı birey sayısı, vestibüler alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluğun saptandığı birey sayısı, somatosensöriyel alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluğun saptandığı birey sayısı ve her bir alan için ayrı ayrı herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayıları ve ayrıca merkezi vestibüler alanda tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı) kıyaslanmasında sırasıyla Ki-kare testi ve Mann-Whitney U testi, uygulandı. Öncelikle hastaların ilaç öncesi ölçüm değerleri ile kontrol grubununun ilk test değerleri karşılaştırıldı. Hastalar 3 mg PM kullanırken elde edilen ölçüm değerleri ile de kontrol grubunun 1,5 ay sonra tekrarlanan ölçüm değerleri kıyaslandı.

Hasta grubunda postürografi'den elde edilen (global düşme riski indeksinin yüzde değeri, merkezi vestibüler alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluğun saptandığı birey sayıları ve herhangi bir

bozukluğun saptandığı pozisyon sayıları, görsel alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluğun saptandığı birey sayıları ve herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayıları, vestibüler alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluğun saptandığı birey sayıları ve herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayıları, somatosensöriyel alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluğun saptandığı birey sayıları ve herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayıları) değerler ilacın etkisini değerlendirebilmek amacıyla ilaç öncesi, 1.5 mg ve 3 mg PM dozlarında hesaplanarak, Friedman 2 yönlü varyans analizi ve Marjinal homojenite testleri uygulanarak kıyaslandı. Sonrasında sadece merkezi vestibüler alanda herhangi bir bozukluk saptanan pozisyon sayılarının ilaç etkisiyle istatistiksel olarak azalma yönünde anlamlı farklılık göstermesi üzerine, merkezi vestibüler alanda tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamına ilacın etkisini değerlendirebilmek amacıyla, derecelendirme yöntemi ile hesaplanan ilaç öncesi elde edilen değerler, 1.5 mg ve 3 mg PM kullanırken elde edilen değerlerle, Friedman 2 yönlü varyans analizi kullanılarak kıyaslandı. Bağımlı grupların kendi aralarında, tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamının, ilaç öncesi ölçüm değerleri ile 1.5 mg PM ve 3 mg PM kullanırken elde edilen değerlerinin kıyaslamasında ise Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon eşleştirilmiş 2 örnek testi kullanıldı.

Kontrol grubunda postürografiden elde edilen (global düşme riski indeksinin yüzde değeri, merkezi vestibüler alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluğun saptandığı birey sayıları ve herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayıları ayrıca tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı, görsel alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluğun saptandığı birey sayıları ve herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayıları, vestibüler alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluğun saptandığı birey sayıları ve herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayıları, somatosensöriyel alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluğun saptandığı birey sayıları ve herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayıları, merkezi

vestibüler alanda tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı) değerlerin öğrenmeye bağlı bir değişiklik gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla başlangıçta elde edilen değerler, 1.5 ay sonra yinelenen ölçüm değerleri ile Wilcoxon eşleştirilmiş 2 örnek testi ve Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Hastaların global düşme riski indeksi yüzde değeri ile hastalık süreleri, yaş, BPHDÖ total puanı, BDÖ, merkezi vestibüler, görsel, vestibüler, somatosensöriyel alanlardaki herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayıları arasında ve global düşme indeksi yüzde değeri ile merkezi vestibüler alanda tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı arasında, ayrıca merkezi vestibüler alanda tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı ile BDÖ, hasta yaşı, hastalık süresi ve BPHDÖ total puanı arasında bir korelasyon olup olmadığı ve bunun istatistiksel olarak anlam taşıyıp taşımadığını değerlendirmek için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

KLİNİK VERİLER

Bu çalışmaya yeni tanı almış erken-orta evrelerde, herhangi bir Parkinson tedavisi almayan 31 Parkinson hastası ile herhangi bir sinir sistemi rahatsızlığı olmayan 31 gönüllü olmak üzere toplam 62 kişi alınmıştır. Hasta grubunun yaş ortalaması $71,8 \pm 8,60$ yıl (min.= 56, max.=90), kontrol grubunun yaş ortalaması $71,54 \pm 6,98$ yıl (min.=58, max.=88) olarak saptandı. Her iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$, İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi). Hasta grubunun %61,3'si (n=19) erkek, %38,7'si (n=12) kadındı. Kontrol grubunun %51,6'sı (n=16) erkek, %48,4'ü (n=15) kadındı. İki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı (Ki-kare= 0,609, $p= 0,304$, Pearson Ki-Kare testi). Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ve cinsiyetleri (**Tablo-6**)'da gösterilmektedir.

Tablo-6: Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ve cinsiyet oranları

Gruplar	Hasta (n=31)		Kontrol (n=31)		p
Yaş	71.8 ± 7.17		71.54 ± 6.908		>0.05
Cinsiyet	Erkek (n=19)	Kadın (n=12)	Erkek (n=16)	Kadın (n=15)	0.609
	%61.3	%38.7	%51.6	%48.4	

Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ayrıntılı olarak (**Tablo-7**)'de verilmektedir. Hastaların %25,8'inin (n=8) bir, %3,2'sinin (n=1) birden fazla ilaç kullandığı, %38,7'sinin bir, %9,6'sının birden fazla kronik hastalığı olduğu görülmektedir.

Tablo-7: Hastaların demografik özellikleri

	Hasta (n=31) (ort±SD)	Kontrol (n=31) (ort±SD)
Yaş (yıl)	71.8 ±7.17	71.54±6.908
VKi	26.65±3.98	25.91±4.69
Medeni durum (%)		
Evli	22 (%70,9)	25 (%80,6)
Dul	9 (%29,0)	6 (%19,3)
Eğitim (%)		
Okur yazar değil	10 (%31)	8 (%25,8)
Okur yazar	8 (%25)	12 (%38,7)
İlkokul	8 (%25)	7(%22,5)
Ortaokul	-	2 (%6,45)
Lise	3 (%9,6)	-
Üniversite	2 (%6,45)	2 (%6,45)
Kiminle yaşıyor (%)		
Eşi	22 (%70,9)	25 (%80,6)
Yalnız	4 (%12,9)	4 (%12,9)
Çocuğu	5 (%16,1)	2 (%6,45)
Kronik hastalık (%)		
Yok	16 (%51,6)	26 (%83,8)
Bir tane	12 (%38,7)	3 (%9,6)
Birden fazla	3 (%9,6)	2 (%6,45)
Kullandığı ilaç (%)		
Yok	22 (%70,9)	24 (%77,4)
İkiden az	8 (%25,8)	5 (%16,1)
İkiden fazla	1(%3,2)	2 (%6,45)

Hasta grubunda H&Y ile yapılan evreleme değerlendirilmesinde, hastaların ilaç verilmeden, 1,5 mg PM, 3 mg PM kullandıkları dönemlerdeki durumlarına dair, istatistiki tanımlayıcı veriler (**Tablo-8**)’de özetlenmiştir.

Evrelerin ortalama ve ortanca değerlerinin ilaç kullandıkça azaldığı dikkati çekmektedir. Bağımlı grupların H&Y evre ortancalarının birbirleriyle kıyaslandığı Friedman 2 yönlü varyans analizi testinde aradaki farkın anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$). İlaçsız durumdaki değerler ile 1,5 mg ya da 3 mg ilaç kullanırken elde edilenler değerler kıyaslandığında bağımlı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı (Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon Eşleştirilmiş 2 örnek testi, sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$). Ancak 1,5 mg PM kullanırlarken yapılan değerlendirme ile 3 mg PM kullanırlarken yapılan değerlendirme arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon Eşleştirilmiş 2 örnek testi $p>0.05$).

Tablo–8: Hastaların ilaç öncesi, 1,5 mg ve 3 mg PM ile elde edilen H&Y evre değerleri

Hoehn-Yahr	Ortalama	Ortanca	Minimum değerler	Maksimum değerler
H&Y 0 mg	1.83	2.0	1.00	3.00
H&Y 1,5 mg	1.53	1.5	1.00	2.00
H&Y 3 mg	1.45	1.0	0.00	2.00

Hasta grubunda ilaç kullanımının hastalığın şiddeti üzerindeki etkisinin değerlendirilebilmesi için kullanılan BPHDÖ'nin total, mental ve ruhsal durum, günlük yaşam aktiviteleri ve motor skorlarının, ilaca başlanmadan önce, 1,5 mg PM ve 3 mg PM kullanırken tanımlayıcı değerleri ve topluca kıyaslamaları (**Tablo–9**)'da verilmektedir.

Tablo-9: Hastaların ilaç almadan, 1,5 mg PM, 3 mg PM alırlarken saptanan BPHDÖ skorlarına ait istatistiki veriler

	İlaçsız Ortanca (Alt-üst sınır)	1.5 mg PM Ortanca (Alt-üst sınır)	3 mg PM Ortanca (Alt-üst sınır)	p
BPHDÖ total	33.0 (15- 51)	28.0 (11- 45)	22.0 (11- 33)	<0.001
BPHDÖ mental	3.0 (0- 6)	2.5 (0- 5)	2.0 (0- 4)	<0.001
BPHDÖ GYA	13.5 (4- 23)	12.5 (4- 21)	9.0 (3-15)	<0.001
BPHDÖ motor	13.5 (11- 24)	12.5 (6- 23)	9.0 (6-18)	<0.001

BPHDÖ total skorunun hastalar ilaç kullandıkça düştüğü görülmektedir. Friedman 2 yönlü varyans analizi ile kıyaslandığında bağımlı grupların ortancaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0.001$). Bağımlı gruplar kendi aralarında ayrı ayrı kıyaslandığında ise (ilaç almadan önceki durum ile 1.5 mg PM kullandıkları zamanki durum, 3 mg PM kullandıkları zamanki durumlar arasındaki ikili kıyaslamalar) bağımlı gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Bonferroni Düzeltmeli, Wilcoxon Eşleştirilmiş 2 örnek testi sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$).

Benzer şekilde mental skor, günlük yaşam aktivitesi ve motor alt skorlar bağımlı gruplar arasında kıyaslandığında bağımlı gruplar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Friedman 2 yönlü varyans analizi, sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$). Motor ve günlük yaşam aktiviteleri alt skorlarının bağımlı gruplarının ikili kıyaslamalarında da tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmasına karşın (Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon Eşleştirilmiş 2 örnek testi tüm p değerleri < 0.001), mental alt skorun bağımlı grupları ayrı ayrı kıyaslandığında anlamlı

istatistiksel farkın ilaç kullanımı öncesindeki durum ile 3 mg PM kullanımı (Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon Eşleştirilmiş 2 örnek testi, $p < 0.001$), ve 1.5 mg PM kullanımı ile 3 mg PM kullanımı sırasındaki mental durumlar arasında olduğu saptandı (Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon Eşleştirilmiş 2 örnek testi, $p < 0.001$). İlaç öncesi ve 1,5 mg PM kullanımı sırasındaki mental skorlar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. (Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon Eşleştirilmiş 2 örnek testi, $p > 0.05$).

Dengeyi klinik olarak değerlendiren ve düşme riski konusunda fikir veren BDÖ skorlarına ait istatistiki veriler (**Tablo-10**)'da özetlenmiştir. Hasta grubunun ilaç başlanmadan önceki skorları ile kontrol grubuna ait skorlar kıyaslandığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. (Mann-Whitney U Testi, $p < 0.001$). Hastaların 3 mg PM kullanırken yapılan BDÖ ölçümlerinde elde edilen skorlar kontrol grubunun, 1.5 ay sonra yapılan ikinci ölçümlerinden elde edilenlerle kıyaslandığında da aradaki farkın istatistiksel anlamlılığının devam ettiği gözlemlendi (Mann-Whitney U Testi, $p < 0.001$).

Tablo-10: Hasta ve kontrol grubunun başlangıçta ve 1.5 ay sonunda Berg Denge Ölçeği skorlarına ait istatistiki veriler

BDÖ	K-Ortanca (Ort.)	K-GA	H-Ortanca (Ort.)	H-GA	p<
İlk Test	54.00 (54.29)	Ü.S:54.80 A.S:53.74	51.00 (50.34)	Ü.S:52.00 A.S:48.68	0.001
1.5 ay sonra	55.00 (54.61)	Ü.S:55.22 A.S:54.00	53.00 (52.00)	Ü.S:53.20 A.S:50.70	0.001

Ü.S: Üst sınır, A.S: Alt sınır (%95 Güven aralığının üst ve alt sınırları), K: Kontrol, H: Hasta
GA: Güven Aralığı, BDÖ: Berg Denge Ölçeği

Hasta grubunda BDÖ skorlarının ilaçla etkilenip etkilenmediğinin anlaşılabilmesi için hastaların başlangıçtaki, 1,5 mg PM ve 3 mg PM aldıkları dönemde yapılan ölçümleri (Bu ölçümlerin tanımlayıcı istatistik verileri **(Tablo–11)**'de verilmektedir, değişiklik ilaç kullandıkça skorun artışı yönündedir.) kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Friedman 2 yönlü varyans analizi, $p < 0.001$). Bağımlı gruplar kendi içlerinde kıyaslandığında, hastaların ilaçsız ölçüm değerleri ile 1,5 mg ilaç kullandıkları dönemdeki skorları arasındaki farkın anlamlı olmadığı görüldü (Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon Eşleştirilmiş 2 örnek testi, $p > 0.05$); ancak ilaç kullanmadığı dönemde elde edilen skorlarla 3 mg PM kullanırken elde edilen skorlar arasındaki farkın anlamlı olduğu (Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon Eşleştirilmiş 2 örnek testi, $p < 0.004$), yine, 1.5 mg PM kullandıkları dönemde elde edilen skorlarla 3 mg PM kullandıkları dönemde elde edilen skorlar arasındaki farkın anlamlı olduğu saptandı (Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon Eşleştirilmiş 2 örnek testi, $p < 0.004$).

Tablo–11: Hastaların ilaç almadan elde edilen BDÖ skorlarıyla, 1,5 mg ve 3 mg PM ile elde edilen BDÖ skorları

Berg Denge Testi	Ortalama	Ortanca	Minimum değerler	Maksimum değerler
Berg - 0 mg	50.34	51.00	36.00	55,00
Berg – 1,5 mg	51.11	52.00	44,00	55,00
Berg - 3 mg	52.00	53.00	44,00	56,00

Kontrol grubunda BDÖ skorlarında öğrenmeye bağlı oluşabilecek değişiklikleri saptamak amacıyla yapılan ilk değerlendirme ve 1,5 ay sonra yinelenen testleri Wilcoxon Eşleştirilmiş 2 örnek testi ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

POSTÜROGRAFI VERİLERİ

Hasta ve kontrol grubunda postürografi cihazında yapılan tüm işlemler sonucunda elde edilen global düşme riskine ait tanımlayıcı istatistiki veriler (**Tablo-12**)’de özetlenmiştir. Değerlendirme kontrol grubuna iki kez yapılmıştır. Kıyaslama hasta grubunun ilaçsız başlangıç dönemindeki global düşme riski yüzde değeri ile kontrol grubunda yer alan bireylerin ilk ölçüm değerlerini ve hasta grubunun 3 mg PM kullanırken elde edilen global düşme riski yüzde değeri ile kontrol grubunun 1,5 ay sonra yinelenen ölçümlerini kapsamaktadır.

Tablo-12: Hasta ve kontrol grubunun global düşme riski, yüzde değerlerine ait istatistiki veriler

DR	K-Ortanca (Ort.)	K-GA	H-Ortanca (Ort.)	H-GA	p
İlk Test	60.00 (52.96)	Ü.S:62.18 A.S:43.75	56.00 (56.30)	Ü.S:69.34 A.S:43.27	0.442
1.5 ay sonra	54.00 (49.74)	Ü.S:58.31 A.S:41.16	44.00 (54.07)	Ü.S:65.91 A.S:42.23	0.712

Ü.S: Üst sınır, A.S: Alt sınır (%95 Güven aralığının üst ve alt sınırları), K: Kontrol, H: Hasta
GA: Güven Aralığı, DR: Düşme Riski, Ort: Ortalama

Gerek ilk testte (ilaç başlamadan önce) gerekse 1.5 ay sonra (hastalar 3 mg PM kullanırlarken) kontrol grubu ile global düşme riskleri kıyaslandığında düşme indeksi yüzde değerlerinin ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Mann-Whitney U Testi, sırasıyla $p= 0.442$, $p= 0.712$).

Hasta grubunda global düşme riski yüzdesinin ilaçla etkilenip etkilenmediğinin anlaşılabilmesi için hastaların ilaç öncesi, 1.5 mg PM ve 3 mg PM aldıkları dönemde yapılan ölçümlerde (Bu ölçümlerin tanımlayıcı istatistiki verileri (**Tablo-13**)’de verilmektedir.) elde edilen ortanca değerler

Friedman 2 yönlü varyans analizi ile kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Kontrol grubunda global düşme riskinde öğrenmeye bağlı olabilecek değişikliği belirlemek amacıyla 1.5 ay sonra tekrarlanan ölçüm ile ilk ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Wilcoxon Eşleştirilmiş 2 örnek testi, $p>0.05$).

Tablo-13: Hasta grubunun global düşme riski yüzde değerleri (ilaç öncesi ve ilaç sonrası)

DR	Ort.	Minimum Değerler	Maksimum Değerler
DR ilaçsız	56.30	8	100
DR 1.5mg PM.	50.38	8	100
DR 3 mg PM.	54.07	18	100

DR: Düşme Riski, PM: Pramipeksol, Ort: Ortalama

Testte uygulanan pozisyonlara göre cihazın fourier dönüşümü yaparak, saptadığı alt sistemlerdeki düşme riskleri değerlendirildiğinde;

Merkezi Vestibüler Alan: İlaç kullanmayan 31 hastanın 27'sinde (%87) test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptandı. Kontrol grubunda ise ilk incelemede bu sayı 25 (%80,6) idi. Ki-kare testi ile yapılan kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Hastalar 3 mg PM kullanırken 24 (%77,4) olguda merkezi vestibüler alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptandı. Kontrol grubunun 1,5 ay sonraki tekrarlanan değerlendirilmesinde 23 (%74,19) katılımcıda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk vardı. İki grup arasında yine anlamlı farklılık saptanmadı. (Ki-kare testi $p>0.05$).

Hasta grubunda merkezi vestibüler alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluğu olan hasta sayısının ilaçtan etkilenip etkilenmediğinin anlaşılabilmesi için hastaların ilaç öncesi, 1,5 mg PM ve 3 mg PM aldıkları dönemde yapılan değerlendirmelerinde test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptanan hasta sayıları sırasıyla 27 (%87), 27 (%87) ve 24 (%77,4) idi. Bağımlı gruplar Marjinal Homojenite testi ile kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Kontrol grubunda ise öğrenmeye bağlı olabilecek değişikliği belirlemek amacıyla 1,5 ay sonra yapılan değerlendirmede 23 (%74,19) bireyde merkezi vestibüler alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptanırken, ilk değerlendirmede bu sayı 25 (%80,6) idi. İki değerlendirmedeki birey sayıları arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Wilcoxon Eşleştirilmiş 2 örnek testi, $p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubunda merkezi vestibüler alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon (postürografi cihazında saptanan sekiz pozisyona göre) sayılarına ait tanımlayıcı istatistiki veriler (**Tablo-14**)'de özetlenmiştir. Hasta grubunun ilaç verilmeden başlangıç döneminde herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayısı ile kontrol grubunun ilk değerlendirmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Mann-Whitney U Testi, $p= 0.542$). Hastalar 3 mg PM kullanırken herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayısı ile kontrol grubunun 1,5 ay sonra tekrarlanan ölçümlerindeki herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Mann-Whitney U Testi, $p= 0.293$).

Tablo-14: Hasta ve kontrol grubunda merkezi vestibüler alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayılarına ait istatistikî veriler

MVBSPS	K-Ortanca (Ort.)	K-GA Ü.S:4.86 A.S:3.13	H-Ortanca (Ort.)	H-GA Ü.S:5.35 A.S:3.10	p
İlk Test	5.00 (4.00)	Ü.S:4.86 A.S:3.13	3.5 (4.23)	Ü.S:5.35 A.S:3.10	0.542
1.5 ay sonra	5.00 (4.29)	Ü.S:5.10 A.S:3.47	3.00 (3.65)	Ü.S:4.74 A.S:2.56	0.293

Ü.S: Üst sınır, A.S: Alt sınır (%95 Güven aralığının üst ve alt sınırları), K: Kontrol, H: Hasta GA: Güven Aralığı, MVBSPS: Merkezi vestibüler alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayısı, Ort: Ortalama

Hasta grubunda merkezi vestibüler alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayılarının ilaçtan etkilenip etkilenmediğinin anlaşılabilmesi için hastaların ilaç öncesi, 1,5 mg PM ve 3 mg PM aldıkları dönemde yapılan ölçümleri (Bu ölçümlerin verileri **(Tablo-15)**'de verilmektedir.) kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. (Friedman 2 yönlü varyans analizi, $p < 0.001$). Bağımlı gruplar kendi içlerinde kıyaslandığında, hastaların ilaçsız ölçüm değerleri ile 1,5 mg PM kullandıkları dönemdeki merkezi vestibüler alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayıları arasındaki farkın anlamlı olduğu saptandı (Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon eşleştirilmiş 2 örnek testi, $p = 0.010$). Ancak ilaçsız iken herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayıları ile 3 mg PM kullanırken saptanan değerler arasındaki farkın anlamlı olmadığı (Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon eşleştirilmiş 2 örnek testi, $p > 0.05$) yine, 1,5 mg PM kullandıkları dönemde herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayıları ile 3 mg PM kullandıkları dönemdeki değerler arasındaki farkın da anlamlı olmadığı bulundu (Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon eşleştirilmiş 2 örnek testi, $p > 0.05$).

Tablo–15: Hastaların merkezi vestibüler alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayılarının karşılaştırılması

MVBSPS	Ort. (Ortanca)	Minimum Değerler	Maksimum Değerler	p
MVBSPS ilaçsız	4.23 (3.5)	0	8	
MVBSPS 1.5mg PM.	3.38 (3.00)	0	8	0.001
MVBSPS 3 mg PM.	3.65 (3.00)	0	8	

MVBPS: Merkezi vestibüler alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayısı,
PM: Pramipeksol, Ort: Ortalama

Kontrol grubunda merkezi vestibüler alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayılarında öğrenmeye bağlı olabilecek değişikliği belirlemek amacıyla başlangıçta ölçülen değerler ile 1,5 ay sonra tekrarlanan ölçümdeki değerler kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Wilcoxon Eşleştirilmiş 2 örnek testi, $p>0.05$).

Hasta grubunda ilaç başlamadan merkezi vestibüler alanda tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı ile kontrol grubunda tüm pozisyonlarda saptanan bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı kıyaslandığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. (Mann-Whitney U testi $p= 0.001$). Oysa, hasta grubu 3 mg PM kullanırken tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı, kontrol grubunun 2. ölçümünden elde edilen değerler ile kıyaslandığında (Bu ölçümlerin tanımlayıcı istatistiki verileri **(Tablo–16)**'da verilmektedir, değişiklik ilaç kullandıkça farkın ortadan kalktığı yönündedir.) istatistiksel olarak farklılığın devam etmediği görüldü. (Mann-Whitney U testi, $p>0.05$).

Tablo-16: Hasta ve kontrol grubunda merkezi vestibüler alanda tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamının ilaç öncesi ve sonrasına ait istatistik verileri

MVPBAD	K-Ortanca (Ort.)	K-GA	H-Ortanca (Ort.)	H-GA	p
İlk Test	1.00 (0.67)	Ü.S:0.85 A.S:0.50	2.00 (2.12)	Ü.S:2.50 A.S:1.75	0.001
1.5 ay sonra	1.00 (0.51)	Ü.S:0.70 A.S:0.32	0.00 (0.26)	Ü.S:0.41 A.S:0.11	>0.05

Ü.S: Üst sınır, A.S: Alt sınır (%95 Güven aralığının üst ve alt sınırları), K: Kontrol, H: Hasta
GA: Güven Aralığı, MVPBAD: Merkezi vestibüler alanda tüm pozisyonlardaki bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı, Ort: Ortalama

Hasta grubunda merkezi vestibüler alanda her bir hastada tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık derecelerinin toplamının ilaçtan etkilenip etkilenmediğinin anlaşılabilmesi için ilaç öncesi, 1,5 mg PM ve 3 mg PM aldıkları dönemde yapılan ölçümleri kıyaslandığında anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır (Friedman 2 yönlü varyans analizi, $p= 0.001$). Tanımlayıcı veriler (**Tablo-17**)’de özetlenmiştir. Bağımlı gruplar kendi aralarında ayrı ayrı kıyaslandığında ise ilaçsız ölçüm değerleri ile 1,5 mg PM kullandıkları dönemde, tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı arasındaki farkın anlamlı olduğu görüldü (Bonferroni Düzeltmeli, Wilcoxon Eşleştirilmiş 2 örnek testi, $p<0.001$). Benzer şekilde ilaçsız iken elde edilen tüm pozisyonlardaki bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı ile 3 mg PM kullanırken elde edilen skorlar arasındaki farkın anlamlı olduğu (Bonferroni Düzeltmeli, Wilcoxon Eşleştirilmiş 2 örnek testi, $p<0.001$), yine 1.5 mg PM kullandıkları dönemde elde edilen skorlarla 3 mg PM kullandıkları dönemde tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı arasındaki farkın anlamlı olduğu bulundu (Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon Eşleştirilmiş 2 örnek testi, $p<0.001$).

Tablo-17: Hastaların merkezi vestibüler alanda tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık derecelerinin toplamının karşılaştırılması (farklı ilaç dozlarında)

MVPBAD	Ort. (Ortanca)	Minimum Değerler	Maksimum Değerler	p<
MVPBAD ilaçsız	2.12 (2.00)	0.00	3.00	
MVPBAD 1.5mg PM.	0.77 (1.00)	0.00	2.00	0.001
MVPBAD 3 mg PM.	0.26 (0.00)	0.00	1.00	

MVPBAD: Merkezi vestibüler alanda tüm pozisyonlardaki bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı, PM: Pramipeksol, Ort: Ortalama

Kontrol grubunda merkezi vestibüler alanda tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamının öğrenmeye bağlı değişiklik gösterip göstermediğinin anlaşılabilmesi için başlangıçtaki ve 1.5 ay sonra yinelenen ölçüm skorları arasındaki farkın anlamlı olmadığı saptandı (Wilcoxon Eşleştirilmiş 2 örnek testi, $p>0.05$).

Görsel Alan: İlaç kullanmayan 31 hastanın 10'unda (%32,3) test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptandı. Kontrol grubunun ilk incelemesinde ise bu sayı 10 (%32,3) idi. Ki-kare testiyle yapılan kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Hastalar 3 mg PM kullanırken 8 (%25,8) olguda görsel alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptandı. Kontrol grubunun 1,5 ay sonraki tekrarlanan değerlendirilmesinde ise 7 (%22,6) bireyin görsel alanda en az bir pozisyonda bozukluğu mevcuttu. İki grup arasında yine anlamlı farklılık saptanmadı (Ki-kare testi $p>0.05$).

Hasta grubunda görsel alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluğu olan hasta sayısının ilaçtan etkilenip etkilenmediğinin anlaşılabilmesi için hastaların ilaç öncesi, 1,5 mg PM ve 3 mg PM aldıkları

dönemde yapılan değerlendirilmelerinde görsel alanda en az bir pozisyonda bozukluk saptadığımız hasta sayıları sırasıyla 10 (%32,3), 7 (%22,6) ve 8 (%25.8) idi. Bağımlı gruplar Marjinal Homojenite testi ile kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Kontrol grubunda ise öğrenmeye bağlı olabilecek değişikliği belirlemek amacıyla 1,5 ay sonra yapılan değerlendirmede 7 (%22,6) bireyde görsel alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptanırken, ilk değerlendirmede bu sayı 10 (%32.3) idi. İki değerlendirmedeki birey sayıları arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Wilcoxon Eşleştirilmiş 2 örnek testi, $p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubunda görsel alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayıları ile ilgili tanımlayıcı istatistiksel veriler (**Tablo-18**)’de özetlenmiştir. Hasta grubunda ilaç verilmeden, başlangıç döneminde herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayısı ile kontrol grubunda saptanan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Mann-Whitney U Testi, $p= 0.778$). Benzer şekilde hasta grubunda 3 mg PM kullanırken görsel alanda herhangi bozukluğun saptandığı pozisyon sayısı ile, kontrol grubunun 1.5 ay sonra yinelenen ölçümündeki değerler arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Mann-Whitney U Testi, $p= 0.848$).

Tablo-18: Hasta ve kontrol grubunun görsel alanda herhangi bir bozukluk saptanan pozisyon sayılarına ait istatistiksel veriler

GABPS	K-Ortanca (Ort.)	K-GA	H-Ortanca (Ort.)	H-GA	p
İlk Test	0.00 (0.54)	Ü.S:0.98 A.S:0.11	0.00 (0.53)	Ü.S:0.88 A.S:0.19	0.778
1.5 ay sonra	0.00 (0.32)	Ü.S:0.58 A.S:0.06	0.00 (0.34)	Ü.S:0.66 A.S:0.02	0.848

Ü.S: Üst sınır, A.S: Alt sınır (%95 Güven aralığının üst ve alt sınırları), K: Kontrol, H: Hasta GA: Güven Aralığı, GABPS: Görsel alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayısı, Ort: Ortalama

Hasta grubunda görsel alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayısının ilaçtan etkilenip etkilenmediğinin anlaşılabilmesi için hastaların başlangıçtaki, 1.5 mg PM ve 3 mg PM aldıkları dönemde yapılan değerlendirmeleri (Bu ölçümlerin verileri (**Tablo-19**)’da verilmektedir) ile elde edilen ortanca değerler Friedman 2 yönlü varyans analizi ile kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo-19: Hastaların görsel alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayılarının ilaç öncesi ve ilaç sonrası değerleri

GABPS	Ort. (Ortanca)	Minimum Değerler	Maksimum Değerler
GABPS ilaçsız	0.53 (0.00)	0	2
GABPS 1.5mg PM.	0.38 (0.00)	0	3
GABPS 3 mg PM.	0.34 (0.00)	0	3

GABPS: Görsel alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayısı.

PM: Pramipeksol, Ort: Ortalama

Kontrol grubunda görsel alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayılarında öğrenmeye bağlı olabilecek değişikliği belirlemek amacıyla başlangıçta ölçülen değerler ile 1,5 ay sonra tekrarlanan ölçümdeki değerler kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Wilcoxon Eşleştirilmiş 2 örnek testi, $p>0.05$).

Vestibüler Alan: İlaç kullanmayan 31 hastanın 26’sında (%83,8) test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptandı. Kontrol grubunun ilk incelemesinde ise bu sayı 27 (%87,0) idi. Ki-kare testi ile yapılan kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Hastalar 3 mg PM kullanırken 23 (%88,5) olguda vestibüler alanda en az bir pozisyonda bozukluk saptandı. Kontrol grubunun 1,5 ay sonra tekrarlanan değerlendirmesinde 26 (%83,8) bireyin test pozisyonlarının herhangi birinde

bozukluğu mevcuttu. İki grup arasında yine anlamlı farklılık saptanmadı. (Ki-kare testi $p > 0.05$).

Hasta grubunda, vestibüler alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluğu olan hasta sayısının ilaçtan etkilenip etkilenmediğinin anlaşılabilmesi için hastaların ilaç öncesi, 1,5 mg PM ve 3 mg PM aldıkları dönemde yapılan değerlendirmelerinde test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptanan hasta sayıları sırasıyla 26 (%83,8), 25 (%80,6) ve 23 (%74.1) idi. Bağımlı gruplar Marjinal Homojenite testi ile kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Kontrol grubunda ise öğrenmeye bağılı olabilecek değışikliğı belirlemek amacıyla 1,5 ay sonra yapılan değerlendirmede 27 (%87.0) bireyde vestibüler alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptanırken, ilk değerlendirmede bu sayı 28 (%90.3) olarak belirlendi. İki değerlendirmedeki birey sayıları arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Wilcoxon Eşleştirilmiş 2 örnek testi, $p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubunda vestibüler alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayılarına ait tanımlayıcı istatistiki veriler (**Tablo-20**)'de özetlenmiştir. Hasta grubunun ilaç verilmeden, başlangıç döneminde herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayıları ile kontrol grubunun ilk değerlendirmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Mann-Whitney U Testi, $p= 0.599$). Hastalar 3 mg PM kullanırken herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayıları ile, kontrol grubunun 1.5 ay sonra tekrarlanan ölçümlerinde elde edilen herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayıları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Mann-Whitney U Testi, $p= 0.622$).

Tablo-20: Hasta ve kontrol grubunun vestibüler alanda herhangi bir bozukluk saptanan pozisyon sayılarına ait istatistiki veriler

VABPS	K-Ortanca (Ort.)	K-GA	H-Ortanca (Ort.)	H-GA	p
İlk Test	5.00 (4.38)	Ü.S:5.38 A.S:3.39	4.00 (4.19)	Ü.S:5.27 A.S:3.11	0.599
1.5 ay sonra	5.00 (4.06)	Ü.S:5.04 A.S:3.08	4.00 (3.73)	Ü.S:4.69 A.S:2.76	0.622

Ü.S: Üst sınır, A.S: Alt sınır (%95 Güven aralığının üst ve alt sınırları), K: Kontrol, H:Hasta
GA: Güven Aralığı, VABPS: Vestibüler alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayısı, Ort: Ortalama

Hasta grubunda vestibüler alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayısının ilaçtan etkilenip etkilenmediğinin anlaşılabilmesi için hastaların başlangıçtaki, 1.5 mg PM ve 3 mg PM aldıkları dönemde yapılan değerlendirmeleri (Bu ölçümlerin verileri (**Tablo-21**)’de verilmektedir) ile elde edilen ortanca değerler Friedman 2 yönlü varyans analizi ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo-21: Hastaların vestibüler alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayılarının ilaç öncesi ve ilaç sonrası değerleri

VABPS	Ort. (Ortanca)	Minimum Değerler	Maksimum Değerler
VABPS ilaçsız	4.19 (4.00)	0	8
VABPS 1.5mg PM.	3.80 (4.00)	0	8
VABPS 3 mg PM.	3.73 (4.00)	0	8

VABPS: Vestibüler alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayısı.

PM: Pramipeksol, Ort: Ortalama

Kontrol grubunda vestibüler alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayılarında öğrenmeye bağlı olabilecek değişikliği belirlemek amacıyla başlangıçta ölçülen değerler ile 1,5 ay sonra tekrarlanan ölçümdeki değerler kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Wilcoxon Eşleştirilmiş 2 örnek testi, $p>0.05$).

Somatosensöriyel Alan: İlaç kullanmayan 31 hastanın 20'sinde (%64,5) test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptandı. Kontrol grubunun ilk incelemesinde ise bu sayı 25 (%80,6) olarak belirlendi. Ki-kare testi ile yapılan kıyaslamada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Hastalar 3 mg PM kullanırken 17 (%54,8) olguda somatosensöriyel alanda en az bir pozisyonda bozukluk saptandı. Kontrol grubunun 1,5 ay sonra tekrarlanan değerlendirmesinde 24 (%77,4) bireyin test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluğu mevcuttu. İki grup arasında yine anlamlı farklılık saptanmadı. (Ki-kare testi $p>0.05$).

Hasta grubunda, somatosensöriyel alanda herhangi bir pozisyonda bozukluğu olan hasta sayısının ilaçtan etkilenip etkilenmediğinin anlaşılabilmesi için hastaların ilaç öncesi, 1,5 mg PM ve 3 mg PM aldıkları dönemde yapılan değerlendirmelerinde test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptanan hasta sayıları sırasıyla 20 (%64.5), 21 (%67,7) ve 17 (%54,8) idi. Bağımlı gruplar Marjinal Homojenite testi ile kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Kontrol grubunda ise öğrenmeye bağlı olabilecek değişikliği belirlemek amacıyla 1,5 ay sonra yapılan değerlendirmede 25 (%80.6) bireyde somatosensöriyel alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptanırken, ilk değerlendirmede bu sayı 24 (%77.4) idi. İki değerlendirmedeki birey sayıları arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Wilcoxon Eşleştirilmiş 2 örnek testi, $p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubunda somatosensöriyel alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayılarına ait tanımlayıcı istatistiksel veriler

(**Tablo–22**)’de özetlenmiştir. Hasta grubunun ilaç verilmeden, başlangıç döneminde herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayıları ile kontrol grubunun ilk değerlendirmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Mann-Whitney U Testi, $p=0.349$). Hastalar 3 mg PM kullanırken herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayıları ile, kontrol grubunun 1.5 ay sonra yinelenen ölçümlerindeki herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayıları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Mann-Whitney U Testi, $p= 0.182$).

Tablo–22: Hasta ve kontrol grubunun somatosensöriyel alanda herhangi bir bozukluk saptanan pozisyon sayılarına ait istatistiki veriler

SABPS	K-Ortanca (Ort.)	K-GA	H-Ortanca (Ort.)	H-GA	p
İlk Test	3.00 (3.09)	Ü.S:3.93 A.S:2.25	2.00 (2.65)	Ü.S:3.66 A.S:1.64	0.349
1.5 ay sonra	3.00 (3.16)	Ü.S:4.08 A.S:2.24	2.00 (2.34)	Ü.S:3.40 A.S:1.28	0.182

Ü.S: Üst sınır, A.S: Alt sınır (%95 Güven aralığının üst ve alt sınırları), K: Kontrol, H: Hasta
GA: Güven Aralığı, SABPS: Somatosensöriyel alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayısı, Ort: Ortalama

Hasta grubunda somatosensöriyel alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayısının ilaçtan etkilenip etkilenmediğinin anlaşılabilmesi için hastaların başlangıçtaki, 1.5 mg PM ve 3 mg PM aldıkları dönemde yapılan değerlendirmeleri (Bu ölçümlerin verileri (**Tablo–23**)’de verilmektedir) ile elde edilen ortanca değerler Friedman 2 yönlü varyans analizi ile kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo–23: Hastaların somatosensöriyel alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayılarının ilaç öncesi ve ilaç sonrası değerleri

SABPS	Ort. (Ortanca)	Minimum Değerler	Maksimum Değerler
SABPS ilaçsız	2.65 (2.00)	0	7
SABPS 1.5mg PM.	2.50 (2.00)	0	8
SABPS 3 mg PM.	2.34 (2.00)	0	8

SABPS: Somatosensöriyel alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayısı, PM: Pramipeksol, Ort: Ortalama

Kontrol grubunda somatosensöriyel alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayılarında öğrenmeye bağlı olabilecek değişikliği belirlemek amacıyla başlangıçta ölçülen değerler ile 1,5 ay sonra tekrarlanan ölçümden elde edilen değerler kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Wilcoxon Eşleştirilmiş 2 örnek testi, $p>0.05$).

KORELASYON ANALİZLERİ

1) Hastaların postürografi ile ölçülen global düşme riski yüzde değeri ile hastalık süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı gösterildi (Sperman korelasyon testi $p>0,05$).

2) Hastaların postürografi ile ölçülen global düşme riski yüzde değeri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı (Sperman korelasyon testi $p>0,05$).

3) Hastaların BPHDÖ total puanı ile postürografide saptanan global düşme riski yüzde değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Sperman korelasyon testi $p>0,05$).

4) Hastaların postürografi ile ölçülen global düşme riski yüzde değeri ile BDÖ yani klinik olarak dengeyi değerlendirme ölçeği sonuçları arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gösterildi (Sperman korelasyon testi, $r= -0,366$ ve $p=0,043$). Yani düşme riski azalırken, klinik olarak dengeyi değerlendirmemizi sağlayan BDÖ skorunda artma saptandı. Böylece aralarında negatif yönde anlamlı bir korelasyon gösterildi.

5) Hastaların postürografi ile ölçülen merkezi vestibüler alanda tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı ile postürografi ile ölçülen global düşme riski yüzde değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde yüksek düzeyde korelasyon saptandı (Sperman korelasyon testi, $r=0,855$, $p= 0,0001$).

6) Hastaların postürografi ile ölçülen merkezi vestibüler alanda tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı ile BDÖ, yani klinik olarak dengeyi değerlendirme ölçeği skorları arasında negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon saptandı (Sperman korelasyon testi, $r= -0,437$, $p= 0,014$).

7) Hastaların postürografi ile ölçülen merkezi vestibüler alanda tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı ile hasta yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gösterildi (Sperman korelasyon testi, $p>0,05$).

8) Hastaların postürografi ile ölçülen merkezi vestibüler alanda tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gösterildi (Sperman korelasyon testi, $p>0,05$).

9) Hastaların postürografi ile ölçülen merkezi vestibüler alanda tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı ile BPHDÖ total puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gösterildi (Sperman korelasyon testi, $p>0,05$).

10) Hastalardan elde edilen BDÖ skorları ile BPHDÖ motor bölümü skorları arasında negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon saptandı (Sperman korelasyon testi, $r = -0.378$, $p = 0.012$).

TARTIŞMA

Düşme yaşlı hastada ciddi komplikasyonlar ve hatta ölümlerle sonuçlanabilecek bir durumdur. Bu nedenle PH gibi duruş ve dengenin etkilenebildiği pek çok nörolojik rahatsızlıkta, düşme riski hastalığının her döneminde iyi tanınmalı, irdelenmeli, hangi alt sistem ya da sistemlerden kaynaklandığı ortaya konmalı, önlemler alınmalı ve risk faktörleri mümkünse ortadan kaldırılmalıdır. Bu konuda yapılacak her çalışmanın toplum sağlığı açısından önemli katkılarının olacağını vurgulamak gerekir. Sorunu iyi tanımlamak ve risk düzeyini ve kaynağını anlayabilmek hekimin, dolayısı ile hasta ve hasta yakınlarının bilinçlenmesine katkıda bulunacaktır. PH kanımızca bu açıdan dikkate değer farklı bir özellik de sergilemektedir. Duruş ve denge bozukluğunun aşikar olduğu ve ön planda kendini gösterdiği rahatsızlıklar vardır. PH'de ise özellikle erken evrelerde bu durum biraz daha geri planda kalmakta, belki de ihmal edilmektedir. Gerçekten bugün halen semptomatik tedavi için geliştirilen ilaçlar ağırlıklı olarak bradikinezi ve tremoru hedeflemekte ve değerlendirmeler de daha çok bu alanları kapsamaktadır. Nitekim araştırmalarda ve klinik değerlendirmelerde PH'de en sık kullanılan değerlendirme ölçeği olan BPHDÖ incelenecek olursa stabilite bozukluklarına ne kadar az pay ayrıldığı görülecektir (69).

Bu çalışmada PH'de gözlenen kardinal bulgulardan biri olan ve özürüllüğe, yaşam kalitesindeki azalmaya önemli katkıda bulunan postural stabilite bozukluğu, denge kaybı ve düşme riski üzerine yoğunlaşmıştır. Etyopatogenezi yeterince anlaşılammış olan bu durumun tedavisinde de yeterince yol katedilememiştir. Hastalığın ilerleyen evrelerinde önemli oranda ve belirgin bir biçimde ortaya çıkan bu sorunun erken dönemde ne oranda ve şiddette görüldüğüne dair yeterli sayıda ve detaylı çalışma bulunmamaktadır. Erken dönemde yaygın olarak kullanılan tedavi protokollerinin etkisi de belirlenmemiştir. Bu nedenle çalışmamızda erken evrelerde duruş ve dengenin ne durumda olduğunu belirlemeye ve yaygın olarak kullanılan bir

tedavi rejiminin etkisini aydınlatmaya çalıştık. Bunun için klinik ölçekler yanı sıra nesnelliğin arttırılabilmesi amacıyla postürografik değerlendirme de yapılmıştır. Posturografinin sorunun hangi alt sistemlerden kaynaklandığının analiz edilmesinde de değerli bilgiler sağlayabileceği düşünülmüştür.

Son yıllarda PH tedavisinde L-DOPA koruyucu-geciktirici protokoller tercih edildiğinden erken evrede sıklıkla kullanılan ilaç grubu dopamin agonistleridir. Ergot türevi dopamin agonistlerinin valvulopati ve fibrozis yapıcı yan etkileri nedeni ile non-ergot agonistler semptomatik tedavi gerektiren olgularda tercihte ilk sıraya yükselmişlerdir. Çalışmamızda kullanılan ilacın PM oluşunun temel nedeni budur. Uygulama kolaylığı, doz standardizasyonunun daha kısa sürede ve daha benzer bir biçimde yapılabilmesi bir diğer nedendir (40). Dopaminerjik tedavinin Pl'ye pek fazla etkisi olmadığı bildirilmekle birlikte dopamin agonistlerinin farklı etki mekanizmaları da vardır. Öte yandan dopaminerjik tedavinin erken evrelerde faydalı olup olmayacakları da daha önce yeterince analiz edilmemiştir.

PH sıklıkla 5-6. dekatta ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte ilerleyen yaş ile birlikte hastalığın görülme sıklığında artış olmaktadır (4). İlerleyen yaş ile birlikte PH prevalansının artmasında, yaşla ilintili olarak yavaş nigril hücre yıpranmasına yol açan nöronal zayıflama mekanizmalarının etkili olduğu ve altmış yaş üzerinde semptomların başlamasına ve ilerlemesine neden olduğu düşünülmüştür (92). Çalışmamızda da PH bulunan hastaların yaş ortalaması 71,8 yıl olarak saptanmıştır. Bir (%3,2) olgu PH tanısını beşinci dekatta, 9 (%29) olgu altıncı dekatta, 21 (%67,7) olgu yedinci dekatta almıştır. Çalışmamızda literatürle uyumlu bir şekilde, PH başlangıç yaşının beşinci dekatta artmaya başladığı ve yaş ilerledikçe artışın devam ettiği saptanmıştır. İleri yaş ister istemez duruş ve dengeyi etkileyebilecek pek çok başka sorunu da beraberinde getirmektedir. Bunlar arasında görsel, periferik vestibüler, lokomotor sistemdeki dejeneratif değişiklikler, hatta kardiovasküler hastalıklar ve ilaçlar ilk akla gelenler olarak sayılabilir. Aynı durum ne yazık ki yaş eşleştirilmiş kontrol grubunu da etkilemektedir. Saf parkinsonien bulguların olduğu, tüm diğer alt sistemlerin hiç etkilenmediği basit bir hasta

grubu ve bu yaşlarda tümüyle sağlıklı bir kontrol grubu oluşturmak hemen hemen olanak dışıdır. İleri yaş ve beraberinde getirdiği dejeneratif değişiklikler çalışma sonuçlarını ister istemez kontamine etmektedir. Bu nedenle sonuçlarımızı dikkatle yorumlamak gerekir. Örnek olarak klinik skalalarda dengenin PH grubunda daha bozuk olduğunun ve hatta postürografide merkezi vestibüler alandaki tutulumun hasta grubunda daha bozuk olduğunun belirlenmiş olmasına karşın global düşme riski indeksi iki grup arasında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Bu durum PH'de düşme riskinin artmadığı anlamına gelmez, ileri yaşla birlikte muhtemelen araya giren diğer faktörlerin etkisini yansıtmaktadır. Global anlamda tüm faktörlerin etkisi ile hesaplanan düşme riski kontrol grubunda da erken evre PH'de olduğu kadar yüksektir. Her bireyi belki tek belki birden fazla faktör belirli bir risk düzeyine ulaştırmaktadır. Dolayısıyla PH erken evrede, olgu bazında tek başına düşme riskini belirlememektedir. Bu çalışmada dengeyi bozabilecek diğer rahatsızlıklar ve majör sorunlar olabildiğince dışlanmaya çalışılmasına rağmen ileri yaş ve ilintili olabilecek belki de henüz bilinmeyen çeşitli dejenerasyonların ve hastalıkların etkisinin tamamen bertaraf edildiğini söylemek olanak dışıdır. Bununla birlikte bir başka bakış açısıyla düşünülecek olursa PH ileri yaş hastalığıdır, dolayısı ile ütopik verilerden yola çıkarak hastalığın dengeye etkisinin soyut analizini yapmak da bizi gerçek durumdan uzaklaştırabilir. Sonuçta düşme riski global bir indekstir ve her olguyu kritik bir eşiğe getiren bir ya da birden fazla neden söz konusu olabilir.

PH'nin prevalansı aynı yaş grubundaki erkek ve kadınlarda yapılan çalışmalarda erkeklerde PH için orta derecede (1,2 -1,5 kat) artmış risk gösterilmiştir (93). Çalışmamızda da literatür bilgisine paralel olarak, hasta grubu 19 erkek (%61,3), 12 kadın (%38,7) hastadan oluşmaktaydı.

PH'de kalıtım önemlidir. Ailevi PH'de yapılan çalışmalarda, 4. kromozom üzerindeki PARK-1 ve UCHL-1 genlerinde 2 mutasyon ve 6. kromozom üzerindeki parkin geni ve 1. kromozom üzerindeki DJ-1 geni mutasyonları tanımlanmış olan gen mutasyonlarıdır (33). Hastaların %15'inde en az birinci derecede akrabalarında PH vardır. Literatür bilgisiyle

uyumlu olarak çalışmamıza katılan 31 hastamızın 5'inin (%16,12) ailelerinde PH bulunduğu bilgisi edinilmiştir.

Bu uyumluluklardan yola çıkarak, belirli bir zaman aralığında seçilen olgularımızın iyi bir temsil grubu oluşturduğunu düşünüyoruz.

Parkinsonizmin en sık görülen biçimi olan PH'nin klinik olarak tanısında kullanılan tanı kriterleri içerisinde en özgün klinik belirtisi olan bradikinezinin kesin tanı için olması gerekmektedir (7). Çalışmamızda olgularımızın, 11 (%35,4) tanesinde bradikinezi kliniği belirgin iken, 20 (%64,5) hastamızda da istirahat tremoru klinik tabloda belirgin bulgu olarak gözlemlendi. Tremor ile ortaya çıkan PH'nin daha yavaş seyirli hastalık progresyonu gösterdiği ve daha iyi prognoza işaret ettiği bildirilmektedir.

Pİ, PH'nin en az spesifik, ancak en fazla özürülük yaratan ve hastaların günlük yaşamlarındaki işlevselliklerini belirgin olarak etkileyen kardinal bulgusudur (22). Postüral refleks kaybı genellikle hastalığın daha ileri evrelerinde ortaya çıkmakla birlikte erken evrelerde de görülebilir. Donma fenomeni ile birlikte kalça kırıklarına yol açabilen düşmelerin en sık nedenidir. Kadın cinsiyet, simetrik başlangıç, postüral dengesizlik ve otonom yetersizlikte PH'de düşme riskini öngören en belirleyici özelliklerdir (7). PH'de gözlenen fleksiyon postürü, yürürken ayakları sürükleme, donmalar, propulsiyon, retropulsiyon, oturma veya ayakta durma gibi bozukluklardan genellikle postüral reaksiyonlardaki yetersizlik sorumludur. Pİ'nin değerlendirilmesiyle ilgili spesifik bir ölçek bulunmamaktadır. Çoğunlukla son 6 ay içinde hastanın ifade ettiği düşme sayılarına göre Pİ değerlendirilmektedir. Visser ve ark. PH'de dengeyi değerlendiren en geçerli testin geri çekme testi (haber vermeden omuzlardan geri çekme) olduğunu ileri sürmüşlerdir (82). Qutubuddin ve ark. PH'de dengenin değerlendirilmesinde geri çekme testinin kolay bir yöntem olmasına karşın, dengeyi bütün yönleriyle değerlendirmedeği ve yanlış sonuç verme olasılığının yüksek olduğunu belirtmişlerdir (94). Çalışmamızda da 20 (%64,5) hastamızda da postüral denge muayenesinde tam bir postüral

yanıtsızlık olmamakla birlikte, hastanın geriye doğru gittiği ancak yardımsız olarak toparladığı hafif derecede postüral dengesizlik gözlemlendi. Çalışmamızın amaçlarından birisi erken evre PH hastalarında Pİ oranının tespitidir. Çalışmamızda dengeyi ayarlama hızını temel alan basit geri çekme testi ile değerlendirildiğinde erken evre PH hastalarında Pİ oranı yaklaşık 2/3 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda postüral dengede yetersizlik erken evrelerdeki olgularımızda genellikle postüral yanıtın yokluğu derecesinde saptanmamış olup, 4 puan üzerinden değerlendirildiğinde, (0: Normal, 1: Geriye doğru gider, ancak yardımsız toparlar, 2: Postural yanıt yoktur. Muayene eden tarafından tutulmazsa düşer. 3: Çok dengesizdir, kendiliğinden dengesini kaybetme eğilimindedir, 4: Destek olmadan ayakta duramaz.) basit geri çekme testinde Pİ şiddetinin, hastalarımızda grade 1 (20 (%64,5) olgu) düzeyinde olduğu gözlemlendi.

Debono ve arkadaşları erken evre PH'de postüral performansı aynı yaş aralığındaki kontrol grubuyla karşılaştırmışlar ve PH'li hastalarda Pİ'nin klinik alt yapısını araştırmışlardır. 9 PH hastasıyla cins ve yaş eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubunu çalışmaya dahil etmişlerdir. Gözler açık ve kapalı durumlarda platform hareketsiz iken statik ve dinamik durumlarda ayrıca platform hareket ettirilerek anteroposterior ve medio lateral osilasyonlara izin verilerek kayıtlamalar yapılmıştır (95). Mobil platformdaki osilasyonları ve hareketsiz platformda dengeyle ilgili saptadıkları verileri sayısal olarak belirtmişlerdir. Hareketsiz konumda PH hastalarının hem gözler açık iken hemde gözler kapalı pozisyonda iken, kontrol grubundan daha geniş bir ayak basıncı merkezinin olduğu ve daha fazla salladıklarını bulmuşlardır. Dinamik durumlarda, PH hastalarının gözler kapalı iken, anteroposterior pozisyonda salınımlarının kontrol grubundan daha fazla olduğunu saptamışlardır. Erken evre PH hastalarının Pİ'nin kliniğini kompanse edebilecekleri, hastalığın bu evresinde halen kısmen işlev gören bir takım nörolojik mekanizmalarla, zorlansalar da dengelerini sağlayabilecekleri sonucuna ulaşmışlardır (96). Çalışmamızda, bu gibi yapısında dinamik ve statik platformlarda ölçülebilen değerleri barındıran ve bu platformlar ile aralarında çok güçlü bir korelasyon bulunan ve genel dengeyi değerlendirdiğimiz Tetrax cihazıyla, erken evre PH

hastalarında global düşme riski açısından kontrol grubuyla anlamlı bir farklılık saptamamız, bu evre hastalarda Pİ şiddetinin belirgin özürülük yaratacak kadar yüksek olmadığı şeklinde veya aynı yaş grubunda düşmeye yol açabilecek görsel, periferik vestibüler, osteoporatik ve dejeneratif süreçlerinde katkısıyla bu farkın ortadan kalkabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Çalışmamızda diğer amaçlarımızdan biri erken evre PH'de Pİ şiddetini belirlemektir. Bu amaçla, hastalarımızı klinik olarak incelediğimizde, erken evredeki hastaların çeşitli kompensatuar mekanizmalarla dengelerini desteksiz olarak sağlayabildikleri ve klinikte kullandığımız basit geri çekme testlerinin sonuçlarıyla birlikte değerlendirdiğimizde, belirli ölçüde postüral dengesizlikleri bulunmakla birlikte, çoğu olgumuzda postüral yanıtlarının hala var olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

PH'de denge ve yürüyüş bozukluklarının fizyopatolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (97). PH'nin en önemli bulgularından bir tanesi olan postüral kontrolde yetersizlik, çoğu zaman tedavilere yetersiz cevap vermektedir (4,5). L-DOPA tedavisi ve subtalamik nukleus stimülasyonu adım genişliği ve yürüyüş hızını iyileştirir, fakat Pİ üzerindeki etkileri azdır. Chastan ve arkadaşları, substantia nigra pars retikülata stimülasyonunun PH'de hareket ve denge üzerine olan etkisini incelemişlerdir (96). Biomekanik parametreleri ve bacak kası aktivitelerini yürüyüş başlangıcı sırasında kaydettikleri 7 hastaya bilateral subtalamik nukleus (STN) stimülasyonu uygulamışlar. 204 PH'li hastaya ise substantia nigra pars retikülata'ya yerleştirilen elektrot ile bağlantı sağlayarak stimülasyon uygulamışlardır. Parkinson hastalarını L-DOPA ile tedavi alan grup, STN stimülasyonu uygulanan grup, substantia nigra pars retikülata stimülasyonu uygulanan gruplar olarak incelemişlerdir. Adım genişliğinin veya hızının L-DOPA veya subtalamik nukleus stimülasyonu uygulanan grupta belirgin olarak iyileştiğini, substantia nigra pars retikülata stimülasyonu yapılan grupta ise bu bulgulardan ikisinde de anlamlı bir düzelme olmadığı sonucuna ulaşmışlardır. Hızlı yürürken aniden durabilme özelliğinin hem STN stimülasyonunda hem de substantia nigra pars retikülata stimülasyonunda düzeldiğini, ancak L-

DOPA ile düzelmediğini gözlemlemişler. Bu sonuçlar, anteroposterior (uzunluk-hız) ve vertikal (fren kapasitesi) yürüyüş parametrelerinin bazal ganglia devresi içerisinde iki ayrı sistem tarafından kontrol edildiğini desteklemektedir. Buna göre hareket ve denge ayrı devreler tarafından kontrol edilmektedir. Sonuç olarak, major bir bazal ganglia olan SNr'in çıktılarının pontomesensefalik yapılara yayıldığı bilinir. Bunun da yürüyüş boyunca dengenin korunmasında kısmen rol oynadığı kabul edilmektedir. Nillson ve arkadaşları ise yüksek frekans verilerek yapılan STN stimülasyonunun, PH hastalarında denge ve düşmeye ve düşme korkusuna etkisini araştırmışlardır. Sonuçları klinik denge ölçekleri ve postürografi gibi objektif yöntemlerle değerlendirmişler, STN stimülasyonunun BDÖ puanlarını arttırdığı ve basit geri çekme testi sonuçlarını istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelttiğini bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada postürografi testlerinde ise, klinik testleri destekleyecek şekilde anlamlı bir düzelmeye gözlenmediği bildirilmiştir. Bu durumun, STN stimülasyonunun otomatik postüral yanıtları kontrol etmede daha az etkili olduğu yada stimülasyonla yapılan bu cerrahi tedavinin postürografi sonuçlarına etkisizliği şeklinde yorumlanabileceğini belirtmişlerdir (97). Bir başka çalışmada ise L-DOPA dirençli Pİ'si olan 14 PH'li olguya bilateral STN stimülasyonu uygulandıktan sonra, stimulatörün etkisini, kantitatif bir yöntem olan postürografi ile, hastalara L-DOPA verilerek "ON" ve "OFF" dönemlerinde değerlendirmişler. Hastaların hiçbirisinde Pİ kliniğinde STN stimülasyonu sonrası iyileşme gözlenmemiştir. Sonuç olarak L-DOPA rezistans Pİ kliniğine bilateral ve yüksek frekans da dahi uygulanırsa STN stimülasyonunun etkili olmadığını bildirmişlerdir (98). Tüm bu çalışma sonuçları göz önünde bulundurulduğunda PH 'de Pİ ve dengesizlik gibi lokomotor sistem tutulumu ön planda olan hastalarda şu ana kadar etkisi net olarak kanıtlanmış, cerrahi bir prosedür geliştirilemediği için, medikal tedaviler üzerine yoğunlaşılması ve bu bulguların etyopatogeneze yönelik araştırmaların artırılması ve semptomatik tedavilerinin bulunması gerektiği inancındayız. Çalışmamızda bu sebeplerden dolayı PH tedavisinde sık kullanılan tremolitik özelliği kanıtlanmış ve nöroprotektif etkili bir non ergo dopamin agonistinin denge

üzerine ve düşme riskine klinik ve paraklinik etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Pİ patofizyolojisini araştıran çalışmalardan biri de Valkovic ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Önceki araştırmalarda özellikle Pİ'nin PH hastalarında görsel, vestibüler, boyun proprioseptif duyu işlevinin aşırı etkilenimine yanıt olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ise alt ekstremitte proprioseptif sistemini değerlendirmede geçerli olan duysal enformasyon skalası kullanılarak, PH'li hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun soleus kasına mekanik vibrasyonlar uygulanarak, postüral yanıtları değerlendirilmiştir. Erken evre ve ileri evre olan PH hastaları, yaş ile eşleştirilmiş kontrol grubuyla birlikte çalışmaya dahil edilmiştir. Her grup 11 kişiden oluşturulmuştur. Olguların gözleri kapatılarak, her iki soleus kasına rastgele 9 pulse'lik, 3 sn etkili vibrasyon uygulanmıştır. Bu stimuluslara verilen postüral cevaplar, statik postürografi ile değerlendirilmiştir. Dopaminerjik tedavinin etkisi hem ON hemde OFF fazındaki hastalar test edilerek karşılaştırılmıştır. Postüral yanıtların latansında ve paterninde gruplar arasında fark saptanmamıştır. İleri evre PH hastalarında amplitüdler belirgin olarak daha geniş olmasına rağmen, kontrol grupları ile erken evre PH hastalarında fark saptanmamıştır. Ölçümlerden hiçbirine dopaminerjik tedavinin belirgin bir etkisini görülmemiştir. Alt bacak proprioepsiyonunun tetiklediği postüral reaksiyonlardaki skala değerleri, ileri evre PH hastalarında bozukluğu gösterir yönde elde edilmiştir. Bu çalışma, PH progresyonunda ortaya çıkan duysal durumlarda ani bir değişiklik olduğunda postüral yanıtların ölçüm skalasında jeneralize bozulmanın arttığına kanıt oluşturur. Sonuç olarak, Pİ'nin patofizyolojisinde bu tür bir bozulmanın belirgin bir rol oynayabileceği düşünülmüştür (99). Bizim çalışmamızda kullandığımız Tetrax duruş grafiği ise, hem görsel, vestibüler, hem somatosensörlerdeki bozukluğu yani kas propriyoseptörleri temelinde olan değişiklikleri, bunun yanısıra merkezi vestibüler sistemden kaynaklanan bozuklukların her birini farklı fourier frekans bandlarında normal olmayan salınımlar şeklinde yorumlayan hem ağırlık dağılım indeksi ve ayağın topuk ve parmak arasındaki senkronizasyonu, sol ve sağ ayak arası senkronizasyonu inceleme olanağı

sunan, stabilite parametrelerini diğerk çalışmaların çoğundan üstün bir şekilde sekiz farklı pozisyonda analiz edebilen böylece denge fonksiyonlarını çok daha kesin, objektif ve verimli şekilde ortaya koyabilmeyi sağlayan bir yöntem olarak literatürde söz edilen çalışmaların çoğunu kapsayarak, inceleme olanağı sunmaktadır. Bu durumun, hekime hastanın denge kaybı sebebini ve kaynağını bulmasında ve hasta için en yararlı tedavinin sečilmesinde yardımcı olacağı kanaatindeyiz.

Olanow ve ark. PH'de günümüzde kullanılan tedavilerin, özellikle erken evre olan hastalarda, semptomları etkili bir şekilde kontrol ettiğini ancak, hastalığın progresiyle ilişkili olarak ortaya çıkan "nondopaminerjik" mekanizmalarla gelişen; Pİ, düşme ve demans gibi bulguların mevcut olan tedavilerle yeterli ölçüde tedavi edilemediğini belirtmişler (100). Nöroprotektif etkili olabilecek ajanlar ile ilgili olarak laboratuvar ve patolojik çalışmalar yapılmaktadır. Fakat, günümüzde PH'de görülen bu semptomları düzeltebilecek herhangi bir ilaç net olarak tespit edilememiştir. Çalışmamızda hastalarımızın tedavisinde kullandığımız PM, aminothiazole grubundan D2 dopaminerjik reseptörlere selektif etkili, ayrıca D3 reseptörlerinede etkili, nonergo dopamin agonistidir (1). En yüksek affiniteyi D2 reseptör alt grubuna ve öncelikli olarakta bu grup içinde yer alan D3 reseptör alt grubuna göstermektedir. Erken evre PH'de monoterapide ileri evrede de L-DOPA ile birlikte kullanılabileceği bildirilmiştir (39). L-DOPA ile PM tedavisi karşılaştırıldığında, PH'nin semptomlarını yavaşlatması ve invivo ve invitro nöroprotektif özellikleriyle ilgili cevaplanmamış sorular bulunmaktadır (40). PM PH'de nöroproteksiyonu, nörodejenerasyonun ilerlemesini yavaşlatarak veya durdurarak sağlanmaktadır (46). Bu özellikleriyle de erken veya orta evre PH'de kullanılarak, L-DOPA ihtiyacını erteleyerek ona bağlı oluşabilecek diskinezileri ve motor komplikasyon oluşumunu geciktirmektedir. Aynı zamanda da PH seyrinde sıklıkla gördüğümüz duygu durum bozuklukları ve depresyon üzerine olan olumlu etkileriyle kronik, nörodejeneratif ve ilerleyici bir hastalıkla mücadelede, umut vermektedir. Literatürde de belirtildiği gibi, nöroprotektif tedavinin özellikle hastalığın erken evrelerinde semptomları kontrol altına almadaki önemi vurgulanmakla birlikte nondomaminerjik

lezyonlarla alakalı olduğu düşünölen semptomlar olan Pİ ve düşme üzerine yapılmış yeterli sayıda ilaç çalışması bulunmamaktadır (100). Bu eksikliklerden yol çıkarak çalışmamızda hedeflerimizden biri de klinik etkinliği erken evre PH hastalarında kanıtlanmış bir dopamin agonistinin özörlölük yaratan bir semptom üzerine etkinliğini ortaya çıkarabilmektir.

Çalışmamızda öncelikle hastalarımıza klinik değerlendirme ölçeklerini uyguladık. PH'de klinikte uygulanan ve Hoehn Yahr (H&Y) ölçeği olarak adlandırılan 1967 yılında Margaret Hoehn ve Melvin Yahr tarafından getirilen hastalığın derecesini tanımlamada kullanılan skala ile çalışmamıza aldığımız hastalarımızı değerlendirdik. Bu skalaya göre hastalık 1 ile 5 puan arasında derecelendirildi. Literatürde PM'nin H&Y skalasında iyileşme sağladığı ve L-DOPA tedavisindeki "off" sürelerini de azalttığı gösterilmiştir (36). Çalışmamızda H&Y ile ilgili sonuçlarımızı incelediğimizde, ilaç vermeden değerlendirdiğimiz hastaların 11'i (%35,4) H&Y'ye göre evre I, 17'si (%54,8) evre II, 3'ü (%9,6) evre III olarak değerlendirildi. İlacın etkisini incelediğimiz diğer ölçümlerde ise, 1,5 mg PM dozuyla PH'li olguların 14'ü (%45,6) H&Y'ye göre evre I, 17'si (%54,8) evre II olarak değerlendirildi, evre III'de ise hasta bulunmuyordu. 3 mg PM dozunda ise (5 hastamız 3 mg PM'yi tolere edemedi.) 21 (%67,7) hasta H&Y'ye göre evre I, 5 (%16,1) hasta ise evre II olarak değerlendirildi. Literatür bilgisine benzer şekilde çalışmamızda PM tedavisinin H&Y skalasında doz yükseltilmesine paralel olarak belirgin iyileşme sağladığı sonucuna ulaşıldı.

Çalışmamızda, kullandığımız bir diğer klinik testimiz ise, PH'de çok yönde doğru ve kapsamlı bilgi verdiği için en fazla kabul gören ölçek olan ve hastalığın şiddetini değerlendirmede kullanılan, Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) idi. Onho ve arkadaşları, PM'nin etkinliğini ve tolerabilitesini değerlendirdikleri bir çalışmada, PM'nin BPHDÖ skorlarında anlamlı bir düzelme meydana getirdiğini, bu düzelmelerin 2 hafta sonra yapılan ölçümlerde görülebildiğini 4, 8 ve 12 hafta sonraki yinelenen ölçümlerde de devam ettiğini bildirmişlerdir (94). Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde, BPHDÖ ile mental durum, günlük yaşam aktiviteleri ve motor

muayene bölümleri ve BPHDÖ total skoru, ilaç verilmeden ve PM dozu kademeli olarak artırılıp, ilaç sonrası 3.haftada ve 1.5 ay sonunda değerlendirildiğinde olgularımızda, klinik olarak düzelmeye korele olarak her 3 bölümde ve total BPHDÖ skorlarında azalma olduğu gözlemlendi.

BPHDÖ motor değerlendirme bölümü PH'de motor fonksiyonları ve hastalığın şiddetini göstermek üzere geliştirilmiş, güvenilirliği ve geçerliliği saptanmış bir ölçektir. Çoğu testlerin dengenin tüm parametrelerini değerlendirmede, güvenilirliğin sınırlı hasta grubunda gösterilebildiği ve birçok çalışmada L-DOPA kullanımı ile ortaya çıkabilecek değişikliklerin dikkate alınmadığı görülmektedir. Ayrıca PH'de düşme riskinin erken dönemde belirlenmesinin yaralanmaları önleyebileceğinin bilinmesine karşın (101, 102, 103, 104), denge testleri ile düşme riski arasındaki ilişkiyi gösteren sistematik çalışmalar bulunmamaktadır. Bu amaçla çalışmamızda erken evre PH'de Pİ oran ve şiddeti ile birlikte ve düşme riskini daha güvenilir bir şekilde değerlendirebilmek ve daha sistematik bir araştırma oluşturabilmek amacıyla postürografinin yanısıra, BPHDÖ'nün motor durum değerlendirilme bölümüyle birlikte, mental ve ruhsal durum muayenesi, günlük yaşam aktivitesi bölümünde değerlendirilirdi.

BPHDÖ'nün motor değerlendirme bölümünde, denge ile ilişkili olan dört test bulunmaktadır. Bunlar, sandalyeden kalkma, postür, postüral stabilite ve yürüme testlerinden oluşmaktadır (101). Çalışmamızdaki hastalara, BPHDÖ ile motor muayene bölümünde, denge ile ilişkili dört test olan; sandalyeden kalkma, postür, yürüme ve postüral stabilite testleri uygulandı. Hastalar, 0-4 arası derecelerde puan verilerek değerlendirildi. 31 hastanın PM tedavisine yanıtını izlediğimiz ilaç öncesi ve kademeli olarak doz arttırımının yapıldığı, ilaç sonrası yapılan testlerde, 8 (%25,8) hastada dört testin skorlarında tedaviyle herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Diğer 23 hastamızda (bazı hastalarımızda birden fazla alanda olmak üzere düzelmeye saptandı.), dört testi tek tek incelediğimizde; 11 (%35,4) hastada, sandalyeden kalkmasının değerlendirildiği (hasta arkası düz bir sandalyeden kollarını göğsünde çaprazlayarak kalkmaya çalıştığı) testte PM tedavisiyle düzelmeye izlendi. 8

(%25,8) hastada, postürünün değerlendirildiği testte, test puanında düşmeyle korele olarak tedavi sonrasında düzelme saptandı. 12 (%38,7) hastada, yürümenin değerlendirildiği testte düzelme gözlemlendi. 11 (%35,4) hastada PM tedavisi sonrasında; hastanın önceden uyarıldığı ayakları birbirinden hafifçe uzak ve gözleri açık konumda ayakta duruyor iken, omuzlarından ani olarak geriye doğru çekilmesine verdiği yanıtı değerlendirdiğimiz postüral denge testinde düzelme saptandı. Çalışmamızda BPHDÖ denge performansında düzelmeyi değerlendirdiğimizde, hasta sayısı göz önünde bulundurulduğunda, yaklaşık olarak %75 oranında (BPHDÖ ile elde edilen sonuçlar) hastamızın PM tedavisi sonrasında dengelerinde klinik olarak düzelme görüldü. PH klinik ölçeklerinden olan BPHDÖ ile hastalarımızda hastalık şiddetinde ilaç kullanımına paralel olarak azalma görüldü. Bu sonuç, çalışmamızda PM'nin PH tedavisine klinik olarak etkinliğinin bir kez daha doğrulanması ve hastalarımızın ilaçları düzenli kullandığının gösterilmesi açısından anlamlı kabul edildi.

PH'de anksiyete bozukluklarının prevalansı %25-50 oranındadır. Bunlar; panik bozukluklar, sosyal fobi, obsesif - kompulsif bozukluk, fobik bozukluk, agarofobi gibi durumları kapsamaktadır (105). PH'de PM'nin antidepresan etkinlik gösterdiği ve major depresyonda etkili olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir (1). PM'nin antidepresan özelliğinin limbik sistemdeki postsinaptik D3 reseptörleri aracılığıyla olduğu bilinmektedir (41). Dolayısıyla bu durumda ilacın artmış duygudurum bozukluğu olan PH 'de kullanılması faydalı olabilir. Çalışmamızda, BPHDÖ ile PH hastaları klinik olarak değerlendirildiğinde, mental durum ve davranışlarını değerlendirdiğimiz bölümde hastalarımızın özellikle depresif semptomlarında gerileme ve inisiyatif yitimi ve günlük rutin aktivitelere ilgisizliği içeren motivasyon değerlendirme skorlarında düşme saptandı. Klinik iyileşmeyle korele olarak 20 (%64,5) hastamızda istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlemlendi. Çalışmamızda PM'nin mental durum üzerine olan klinik etkisinin yüksek dozlarda (3 mg PM) daha belirgin olarak ortaya çıktığı gözlemlendi. Bu sonuç araştırmamızın PM'nin antidepresif etkisinin yüksek dozlarda daha belirgin olduğunu göstermesi açısından anlamlı kabul edildi.

Pinter ve arkadaşlarının yaptıkları çift kör, plasebo kontrollü, randomize, çok merkezli çalışmada PM 'nin ileri evre PH'de ek tedavide, BPHDÖ günlük yaşam aktiviteleri skorlarında plaseboya oranla anlamlı düzelme sağladığını göstermişlerdir (39). Çalışmamızda ise erken evre PM ile monoterapi de PH'li olgularımızda günlük yaşam aktivite skorlarında ilaç öncesi yapılan ölçümler ile ilaç sonrası PM'nin dozunun artırılmasına paralel olarak, yapılan değerlendirmelerde klinik olarak düzelme ile korele test skorlarında azalmanın olduğu, anlamlı farklılık gözlemlendi.

Denge birçok sistemin işe karıştığı karmaşık bir sistemdir, düşmeden veya aşırı sallanmadan duruşu koruyabilme yetisidir. PH'nin başlıca özürülük yaratan bulgularından olan Pİ'nin oluşmasında, birçok faktör denge kaybına yol açarak katkıda bulunmaktadır. Bunlar arasında, postüral reflekslerin kaybı ve istemli hareketlerin kontrolünde yetersizliğin yanısıra, antiparkinson tedavinin (diskinezi gibi) düşme için risk oluşturan yan etkileri, Pİ'nin tedaviye kötü yanıt vermesini ayrıca, ortostatik hipotansiyon, yürüyüş anormallikleri, bacak kaslarının kuvvetsizliği, azalmış periferel duyu gibi yaş ile ilgili değişikliklerin bu etkenlerle kontamine olmasını sayabiliriz (103). PH'de denge bozuklukları yürüyüşün patofizyolojisi net olarak anlaşılmadığı gibi denge ile düşme arasındaki ilişki de tam olarak anlaşılammamaktadır (69). Bu yüzden düşme hikayesi ile denge arasındaki ilişkide araştırılması gereken önemli bir konudur. PH'de düşme fiziksel travmaların oluşmasına, düşme korkusunun gelişmesine ve bunların sonucunda da günden güne azalan aktivite ile hastaların bağımlı hale gelmelerine neden olmaktadır. Parkinson hastalarının %38-68'inin düştüğünün bilinmesine karşın düşme ile ilgili faktörler tam olarak bilinmemektedir (106). Çalışmamızda hastalarımızın öykülerinde 7'sinde (%22,5) düşme (donma ile ilişkisiz) olduğu öğrenildi. Postüral dengesizliği olan hastalarımızın sayısı ise 20 (%64,5) olarak saptanmıştı. Bu sonuç düşmenin, postüral dengesizliği olan her PH hastasında görülen bir durum olmadığını göstermesi açısından önemli olarak değerlendirildi.

PH'de dengeyi geliştirmeye yönelik pek çok tedavi yaklaşımı olmasına karşın, bu yaklaşımların denge üzerindeki etkilerini gösteren standardize değerlendirmeler yetersizdir. PH'de denge bozukluklarını ve dengedeki gelişmeleri objektif olarak gösterebilecek klinik olarak kullanımı kolay, güvenilir ve geçerli testlere gereksinim vardır (94, 106). Nörolojik durumlarda yaygın olarak kullanılan pek çok denge testi olmasına karşın, PH'de denge değerlendirmesi ile ilgili literatür incelendiğinde altın standart olarak kabul edilebilecek testlerin olmadığı görülmektedir (69, 82). Parkinson hastalarında hangi testin dengeyi en iyi ölçtüğünü inceleyen çalışmalar oldukça az sayıdadır (85, 86, 87, 88). Bu çalışmalarda kullanılan değerlendirmeler incelendiğinde, özellikle ayakta duruş pozisyonunda statik ve dinamik dengenin değerlendirilmesi üzerinde durulduğu görülmektedir. Parkinson hastalarında hangi tür dengenin daha fazla etkilendiğinin ve değerlendirilmesinin gerektiğinin söylenmesi oldukça zor olmakla birlikte, klinik deneyimler Parkinson hastalarının fonksiyonel aktiviteler sırasında da denge problemlerinin olduğunu göstermektedir (84). PH'de denge değerlendirmesi için kullanılacak testi seçerken bazı kriterlere dikkat etmek gerekmektedir. Test, dengenin farklı parametrelerini değerlendirmeli, düşme riski ile ilgili bilgi vermeli, tekrarlı ölçümlerde güvenilir olmalı, L-DOPA veya agonist kullanımına bağlı performans değişikliklerini yansıtabilmeli ve uygulanan tedavilerin etkilerini gösterebilmelidir (76).

Çalışmamızda kullandığımız bir diğer klinik ölçek olan, BD, kişilerin 14 farklı aktivite esnasındaki denge durumlarını devam ettirip ettiremeyeceklerini gösteren geçerlilik ve güvenirliliği yüksek bir testtir. Shumway-Cook ve arkadaşları ortalama BD skorunu düşmeyen yaşlılarda 52,6, düşen yaşlılarda ise 39,6 olarak bulmuşlar ve bu testin yaşlılarda düşmelerin önemli belirleyicisi olduğunu belirtmişlerdir (107). Benzer Şekilde Lajoie ve arkadaşları da düşmeyen yaşlılar ve düşen yaşlılarda ortalama BD skorunu sırasıyla 49,9 ve 38 olarak bulmuşlar ve düşmeler için bu skalanın önemli belirleyici olduğunu göstermişlerdir (108). Literatür incelendiğinde tüm güvenilirlik ve geçerlilik çalışmalarında, BD'nn test tekrar test güvenirliliği ve geçerliliği en yüksek test olarak bulunması; denge

bozukluklarının takip edilmesine ve dengedeki gelişmelerin gösterilmesine hassas, düşme riski ile ilgili bilgi veren, PH'de tedavi yaklaşımlarının (medikal, fizik tedavi ve rehabilitasyon) denge bozukluğu üzerine etkilerinin değerlendirilmesinde, faydalı bilgiler verebilecek bir ölçek olduğunu göstermektedir. Denge, mobilite ve yürüme ile ilgili kapsamlı bilgi veren BDÖ'nin, dengenin BPHDÖ motor değerlendirme bölümü ile değerlendirilemeyen yönlerini değerlendirebileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da tüm bu nedenlerden dolayı dengenin klinik olarak değerlendirilmesinde BDÖ kullanıldı.

Çalışmamızda, BDÖ ile non ergo dopamin agonisti PM'nin erken evrede Pİ'ye ve dengeye etkisi incelendi. BDÖ ile 14 maddenin her biri 0 (kötü) ile 4 (en iyi) arasında derecelendirilerek, oturmadan ayağa kalkma, ayaklar bitişik olarak ayakta durma, tandem pozisyonunda ayakta durma, tek bacak üzerinde dengede kalma gibi pozisyonlar sırasındaki bağımlılık ve/veya bağımsızlık düzeyini ve kişinin pozisyon değişikliği yapabilmesini ölçer. BDÖ'den alınan en yüksek puan, en iyi dengeyi göstermektedir. Bu testten alınan puanlara göre olgular "yüksek düşme riski (0–20 puan)", "orta düzeyde düşme riski (21–40 puan)", "düşük düşme riski (41–56 puan)" olarak gruplara ayrılmaktadır (95, 110). Bizim çalışmamızda hastalarımızı, kontrol grubuyla karşılaştırarak incelediğimizde, hasta grubunun ilaç öncesi BDÖ skorları ile kontrol grubunun ilk kıyaslanmasıyla elde ettiğimiz BDÖ skorlarındaki istatistiksel olarak anlamlı farkın, hastalarımız 3 mg PM kullanırken elde edilen skorları ile kontrol grubunun 1,5 ay sonra yapılan kıyaslamasında da devam ettiği gözlemlendi. Çalışmamızda elde edilen bu sonuç, PM'nin kontrol grubuyla BDÖ skorları açısından yapılan kıyaslamada oluşan istatistiksel farklılığı ortadan kaldıracak kadar etkili olmadığı dolayısıyla klinik olarak dengeye sağlıklı kontrol grubunun düzeyine ulaştıracak kadar etki etmediği veya kontrol grubumuzun herhangi bir merkezi sinir sistemi hastalığına sahip olmayan yada major olarak dengeyi etkileyecek kliniği ve öyküsü olmayan sağlıklı kişilerden oluşması nedeni ile de bu farkın doğal olabileceği şeklinde yorumlandı. Çünkü sağlıklı

bireylerimizde elde ettiğimiz BDÖ ortalama puanı 55 (Tam puan:56) olarak saptanmıştı.

Salık ve ark. 29 PH bulunan hastayla yaptıkları çalışmada hastaların ifade ettikleri düşme sayıları ile Pİ testleri arasında anlamlı farklılık olmamasına rağmen, BDÖ'ye göre ayrılan gruplar arasında Pİ testlerinde anlamlı farklılıklar ortaya çıktığını bulmuşlardır. BDÖ'ye göre düşme riski yüksek olan grupta Pİ testlerinin sonuçları daha kötü bulunmuştur (109). Çalışmamızda kontrol grubuyla karşılaştırmamızda BDÖ ile klinik olarak gözleyemediğimiz iyileşmeyi, hastaların bağımlı gruplarının incelemesinde ilaç öncesi ve ilaç sonrası yapılan değerlendirilmelerinde ilaç dozunun artırılmasına paralel olarak, BDÖ ortalama skorunun 51 puandan 53 puana yükseldiği görüldü. PM'nin hastaların bağımlı gruplarında BDÖ toplam skorunda belirgin bir artış sağladığı görüldü. Dolayısıyla PM'nin BDÖ ile değerlendirilen denge skalasında anlamlı düzelmeye sadece bağımlı gruplar arasında neden olduğu gösterilmiştir. Bu durum ayrıca Pİ kliniğinde gerilemeyle de ilintili olabilir.

Franchignoni ve ark. (111), BPHDÖ motor değerlendirme bölümü ile BDÖ arasında orta ile iyi arası korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Araştırmamızda da BPHDÖ motor bölümünün toplam puanı arttıkça, yani motor bulgular kötüleştikçe, BDÖ toplam puanının azaldığı dolayısıyla dengenin kötüleştiği gösterilmiştir. Böylece çalışmamızda literatür ile benzer şekilde, Parkinson hastalarının hem ilaç verilmeden, hemde ilaç verildikten sonra BPHDÖ motor değerlendirme bölümü ile BDÖ testi arasında yapılan değerlendirilmesinde negatif yönde orta-iyi oranda korelasyon olduğu sonucuna ulaşıldı.

Klinik değerlendirme ölçeklerinde hastalarımızın PM'den klinik olarak fayda gördüklerini gösterebilmemiz, denge fonksiyonlarını ve alt sistemleri spesifik olarak daha objektif ve verimli bir şekilde kantitatif bir yöntemle test

edebilmemize olanak verirken, postürografi sonuçlarımızın güvenilirliğinin artmasını sağladı.

Dengeyi olabildiğince nesnel değerlendirmek için posturografi adı verilen ölçüm yöntemi kullanılır. Posturografik cihazlarda temel prensip postural salınımı ölçmektir. Kişinin ayakta dik olarak üzerine bastığı bir platform üzerine yerleştirilmiş basınç algılayıcılar, basınç merkezindeki yer değiştirme paternlerini algılar. PH'de hastalığın klinik olarak değerlendirilmesini sağlayan testler her zaman objektif sonuç veremeyeceğinden, Pİ'nin varlığı veya yokluğunu daha ayrıntılı olarak ortaya koyacak yöntemlere gereksinim bulunmaktadır. Gözler açık, katı yüzeyde hareketsiz duruş temel pozisyonudur ve referans olarak kullanılır. Gözler kapalı (vizüel girdiyi kısıtlar), köpük yastıkçıklar üzerinde (somatosensoriel girdiyi kısıtlar), ya da her iki durumu kapsayacak şekilde, baş sağa, sola, öne, arkaya eğilimli tutularak ölçümler yinelenabilir (66). Bizim çalışmamızda da, klinikte PH'de özellikle vücudun posterior salınımlarını daha objektif olarak değerlendirmeyi sağlayan ve PM'nin erken evre PH hastalarında mevcut olan Pİ'ye olan etkisini daha ayrıntılı ve objektif olarak ortaya çıkarabilecek bir yöntem olarak postürografi kullanıldı.

Posturografi tarafından basınç merkezi ve yerçekimi merkezi salınım açıları yardımıyla da kişinin düşme riski indeksi hesaplanır (69). Düşme indeksi değerlendirilmesi her adayın düşme riskini belirlemek için kullanılır Bu değer denge ölçümüne bağımlıdır, çünkü kişinin dengesini etkin biçimde kullanabilmesi düşme riskiyle ve kırık oluşumuyla yakından ilişkilidir. Düşme indeksi parametresi kişinin denge ölçümlerindeki verilerinin kullanılarak denge bozukluklarının etkisiyle artan düşme riskinin detaylı şekilde ortaya konulmasını sağlar (112). Araştırmamızda, hasta ve kontrol grubunda postürografi cihazı ile global düşme riski indeksinin yüzde değerlerini kıyasladığımızda, hastalarımıza ilaç vermeden ve kontrol grubunun ilk incelemesi ile hastalarımız 3 mg PM kullanırken, kontrol grubunun 1.5 ay sonra yinelenen incelemesinin kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Buna göre yaş eşleştirilmiş kontrol grubuyla PH hastalarının

yapılan kıyaslamasında global düşme indeksi yüzde değeri açısından anlamlı fark saptanmadı. Aynı zamanda hastaların global düşme indeksi yüzdelerinin ilaçtan etkilenip etkilenmediğini anlayabilmek için, başlangıçtaki, 1.5 mg PM aldıkları ve 3 mg PM aldıkları dönemde yapılan ölçümlerin kıyaslanmasında da istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemesi nedeniyle, global olarak düşme indeksine PM'nin etkisi olmadığı sonucuna ulaşıldı. Global düşme riski indeksi, dört ayrı sistemi (merkezi vestibüler, görsel, vestibüler, somatosensöriyel) birlikte değerlendirmemizi sağladığından hangi sistem yada sistemlerin ilaçtan daha fazla etkilendiğini net olarak değerlendirebilmek ve PH'deki Pİ etyopatogenezinde major rol oynayan sistemleri ortaya çıkarabilmek ve PM'nin varsa etkili olduğu spesifik alanları ortaya koyabilmek amacıyla postürografi yöntemiyle araştırdığımız düşme riski bu sistemler temelinde alt gruplara ayrılarak tekrar değerlendirildi.

Bilindiği gibi şu ana kadar postürografi ilgili yapılan yayınlarda da bildirildiği üzere, ılımlı periferik vestibüler bozukluğu olan olgularda bile son derece duyarlı bir yöntemdir (113). Santral vestibüler sistem etkilenimine bağlı Pİ'nin değerlendirildiği 389 vakanın katıldığı bir çalışmada 209 (%54) olguda postürografide anormallikler saptandığı bildirilmiştir. Postürografi, vestibüler rehabilitasyon pratiğinde özellikle periferik vestibüler ve santral vestibüler sistemleri etkileyen farklı patolojiler arasında ayırım yapmakta kullanılır (94). Postürografi alt sistemlerin tutulumunu yüksek sensitiviteyle ortaya koyarak PH'de, düşme riskinin saptanmasına ek bir paraklinik destek sağlayabileceği gibi PH için özürülük yapan bulgu olan Pİ'nin oluşumundan sorumlu alanları da göz önüne serebilir. Çalışmamızda da postürografi ile öncelikle merkezi vestibüler sistem olmak üzere, görsel, periferik vestibüler, somatosensöriyel sistemlerin her birinin PH'de görülen Pİ'ye ve düşme riskine katkısının ne oranda olduğunu düşme riski olan bireyler (hasta ve kontrol) hem gruplar arası, hemde bağımlı gruplar incelenerek değerlendirildi. Bu dört sistemin her birinde test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluğu olan birey sayısının, ilaç öncesi ve ilaç sonrası yapılan hasta-kontrol grubu kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca bu dört alanın her birinde hastalardaki test pozisyonlarının herhangi birinde

bozukluğu olan birey sayısının ilaçtan etkilenip etkilenmediğini değerlendiren ilaç öncesi, 1,5 mg PM ve 3 mg PM kullandıkları dönemlerde yapılan birey sayılarının kıyaslamasında ve kontrol grubunda öğrenmeye bağlı olarak test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluğu olan birey sayısında olabilecek değişikliği belirlemek amacıyla başlangıçta ve 1.5 ay sonra tekrarlanan ölçümler arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Böylece, PM'nin düşme riskini global olarak azaltmakta etkili olmadığı gibi, aynı zamanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluğu olan birey sayısında da anlamlı azalma oluşturacak kadar etkili olmadığı objektif bir yöntemle ortaya çıkarılmış oldu. Kontrol grubunun başlangıçta ve tekrarlanan incelemelerinin kıyaslanmasında öğrenilmeye bağlı test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluğu olan birey sayısında anlamlı farklılık olmaması, araştırmamızın sonuçlarını daha güvenilir ve anlamlı hale getirdi. Sonuçta, global düşme indeksini değerlendirmede karşılaştığımız multifaktöryel etmenlerin, test pozisyonlarından herhangi birinde bozukluğu olan ve düşme için risk taşıyan birey sayılarını değerlendirdiğimiz incelememizde de devam ettiği öngörüldü.

Çalışmamızda, hasta ve kontrol grubumuzun yine her bir alan için ayrı ayrı değerlendirildiği, herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayısına göre yapılan analiz sonucunda hasta ve kontrol grubunun başlangıçta ve 1,5 ay sonra tekrarlanan ölçümlerinin kıyaslamalarında herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayılarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Sadece merkezi vestibüler alanda hastalarda ilacın etkili olup olmadığını incelediğimiz ilaç öncesi, 1,5 mg PM ve 3 mg PM aldıkları dönemde yapılan değerlendirmelerde herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayılarının kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı (Herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayısında azalma yönünde.) farklılık saptandı. Bunun üzerine bağımlı gruplar tekrar kıyaslandığında, hastaların ilaç öncesi ve 1,5 mg PM aldıkları dönemler arasında herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayıları arasındaki farkın ilaç kullanımıyla azaldığını gösteren istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratan sonuçlar elde edildi. Merkezi vestibüler alanda ilaç öncesi döneme göre, 1.5mg PM kullanımıyla herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayılarının azaldığı

gözlendi, ancak bu azalmanın 3 mg PM ile devam etmemesi, 3 mg PM'i tolare edemeyen 5 hastamız olduğu için, 3 mg ile yapılan testimizde olgu sayısının azalması sonucu olabileceği şeklinde yorumlandı. Ancak görsel, periferik vestibüler ve somatosensöriyel alanların hiçbirinde ne hasta-kontrol grubu kıyaslama testlerinde ne de hastalarda ilacın etkisinin değerlendirildiği bağımlı grup testlerinde herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayılarında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi. Bu bize PM'nin, Pİ 'ye ve dolayısıyla düşme riskine olan etkisinin ancak, merkezi vestibüler sisteme spesifik olduğunu ve daha ayrıntılı alt testlerle bunu netleştirmemiz gerektiğini gösterdi.

Parkinson hastalarında, düşme korkusu, güvensizlik, motivasyon eksikliği nedeniyle fonksiyonel aktiviteleri yaparken denge ve yürüyüş kalitesi etkilenmektedir (114). Hastalarda mevcut olan yürüme sorunları anormal postural yanıtlar, bariz düşme korkusuyla oluşan düşme eğilimi ve ortostatik hipotansiyonla komplike hale gelir. Bu nedenle düşme ve düşmeye yönelik risklerin belirlenmesi, etkili önlem ve de hem medikal tedavilerin planlanması hemde fizyoterapi stratejilerinin geliştirilmesi için önemlidir. Araştırmamızda da bu düşünceden yola çıkarak PH'de en fazla etkilenen ve medikal tedavilerin ve fizyoterapi yöntemlerinin en fazla etkilediği alt sistemleri paraklinik ve objektif bir yöntemle ortaya çıkarabilmek amacıyla postürografiden elde ettiğimiz verilerle daha ayrıntılı alt testler uygulandı . Hastalarımızda, merkezi vestibüler sistemde tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı hasta ve kontrol grubu arasında, hastaların ilaç almadığı dönemde ve kontrol grubunun başlangıç dönemindeki değerler kullanılarak kıyaslandığında farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Ancak 1,5 ay sonra hastalar 3 mg PM kullanırken ve kontrol grubunun ikinci ölçümünde tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık oluşturmadığı görüldü. Yani PM'in Pİ'ye ve global düşme riskine sadece merkezi vestibüler sistemden kaynaklanan düşme riskini azaltarak etkili olduğu ve hastalardaki yüksek derecede olan, merkezi vestibüler sistemden kaynaklanan tüm pozisyonlarından elde edilen bozuklukların

ağırlık dereceleri toplamını azalttığı ve kontrol grubu seviyesine ulaştırdığı anlaşıldı. Ayrıca hastaların bağımlı gruplarda yapılan alt testlerindedeki ilaç öncesi ve 1,5 mg PM ve 3 mg sonrası yapılan incelemelerdede ilaç dozu yükseltilmesine paralel olarak tüm pozisyonlardaki bozuklukların ağırlık dereceleri toplamının istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratacak ölçüde azaldığı görüldü. Bu sonuca da ancak çok ayrıntılı yapılan alt testlerden sonra ulaşılabildi. Diğer alanlardaki (görsel, periferik vestibüler ve somatosensöriyel) tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamının, ilaç öncesi ve ilaç sonrası değerlerinin kontrol grubuyla ve bağımlı gruplarda yapılan incelemelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadığı gözlemlendi. Böylece PM'in sadece merkezi vestibüler sistemden kaynaklanan düşme riski üzerine etkili olduğu, diğer alt sistemlerden herhangi birini etkilemediği sonucu kesinlik kazanmış oldu. Bu sonuçlarla çalışmamızın önceki çalışmalardan farklı olarak, PM'nin motor fonksiyonun regülasyonunda, dopamin reseptör alt tipleri üzerinde Pİ şiddetini azaltmadaki etkinliğini ve düşme riskini sadece merkezi vestibüler sisteme özgül olarak azalttığını, postürografi ile gösteren ilk çalışma olması nedeniyle de literatürde yerini alacağı inancındayız.

Çalışmamızdaki korelasyon analizi sonuçlarına baktığımızda; hastaların postürografi ile ölçülen global düşme riski yüzdesi ile BDÖ yani klinik olarak dengeyi değerlendirme ölçeği arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde bir korelasyon elde edildi. Yani nesnel bir yöntem olan postürografi ile saptadığımız global düşme riski ile, daha önceki çalışmalarda bildirildiği gibi yaşlılarda düşmelerin önemli belirleyicisi olduğu belirtilen (107), denge bozukluklarının takip edilmesine ve dengedeki gelişmelerin gösterilmesine hassas, düşme riski ile ilgili bilgi veren, PH'de tedavi yaklaşımlarının (medikal, fizik tedavi ve rehabilitasyon) denge bozukluğu üzerine etkilerinin değerlendirilmesinde, faydalı bilgiler verebilen klinik bir ölçeğin (108) arasında anlamlı bir korelasyon saptanması postürografide global düşme riski yüzdesinde PM tedavisiyle göremediğimiz objektif düzelmeyi klinik bir tanı testiyle olan korelasyon ile gösterebilmemiz, kantitatif yöntemlerin yanısıra, klinik değerlendirme ölçeklerinin önemini

göstermektedir. Bir çalışmada tekrarlayan düşme hikayesi olan olgularda postürografik değerlendirme sonuçları ile klinik denge testlerinin beraber kullanıldığında elde edilen sonuçların daha güvenilir olduğu sonucuna ulaşılmıştır (115). Çalışmamızda ayrıca postürografi ile ölçülen merkezi vestibüler alanda tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı ile BDÖ skorları arasında da negatif yönde bir korelasyon elde edildi. Son derece ayrıntılı olarak alt grupların analizinden elde ettiğimiz sonuç ile BDÖ ölçeği arasındaki korelasyonun devam etmesi bize bir kez daha gelecekte planlanan çalışmalarda nesnel yöntemlerle, klinik ölçeklerin mutlaka beraber kullanılması gerekliliğini gösterdi. Literatürde, hafif –orta düzeyde PH hastalarında Pl'ye medikal tedavinin ve fizik tedavinin etkilerinin değerlendirildiği bir araştırmada postürografi sonuçlarının BDÖ skorları ile korele olduğu gösterilmiştir (94). Ayrıca çalışmamızda klinik olarak etkinliği kanıtlanmış bir ilacın, merkezi vestibüler sisteme spesifik etkisinin objektif bir yöntem ile doğrulanması ayrıca klinik ve paraklinik yöntemlerin sonuçlarının aralarında korelasyon gösterilmesi çalışmamızın sonuçlarının güvenilirliğini arttırması açısından anlamlı kabul edildi.

Çalışmamızda ayrıca, hastalarımızın postürografi ile elde edilen merkezi vestibüler alanda tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı ile global düşme riski yüzdesi arasında pozitif yönde yüksek düzeyde korelasyon saptanmıştır. Bir çalışmada da bildirildiği gibi santral vestibüler anormalliklerin varlığının postürografi ile net olarak ortaya çıkarılması klinisyene tedavi seçimi hakkında yol göstermesi açısından son derece önemlidir (116). Çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuç, global düşme indeksine, merkezi vestibüler sistemin katkısını göstermesi ve tedavi stratejilerinin bu yönde planlanması açısından önemlilik taşımaktadır.

Shannon ve arkadaşları çok merkezli, plasebo kontrollü, randomize, çift kör olarak yaptıkları bir çalışmada 335 erken evre Parkinson hastasında PM'nin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada PM'nin ortalama günlük idame dozu 3,8 mg/dl olarak belirlenmiştir. Ka Sing Wong ve arkadaşları, Çinde PM ile yaptıkları, randomize çift kör ve plasebo

kontrollü çalışmalarında ise kademeli şekilde doz arttırarak, 1. haftada, 7. haftada ve hasta tolarebilitesine göre doz arttırarak 3,5 ay sonra olmak üzere toplam 14 haftalık süre içinde hastaların klinik yanıtını karşılaştırmışlar. Maksimum kullanılan PM dozu 4,5 mg/gün olarak alınmıştır (36). Bizim çalışmamızda da, maksimum kullanılan PM dozu 3 mg/gün olarak belirlendi. PH hastalarımızda doz yükseltilmesine paralel olarak klinik değerlendirme ölçeklerinde düzelme gözlememizin yanısıra, ortaya çıkabilecek bulantı, insomnia, konstipasyon, somnolans ve visüel halüsinasyon gibi yan etkilerden sakındığımız için, daha yüksek dozlar denenmedi. Araştırmamız sonucunda 3 mg PM dozu, 1,5'a göre şu açılardan daha faydalı bulundu: Hastalarımızın klinik olarak değerlendirilmelerinde 3mg PM dozunda 1,5 mg'a göre tremor, rijidite ve bradikinezi gibi semptomlarında daha belirgin düzelme, klinik ölçeklerde hastalığın şiddeti ve derecesinde gerileme ve dengeyi değerlendirdiğimiz klinik testlerde test skorlarında düzelme ile korele olarak artış gözlemlendi. Postüral reflekslerini değerlendirdiğimiz basit geri çekme testinde hastalarımızın 3 mg PM dozunda 1,5 mg'a oranla düzelme gözlemlendi. Ancak 1.5 mg PM dozu ile 3 mg PM dozu arasındaki farkı postürografi ile değerlendirdiğimiz, global düşme indeksi yüzdesinde ve her bir alt sistemde test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluğu bulunan hasta sayılarında, görsel, vestibüler, somatosensöriyel sistemde herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayılarında anlamlı farklılık oluşmadığı görüldü. Alt grup incelemelerini ayrıntılı yaptığımız merkezi vestibüler sistemde de 3 mg PM dozunda 1,5 mg PM dozuna göre herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayılarında azalma gözlenmedi. Merkezi vestibüler sistemde daha ayrıntılı olarak yapılan alt testlerimizde tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık derceleri toplamında 3 mg PM dozunda, 1,5 mg'a göre azalma gözlemlendi. Yani PM dozunun artırılmasıyla global olarak düşme indeksi yüzdesinde azalma yada artma şeklinde anlamlı bir fark ortaya çıkmaz iken ancak alt grupların çok ayrıntılı yapılan testlerinde bu fark sadece merkezi vestibüler sistemde ortaya çıktı. Bu PM'nin merkezi vestibüler sisteme spesifik etki gösterdiği diğer alt sistemlerde herhangi bir etkisinin olmadığı şeklinde değerlendirildi.

Literatürde, PM'nin plasebo alan grup ile karşılaştırıldığında en sık gözlenen yan etkisinin bulantı olduğu diğerlerinin ise insomnia, konstipasyon, somnolans ve visüel halüsinasyon şeklinde ortaya çıktığı bildirilmektedir (117). Çalışmamızda da PM tedavisi ile ortaya çıkan en sık gözlenen yan etkinin bulantı olduğu görüldü. Diğer yan etkiler ise sırasıyla somnolans veya konstipasyon şeklindeydi. Hastalarımızın hiçbirinde insomnia veya vizüel halüsinasyon şeklinde yan etki gözlenmedi.

Salık ve arkadaşları düşme riskine yaş, hastalığın başlangıç yaşı, BMI, cinsiyet, yorgunluk gibi parametrelerin etkili olmadığını bildirmişlerdir (109). Çalışmamızda da; elde ettiğimiz sonuçlar neticesinde, ve hastadan alınan bilgiler dahilinde düşme riski üzerinde yaş, hastalığın süresi, hastalığın başlangıç yaşı, gibi değişkenlerin etkili olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Ancak yapılan bazı çalışmalarda, PH'de düşme riski üzerinde yaş, hastalık süresi ve hastalık şiddetinin etkili olduğu ve bu parametrelerdeki artışın düşme riskini arttırdığı belirtilmiştir (104).

PH'de görülen postür ve yürüme bozukluklarının patofizyolojisi bilinmemektedir. Pİ, bilindiği gibi PH'de disabilite ile yakından ilişkilidir ve dopaminerjik tedaviye dirençlidir. Bu yüzden nondopaminerjik sistemde yer alan lezyonların Pİ patofizyolojisine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (118). Bazı hastalarda dopaminerjik ilaçlarla düzelme olması striyatal dopamin yetmezliğine bağlanmakla birlikte, her hastada bu ilaçların yarar sağlamaması, PH'de noradrenerjik sistemin de etkilenmesinin rolü olabileceğini düşündürür. Narabayashi ve arkadaşları prospektif, çift kör, plasebo kontrollü olarak 226 PH'li olguyla yaptıkları çalışmalarında sentetik norepinefrin prekürsörü olan dihidroksifenilserin (DOPS) denilen molekülün kan beyin bariyerini en çok geçebilen izomeri olan L-threo DOPS'u hastalara oral yolla vererek etkilerini incelemişlerdir. Tedaviden 6 hafta sonra olguların yürümelerinde, basit geri çekme testlerinde düzelme ve festinasyon kliniğinde gerileme bildirmişlerdir (119). Bazı Japon araştırmacılar da L-threo DOPS'un Pİ ve yürümede etkili olduğunu, fakat bu konuda daha geniş ve detaylı çalışmalar yapılması gerektiğini bildirmişlerdir (120). Bu çalışmaların

hiçbirinde kullanılan medikal tedavilerin etkinliği bizim çalışmamızda değerlendirdiğimiz şekilde alt grupların ayrıntılı olarak analizinin yapıldığı objektif sonuçlar veren ve standardizasyon güçlüğü olmayan postürografi gibi bir yöntemin sonuçları ile detaylı ölçümler yapılarak değerlendirilmemiştir. Bu nondopaminerjik lezyonlar özellikle ileri evrelerde PH olan ve klinik olarak düşmeleri ön planda olan hastalarda iyi tanımlanmıştır. Çalışmamızda da, non ergo dopaminerjik agonist PM ile erken evre PH bazı hastalarımızda daha belirgin olarak gördüğümüz postürde ve düşme riskindeki düzelme bu hastalarımızda striatal dopaminerjik yetmezliğinin, daha ön planda olduğunu göstermesi açısından anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Fakat tüm olgularımızın kliniğinde ve postürografi testlerinde belirgin bir düzelme görülmemesi bazı olgularımızda da nonadrenerjik sistem tutulumunun ön planda olabileceğini düşünmemize neden oldu. Gelecekte planlanan çalışmalarda santral norepinefrin eksikliğini farmakolojik olarak yerine koyabilecek tedavi rejimleriyle birlikte dopaminerjik yöntemlerin birlikte denenmesi neticesinde PH tedavisinde Pİ kliniğinin daha etkin ve kalıcı bir şekilde tedavi edilebileceği inancındayız.

Son yıllarda yapılan bu konudaki diğer çalışmalar da göstermektedir ki, Pİ ve sonucu olarak oluşan denge kaybı gibi PH seyrinde major dizabilite nedeni olan semptomlar daha çok lokus seroleustaki hücre kaybı ve santral noradrenerjik yetmezliğe bağlı olabileceğinin gösterilmiştir. Grimbergen ve ark. lokus seroleustaki hücre kaybının ve santral norepinefrin eksikliğinin PH'deki Pİ'nin patofizyolojisiyle yakından ilişkili olabileceğini araştırmışlardır. Bu çalışmada, noradrenerjik nörotransmisyon defekti ile Pİ arasındaki bağlantıyı net olarak ortaya çıkararak, yeni semptomatik tedavilerin bulunabilmesi hedeflenmiştir. Bu çalışmada hipotezi desteklemek amacıyla, tamamlayıcı araştırma teknikleri, ilerlemiş nrogrntlemeler (yapısal, fonksiyonel ve nükleer görüntüleme) serebrospinal sıvıda nörokimyasal çalışmalar, post-mortem klinikopatolojik incelemeler, posturografik çalışmalar ile tamamlanan ayrıntılı klinik denge değerlendirme çalışmaları yapılmıştır (118). Çalışmamızda da hastalarımızda nonergo dopamin agonisti olan PM ile düşme riskinde global olarak belirgin şekilde

azalma olmaması, bu öne sürülen lokus seroloustaki hücre kaybı ve norepinefrin eksikliğine bağlı mekanizmanın PH'de disabilite bırakıcı en belirgin semptom olan Pİ'ye neden olan mekanizma olabileceğini göstermesi açısından önemlilik arz etmektedir. Bu yüzden ki, Pİ dopaminerjik tedaviye en dirençli olan bulgudur. Özellikle ister erken evre PH olsun, ister orta veya ileri evre PH olsun; Pİ şiddeti yüksek olan hastalarda dopaminerjik tedavilerin dışında semptomatik tedaviler bulunmasının düşme riskinin azalması ve Pİ'nin yarattığı özürllülüğün azaltılması açısından umut verici görünmektedir.

Bu çalışmada, erken evre olan ve yeni tanı alan PH hastalarında daha geri planda kalan ve çoğu zaman ihmal edilen PH'de gözlenen kardinal bulgulardan biri olan ve özürllülüğe, yaşam kalitesindeki azalmaya önemli katkıda bulunan Pİ bozukluğu, denge kaybı ve düşme riski üzerine yoğunlaşmıştır. Çalışmamız bu yakınmaların özelliklerini, nörolojik muayene bulgularını, klinik ölçeklerle değerlendirme derecelerini, nonergo dopamin agonisti bir ilaç olan PM'nin etkilerini ayrıntıları ile araştıran ve postürografinin tüm alt testlerinin uygulandığı elde edilen bulguların klinik parametrelerle korelasyonunun yapıldığı ve tüm testleri kontrol grubu ile karşılaştıran son yıllardaki tek çalışmadır

Çalışmamız, Pİ'nin erken evre, yeni tanı alan PH hastalarında sık görülebilen bir bulgu olduğunu göstermesinin yanı sıra, yapılan klinik incelemeler, bunun genellikle postüral yanıtın yokluğu boyutunda değil dengenin desteksiz sağlanabildiği postüral kontrolde yetersizlik derecesinde olduğu sonucuna ulaşmamızı sağladı. PM gibi DA olan bir ilacın bu bulgu üzerine klinik olarak etkisi olmakla birlikte, postürografi gibi daha objektif sonuç veren kantitatif bir yöntemde bunu global olarak ve alt sistem incelemelerine gerek kalmadan gösteremememiz, Pi etyopatogenezinin netleşmemesine ve nondopaminerjik sistemlerinde bu bulgunun ortaya çıkışında etkili olduğu görüşünü desteklememize neden oldu. Çalışmamızda postürografide denge problemi olmayan PH olgularında dahi global düşme indeksi yüzdesi yaş eşleştirilmiş kontrol grubuyla benzer şekilde ve yüksek saptandı. Bu durum, düşmenin global bir indeks olduğunu, sadece PH 'ye

bağlı bir durum olmadığını hasta ve kontrol grubunu ilerleyen yaşla birlikte beraber etkileyen görsel, periferik vestibüler, kardiyovasküler ve lokomotor sistemlerin etkilenimiyle kritik bir düzeye getiren bir süreç olduğunu gösterdi.

Çalışmamız ayrıca PH hastalarında önemli bir özürülük nedeni olan Pİ'nin hastalığın erken evrelerinde oran ve şiddetinin belirlenmesinin önemini vurgulaması ve bu nedenle ortaya çıkabilecek, düşme sonucundaki yaralanmaların ve yaşlı hastalarda Pİ'ye sekonder gelişebilecek sekonder komplikasyonların önlenmesinin önemini vurgulamaktadır. Çünkü bilgimiz dahilinde PH'de hızlı postüral düzeltmelerin yapılamaması sonucu gelişen düşme, çoğunlukla hastanede takip gerektiren ölüme dahi yol açabilen bir durumdur. Ayrıca klinik ölçeklerin yanı sıra kantitatif ve objektif ölçüm tekniği olan postürografinin hangi aşamalardan sonra PH'deki düşmeden sorumlu major sistemleri ortaya çıkarabildiğinin göstermesi açısından da önemlidir. Kanaatimizce, PH'nin erken evrelerinde düşme ve düşmeye yönelik risklerin belirlenmesi etkili tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi için de son derece önemlidir.

Çalışmamızda aynı zamanda klinik olarak dengeyi değerlendirme ölçeği yani BDÖ ile postürografide ayrıntılı olarak bağımlı grup incelemelerinde ortaya çıkardığımız merkezi vestibüler alanda tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı arasında negatif orta düzeyde bir korelasyon saptamamız, araştırmamızın dengenin değerlendirildiği denge testleri ile düşme riski arasındaki ilişkiyi gösteren sistematik bir çalışma olmasının yanı sıra; literatür incelendiğinde bu konuda yapılan özellikle yeni tanı alan ve erken evre olan PH'li hastalarda ilaç etkisini inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir.

Çalışmamızda postürografi analizinde test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptanan birey sayılarını incelediğimizde merkezi vestibüler sistemin 27 (%87) olguda, periferik vestibüler sistemin 26 (%83,8) olguda etkilendiği, somatosensöriyel sistemin 20 (%64,5) olguda etkilendiği en az etkilenen sistemin 10 (%32,3) olgu ile görsel alan olduğu gösterilmiştir. Buna

göre postürografi ile elde ettiğimiz objektif sonuçlarla da doğruladığımız gibi PH'de Pİ şiddetine ve düşme riskine en fazla katkıda bulunan sistem merkezi vestibüler sistemdir. Onunla benzer derecede katkıda bulunan bir diğer alt sistem ise periferik vestibüler sistemdir. Daha ayrıntılı olan alt grup testlerinde merkezi vestibüler alanda herhangi bir bozukluk saptanan pozisyon sayısı ilaç tedavisiyle istatistiksel olarak farklılık oluşturacak ölçüde azalmıştır. Ancak PM, periferik vestibüler sistemde etkili olmadığı için bu sistemin PH hastalarında yarattığı yüksek düşme riski devam etmektedir. Bu nedenle hastalarımızda merkezi vestibüler sistemden kaynaklanan düşme riskini PM ile yüksek oranda azaltmamıza rağmen, klinik olarak Pİ tamamen düzelmedi. Dolayısıyla hastalarımızın global düşme riski yüzde değerlerinde klinik düzelmeye korele azalmayı gösterir anlamlı farklılık oluşmadı. Çünkü, PH'de Pİ'ye ve düşme riskine belirgin katkısı olan periferik vestibüler patolojiler devam etmekteydi. Kanaatimizce, periferik vestibüler ve somatosensöriyel sistemlerin PH'li hastalarda Pİ ve düşme riskine olan katkısını en aza indirmek için medikal tedavi protokollerinin yanısıra hastalarımıza vestibüler rehabilitasyon programlarının ve fizyoterapi stratejilerinin eş zamanlı uygulanması daha yüz güldürücü sonuçlar almamız açısından önemlidir.

Çalışmamıza alınan hastaların ortalama global düşme indeksi yüzde değeri 56.30 (min=8, max=100) olarak saptanmıştır. Erken evre PH olmalarına rağmen hasta grubumuzun, yaşlı ve kısmi özürüllüğü bulunabilen ve periferik vestibüler, dejeneratif süreçler, osteoporoz gibi, ileri yaş ve global anlamda araya giren tüm faktörler nedeniyle hesaplanan düşme riski yüksek görülen olgulardan oluştuğunu söyleyebiliriz. Benzer süreçler yaş eşleştirilmiş kontrol grubunda etkilediğinden kontrol grubunda da global düşme riski erken evre PH'de olduğu kadar yüksektir. PM kullanımıyla da hasta ve kontrol grubu arasında yine global düşme indeksinin yüzde değeri açısından bir fark gözlenmemiştir. PM, PH'de global anlamda düşme riskine etkili bulunmamıştır. Ancak bu durum "PM PH'li olgularda global düşme riskine etkilidir, " hipotezimizi reddettirmez. Çünkü, bu duruma rağmen istatistiksel sonuçlarımızın da doğruladığı gibi postürografide ayrıntılı yapılan alt

grupların analizinde, hastalarda merkezi vestibüler alanda, kontrol grubuna oranla tüm pozisyonlardaki bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. PM kullanımıyla hasta grubundaki merkezi vestibüler alandaki bozukluk, kontrol grubu düzeyine gerilemiştir. PM merkezi vestibüler sisteme spesifik etki göstermiştir. Böylece global düşme riskini tamamen azaltmamış ancak, bu riske merkezi vestibüler sistemin katkısını ortadan kaldırarak kısmi etki göstermiştir. Bu durum hipotezimizi doğrulayan bir sonuçtur. Ayrıca bu durum postürografinin Pİ bulgusu olan her PH hastasında global düşme riskini indeksini oluşturan santral ve periferik patolojilerin ayırımı için kullanılabilirliğini göstermesinin yanı sıra, özellikle erken dönem PH hastalarında merkezi vestibüler sistem tutulumunu incelemek ve kullanılan tedavilerin etkinliğini izlemek amacıyla kullanılabileceği görüşünü doğurmaktadır.

Çalışmamızda erken evre PH'de merkezi vestibüler sistemin hastalarda Pİ ve düşme riskini oluşturan başlıca alt sistem olduğu, hastalığın seyri sırasında ilk değerlendirmede bu sistemin (%87) en fazla etkilenen alt sistem olduğu PM dozunun artırılmasıyla birlikte (%77,4) bu oranda azalma gözlemlendiği bu azalmayı geniş bakış açısıyla (tüm sistemlerin birlikte değerlendirilmesi) postürografinin net olarak ortaya koymakta yetersiz kaldığı gösterildi. Ancak, çok ayrıntılı yapılan incelemeler sonucunda bağımlı alt testlerin yapılmasıyla bozukluğun saptandığı pozisyonlardaki bozuklukların ağırlık dereceleri toplamının ilaçsız ve ilaç sonrası ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında, PM'nin PH kliniğinde gözlenen Pİ'yi oluşturan başlıca alt sistem olan merkezi vestibüler sisteme spesifik etkisi objektif ve net şekilde gösterildi. Tüm sistemleri değerlendirdiğimiz global düşme indeksine, PM'nin etkisinin olmaması, diğer sistemlerin (görsel, vestibüler, somatosensöriyel) Pİ'nin oluşumunda yarattığı katkı ve bunlara PM'nin etkisinin yetersizliği olarak yorumlandı. Buna göre PM'nin düşme riskine etkisi olmakla birlikte, bu etki global bir şekilde ortaya çıkmamakta, çok ayrıntılı incelemelerle anlaşılan merkezi vestibüler sistem üzerinde belirgin olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. Çalışmamız, dopaminerjik ilaçların postürografi ile düşme riskine ve Pİ'ye

etkisinin incelenmesinin planlanabileceği gelecekteki çalışmalarda, incelemelerin diğer alt sistemlerde (görsel, vestibüler ve somatosensöriyel) yapılmadan, doğrudan merkezi vestibüler sistem üzerinde spesifik olarak yapılması gerektiğini göstermesi, böylece daha kısa zamanda ve daha objektif sonuçlara ulaşabileceğini ortaya çıkaran bir çalışma olması açısından da literatüre katkı sağlayan bir araştırma özelliği taşımaktadır. Böylece çalışmamız sonucunda söyleyebiliriz ki, erken evre PH hastalarında önemsenmeyen ve çoğu zaman göz ardı edilebilen, Pİ'yi, (2/3) yüksek oranda saptamamız, bunun düşme riskine olan etkisinin ortaya çıkarılabilmesinde postürografi gibi kantitatif bir yöntemin merkezi vestibüler sistemden değerlendirilmeye başlanmasının özürülük yaratan ve hastaların yaşam kalitesini belirgin olarak düşüren bu semptomun erken evrede saptanarak, semptomatik tedavilerin bulunmasıyla PH tedavisinde yeni bir döneme girileceği inancındayız.

Erken evre Parkinson hastalarında merkezi vestibüler sistem ile ilişkili bilgi edinilmek istendiğinde ya da farklı alt sistemlerin tutulumunu ortaya koyarak, antiparkinson ilaçların başlıca özürülük nedeni olarak gösterilen Pİ kliniğine etkisi net bir şekilde gösterilmek veya paraklinik ek bir kanıt isteniyorsa, postürografi önerilir. Denge bozukluklarının takip edilmesinde ve ilaç tedavisinin denge bozukluğu ve düşme riski üzerine etkisinin izlenmesinde klinik değerlendirme, paraklinik yaklaşımlara göre daha duyarlı olabilir, hasta takibinde bu nokta göz önünde bulundurulmalıdır.

SONUÇLAR

Erken-orta evre PH hastalarında PM'nin Pİ ve düşme riskine etkisini klinik ölçekler ve postürografi bulguları ile incelediğimiz çalışmamızın sonuçları;

1) Klinik veri sonuçları;

Hastaların H&Y ile yapılan klinik evrelemesinde ilaç öncesi ve 1.5 mg PM kullanırken ve yine ilaç öncesi ve 3 mg PM kullanırken elde edilen değerleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.001$). Ancak 1,5 mg PM ve 3 mg PM kullanırken yapılan kıyaslama arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Hastaların BPHDÖ ile yapılan hastalık şiddeti üzerine ilacın etkisinin değerlendirildiği kıyaslamalarda, BPHDÖ total skorunun, ilaç öncesi ve 1.5 mg PM kullanırken ki kıyaslamada, ilaç öncesi ve 3 mg PM kullanırken yapılan kıyaslamada ve yine 1.5 mg PM kullanırken ve 3 mg PM kullanırken yapılan kıyaslamada, klinik olarak düzelmeye korele düştüğü ve bu sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$).

Benzer şekilde BPHDÖ mental, günlük yaşam aktiviteleri, motor alt skorlar bağımlı gruplar arasında kıyaslandığında bağımlı gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$) görüldü. Motor ve günlük yaşam aktiviteleri alt skorlarının bağımlı grupların ikili kıyaslamalarında da tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar ($p < 0.001$) saptanmasına karşın, mental alt skorun bağımlı grupları ayrı ayrı kıyaslandığında anlamlı istatistiksel farkın ilaç kullanımı öncesi ile 3 mg PM kullanımı ve 1.5 mg PM kullanımı ile 3 mg PM kullanımı sırasındaki mental durumlar arasında olduğu ($p < 0.001$), ilaç öncesi ve 1.5 mg PM kullanımı sırasındaki mental skorlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadığı görüldü ($p > 0.05$).

Dengeyi klinik olarak değerlendiren BDÖ ile hasta grubu ve kontrol grubunun kıyaslamalarında ise, hastaların ilaç başlanmadan önceki skorları ile kontrol grubunun başlangıç skorları arasında ve yine hastalar 3 mg PM kullanırlarken kontrol grubunun ise 1.5 ay sonraki ikinci ölçümlerinden elde edilen değerler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$, $p<0.001$).

Hastaların BDÖ skorlarına ilacın etkisini değerlendirmek için yapılan ölçümlerde, ilaç kullandıkça skorun artışı yönünde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Bağımlı grupların(ilaç öncesi, 1,5 mg PM ve 3 mg PM dozlarında) ikili kıyaslamalarında ise tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$).

2) Postürografi sonuçları;

Hasta grubunun ilaç başlamadan önceki global düşme riski yüzde değerleri ile kontrol grubundaki bireylerin ilk ölçümündeki değerler arasında ve yine hasta grubunun 3 mg PM kullanırken elde edilen ölçüm değerleri ile kontrol grubunun 1.5 ay sonra tekrarlanan ölçümleri arasında da global düşme riski yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Hastalarda global düşme indeksi yüzdesine ilacın etkisini değerlendirebilmek amacıyla, hastaların, ilaç öncesi ve 1.5 mg PM ve 3 mg PM aldıkları dönemde yapılan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Merkezi vestibüler alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptanan hastaların ilaç öncesi sayısı ile kontrol grubunun ilk incelemesindeki birey sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) . Hastalar 3 mg PM kullanırken merkezi vestibüler alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptanan olgu sayısı

ile kontrol grubunun 1.5 ay sonra yinelenen incelemesindeki birey sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Hastalarda merkezi vestibüler alanda test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptanan olgu sayısına ilacın etkisini değerlendirebilmek amacıyla, hastaların, ilaç öncesi ve 1.5 mg PM ve 3 mg PM aldıkları dönemde yapılan değerlendirmelerindeki hasta sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0.05$).

Hasta grubunda postürografide merkezi vestibüler alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayısını ilaç öncesi dönemde gösteren postürografi bulgusu ile kontrol grubunun başlangıç değerlendirilmesinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0.542$). Hastalar 3 mg PM kullanırken herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayısı ile, kontrol grubunun 1.5 ay sonra yinelenen ölçümlerindeki herhangi bozukluğun saptandığı pozisyon sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0.293$).

Hastaların merkezi vestibüler alanda herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayılarının ilaç öncesi ölçüm değerleri ile 1,5 mg PM kullanırken elde edilen değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Ancak ilaç öncesi herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayısı ile 3 mg PM kullanırken saptanan ölçüm değerleri arasında yine, 1,5 mg PM kullanırken herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayısı ile 3 mg PM kullandıkları dönemde elde edilen değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Hasta grubunda ilaç öncesi merkezi vestibüler alanda tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı ile kontrol grubundaki ilk ölçümden elde edilen değerler kıyaslandığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$). Ancak ilaç sonrası, hastalar 3 mg PM kullanırken tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı ile kontrol grubunun 1,5 ay sonra yinelenen

ölçümünden elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Hastaların merkezi vestibüler alanda tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamının ilaç öncesi ölçüm değerleri ile 1.5 mg PM ve 3 mg PM kullanırken yapılan değerleri kıyaslandığında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). Bağımlı gruplar kendi aralarında ayrı ayrı kıyaslandığında ilaç öncesi tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı ile 1.5 mg PM kullanırken elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). Benzer şekilde, ilaçsız iken tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı ile 3 mg PM kullanırken ölçülen değerler ve 1.5 mg PM kullanırken tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı ile 3 mg PM kullanırken ölçülen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.001$, $p<0.001$).

Görsel, periferik vestibüler, somatosensöriyel alanların her birinde test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptanan hastaların ilaç öncesi sayısı ile kontrol grubunun ilk incelemesindeki birey sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$). Hastalar 3 mg PM kullanırken görsel, periferik vestibüler, somatosensöriyel alanların her birinde test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptanan olgu sayısı ile kontrol grubunun 1,5 ay sonra yinelenen incelemesindeki birey sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$).

Hastalarda görsel, periferik vestibüler, somatosensöriyel alanların her birinde test pozisyonlarının herhangi birinde bozukluk saptanan olgu sayılarına ilacın etkisini değerlendirebilmek amacıyla, hastaların, ilaç öncesi ve 1.5 mg PM ve 3 mg PM aldıkları dönemde yapılan değerlendirmelerindeki hasta sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$).

Hasta grubunda postürografide görsel alan, periferik vestibüler alan ve somatosensöriyel alanların her birinde herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayısını ilaç öncesi dönemde gösteren postürografi bulgusu ile kontrol grubunun başlangıçtaki değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.778$, $p=0.599$, $p=0.349$). Hastalar 3 mg PM kullanırken herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayısı ile, kontrol grubunun 1.5 ay sonra tekrarlanan ölçümlerinde alanların her birinde herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.848$, $p=0.622$, $p=0.182$).

Hastaların görsel alan, periferik vestibüler alan ve somatosensöriyel alanların her birinde herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayılarının ilaç öncesi ölçüm değerleri ile 1,5 mg PM kullanırken elde edilen değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$). Benzer şekilde ilaç öncesi herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayısı ile 3 mg PM kullanırken saptanan ölçüm değerleri arasında yine, 1,5 mg PM kullanırken herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayısı ile 3 mg PM kullanırken herhangi bir bozukluğun saptandığı pozisyon sayıları arasında, her üç alanda saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$).

3) Korelasyon analizi sonuçları;

Hastaların postürografi ile ölçülen global düşme indeksi yüzde değerleri ile BDÖ ölçeği skorları arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r= -0.366$, $p= 0.043$).

Hastaların postürografide ölçülen merkezi vestibüler alanda tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı ile yine postürografide ölçülen global düşme indeksi yüzde değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde yüksek düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r= 0,855$, $p= 0.001$).

Hastaların postürografide ölçülen merkezi vestibüler alanda tüm pozisyonlardan elde edilen bozuklukların ağırlık dereceleri toplamı ile BDÖ skorları arasında negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon saptanmıştır ($r = -0.437$, $p = 0.014$).

Hastalardan elde edilen BDÖ skorları ile BPHDÖ motor bölümü skorları arasında negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon saptanmıştır ($r = -0.378$, $p = 0.012$).

ÖZET

Erken Evrelerde Parkinson Hastalığında Pramipeksol Tedavisinin Denge Bozukluğu Ve Düşme Riskine Etkisi: Klinik Ve Postürografik Değerlendirme

Dr.Sibel Güler

Bu çalışmada, yeni tanı alan, erken evrede olan ve daha öncesinde herhangi bir antiparkinson tedavi almayan Parkinson hastalarında denge, postüral insitabilite (Pi) ve düşme riskinin klinik ve postürografik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya yeni tanı almış erken-orta evrelerde herhangi bir Parkinson tedavisi almayan 31 Parkinson hastası ile herhangi bir sinir sistemi rahatsızlığı olmayan 31 gönüllü olmak üzere toplam 62 kişi kabul edildi. Hastalara ilk üç haftada 1,5 mg PM (Pramipeksol) , ikinci üç haftada 3 mg PM olmak üzere kademeli olarak PM tedavisi verildi. Global düşme riskini ölçen, merkezi vestibüler, görsel, periferik vestibüler, somatosensöriyel, alanlardaki testleri içeren detaylı postürografi çalışmaları hem hasta hem de kontrol grubunda yapıldı. Hasta grubuna PH'deki klinik değerlendirme ölçekleri olan Hoehn&Yahr (H&Y) skalası ile Birleşik Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği (BPHDÖ) uygulanırken, hem hasta hemde kontrol grubu denge ölçeği olan Berg denge ölçeği (BDÖ) ile değerlendirildi. Hastalara testler toplam 3 kez kontrol grubuna ise 2 kez uygulandı.

Sonuçta, klinik olarak BDÖ ile yapılan değerlendirmeler Parkinson hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı farklılık olduğunu ortaya koydu. PM'nin denge sorunu üzerinde olumlu etkisi olduğu klinik olarak gösterildi. Postürografide ise global düşme riskinin hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak farklı olmadığı ancak alt sistemler ayrı ayrı incelendiğinde Parkinson hastalarında merkezi vestibüler alanda kontrol grubuna göre daha

fazla bozukluk olduğu ve PM'nin bu bozukluğu düzeltmede kısmen etkili olduğu gösterildi.

SUMMARY

The Effect Of Pramipexole Therapy On Balance Disorder And Fall Risk İn Parkinson Disease At Early Stage: Clinic And Posturographic Assessment

Dr. Sibel Güler

The aim of this study was to examine balance, postural instability (Pi) and fall risk by clinic and posturographic evaluation in newly diagnosed, early stage Parkinson patients who didn't have any antiparkinson treatment before.

31 Parkinson patients who didn't have any antiparkinson treatment before and 31 voluntary subjects without any neurological disease totally 62 subjects were admitted to study. Patients were treated gradually increasing dose pramipexole (PM) therapy, 1,5 mg at first three weeks and 3 mg at second three weeks. Detailed posturographic assessments which involved central vestibular, visual, peripheric vestibular, somatosensorial field tests and measured global fall risk were applied to both patient and control groups. Clinical measurement tools in Parkinson disease as Hoehn &Yahr Scale and Combined Parkinson Disease Assessment tool were used in patient group only whereas both patient and control groups were assessed with Berg Balance Scale (BBS). Patient group was assessed 3 times and control group was assessed 2 times.

As a result, clinical assessments with BBS revealed that there was significant differerance in Parkinson patients when compared with control group. The positive effect of PM on balance disorder was shown clinically. It was also shown that global fall risk in posturography, wasn't statistically different in patient and control groups but when the subsystem were examined separately, it was found that the defect in central vestibular field

was were in Parkinson patients when compared with control group and PM was partially effective in the treatment of this defect.

KAYNAKLAR

1. J.W.Blaszczyk, R.Orawiec, D.Duda-Klodowska, G.Opala. Assessment of postural instability in patients with Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2007; 183: 107-114.
2. Ertan S. Parkinson hastalığının klinik özellikleri. *CerrahpaşaTıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri* 2005; 42: 249-254.
3. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 259-272.
4. Adler C, Ahlskog JE, editors. *Parkinson's disease and Movement Disorders*. New Jersey. Current Clinical Practice; 2000.
5. Apaydın H. Alfa-Sinüklein hastalıkları. *Parkinson Hastalığı ve Hareket bozuklukları dergisi* 1999; 2: 23-30.
6. Rajput AH, Birdi S. Epidemiology of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 1997; 3: 175-186.
7. Stanley F, Jankovic J. *Hareket Bozuklukları*. Editör: Akbostancı C.M.1.Baskı, Ankara: Veri Medikal Yayıncılık, 2008.
8. Gibb W.R.G, Lees J. Pathological clues to the cause of parkinson's disease. Ed: Marsden C.D, Fahn S. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1994.
9. Marsden C.D. Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1994; 57: 672-681.
10. Paulson H.L, Stern M.B. Clinical manifestations of parkinson's disease. *Movement Disorders Neurologic Principles and Practice* 2004; 14: 233-245.

11. Tanner CM Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997; 137-152.
12. Harada H, Nishikawa S, Takahashi K. Epidemiology of Parkinson's disease in Japanese city. *Arch Neurol* 1983; 40: 151-154.
13. Ross RAC, Jongen JCF. Clinical course of patients with idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996; 11: 236-246.
14. Raming LA, Gould WJ. Speech characteristic in Parkinson's disease. *Neurol Consult* 1986; 4: 1-8.
15. Bradley GW, Daroff RB. *Neurology in Clinical Practice*. Editör: Tan E. 5. Baskı, Ankara: Veri Medikal Yayıncılık, 2008.
16. Uysal M, Gücüyener D, ve ark. Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. *Eur J Neurol* 1995; 2: 44-45.
17. Zarifoğlu M. Parkinson Hastalığı. Editör: Oğul E. *Klinik Nöroloji*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2002: 66-72.
18. Zileli T. *Nöroanatomî-Nörofizyoloji esasları*. Ankara: Hacettepe Üniv. Yayınları, 1989.
19. Taner D. *Fonksiyonel nöroanatomî*. Ankara: ODTÜ geliştirme vakfı yayıncılık ve iletişim, 1998.
20. Findley LJ, Koller WC, editors. *Clinical features of tremor in extrapyramidal syndromes*. New York: Marcel Dekker Inc, 1995.
21. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, et al. Parkinson's disease: clinical analysis of 100 patients. *Neurology* 1983; 23: 783-790.

22. Jankovich J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and signs. In: PahtaR, Lyons KE, Koller WC, editors. Handbook of Parkinson's Disease. New York: Marcel Dekker Inc, 2003: 71-107.
23. akmur R. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 2003: 15-17.
24. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases. Adv Neurol 1993; 60: 595-599.
25. Adams RD. Principles of Neurology. New York: Mc Graw-Hill, 1997
26. Waters CH. Parkinson Hastalığının Tanısı ve Tedavisi. Editör: Büyükkal B, İstanbul: Turgut yayıncılık, 2000.
27. Bromberg MB. Consensus. Supplements to Clinical Neurophysiology. 2003; 55: 335-338.
28. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55: 181-184.
29. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, et al. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: A clinicopathological study. Neurology 1992; 42: 1142-1146.
30. Stacky M. Managing late complications of Parkinson's disease. America: Medical Clinics, 1999.
31. Thanvi BR, Munshi SK, Vijaykumar N, et al. Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease. Postgraduate Medical Journal 2003; 79: 561-565.

32. Payami H, Zarepari S, James D, et al. Familial aggregation of Parkinson's disease: A comparative study of early-onset and late-onset disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 848-850.
33. Alan E, Guttmacher M, Collins FS. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *The New England J of Med* 2003; 348: 1356-1364.
34. Kuzuhara S, Mori H, Izimiyama N, et al. Lewy bodies are ubiquitinated. *Acta Neuropathol* 1988; 75: 345-353.
35. Pollanen MS, Dickson DW, Bergeron C. Pathology and biology of the Lewy Body. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52: 183-191.
36. Ka Sing W, Chin-Song L, Din-E S, Chih-Chao Y, Tak Hong T, Vincent M. Efficacy, safety, and tolerability of pramipexole in untreated and levodopa-treated patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2003; 216: 81-87.
37. Foley P, Gerlach M, Double KL, Riederer P. Dopamin receptor agonists in the therapy of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2004; 111: 1375-1446.
38. Lev N, Djaldetti R, Melamed E. Initiation of symptomatic therapy in Parkinson's disease dopamine agonist versus levodopa. *J Neurol* 2007; 254: 19-26.
39. Pinter M, Pogarell O, Oertel W H. Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomised, multicentre study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999; 66: 436-441.

40. James P, Bennett J, Montford F. Pramipexole a new dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 1999; 163: 25–31.
41. Olanow CW. Attempts to obtain neuroprotection in Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49: 26–33.
42. Carvey PM, Pieri S, Ling ZD. Attenuation of levodopa-induced toxicity in mesencephalic cultures by pramipexole. *J Neural Transm* 1997; 104: 209–228.
43. Kitamura Y, Kohno Y, Nakaazawa M, Nomura Y. Inhibitory effects of talipexole and pramipexole on MPTP-induced dopamine reduction in the striatum of C57BL/6N mice. *Jpn J Pharmacol* 1997; 74: 51–57.
44. Hoffmann WE, Smith MW, Piercey MF. Electrophysiological evidence associating limbic preference with pramipexole, a D3-preferring dopamine agonist. *Soc Neurosci Abs* 1995; 21: 1142.
45. Parkinson Study Group. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease. *J Am Med Assoc* 1997; 278: 125–130.
46. Lieberman A, Ranhosky A, Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: Results of a double blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1997; 49: 162–168.
47. Üneri A. Bilgisayarlı dinamik postürografi. Editör: Ardıç FN. *Vertigo*. İzmir: Güven Kitapevi, 2005: 95-108.
48. Allison L, Fuller K. Balance and vestibular disorders. In: Umphred D, editors. *Neurological Rehabilitation*. New York: Aharcourt Health Sciences Company, 2000: 616-660.

49. O'Sullivan S.B. Assessment of motor functions. In: O'Sullivan SB, Schmitz TJ, editors. Physical Rehabilitation Assessment and Treatment. Philadelphia: F.A. Davis Company, 2001: 177-212.
50. Karatas M. Denge ve Koordinasyon. Editör: Akman N, Karatas, M. Temel ve Uygulanan Kinezyoloji. Ankara: Haberal Eğitim Vakfı, 2003: 281-288.
51. Guyton AC. Beyin sapı ve bazal gangliyonların motor fonksiyonları- Retiküler formasyon, vestibüler aparey, denge ve beyin sapı refleksleri. Editör: Guyton WB. Ankara: Saunders Company, 1986: 887-905.
52. Nutt JG, Horak, FB. Gait and balance disorders. In: Watts RL, Koller WC, editors. Movement Disorders. New York: McGraw-Hill Companies, 1997: 649-660.
53. Berg KO, Kairy D. Balance interventions to prevent falls. Generation 2003; 26: 75-78.
54. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society and American Academy of Orthopedic Surgeons Panel on Falls Prevention. Guideline for prevention of falls in older persons. J Am Geriatr Soc 2001; 49: 664-672.
55. Vellas BJ, Rubenstein LZ, Ousset PJ, Faisant C, Kostek V et al. One-leg standing balance and functional status in a population of 512 community living elderly persons. Aging 1997; 9: 95-98.
56. Alexander BH, Rivara FP, Wolf ME. The Cost and Frequency of Hospitalization for Related Injuries in Older Adults. Am J Public Health 1992; 82: 1020-1023.
57. Lamb SE, Jorstad Stein EC, Hauer K, Becker C. Development of a Common Outcome Data Set for Fall Injury Prevention Trials: The Prevention of Falls Network Europe Consensus. J Am Geriatr Soc 2005; 53: 1618-1622.

58. Nnodim JO, Alexander NB. Assessing Falls in Older Adults: A Comprehensive Fall Evaluation to Reduce Fall Risk in Older Adults. *Geriatrics* 2005; 60: 24-28.
59. Lewis CB, Bottemley JM. *Geriatric Physical Therapy: A Clinical Approach*. East Norwalk, Connecticut: Appleton and Lange, 1994.
60. Tinetti ME. Preventing falls in elderly persons. *N Engl J of Med* 2003; 348: 42-49.
61. Edelberg HK. Falls and function: How to prevent falls and injuries in patients with impaired mobility. *Geriatrics* 2001; 56: 41-49.
62. Herdman SJ. Role of vestibular adaptation in vestibular rehabilitation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119: 49-54.
63. Telian SA, Shepard NT. Update on vestibular rehabilitation therapy. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29: 359-371.
64. Cohen H. Vestibular rehabilitation improves daily life function. *Am J Occup Ther.*1994; 48: 919-925.
65. Nashner LM, Peters JF. Dynamic posturography in the diagnosis and management of dizziness and balance disorders. *Neurol Clin* 1990; 2: 331-349.
66. Kohen-Raz R. Application of tetra-atxiometric posturography in clinical and developmental diagnosis. *Percept Mot Skills.*1991; 73: 635-656.
67. Tolosa ES, Marti MJ. Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC, Editors. *Movement Disorders*. New York: McGraw-Hill Companies, 1997 429- 441.

68. Adams RD, Victor M. Degenerative disease of the nervous system. In: Adams RD, Victor M editors. Principles of Neurology. New York: McGraw-Hill Companies, 1989: 921-967.
69. Smithson F, Moris ME, Lansek R. Performance on Clinical Tests of Balance in Parkinson's Disease. Physical Therapy, 1998; 78: 577-592.
70. O'Sullivan SB. Parkinson's Disease. In: O'Sullivan SB, Schmitz TJ, editors. Physical Rehabilitation, Assessment and Treatment. Philadelphia: F.A. Davis Company, 2001: 747-782.
71. Haerer AF. Station and gait. In: Haerer AF editor. Dejong's The Neurologic Examination. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1992: 420-432.
72. Whitney SL, Poole JL, Cass SP. A review of balance instruments for older adults, Am. J. Occup. Ther 1998; 52: 666-667.
73. Ashburn A, Srack E, Pickering RM, Ward CD. A community dwelling sample of people with Parkinson's disease: characteristics of fallers and nonfallers. Age Aging 2001; 30: 47-52.
74. O'Shea S, Morris ME, Lansek R. Dual task interference during gait in people with Parkinson's disease: effects of motor versus cognitive secondary tasks, Physical Therapy 2002; 82: 888-897.
75. Yogev G, Giladi N, Peretz C, Springer S, Simon ES, et al. Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: Which aspects of gait attention demanding? European Journal of Neuroscience 2005; 22: 1248-1256.
76. Bilclough J, Wood B, Bowron A, Walker R. Specialized physiotherapy assessment and falls prediction in Parkinson's Disease. Age and Ageing 2001; 30: 41-45.

77. Wood BH, Bilclough JA, Bowron A, Walker RW. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *Jour. Neurol. Neurosur Psyc* 2002; 72: 721-725.
78. Lee MS, Kim HS, Lyoo CH. "Off" gait freezing and temporal discrimination threshold in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 670-674.
79. Thomas M, Jankovic J, Suteerawattananon M, Wankadia S, Caroline KS et al. Clinical gait and balance scale: validation and utilization. *J of the Neurological Sciences* 2004; 217: 89-99.
80. Melzer I, Benjuya N, Kaplanski J. Effects of regular walking on postural stability in the elderly. *Gerontology* 2003; 49: 240-245.
81. Roberts-Warrior D, Overby A, Jankovic J. Postural control in Parkinson disease after unilateral posteroventral pallidotomy. *Brain* 2000; 123: 2141-2149.
82. Visser M, Marinus J, Bloem BR, Kisijes H. Clinical tests for the evaluation of postural instability in patients with Parkinson's Disease. *Arch. Phys. Med. Rehabil* 2003; 84: 1669-1674.
83. Gray P, Hildebrand K. Fall risk factors in Parkinson's Disease. *Journal Neuroscience Nursing* 2000; 32: 222-228.
84. Moris S, Moris ME, Lansek R. Reliability of measurements of obtained with the timed "Up and Go" Test in people with Parkinson's Disease. *Physical Therapy* 2001; 81: 810-818.
85. Marchese R, Bove M, Abbruzzese G. Effect of cognitive and motor tasks on postural stability in Parkinson's disease: a posturographic study, *Mov. Disord* 2003; 18: 652-660.

86. Ouslander JG, Osterweil D, Morley J. Gait disorders and gait. In: Ouslander JG, Osterweil D, Morley J, editors. Medical Care in the Nursing Home. New York: McGraw-Hill, 1997: 251-275.
87. Gunter KB, White KN, Hayes WC, Snow CM. Functional mobility discriminates nonfallers from one-time and frequent fallers. Journal of Gerontology Medical Sciences 2000; 55: 672-676.
88. Schenkman M, Cutson T, Kuchibhatla M. Reliability of impairment and physical performance measures for persons with Parkinson's disease. Physical Therapy 1997; 77: 19-27.
89. Adams RD, Victor M, Ropper AH. editors. Principles of Neurology. New York: McGraw-Hill; 1997.
90. Bloem BR, Beckley DJ, Hilten BJ, Roos RA. Clinimetrics of postural instability in Parkinson disease. J Neurol 1998; 245: 669-673.
91. Bır LS, Guler S. Dinamik Platform Postürografi. Editör: Sarıca Y. Postür Denge Ve Yürüme Bozuklukları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2008: 147-149.
92. Waters CH. Parkinson Hastalığının Tanısı ve Tedavisi. Editör: Büyükkal B, İstanbul: Turgut yayıncılık, 2000.
93. Schoenberg BS. Descriptive epidemiology of Parkinson's disease: disease distribution and hypothesis formulation. Adv Neurol 1987; 45: 277-283.
94. Qutubuddin AA, Pegg PO, Cifu DX, Brown R, McNamee S et al. Validating the Berg Balance Scale for Patients with Parkinson's Disease: A Key to Rehabilitation Evaluation. Arch. Phys. Med. Rehabil 2005; 86: 789-792.

95. Chastan N, Debono B, Maltête D, Weber J. Discordance between measured postural instability and absence of clinical symptoms in Parkinson's disease patients in the early stages of the disease. *Mov Disord* 2008; 23: 366-372.
96. Chastan N, Westby GW, Yelnik J, Bardinet E, Do MC, Agid Y, Welter ML. Effects of nigral stimulation on locomotion and postural stability in patients with Parkinson's disease. *Brain* 2009 Jan; 132: 172-184.
97. Nilsson MH, Fransson PA, Jarnlo GB, Magnusson M, Rehncrona S. The effects of high frequency subthalamic stimulation on balance performance and fear of falling in patients with Parkinson's disease. *J Neuroeng Rehabil.* 2009; 30: 6:13.
98. Visser JE, Allum JH, Carpenter MG, Esselink RA, Speelman JD, Borm GF, Bloem BR. Subthalamic nucleus stimulation and levodopa-resistant postural instability in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2008; 255: 205-210.
99. Valkovic P, Krafczyk S, Bötzel K. Postural reactions to soleus muscle vibration in Parkinson's disease: scaling deteriorates as disease progresses. *Neurosci Lett.* 2006 J 19;401: 92-96.
100. Olanow CW, Kieburtz K, Schapira AH. Why have we failed to achieve neuroprotection in Parkinson's disease ? *Ann Neurol.* 2008; 64: 101-110.
101. Wood BH, BilcloughJA, Bowron A, Walker RW. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *Jour. Neurol. Neurosur. Psyc* 2002; 72: 721-725.
102. Schaafsma JD, Giladi N, Balash Y, Bartel AL. Gait dynamics in Parkinson's Disease: relationship to Parkinsonian features, falls and response to levodopa. *Gerontology* 2003; 212: 47-53.

103. Akdin AL, Frank JS, Jog MS. Fear of falling and postural control in Parkinson's disease, *Jour. Neurol. Neurosur. Psyc* 2003; 18: 496-502.
104. Ashburn A, Stack E, Pickering RM, Cristopher DW. Predicting fallers in a community-based of people with Parkinson's disease. *Gerontology* 2001; 47: 277- 281.
105. Alonso-Navarro H, Jimenez FJ. Panic attack like episodes possibly associated with pramipexole therapy in Parkinson disease. *European Journal of Neurology* 2007; 14: 1468-1472.
106. Balash Y, Peretz CH, Leibovich G, Herman T, Hausdorf JM. Falls in outpatients with Parkinson's disease: frequency, impact and identifying factors, *Journal Neurology* 2005; 252: 1310-1315.
107. Shumway-Cook A, Baldwin M, Polissar NL, Gruber W. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults. *Physical Therapy* 1997; 77: 812-819.
108. Lajoie Y, Girard A, Guay M. Comparison of reaction time, The Berg Scale and ABC in non-fallers and fallers. *Arch Gerontol Geriatr* 2002; 35: 215-225.
109. Berg KO, Wood-Dauphinee SL, Williams JI, Maki B. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can J Public Halth* 1992; 83: 11.
110. Yeşim S, Bilge K, Beril DÇ, Raif Ç. Measuring The Factors Effecting On Falling Risk in Patients With Parkinson's Disease. *Parkinson Hast. Hareket Boz. Der* 2007; 10: 35-41.
111. Franchignoni F, Martignoni E, Ferriero G, Pasetti C. Balance and fear of falling in Parkinson's disease 2005; 11: 427-433.

112. Arce F. The scaling of postural adjustments during bimanual load-lifting in traumatic brain-injured adults. *Movement Science*, 2004.
113. Richard P. Sensitivity and Specificity of Platform Posturography for Identifying Patients With Vestibular Dysfunction. *Physical Therapy* 1995; 75: 290-305.
114. Wee JY, Wong H, Palepu A. Validation of the Berg Balance Scale as a predictor of length of stay and discharge destination in stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 731-735.
115. Severine B, Rene G, Geme C, Athanase B, Philippe P. Posturography and Risk of Recurrent Falls in Healthy Non-Institutionalized Persons Aged Over 65 *Gerontology* 2006; 52: 6.
116. Furman JM. Role of posturography in the management of vestibular patients *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 112: 8-15.
117. Shannon KM, Bennett JP, Friedman JH. Efficacy pramipexole, a novel dopamin agonist as monotherapy in mild to moderate Parkinson Disease .The Pramipexole study group. *Neurology* 1997; 49: 724-728.
118. Grimbergen YA, Langston JW, Roos RA, Bloem BR. Postural instability in Parkinson disease: the adrenergic hypothesis and the locus coeruleus. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 279-290.
119. Narabayashi H, Kondo T. Result of a double blind study of L-threo DOPS in Parkinsonism. *Recent Developments in Parkinson Disease* 1987; 10:279-281.
120. Ogawa N, Kuroda H, Yamamoto M. Improvement in freezing phenomenon of Parkinson disease after L-threo DOPS. *Acta Med. Okayama* 1984; 38: 301-304.

-EKLER-

Ek 1:

UNIFIED PARKİNSON'S DİSEASE RATING SCALE

I. MENTAL DURUM, DAVRANIŞ VE RUHSAL DURUM

(1 - 4. maddeler) Her madde hasta ile görüşme temelinde değerlendirilir.

1. Entellektüel Yıkım

0- Yoktur

1- Hafif derecededir. Olayları kısmen unutma dışında güçlük yok, sürekli unutkanlık hali.

2- Orta derecededir. Dezoryantasyon ve kompleks problemlerle baş etmede güçlük ile giden orta derecede bellek yitimi. Evdeki fonksiyonlarda hafif ama kesin bir bozukluk ve zaman zaman yönlendirme gereksinimi mevcut.

3- Ağır bellek yitimi. Zaman ve yer dezoryantasyonu ile giden ağır bellek yitimi. Problemlerle başetmede ağır bozukluk.

4- Ağır bellek yitimi. Sadece kişi oryantasyonun korunması ile giden ağır bellek yitimi. Muhakeme veya problem çözmeyi başaramaz. Bakım için çok fazla yardım gereksinimi vardır. Hiçbir zaman yalnız bırakılamaz.

2. Düşünce Bozuklukları (Demans veya İlaç Entoksikasyonuna Bağlı)

0- Yoktur.

1- Canlı rüyalar vardır.

2- İç görünün korunduğu "benign" halüsinasyonlar.

3- Ara sıra veya sık sık hallüsinasyon ya da delirler (hezeyanlar), içgörü bozulmuştur; günlük aktiviteleri engelleyebilir.

4- Sürekli hallüsinasyon, deliryum veya belirgin psikoz vardır. Kendine bakamaz.

3. Depresyon

0- Yoktur.

1- Mutsuzluk veya suçluluk dönemleri normalden fazla, ancak gün boyu ya da haftalarca sürmez.

2- Sürekli depresyon hali (1 hafta veya daha fazla).

3- Vejetatif semptomlarla birlikte sürekli depresyon hali (uykusuzluk, anoreksi, kilo yitimi, ilgi yitimi).

4- Vejetatif semptomlar ve intihar düşünceleri ya da niyeti ile giden sürekli depresyon.

4. Motivasyon / İnisiyatif

0- Normal.

- 1- Eskisinden daha az hakkını savunur, daha pasif.
- 2- Seçilmiş (rutin olmayan) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.
- 3- Günlük (rutin) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.
- 4- İçe kapanıklık, tam motivasyon yitimi.

II. GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ

"On/off" dönemleri belirtilir.

(5-17. maddeler) Her madde On ve Off dönemleri için ayrı ayrı değerlendirilir. On ve Off dönemlerinden neyin kastedildiğinin hasta tarafından anlaşılması sağlanmalıdır. Böylece On ve Off dönemleri için günlük fonksiyonel yeterliliği hakkındaki sorularınızı yanıtlayabilir.

5. Konuşma

0- Normal.

- 1- Hafif derecede bozulmuştur. Anlaşılmasında güçlük yoktur.
- 2- Orta derecede bozulmuştur. Bazen tekrarlaması istenir.
- 3- Ağır derecede bozulmuştur. Sık sık tekrarlaması istenir.
- 4- Çoğu zaman anlaşılamaz.

6. Salivasyon

0- Normal

- 1- Hafif, ancak ağızda tükürük birikmesi kesindir; geceleri tükürük akabilir.
- 2- Orta derecede tükürük birikimi, minimal derece akabilir.
- 3- Belirgin tükürük artışı ile giden bir miktar tükürük akması olur.
- 4- Belirgin biçimde tükürük birikimi ve sürekli mendil gereksinimi mevcut.

7. Yutma

0- Normal.

- 1- Nadiren yutma problemi.
- 2- Ara sıra yutma problemi.
- 3- Yumuşak gıda gerektirecek kadar yutma problemi
- 4- Nazogastrik tüp veya gastrostomi gereklidir.

8. Yazı

0- Normal.

- 1- Hafif yavaşlama veya harflerde küçülme.
- 2- Orta derecede yavaşlama veya harflerde küçülme; tüm kelimeler okunabilir.
- 3- Ağır derecede bozulma, kelimelerin tümü okunamaz.
- 4- Kelimelerin büyük çoğunluğu okunamaz.

9. Bıçak ve Diğer Mutfak Gereçlerini Kullanma

0- Normal.

1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur.

2- Beceriksiz ve yavaş olmasına karşın birçok gıda maddesini kesebilir, kısmen yardım gereksinimi vardır.

3- Gıdalar başkası tarafından kesilmelidir, ancak halen, yavaş bir şekilde yiyebilir.

4- Beslenmede tamamen yardıma muhtaçtır.

10. Giyinme

0- Normal.

1- Biraz yavaş, fakat yardım gereksinimi yoktur.

2- Zaman zaman düğme ilikleme, giysilerin kollarını geçirmede yardım gerekir.

3- Önemli ölçüde yardım gereksinimi vardır, ancak bazılarını yalnız yapabilir.

4- Tamamen yardım gerekir.

11. Kişisel Temizlik

0- Normal.

1- Biraz yavaş, ancak yardım gereksinimi yoktur.

2- Duş ya da banyo yapmasında yardım gerekir, veya çok yavaş olarak yapabilir.

3- Yıkama, diş fırçalama, saç tarama, banyoya gitmede yardım gerekir.

4- Foley sonda veya diğer mekanik araçlara gereksinimi vardır.

12. Yatakta Dönme ve Yatak Örtüleri ile Başedebilme

0- Normal.

1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur.

2- Yalnız başına dönebilir veya örtüler ile baş edebilir/düzeltebilir, ancak büyük ölçüde güçlük vardır.

3- Başlayabilir, fakat tek başına dönemez ya da örtüler ile baş edemez/düzeltemez.

4- Yardımsız yapamaz.

13. Düşme (Donma İle İlişkisiz)

0- Yoktur.

1- Nadiren düşme.

2- Ara sıra düşme, günde bir kereden az.

3- Günde ortalama bir kere düşme.

4- Günde bir kereden fazla düşme.

14. Yürürken Donma

- 0- Yoktur.
- 1- Yürürken nadiren donma; yürümeyi başlatmada tereddüt olabilir.
- 2- Zaman zaman yürürken donma.
- 3- Sık sık donma, ara sıra donmaya bağlı düşme.
- 4- Donmaya bağlı sık sık düşme.

15. Yürüme

- 0- Normal.
- 1- İlimli güçlük. Kollarını sallamayabilir ya da ayaklarını sürüyebilir.
- 2- Orta derecede güçlük, ancak hafif destek gerekebilir ya da gerekmez.
- 3- Yürümede ağır derecede bozukluk, destek gerekir.
- 4- Destekle dahi hiç yürüyemez.

16. Tremor

- 0- Yoktur.
- 1- Hafif ve seyrek olarak vardır.
- 2- Orta derecededir; hastayı rahatsız eder.
- 3- İleri derecededir; birçok aktiviteyi engeller.
- 4- Çok ağır derecededir, aktivitelerin çoğunu etkiler.

17. Parkinsonizmle İlgili Duysal Yakınmalar

- 0- Yoktur.
- 1- Zaman zaman uyuşma, karıncalanma veya hafif ağrı.
- 2- Sık sık uyuşma, karıncalanma veya ağrı; ızdırap verici ölçüde değil.
- 3- Sık sık ağrılı duyumlar.
- 4- İzdırap verici ağrı.

III. MOTOR MUAYENE

(18-31.maddeler) Muayene sırasında hastanın içinde bulunduğu durum zemininde her madde değerlendirilir. İlerideki takiplerde hastanın muayenesi günün aynı saatinde ve hastanın ilaç alma aralıklarına uygun bir zamanda yapılır.

18. Konuşma

- 0- Normal
- 1- İlimli ekspresyon, diksiyon ve/veya volüm kaybı.
- 2- Orta derecede bozulma: Monoton, dizartrik, fakat anlaşılabilir.
- 3- Belirgin derecede bozulmuştur, anlaşılması güçtür.
- 4- Anlaşamaz.

19. Yüz İfadesi

0- Normal

1- Minimal hipomimi, normal olabilir (Pokerci Yüzü)

2- İlimli, fakat yüz ifadesinde kesin olarak azalma vardır.

3- Orta derecede hipomimi; dudaklar zaman zaman hafif aralık kalır.

4- Yüz ifadesinin ağır derecede veya tam kaybı ile birlikte maske yüz; dudaklar 0,6 cm veya daha fazla aralık kalır.

20. İstirahat Tremoru

0- Yoktur.

1- Hafif ve seyrek olarak saptanır.

2- Düşük amplitüdü ve sürekli ya da orta amplitüdü, ancak arasıra mevcuttur.

3- Orta amplitüdü ve çoğu zaman vardır.

4- Yüksek amplitüdü ve çoğu zaman vardır

21. Ellerde Aksiyon veya Postüral Tremor

0- Yoktur.

1- Hafiftir, hareketle ortaya çıkar.

2- Orta amplitüdüdür, hareketle ortaya çıkar.

3- Orta amplitüdüdür, hareketle olduğu kadar postürün sürdürülmesiyle de ortaya çıkar.

4- Yüksek amplitüdüdür, yemek yemesini engeller.

22. Rijidite (Hasta oturur durumda ve gevşek bir haldeyken büyük eklemlerin pasif hareketlerine göre değerlendirilir, dişli çark ihmal edilir)

0- Yoktur.

1- Hafiftir veya sadece karsi uzvun hareketi sırasında saptanabilir.

2- Hafif - orta derecededir.

3- Belirgin, hareketin tüm "range"i kolaylıkla gerçekleştirilir.

4- Ağırdır, hareketin tüm "range"i güçlükle gerçekleştirilir.

23. Parmak Vurma (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, başparmak ve işaret parmağını mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak birbirine vurur)

0- Normal.

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete baslamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

24. El Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, elini mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak açıp kapatır)

0- Normal.

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

25. Ellerin Hızlı Tekrarlayıcı Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak pronasyon ve supinasyon hareketlerini vertikal ya da horizontal planda yapar)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete baslamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

26. Ayak Hareketleri (Hasta ayağının tümünü kaldırmak suretiyle topuğunu ardarda yere vurur. Hareketin amplitüdü yaklaşık 7,5 cm olmalıdır.)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete baslamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

27. Sandalyeden Doğrulma (Hasta arkası düz ahsap veya metal bir sandalyeden kollarını göğsünde çaprazlayarak kalkmaya çalışır.)

0- Normal.

1- Yavaştır; birden fazla girişim gerekebilir.

2- Sandalyenin kolundan destek alarak yapılabilir.

3- Sandalyeye tekrar düşme eğilimi vardır ve birden fazla girişim gerekebilir, ancak yardımsız kalkabilir.

4- Yardımsız kalkamaz.

28. Postür

0- Normal erekte postür.

1- Tam olarak erekte postür yoktur, hafifçe öne eğik postürdedir, yaşlı kişiler için normal kabul edilebilir.

2- Orta derecede öne eğik postürdedir, kesinlikle anormaldir; bir tarafa doğru hafifçe eğilebilir.

3- Kifozla birlikte ileri derecede öne eğik postürdedir; bir tarafa doğru orta derecede eğilebilir.

4- Postürde aşırı derecede bozuklukla birlikte belirgin fleksiyon vardır.

29. Yürüme

0- Normal

1- Yavaş yürür, küçük adımlarla ayak sürürebilir, ancak giderek hızlanma (festination) veya öne eğilme (propulsion) yoktur.

2- Güçlkle yürür ancak pek az yardım gerekir ya da gerekmez; giderek hızlanma, küçük adımlar veya öne eğilme biraz olabilir.

3- Destek gerektiren ileri derecede yürüyüş bozukluğu.

4- Destekle bile hiç yürüyemez.

30. Postüral Denge (Hastanın ayakları birbirinden hafifçe uzak ve gözleri açık konumda ayakta duruyorken, omuzlarından ani olarak geriye doğru çekilmesine verdiği yanıt değerlendirilir -Pull Test. (Hasta önceden uyarılır)

0- Normal.

1- Geriye doğru gider, ancak yardımsız toparlanır.

2- Postüral yanıt yoktur. Muayene eden tarafından tutulmazsa düşer.

3- Çok dengesizdir, kendiliğinden dengesini kaybetme eğilimindedir.

4- Destek olmadan ayakta duramaz.

31. Beden Bradikinezi ve Hipokinezi (Yavaşlık, kararsızlık, kol sallamada azalma, amplitüd küçülmesi ve genel hareket fakirliğinin kombinasyonudur.)

0- Yoktur.

1- Hareketi temkinli gösteren minimal yavaşlık, bazı kişiler için normal sayılabilir. Olasılıkla amplitüd azalması mevcut.

2- Hareketin kesinlikle anormal derecede olmak üzere hafif derecede yavaşlığı ve fakirliği ya da amplitüdünün kısmen düşüklüğü.

3- Orta derecede yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.

4- Belirgin yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.

IV.TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI (Son bir haftaya ait)

A. DiSKİNEZİLER

32. Süre: Diskineziler uyanırken günün ne kadarını kapsıyor? (anamnez bilgisi)

- 0- Yoktur.
- 1- Günün %1-25'ini.
- 2- Günün %26-50'sini.
- 3- Günün %51-75'ini.
- 4- Günün %76-100'ünü.

33. Diskineziler ne kadar özürlülük (disabilite) yaratmaktadır? (Anamnez bilgisi; muayene ile değişikliğe uğrayabilir.)

- 0- Özürlülük yaratmaz.
- 1- Hafif derecede özürlülük.
- 2- Orta derecede özürlülük.
- 3- Ağır derecede özürlülük.
- 4- Tamamen.

34. Ağrılı Diskineziler: Diskineziler ne kadar ağrılıdır?

- 0- Ağrılı diskenizi yoktur.
- 1- Hafif derecededir.
- 2- Orta derecededir.
- 3- Şiddetlidir.
- 4- Ağırdır.

35. Erken Sabah Distonisi Varlığı: (Anamnez bilgisi)

- 0- Hayır.
- 1- Evet.

B- KLİNİK DALGALANMALAR

36. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenen "off" dönemi var mı ?

- 0- Hayır.
- 1- Evet.

37. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenmedik "off" dönemi var mı?

- 0- Hayır.
- 1- Evet.

38. Herhangi bir "off" dönemi aniden, örneğin birkaç saniye içinde ortaya çıkıyor mu?

- 0- Hayır.
- 1- Evet.

39. Gündüz uyanık olduğu zaman "off" döneminde geçen ortalama süresi ne kadardır?

0- Yoktur.

1- Günün %1-25'i.

2- Günün %26-50'si.

3- Günün %51-75'i.

4- Günün %76-100'ü.

C. DİĞER KOMPLİKASYONLAR

40. Hastanın anoreksi, bulantı veya kusması var mı?

0- Hayır.

1- Evet.

41. Hastanın insonmi veya hipersomnolans gibi herhangi bir uyku bozukluğu var mı?

0- Hayır.

1- Evet.

42. Hastanın semptomatik ortostatik hipotansiyonu var mı?

0- Hayır

1- Evet

OTURUR DURUMDAN AYAĞA KALKMA

TALİMATLAR: Lütfen ayağa kalkın. Destek amaçlı ellerinizi kullanmamaya çalışın.

- () 4 ellerini kullanmaksızın ayağa kalkabilir ve bağımsız olarak dengeyi kurabilir.
- () 3 ellerini kullanarak bağımsız olarak kalkabilir.
- () 2 birkaç denemeden sonra ellerini kullanarak ayağa kalkabilir.
- () 1 kalkma ve/veya dengeyi kurabilmek için minimal yardıma ihtiyaç duyar.
- () 0 kalkmak için orta derecede veya maksimum yardıma ihtiyaç duyar.

DESTEKSİZ AYAKTA DURMA

TALİMATLAR: Lütfen iki dakika boyunca tutunmadan ayakta durun.

- () 4 güvenli bir şekilde 2 dakika ayakta durabilir.
- () 3 2 dakika gözetim altında ayakta durabilir.
- () 2 desteksiz otuz saniye ayakta durabilir.
- () 1 30 saniye desteksiz ayakta durabilmek için birkaç denemeye ihtiyaç duyma.
- () 0 30 saniye desteksiz ayakta duramaz.

AYAKLAR ZEMİN YADA TABUREDE DESTEKLİ, SIRT DESTEKSİZ OTURMA

TALİMATLAR: Lütfen iki dakikalığına kollarınızı kavuşturarak oturun.

- () 4 sağlam ve güvenli şekilde iki dakika oturabilir.
- () 3 2 dakika gözetim altında oturabilir.
- () 2 30 saniye oturabilir.
- () 1 10 saniye oturabilir.
- () 0 desteksiz 10 saniye oturamaz.

AYAKTAYKEN OTURMA

TALİMATLAR: Lütfen oturun.

- () 4 elleri minimum kullanarak güvenli olarak oturur.
- () 3 elleri kullanarak çöküşü kontrol eder.
- () 2 çöküşü kontrol amaçlı sandalyeye karşı bacakların arkasını kullanma.
- () 1 kontrolsüz çöküşle bağımsız olarak oturabilir.
- () 0 oturmak için yardıma ihtiyaç duyar.

TRANSFERLER

TALİMATLAR: Pivot transfer için sandalye (ler)i ayarlayın. Kişiden kolsuz bir sandalyeden kolluklu olana doğru ve tam ters yöne transferini isteyin.

- () 4 ellerin çok az kullanımıyla güvenli transfer yapabilir.
- () 3 ellerin belirgin kullanımıyla güvenli transfer yapabilir.

- () 2 sözel ipucu ve/veya gözetimle transfer.
- () 1 yardım için bir kişiye ihtiyaç duyar.
- () 0 güvende olmak için iki kişinin yardımına ya da gözetimine ihtiyaç duyar.

GÖZLER KAPALI OLARAK DESTEKSİZ AYAKTA DURMA

TALİMATLAR: Lütfen gözlerinizi kapayın ve 10 saniye için hareketsiz ayakta durun.

- () 4 güvenli olarak 10 saniye ayakta durabilir.
- () 3 gözetimle 10 saniye ayakta durabilir.
- () 2 3 saniye ayakta durabilir.
- () 1 gözlerini 3 saniye kapayamaz fakat güvenli durabilir.
- () 0 düşmemek için yardıma ihtiyaç duyar.

AYAKLAR BİTİŞİK DESTEKSİZ AYAKTA DURMA

TALİMATLAR: Lütfen ayaklarınızı birleştirin ve tutunmadan ayakta durun.

- () 4 bağımsız olarak ayakları birleştirip 1 dakika güvenle durabilir.
- () 3 bağımsız olarak ayakları birleştirip 1 dakika gözetim altında durabilir.
- () 2 bağımsız olarak ayakları birleştirebilir ancak 30 saniye tutamaz.
- () 1 pozisyon almak için yardıma ihtiyaç duyar ancak ayaklar bitişik 15 saniye durabilir.
- () 0 pozisyon almak için yardıma ihtiyaç duyar ve 15 saniye duramaz.

AYAKTAYKEN KOLLAR AÇIK ÖNE UZANMA

TALİMATLAR: Kolları 90° kaldırın. Parmaklarınızı gererek uzanabileceğiniz kadar uzanın.

- () 4 emin olarak 25 cm öne uzanma.
- () 3 12 cm öteye uzanma.
- () 2 5 cm öteye uzanma.
- () 1 öne uzanır fakat gözetime ihtiyaç duyar.
- () 0 denerken dengeyi kaybeder ya da dış desteğe ihtiyaç duyar.

AYAKTA DURMA POZİSYONUNDA YERDEN NESNE ALMA

TALİMATLAR: Ayaklarınızın önündeki terlik/ayakkabıyı alın.

- () 4 güvenli ve kolayca terliği alabilir.
- () 3 terliği alabilir fakat gözetime ihtiyaç duyar.
- () 2 alamaz fakat terlikten 2-5 cm uzağa erişir ve bağımsız olarak dengeyi korur.
- () 1 alamaz ve denerken gözetime ihtiyaç duyar.
- () 0 deneyemez / dengeyi kaybetmemek ya da düşmemek için yardım gerekir.

AYAKTAYKEN SOL VE SAĞ OMUZ ÜZERİNDEN ARKAYA BAKMAK İÇİN DÖNME

TALİMATLAR: Sol omzunuz üzerinden tam arkanıza bakmak için dönün. Sağla tekrar edin.

- () 4 her iki taraftan arkaya bakar ve iyi ağırlık aktarır.
- () 3 tek taraftan arkaya bakar; diğer taraftan ağırlığı tam aktaramaz.

- () 2 ancak yana döner fakat dengeyi korur.
- () 1 dönerken gözetime ihtiyaç duyar.
- () 0 dengeyi kaybetmemek ya da düşmemek için yardım gerekir.

360 DERECE DÖNME

TALİMATLAR: Tam bir dönüş yapın. Durun. Diğer yöne tam bir dönüş yapın.

- () 4 4 saniye ya da daha az sürede güvenli bir şekilde 360 derece dönebilir.
- () 3 4 saniye ya da daha az sürede yalnız bir yöne güvenli bir şekilde 360 derece dönebilir
- () 2 güvenli bir şekilde ancak yavaş olarak 360 derece dönebilir.
- () 1 yakın gözetim ya da sözel ipucuna ihtiyaç duyar.
- () 0 dönerken yardım gerekir.

DESTEKSİZ AYAKTA DURURKEN BASAMAK / TABURE ÜZERİNE AYAKLARI KOYMA

TALİMATLAR: basamak/tabure üzerine sırayla ayaklarınızı koyun. Herbir ayak basamak/tabureye dört kez değinceye kadar devam edin.

- () 4 bağımsız ve güvenli bir şekilde durup 20 saniyede 8 adım tamamlayabilir.
- () 3 bağımsız durup 20 saniyeden uzun sürede 8 adım tamamlayabilir.
- () 2 yardımsız gözetimli 4 adım tamamlayabilir.
- () 1 minimal yardımcı >2 adım tamamlayabilir.
- () 0 düşmemek için yardıma ihtiyacı vardır / deneyemez.

BİR AYAK ÖNDE DESTEKSİZ DURMA

TALİMATLAR: (KİŞİYE GÖSTERİN) Bir ayağı direkt olarak öbürünün önüne yerleştirin. Eğer ayağınızı diğerinin tam önüne koyamayacağınızı düşünüyorsanız, öndeki ayağın topuğu arkadakinin parmaklarından önde olacak şekilde öne adım atmaya çalışın.

- () 4 bağımsız olarak ayağı tandem koyup 30 saniye durabilir.
- () 3 bağımsız olarak ayağı öne atıp 30 saniye tutabilir.
- () 2 bağımsız olarak ufak bir adım atıp 30 saniye durabilir.
- () 1 adım atmak için yardım gerekir fakat 15 saniye durabilir.
- () 0 adımlarken ya da ayakta dururken dengeyi kaybeder.

TEK AYAK ÜSTÜNDE DURMA

TALİMATLAR: Tutunmadan mümkün olduğu kadar uzun süre tek ayak üstünde durun.

- () 4 bağımsız olarak bacağını kaldırıp 10 saniyeden fazla durabilir.
- () 3 bağımsız olarak bacağını kaldırıp 5-10 saniye durabilir.
- () 2 bağımsız olarak bacağını kaldırıp ≥ 3 saniye durabilir.
- () 1 bacağını kaldırmaya çalışır, 3 saniye duramaz ancak bağımsız ayakta kalır.
- () 0 istenileni deneyemez ya da düşmemek için yardıma ihtiyaç duyar.

0: Klinik Belirti olmaması.

1: Yalnızca tek taraflı tutulma.

2: Yalnızca iki taraflı tutulma.

3: Postüral reflekslerin bozulması, ya da dengesizlik düşme anamnezi.

Özürölülük hali hafiften orta dereceye kadar değişir.

4: Tamamen ilerlemiş tablo.

5: Yatağa ya da tekerlekli iskemleye bağımlı olma.