T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PARKİNSON HASTALARINDA SUBTALAMİK ÇEKİRDEK DERİN BEYİN STİMÜLASYONUNUN AMELİYATTAN ÖNCE VE AMELİYATTAN SONRA APATİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Gholamreza HOSEİNZADEH

Nöroloji Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2020

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

PARKİNSON HASTALARINDA SUBTALAMİK ÇEKİRDEK DERİN BEYİN STİMÜLASYONUNUN AMELİYATTAN ÖNCE VE AMELİYATTAN SONRA APATİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Gholamreza HOSEİNZADEH

Nöroloji Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Serhat ÖZKAN

ESKİŞEHİR

2020

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Gholamreza HOSEİNZADEH'e ait "Parkinson Hastalarında Subtalamik Çekirdek Derin Beyin Stimülasyonunun Ameliyattan Önce Ve Ameliyattan Sonra Apati Üzerine Etkisi " adlı çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri başkanı: Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR — İmza
Nöroloji Anabilim Dalı

Üye: Prof. Dr. Serhat ÖZKAN — İmza
Nöroloji Anabilim Dalı

Üye: Doç. Dr. Bilgehan Atılgan ACAR — İmza
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun …/…/…. Tarih ve …/… Sayılı Kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Bu tezin planlanmasında, içeriğinin düzenlenmesinde, sonuçların yorumlanmasında ve tezin her aşamasında bilgi, deneyim ve öngörüsü ile tezime büyük katkıda bulunan, her koşulda ayrıntılı ve titiz çalışmak konusunda kendisini örnek aldığım hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Serhat ÖZKAN'a, tezin veri toplama ve tartışma sürecinde desteğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üy. Fatma Nazlı DURMAZ ÇELİK 'e , veri toplama aşamasında, etik kurul ve anket sürecinde kendi işini bir kenara koyup benim yardımıma koşan Arş. Gör. Dr. Elif Göksu YİĞİT TEKKANAT'a, tezin düzenlenmesinde ve yazımı esnasında büyük emeği geçen, sabır ve fedakarlıkla bana yardımcı olan çalışma arkadaşım Arş. Gör. Dr. Gizem ÇİFTER'e, bu araştırmanın üzerine kurulduğu direklerden biri olan kognitif testlerin yapılmasında yardımcı olan psikolog Özlem AKARSU'ya, Parkinson polikliniğinde en büyük yardımcımız ve sağ kolumuz olan hemşire Nazan KORUL'a, etik kurula başvuru sürecinde kendi deneyimlerini bana aktaran Orkun GÜLTEKİN'e, tezimin istatistiksel analizi aşamasında yoğun emek sarf eden ESOGÜ Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Arş.Gör.Dr. Muzaffer BİLGİN'e , asistan olarak geçirdiğim tüm süre boyunca birlikte çalıştığımız hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarıma, bu uzun ve yorucu süreçte her anlamda bana destek olan, hiç usanmadan attığım her adımda arkamda duran, yaşama sevincim ve hayat arkadaşım, sevgili eşim Fatemeh SHAHBAZİ'ye, hayatımı renklendiren canım oğullarım Ali ve İlya'ya sonsuz teşekkürler.

ÖZET

Hoseinzadeh, G. Parkinson Hastalarında Subtalamik Çekirdek Derin Beyin Stimülasyonunun Ameliyattan Önce ve Ameliyattan Sonra Apati Üzerine Etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020. Bu çalışmada Parkinson hastaları Subtalamik Çekirdek Derin Beyin Stimülasyonu ameliyatı öncesi ve ameliyat sonrasında apati açısından değerlendirilmesi ve bu amaca yönelik olarak bu ameliyat sonrasında apati sıklığında artış olup olmayacağının incelenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma, Ocak 2018- Ocak 2019 tarihleri arasında idiyopatik PH tanılı, 18-75 yaş arası 23 Parkinson hastası araştırmaya dahil edilmiştir. Çalışmada hastalara Standardize Mini Mental Test (SMMT), Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA), 39 Maddelik Parkinson Hastalığı Anketi (PHA-39), Apati Değerlendirme Ölçeği (ADÖ), Beck Depresyon Envanteri (BDE), Hoehn- Yahr Evrelemesi (HYE) ve Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (HBD- BPHDÖ) Off döneminde uygulanmış, elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak incelenmiştir. Çalışmada PH tanısı ile STÇ DBS yapılmış ve ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemde hastaların sonuçları karşılaştırılmış ve hastaların SMMT ölçümlerinde önemli düzeyde bir değişim gözlenmemiştir. Kelime 1/2/3 düzeylerinde artış görülmüştür fakat bu artışın istatistiksel olarak önemli bir artış olmadığı belirlenmiştir. Sözel akıcılık düzeylerinde operasyon öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Beck depresyon puanlarında ise operasyon öncesinde ve sonrasına puanların birbirine benzer olduğu bulunmuştur.Pha düzeylerinde operasyon öncesindeki puanın operasyon sonrasına göre anlamlı bir düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Moca düzeylerindeki değişimin önemli olmadığı bulunmuştur. Apati test değerlerinin ise operasyon zamanına göre değişiminin önemli düzeyde değişimin olmadığı bulunmuştur. Off dönemi BPHDÖ(I-III) değerleri ortalamaları ameliyat sonrası dönemde ameliyat öncesi döneme göre önemli düşüş göstermiştir ve bu değişimin ileri düzeyde anlamlı bir düşüş olduğu belirlenmiştir. Parkinson hastalarında depresyon ve apati Parkinson hastalarında sağlıklı bireylerden daha sık görülür ve hastalığın ağırlığı ile ilişkilidir. Motor olmayan semptomlar hastalığın ağırlığı ile ilişkilidir. Klinisyenler tarafından erken tanınıp tedavi edilmeleri hastaların yaşam kalitesinin arttırılması açısından çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, Subtalamik Çekirdek Derin Beyin Stimülasyonu, Apati, Preoperative Postoperative

ABSTRACT

Hoseinzadeh, G. Parkinson Hastalarında Subtalamik Çekirdek Derin Beyin Stimülasyonunun Ameliyattan Önce ve Ameliyattan Sonra Apati Üzerine Etkisi. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Specialty Thesis in Department of Neurology, Eskişehir, 2020. In this study, it was aimed to evaluate Parkinson's patients in terms of apathy before and after surgery for the Subtalamic Nucleus Deep Brain Stimulation operation and to investigate whether there will be an increase in the frequency of apathy after this surgery. In this study between January 2018 and January 2019, 23 Parkinson's patients were included. Standardized Mini Mental Test (SMMT), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), 39-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39), Apathy Assessment Scale (AAS), Beck Depression Inventory (BDI), Hoehn-Yahr Staging (HYS) and Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) was applied and the results were statistically analyzed. In the study, STN DBS was made with the diagnosis of PD and the results of patients were compared in the preoperative and postoperative period, and there was no significant change in patients' SMMT measurements. Word 1/2/3 levels increased, but it was determined that this increase was not a statistically significant increase. There was no statistically significant difference in verbal fluency levels before and after the operation. In Beck depression scores, it was found that the scores were similar before and after the operation. It was found that the pre-operative score in PDQ levels was significantly higher than the postoperative. It was found that the change in Moca levels is not important. It was found that there was no significant change in apathy test values according to the operation time. The mean values of UPDRS (I-III) decreased significantly in the postoperative period compared to the preoperative period and this change was determined to be a significant decrease. Depression and apathy are more common in Parkinson's patients than in healthy individuals and associated with the severity of the disease. Nonmotor symptoms are associated with the severity of the disease. Early diagnosis and treatment by clinicians is very important in terms of increasing the quality of life of patients.

Key Words: Parkinson's disease, Subtalamic Core Deep Brain Stimulation,Apathy,Preoperative, Postoperative

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI iii

TEŞEKKÜR iv

ÖZET v

ABSTRACT vi

İÇİNDEKİLER vii

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ix

ŞEKİLLER LİSTESİ x

TABLOLAR LİSTESİ xi

1.GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1.Parkinson Hastalığı 3

2.1.1Parkinson Hastalığı İçin Tedavi Seçenekleri 6

2.1.2.Nöroproteksiyon Ve Hastalık Modifikasyonu 8

2.1.3.Semptomatik Tedavinin Başlatılması 8

2.1.4.Uzun Dönem Terapinin Komplikasyonlarının Yönetimi 10

2.1.5.Motor Olmayan Özelliklerin Yönetimi 11

2.1.6.Geç Dönem Hastalığın Yönetimi 11

2.1.7.Cerrahi Tedavi 13

2.2.Derin Beyin Stimülasyonu 13

2.2.1.DBS Nasıl Çalışır? 13

2.2.2.Ameliyat Öncesi Yönetim 16

2.2.3.DBS Endikasyonları ve Hasta Seçimi 17

2.2.4.Nöropsikiyatrik Komplikasyonlar 18

2.2.5. STÇ Stimülasyonunun Davranışsal ve Kognitif Etkilerinin Yönetimi 22

2.3.Apati 23

2.3.1.Parkinson Hastalığı Ve Apati 23

2.3.1.1.PH'ye Bağlı Apatide Değişen Mekanizmalar 24

2.3.1.2.PH'de Apatiyle İlişkili Yapısal Değişiklikler 25

2.3.1.3.PH Apatisinde Değişen Fonksiyonel Bağlantılar 26
3.GEREÇ VE YÖNTEM 28
3.1. Katılımcılar 28
3.2. Materyaller 28
3.2.1 Testler 28
3.2.1.1 Standardize Mini Mental Test (SMMT) 29
3.2.1.2. Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) 29
3.2.1.3. 39 Maddelik Parkinson Hastalığı Anketi (PHA-39) 29
3.2.1.4. Apati Değerlendirme Ölçeği (ADÖ) 29
3.2.1.5. Beck Depresyon Envanteri (BDE) 30
3.2.1.6. Hoehn- Yahr Evrelemesi (HYE) 30
3.2.1.7. Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (HBD-BPHDÖ) 30
3.3. İstatistiki Değerlendirmeler 30
4. BULGULAR 32
5. TARTIŞMA 36
6. SONUÇ 42
KAYNAKLAR 44

SİMGELER VE KISALTMALAR

BG : Bazal Gangliyonlar

BPHDÖ : Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

DBS : Derin Beyin Stimülasyonu

DM : Diyabetes Mellitus

GABA : Gama – aminobütirik asit

GPe : Globus Pallidus Pars Eksterna

GPi : Globus Pallidus Pars İnterna

HL : Hiperlipidemi

HT : Hipertansiyon

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

NMDA : N-metil-D-aspartik asit

PH : Parkinson Hastalığı

PPN : Pedinkülopontin Çekirdek

SAM : S-Adenozil metiyonin

SNc : Substansiya Nigra Pars Kompakta

SNr : Substansiya Nigra Pars Retikülaris

SPSS : Statistical Package for Social Sciences

STÇ : Subtalamik Çekirdek

STÇ DBS : Subtalamik Çekirdek Derin Beyin Stimülasyonu

ŞEKİLLER **Sayfa**

2.1. Parkinson hastalığının patogenezinde rol oynayan hücresel süreçler… 4

2.2. L-DOPA'nın moleküler mekanizmaları 9

2.3. DBS ve L-DOPA tarafından modüle edilen bazal ganglia devreleri 14

2.4. DBS'in ağ etkileri 14

2.5. Normal motive davranışlar ile ilgili beyin bölgeleri arasındaki karşılıklı ağlar 24

2.6. Sağ ventral striatum içindeki azalmış metabolizması 25

TABLOLAR **sayfa**

2.1. Modifiye Hoehn Yahr Skalasına göre PH'nin ciddiyet sınıflaması 6

2.2. Motor semptomlar ve komplikasyonların farmakolojik tedavisi 7

2.3. Motor olmayan semptomların farmakolojik tedavisi 12

2.4: Parkinson hastalığında DBS'e hasta seçimi için operasyonel kriterler 18

2.5. Cerrahi prosedüre bağlı komplikasyonların insidansı 19

2.6. DBS makine arızası veya kablolama ilişkili komplikasyonların insidans oranı 19

2.7. DBS nöronal yapıları veya ağları ile ilgili komplikasyonlar için, özellikle psikiyatrik, bilişsel semptomlar ve intihar riskleri ile ilgili insidans oranı 19

2.8. Nöropsikiyatrik komplikasyonların yönetimi 20

4.1. Çalışmadaki hastalara ait demografik veriler 32

4.2. Çalışmadaki hastaların sahip oldukları yandaş hastalıklar 33

4.3. Kategorik Verilerin Frekans Tablosu 33

4.4. Minimental CO Test Sonuçlarının Zamansal Değişimleri Analizleri 34

4.5. Apati Değişimi Üzerine Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi 35

1.GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH), merkezi sinir sisteminin esas olarak motor sistemini etkileyen uzun süreli dejeneratif bir hastalığıdır [1]. Parkinson Hastalığı (PH), progresif tremor, rijidite, bradikinezi ve yürüyüş bozuklukları ile karakterize bir sendromdur. Belirtiler genellikle yavaş ortaya çıkar. Parkinson Hastalığı'nda motor belirtilerin yanında otonom, kognitif ve davranışsal bozukluklar gibi motor olmayan belirti ve bulgular görülür. Parkinson hastalığının nedeni bilinmemektedir, ancak hem genetik hem de çevresel faktörleri içerdiğine inanılmaktadır. Aile üyelerinden etkilenenlerin hastalığa yakalanma olasılığı daha yüksektir [2].

Günümüzde PH'nın medikal tedavisinde dopamin replasman tedavisi kullanılarak dopaminerjik etkinliği arttırmaya çalışılmaktadır. Dopamin replasman tedavisi çoğu hastada faydalı olmakla birlikte bir grup hastada tremor yüksek doz tedaviye dahi yanıt vermeyebilir. Uzun süreli tedavi ise motor dalgalanmalar ve diskinezi gibi motor komplikasyonlarla ilişkilidir. Zaman içinde bir taraftan kapalı dönemlerin (off dönemleri) süresinin artması diğer taraftan diskinezilerin artması şeklinde teröpatik yarar penceresi daralmaktadır. Son zamanlarda bilateral subtalamik çekirdek derin beyin stimülasyonu (STÇ DBS); dopamin replasman tedavisine dirençli tremor ve tedaviye yanıt vermeyen motor dalgalanmaları ve diskinezileri olan hastalarda önemli bir semptomatik tedavi yöntemi olmuştur [3].

Parkinson hastalığının ileri evre invaziv tedavilerinden biri olan derin beyin stimülasyonu (DBS), cerrahi sonrasında implante edilebilir puls jeneratörünün (IPG) polarite, akım şiddeti, süresi ve frekansı gibi parametrelerinde ayarlamalar yapılarak hastada en iyi motor kontrolü hedeflemektedir. İleri evre Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan derin beyin stimülasyonu tedavisi cerrahi sonrası dönemde hastayı yakın izlemeyi gerektiren bir yöntemdir. Cerrahi hedefler ağırlıklı olarak subtalamik çekirdek, bazen globus pallidus internus ve tremor dominant Parkinson hastalarında da talamus ventral intermediyolateral (VİM) çekirdektir. Stimülatörün programlanması her bir hedef için farklılık gösterir ve hastanın nöromodülasyonu sırasında yavaş olarak dopaminerjik ilaçları azaltılır. Takiplerde voltaj ayarı sırasında intrensek ve ekstrensek yan etkiler dikkatlice takip edilerek hasta optimal tedavi ile kontrollere çağrılır. STÇ DBS ile PH'nın klinik belirtilerinde ve günlük yaşam

aktivitelerinde iyileşme ile ameliyat sonrası dopaminerjik tedavi gereksiniminde anlamlı bir azalma sağlanır [4].

Bu çalışmada, Parkinson hastalarında Subtalamik Çekirdek Derin Beyin Stimülasyonu Ameliyattı sonrası kişinin duygudurum ve bilişsel fonksiyonlarının etkilendiğini düşünmekteyiz. Bu amaç doğrultusunda Parkinson hastaları Subtalamik Çekirdek Derin Beyin Stimülasyonu ameliyatı öncesi ve ameliyat sonrasında apati açısından değerlendirilmesi ve bu amaca yönelik olarak bu ameliyat sonrasında apati sıklığında artış olup olmayacağının incelenmesi amaçlanmıştır. Bunun yanısıra Subtalamik Çekirdek Derin Beyin Stimülasyonu Ameliyatı aracılığı ile motor bölgelerde aktivasyon bozukluğu ve hastada motivasyon kaybının meydana gelip gelmeyeceği yönündende araştırılacaktır. Ayrıca motivasyon işlevinin yalnızca kortikal değil, subkortikal olarak da düzenlendiğinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığından sonra ikinci en yaygın nörodejeneratif hastalıktır [5] ve bradikinezi, rijidite, isitrahat tremoru ve postural instabilite ile karakterizedir [6]. Bu motor semptomlara ek olarak, Parkinson hastaları duygudurum ve davranış bozuklukları, kognitif değişimler, otonomik sistemde bozulmalar, duyusal semptomlar ve uyku bozuklukları gibi pek çok motor olmayan semptomdan muzdariptir [7,8].

Parkinson hastalığı bazal ganglionlardaki dopaminerjik nöronların progresif dejenerasyonu ile karakterize bir motor rahatsızlıktır. Bu dejenerasyon subtalamik çekirdeği (STÇ) aşırı aktivitesine yol açar, bu da PH semptomlarına yol açan globus pallidus internus (GPi) çıktısının artmasına neden olur [9].

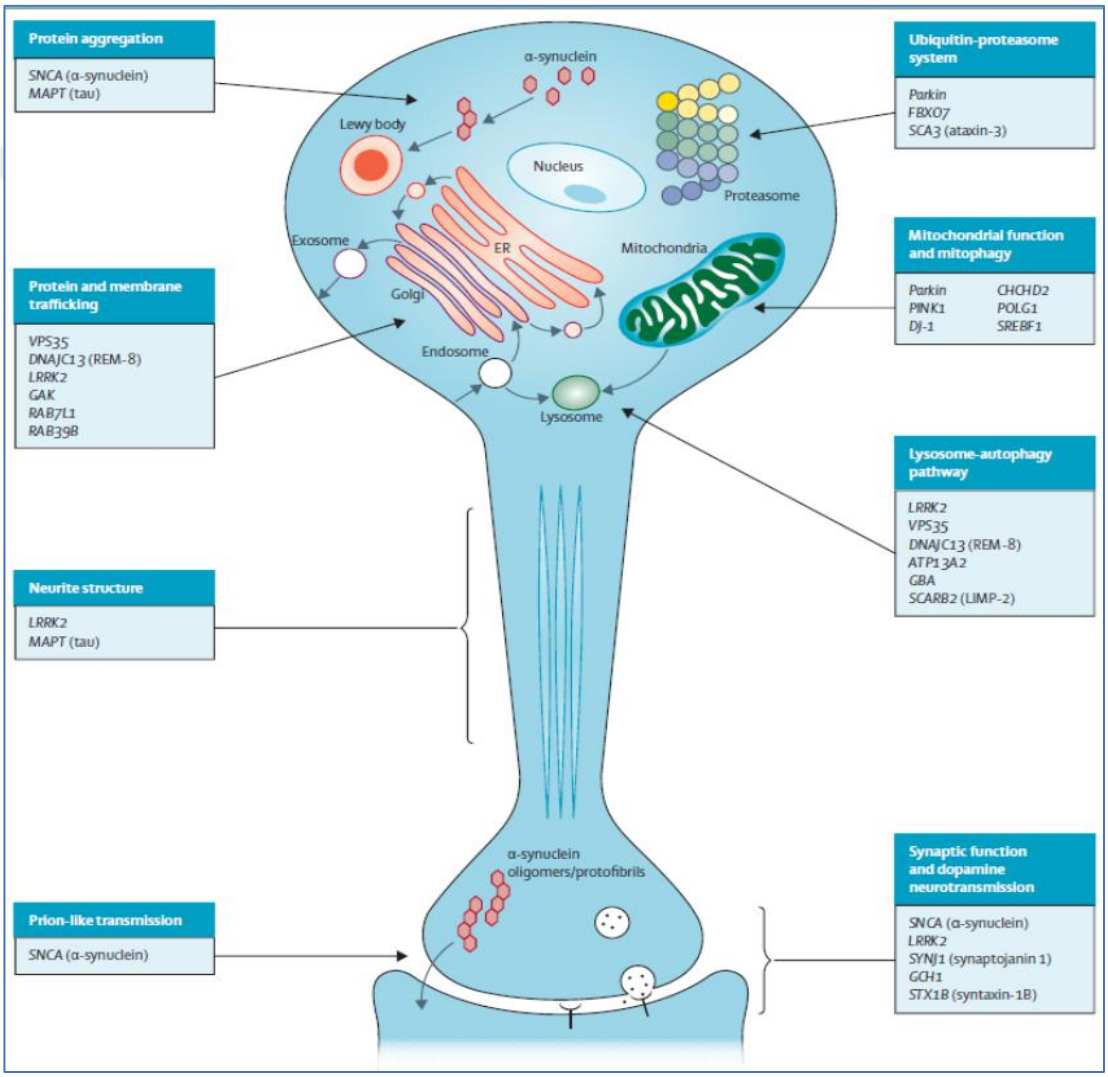
Tipik olarak Parkinson hastalığının başlangıç ve progresyonu kademelidir. En yaygın prezentasyonu, bir elde istirahat tremoru ile birliktedir. Buna sıklıkla azalmış kol salınımı ve omuz ağrısı eşlik eder [6,10]. 4-5 Hertz (Hz) istirahat tremoru PH'nin tipik tremoru olarak görülse de, postural tremor Parkinson hastaları için daha sıkıntılı olarak deneyimlenir. Bu, kolların öne uzatıldığı pozisyonda takip eden birkaç saniyelik latans süresinin ardından meydana gelen "*re-emergent*" tremor da olabilir, Parkinson hastalığının postural tremoru da. Dopamin eksikliği ile ilişkili olabilen istirahat ve re-emergent tremorun aksine, PH aksiyon-postural tremoru seratonerjik yetmezlik ile ilişkili görünmektedir [11].

Hastalık tipik olarak 40-70 yaşları arasında başlar ve yaş arttıkça görülme sıklığı artar. Hastaların %75 kadarında ilk motor semptom, 60 yaşından sonra ortaya çıkar. Hastalık, 65 yaş üstü popülasyonun %1'ini etkiler [11]. Tüm hastaların sadece %5'inde hastalık 40 yaşından önce başlar. Belirtilerin 40 yaşından önce başlaması durumunda hastalığın genetik mutasyonlar nedeni ile olması muhtemeldir. Çalışmalarda hastalığın yıllık insidansı farklı populasyonlarda 5-20/100.000 arasında bildirilmiştir [12]. İnsidansın en önemli belirleyicisi yaştır. Birçok prevalans ve insidans çalışmasında hastalığın erkeklerde biraz daha sık görüldüğü bildirilmiştir.

Parkinson hastalığının etyolojisinde, günümüzde bu hastalığın belirtilerinin gelişmesinden sorumlu olan substansiya nigradaki dopaminerjik hücrelerin kaybının asıl sebebi bilinmemektedir. Hastalığın genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve yaşlanmanın katkılarını içerecek şekilde multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir.

Sonuçta hücre kaybı sürecinde esas mekanizmanın yıpranmış proteinlerin yıkımından sorumlu olan ubiquitin-proteozom yolunun genetik ve/veya çevresel nedenlerle hasara uğraması olduğu kabul edilmektedir [3,4]. Ayrıca son yıllarda Parkinson hastalığıyla doğrudan ilişkili genler tanımlanmıştır.

Bradikinezi ve rijidite sıklıkla semptomatik tarafta saptanabilir ve azalmış yüz mimikleri gibi orta hat bulguları veya hafif kontralateral bradikinezi ve rijidite bu esnada halihazırda mevcut olabilir.



Şekil 2.1. *Parkinson hastalığının patogenezinde rol oynayan hücresel süreçler [12].*

Rahatsızlık genellikle seyrinin çoğunda asimetrik kalır. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte, jeneralize bradikinezi nedeniyle sandalyeden kalkmak veya yatakta dönmek zorlaşabilir. Hastalar tipik olarak kambur bir postür geliştirirler ve bazı vakalarda gövdenin fleksiyonu kamptokormi denilen çok ciddi bir hal alabilir [13]. Bazı hastalar ellerde ve ayaklarda artrite benzeyen ve "striatal deformiteler" olarak adlandırılan deformiteler geliştirebilir [14]. Yürüyüş ve denge, progresif olarak

etkilenir ve düşmeler meydana gelebilir. Donma veya motor blok olarak adlandırılan, hareketlerde ani duraklamalar (öncelikle yürümeyi başlatırken, dönerken veya dar ya da kalabalık yerlerden geçerken ve ardından yürürken) kısa sürede bunu takip eder. Bulbar fonksiyonlar iletişim ve beslenmeyi aksatacak şekilde bozulur. Tremor dominant-PH, yürüyüş bozukluğu ve postural instabilite ile seyreden PH'den daha iyi bir klinik seyre sahiptir [15].

Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ), motor semptomları ve PH bulgularını nitelendirmede kullanılmaktadır. Bu geleneksel ölçek, orijinal versiyondaki bazı belirsizlikleri açığa kavuşturmak ve erken motor semptomları ve PH ilişkili motor olmayan semptomları da yakalayacak şekilde revize edilmiştir ve şu anda Hareket Bozuklukları Derneği (HBD)-BPHDÖ olarak bilinmektedir.

Hoehn ve Yahr evrelemesi, ilk defa, efektif dopaminerjik tedavi olanağı bulunmadan önce tanımlanmıştır ve hafif unilateral semptomlardan, son evre non-ambulatuar duruma kadar olan kilometre taşlarının altını çizer. Hoehn ve Yahr evrelemesinin modifiye bir versiyonu günümüzde kliniklerde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Motor olmayan semptomlar, giderek artan bir şekilde PH'nin major özürlülük nedeni olarak tanımlanmaktadır ve hayat kalitesindeki düşüşe, özellikle de hastalığın ileri evrelerinde, belirgin şekilde katkıda bulunurlar [16]. Otonomik semptomlar; postprandial şişkinlik ve konstipasyonla beraber azalmış gastrointestinal geçiş zamanı, sık idrara çıkma ve sıkışma "*urgency*" (bazen *urge inkontinans* ile beraber), impotans, düzensiz terleme ve ortostatik hipotansiyon izlenir [17].

Kognitif ve davranışsal değişimler de oldukça sıktır. Dikkat ve konsantrasyon azalır. Azalmış çalışma belleği, planlama ve organizasyonla beraber olan yürütücü işlev fonksiyon bozukluğu yaygındır. Global demans, sıklığı yaşla artmakla beraber, hastaların yaklaşık %30'unda görülür. Erken yürütücü işlev bozuklukları ve daha ciddi motor bulgular ile seyreden hastalar özellikle risk altında görünmektedir. Anksiyete, depresyon ve diğer duygudurum bozuklukları PH'de yaygındır. Uyku bozuklukları ise PH'de neredeyse evrenseldir ve multifaktöriyeldir.

Parkinson hastalığında uyku bozuklukları, değişken olarak hastalığın kendisine ait patolojik değişiklikler, immobiliteye bağlı uyarılmalar, komorbid uyku bozuklukları ve anti-Parkinson ilaçların yan etkilerine bağlıdır. Pek çok Parkinson

hastası gün boyu aşırı uykululuk yaşarlar ve bazen araç kullanırken istenmeyen uyku atakları gibi ciddi sonuçları olabilir.

Tablo 2.1. Modifiye Hoehn Yahr Skalasına göre PH'nin ciddiyet sınıflaması

Evre	• Semptom ve Bulgular
0	• Hastalık bulgusu yok
1	• Tek taraflı semptomlar
1,5	• Tek taraflı ve aksiyel tutulum
2	• Bilateral semptomlar gelişir • Denge bozukluğu yok.
2,5	• Hafif bilateral hastalık. • Çekme testinde toparlanma.
3	• Hafif orta bilateral hastalık. • Denge bozukluğu. • Fiziksel olarak bağımsızdır
4	• Ciddi özürlülük. • Halen yürüyebilir veya desteksiz ayakta durabilir.
5	• Tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyar ya da yardım edilmediği takdirde yatağa bağımlıdır.

Yorgunluk, PH'nin yaygın ve kompleks bir semptomudur. Yorgunluğu aşırı gün içi uykululuk, depresyon, apati ve diğer rahatsızlıklardan ayırt edilmesi zor olabilir ve henüz değerlendirmesi ve tedavisine yönelik yeterli miktarda literatür verisi bulunmamaktadır [18].

2.1.1Parkinson hastalığı için tedavi seçenekleri

Farmakolojik tedaviler bazal ganglionlardaki (BG) dopaminerjik aktiviteyi artırırlar. Böylece temel olarak dopamin eksikliğine bağlı olan PH semptomlarını azaltırlar. Levodopa (LD) yaygın olarak kullanılan bir farmakolojik tedavidir ve L-DOPA'nın, dopaminerjik nöronlarda dopa dekarboksilaz enzimi ile dopamine çevrimini indükler. Ancak farmakolojik tedaviyle ilgili iki sorun vardır: 1) İlacın etkinlik süresinin zaman içinde giderek azaldığı ve hastanın iki doz arası ciddi PH semptomları yaşadığı "*wearing off*" fenomeni, 2) farmokolojik tedavi her hastada efektif değildir, bazı hastalar dirençlidir [6,8,18].

Farmakolojik tedavinin kısıtlılıkları nedeniyle, araştırmacılar pallidotomi, talamotomi ve derin beyin stimülasyonu gibi cerrahi tedaviler geliştirmişlerdir [9].

	Motor semptom tedavisi		Motor komplikasyonların tedavisi	
	Monoterapi	Levo-dopaya ilave	Fluktuasyon	Diskinezi
Levodopa				
Levodopa-karbidopa	+	..	+	-
Levodopa-benserazid	+	..	+	-
Dopamin agonistleri (non ergot)				
Apomorfin	-	+	+	-
Pribedil	+	+	-	-
Pramipeksol	+	+	+	-
Ropirinol	+	+	+	-
Rotigotin	+	+	+	-
Dopamin agonistleri (ergot)				
Bromokriptin	+	+	+	-
Kabergolin	+	+	+	-
Monoamin oksidaz tip B inhibitörü				
Rasajilin	+	+	+	-
Selejilin	+	-S	-S	-
Katekol -O- metil transferaz inhibitörleri				
Entakapon	..	+	+	-
Tolkapon	..	+	+	-
Diğerleri				
Amantadin	+	+	-	+
Antikolinerjikler #	+&	+&	-	-
Klozapin	+&	+&	-	+

+ Etkili veya olası etkili
- Etkili değil veya yeterli kanıt yok
.. Uygulanamaz
* Tepe dozu diskinezisine yanıt. (difazik diskinezi motor fluktuasyonlar için kullanılan ilaçlara özellikle dopamin agonistlerine yanıt verebilir.)
& Tremor tedavisi için
S Yeterli kanıt yok ancak selejilin klinik pratikte kullanılıyor ve etkili olabilir
Benztropin, ethopropazin, triheksifenidil ve diğerleri

Tablo 2.2: Motor semptomlar ve komplikasyonların farmakolojik tedavisi [12].

2.1.2.Nöroproteksiyon ve hastalık modifikasyonu

Parkinson hastalığı için var olan terapiler yalnızca hastalık semptomlarını tedavi eder. PH araştırmacılarının büyük bir hedefi, altta yatan nörodejeneratif süreci yavaşlatan veya durduran hastalık modifiye edici ilaçlar geliştirmektir. Geriye bakıldığında tek bir ajanın bunu yapabileceğine dair beklentiler naif olabilir. Hastalığın altta yatan nedenleri heterojendir ve çoklu hücresel süreçler PH'deki nörodejenerasyon ile değişken derecelerde ilişkilidir (Şekil 2.1). Bu nedenle spesifik hastalarda seçilmiş disfonksiyonel moleküler yolakları hedeflemek ve birkaç ilaç kullanarak birden fazla moleküler yolağı hedeflemek daha efektif bir strateji olabilir.

PH'de hastalık modifikasyonu için potansiyel farmakolojik hedefler; nöroinflamasyon, mitokondriyel disfonksiyon ve oksidatif stres, kalsiyum kanal aktivitesi, LRKK-2-kinaz aktivitesi ve de α-synuclein akümülasyonu, agregasyonu ve hücreden hücreye geçiş (immünoterapi teknikleri dahil) içerir. Potansiyel cerrahi müdahaleler ise hedeflenmiş gen terapisi, hücre transplantasyonu ve subtalamik çekirdeklerin derin beyin stimülasyonudur [19].

2.1.3.Semptomatik tedavinin başlatılması

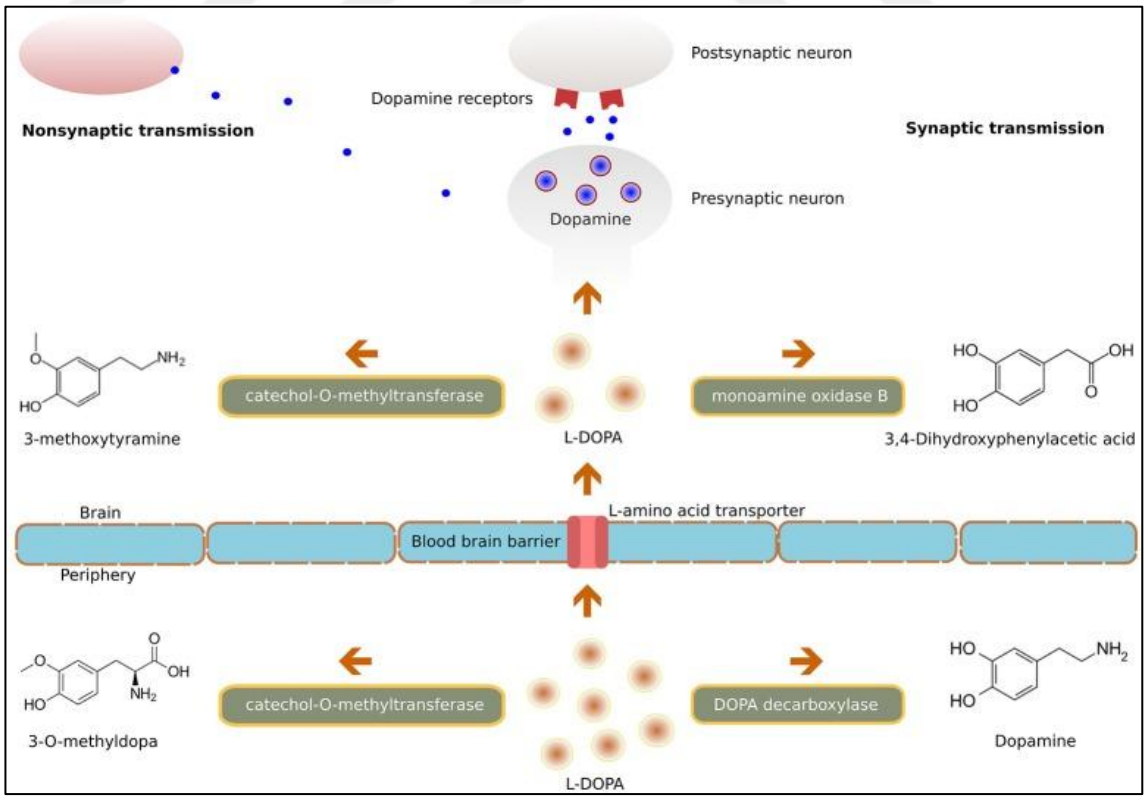
İntraserebral dopamin konsantrasyonlarını yükselten veya dopamin reseptörlerini stimüle eden ilaçlar, halen motor semptom tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Bu ilaçlar levodopa, dopamin agonistleri, monoamin oksidaz tip B inhibitörleri ve daha az sıklıkla amantadindir [20,21]. Bu ilaçların hiçbirinin nöroprotektif ya da hastalık modifiye edici olduğu kanıtlanmamıştır. Bu nedenle tanı anında başlanmaları gerekli değildir. Tedavi, fonksiyonun ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi amacıyla, hasta özürlülük veya rahatsızlık hissettiğinde başlatılmalıdır.

Bradikinezi ve rijidite, hastalığın erken döneminde dopaminerjik tedaviye güvenilir biçimde yanıt verir. Monoamin oksidaz tip B inhibitörleri en iyi ihtimalle orta derecede fayda sağlamaktadır. Dopamin agonistleri ve levodopaya daha ciddi semptomlar ve progresif özürlülük halinde ihtiyaç duyulur.

Bradikinezi ve rijiditenin aksine, tremor dopamin yerine koyma tedavisine (özellikle de düşük dozlarda) tutarsız yanıt verir. Triheksifenidil gibi antikolinerjik ilaçlar veya klozapin, tremorda efektif olabilir (Tablo 2.2).

İlaca bağlı yan etkiler, PH için başlangıç tedavisinde karar verirken göz önünde bulundurulmalıdır. Dopamin agonistleri ve levodopanın her ikisi de bulantı, gün içi uykululuk hali, ödem ile ilişkilidir ancak bu yan etkiler dopamin agonistleri ile daha sık gerçekleşme eğilimindedir. Dürtü kontrol bozuklukları (patolojik kumar oynama, hiperseksüalite, aşırı yeme "*binge eating*" ve kompulsif para harcama gibi) dopamin agonistleri ile çok daha sık meydana gelir. Bu nedenle bağımlılık öyküsü, obsesif kompulsif bozukluk ve dürtüşe kişiliğe sahip hastalarda dopamin agonistlerinden kaçınılmalıdır. Çünkü bu hastalar dürtü kontrol bozukluğu geliştirmek için yüksek risk altındadır. Dopamin agonistleri aynı zamanda halüsinasyonlar ile daha yaygın ilişki içindedir ve bu nedenle yaşlı hastalarda, özellikle kognitif yetersizliği olanlarda reçete edilmezler [22].

Levodopa, en fazla semptomatik faydayı sağlar ama uzun dönem kullanımı motor komplikasyonlar (diskinezi ve motor fluktuasyonlar) ile ilişkilidir. Bu komplikasyonların başlangıcını ertelemek için, levodopa içermeyen monoamin oksidaz tip B inhibitörleri veya dopamin agonisti ile bir başlangıç tedavisi düşünülebilir.



Şekil 2.2: L-DOPA'nın moleküler mekanizmaları [22]

2.1.4.Uzun dönem terapinin komplikasyonlarının yönetimi

Uzun süreli dopaminerjik tedavinin komplikasyonları ileri dönem hastalığın bir özelliğidir. Motor ve motor olmayan fluktuasyonlar, diskinezi ve psikoz gibi komplikasyonlar fonksiyonu kısıtlayabilir ve hayat kalitesini azaltabilir. Fluktuasyonlar ve diskinezinin kısmen, striatal dopamin reseptörlerinin pulsatil stimülasyonundan kaynaklandığına inanılmaktadır ve bu durum hastalığın sonraki dönemlerinde intraserebral dopamin konsantrasyonları, plazma levodopa konsantrasyonları ile yakından ilişkili hale gelince ortaya çıkmaktadır. Dopamin konsantrasyonunda geniş dalgalanmaları azaltmak için uygulanan mevcut farmakolojik stratejiler; dopamin agonisti, monoamin oksidaz tip B inhibitörü veya katekol-o-metil transferaz (COMT) inhibitörü eklenmesidir [20] (Tablo 2.2). Dopamin konsantrasyonunu stabil tutmaya yarayacak uzun salınımlı levodopa formulasyonları geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Yeni bir uzun salınımlı oral levodopa, IPX066'nın ileri PH'de "kapalı" zamanı azalttığı gösterilmiştir ve PH için yakın zamanda FDA onayı almıştır [23].

Sabit plazma levodopa konsantrasyonu sağlamanın alternatif bir yolu da portabl bir infüzyon pompasına tuttturulmuş peruktan endoskopik gastrostomi tüpü ile duodenuma doğrudan sabit konsantrasyonda levodopa-karbidopa jel verilmesidir.

Çifte kör randomize bir çalışmanın sonuçları göstermiştir ki, ileri PH'de bu yaklaşım "kapalı" zamanı kısaltmış ve rahatsız edici diskinezi olmadan on zamanını kısaltmıştır [24]. Potent bir dopamin agonisti olan apomorfinin subkutan verilmesi için de ciddi motor fluktuasyonlar üzerine önemli etkisi olabilir. Dopaminerjik olmayan tedaviler de motor komplikasyonlar üzerine etkili olabilir. Örneğin, amantadin ve klozapin multiple nörotransmitter sistemler üzerine etkilidir ve diskinezi tedavisinde efektif olabilir (Tablo 2.2)[25].

Seratonerjik veya nikotinik özellikleri olan ilaçlar ve glutamaterjik sinyalleşmeyi ya da adenozin A2A reseptörlerini inhibe eden ilaçlar, motor komplikasyonlar için potansiyel tedaviler olarak test edilmektedir. PH'de psikoz en efektif biçimde klozapin ile tedavi edilir; ancak düzenli olarak hematolojik durumun izlenmesi gerekmektedir, çünkü klozapin idiosenkrazik bir ilaç yan etkisi olan ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden agranülositoza neden olabilir. Ancak hematolojik durumun periyodik izlemiyle, agranülositoz oluşumu çok nadirdir ve %0,38 kadar düşük bir risk vardır [26]. Ketiapin daha az etkilidir ancak hematolojik

durum izlemi gerekli değildir. Diğer nöroleptiklerden kaçınılmalıdır çünkü bunlar sıklıkla Parkinsonizmi kötüleştirir. Rivastigmin gibi kolinesteraz inhibitörleri, demansı olan Parkinson hastalarında görsel halüsinasyonları ve delüzyonları azaltabilir. Selektif seratonin 5HT-2a invers agonisti olan pimavanserinin, motor fonksiyonları kötüleştirmeden pozitif psikotik semptomları azalttığı gösterilmiştir. Klozapinin aksine pimavanserin için önemli emniyet kaygıları bulunmamaktadır ve hematolojik durum monitorizasyonu gerekli değildir [28].

2.1.5.Motor olmayan özelliklerin yönetimi

Parkinson hastalığının çoğu motor özelliğinin aksine, motor olmayan semptomlar sıklıkla sınırlı tedavi seçeneğine ve tedavi yanıtına sahiptir. Ancak çeşitli tedaviler mevcuttur ve bazı hastalar için bu tedaviler psikiyatrik semptomlar, uyku bozuklukları, otonomik disfonksiyon ve yorgunluk gibi motor olmayan semptomlardan kaynaklanan özürlüğü efektif şekilde kontrol altına alabilir veya iyileştirebilir. PH ile ilişkili depresyon, tipik olarak antidepresanlar ile tedavi edilir. Kanıtlar PH ilişkili depresyon tedavisi için trisiklik antidepresanların, özellikle desipraminin ve nortriptilinin yararlılığının desteklemektedir [26, 28].

Pratikte, selektif seratonin geri alım inhibitörleri (sitalopram, essitalopram, fluoksetin, paroksetin ve sertralin dahil), spesifik bir SSRI kullanımını destekleyen kanıt olmamasına karşın PH'de depresyonu tedavi etmek için en yaygın kullanılan ilaçlardır. Bir seratonin ve norepinefrin geri alım inhibitörü olan venlafaksinin uzun salınımlı formu ve dopamin agonisti pramipeksol Parkinson hastalarında depresyonu tedavi etmede etkili olarak gösterilmişlerdir. Elektrokonvulsif terapi ve repetetif transkranial manyetik stimülasyon, PH olmayan hastalardaki depresyonu tedavi etmede kullanılan farmakolojik olmayan müdahalelerdir, ama bunların PH'de kullanımını destekleyecek randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır [27, 28].

2.1.6.Geç dönem hastalığın yönetimi

İleri evre PH'nin motor ve motor olmayan semptomları levodopaya tipik olarak olarak zayıf yanıt verir. Asetilkolin, glutamat, norepinefrin ve seratonin dahil dopaminerjik dışı nörotransmitterlere ait anomaliler, PH semptomlarına katkıda bulunur. Bu levodopa dirençli semptomların eksprese olması, bu diğer nörotransmitter sistemlerin bazılarıyla ilişkilidir. Özellikle, kolinerjik yapıların dejenerasyonuna bağlı asetilkolin düzeylerinde azalma, ileri evre PH'deki yürüyüş bozuklukları ve düşmelerin yanı sıra demans ile de ilişkili olabilir. Bu nedenledir ki

kolinesteraz inhibitörü olan rivastigmin PH'deki demans tedavisinde etkilidir. Bir diğer kolinesteraz inhibitörü olan donepezille yapılan çalışmalardan ise değişken sonuçlar elde edilmiştir. Düşme tedavisine dair küçük bir çalışmadan gelen bulgular, kolinerjik tonusta artışın PH'deki postural stabiliteyi iyileştirebileceğine dair hipotezi desteklemektedir. Rivastigminin yürüyüş, denge ve düşmeler üzerine olan etkisi halen araştırılmaktadır [28].

Tablo 2.3. Motor olmayan semptomların farmakolojik tedavisi [12]

	İlaç sınıfı	İlaç adı
Kognitif bozukluk		
Demans	Asetilkolinesteraz inhibitörü	Rivastigmin
Psikiyatrik Semptomlar		
Depresyon	Dopamin agonisti	Pramipeksol
	Seratonin gerialım inhibitörü	Citalopram, escitalopram, fluoksetin,paroksetin, sertralin
	Seratonin ve norepinefrin gerialım inhibitörü	Uzun salınımlı venlafaksin
	Trisiklik antidepresan	Desipramin, nortriptilin
Psikoz	Atipik antipsikotik	Klozapin, ketiapin
	Asetilkolinesteraz inhibitörü	Rivastigmin
Uyku bozuklukları		
REM uyku davranış bozukluğu	Benzodiazepin	Klonazepam
	Hormon	Melatonin
Otonomik disfonksiyon		
Konstipasyon	Osmotik laksatif	Polietilen glikol
	Klorid kanal aktivatörü	Lubiproston
Gastrointestinal motilite	Periferal dopamin antagonisti	Domperidon
Ortostatik hipotansiyon	Periferal dopamin antagonisti	Domperidon
	Mineralokortikoid	Fludrokortizon
	Vasopressör	Midodrin
	Asetilkolinesteraz inhibitörü	Pridokstigmin
	Norepinefrin önilacı	Droksidopa
Siyalore	Antikolinerjik	Atropin damlası, glikopirolat
	Nörotoksin	Botilinum toksin A ve B
Diğer		
Yorgunluk	Stimülant	Metilfenidat, modafinil

2.1.7.Cerrahi tedavi

Derin beyin stimülasyonu (DBS) çeşitli nörolojik hastalıklar için bir cerrahi tedavi yöntemidir. DBS cerrahisinde implante edilen elektrotlar aracılığı ile hedef bölgeye elektriksel stimülasyon aktarılır. Günümüze değin, DBS'in aksiyon mekanizması açık değildir. DBS'in depolarizasyon blokajı mekanizması aracılığı ile, lokal inhibitör nörotransmitterler salarak ve dopamin etkisini antagonize eden inhibitör nöronları aktive ederek etki ettiği öne sürülmüştür. Böylelikle, DBS bazal ganglionların kimyasal kompzisyonlarını dengeye getirerek motor fluktuasyonları azaltır ve PH semptomlarını hafifletir [9]. DBS yaygın şekilde kullanılmaktadır çünkü reversibldır ve stimülasyon parametreleri her bir hasta için ayrı ayrı olacak şekilde nörologlar tarafından ayarlanabilir. Medtronic Inc'e göre 2002-2011 yılları arasında yaklaşık 70.000 hasta DBS ameliyatı olmuştur [29]. Parkinson hastalarından DBS için yaygın olarak kullanılan hedefler STÇ ve globus pallidus internustur (GPi).

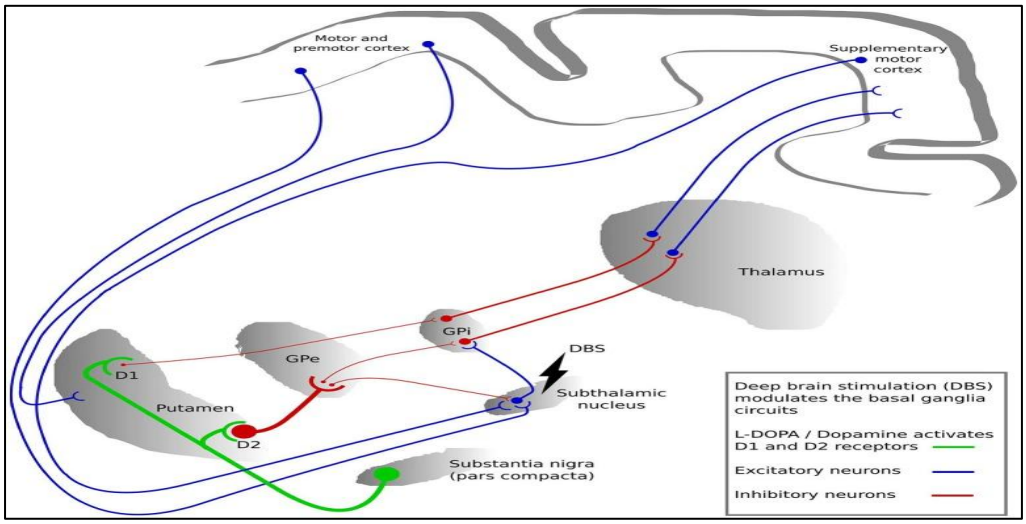
2.2.Derin Beyin Stimülasyonu

Derin beyin stimülasyonu klinik pratiğe yaklaşık 40 yıl önce girmiştir ve motor komplikasyonlar yaşayan Parkinson hastaları için güncel olarak standart tedavidir [30].

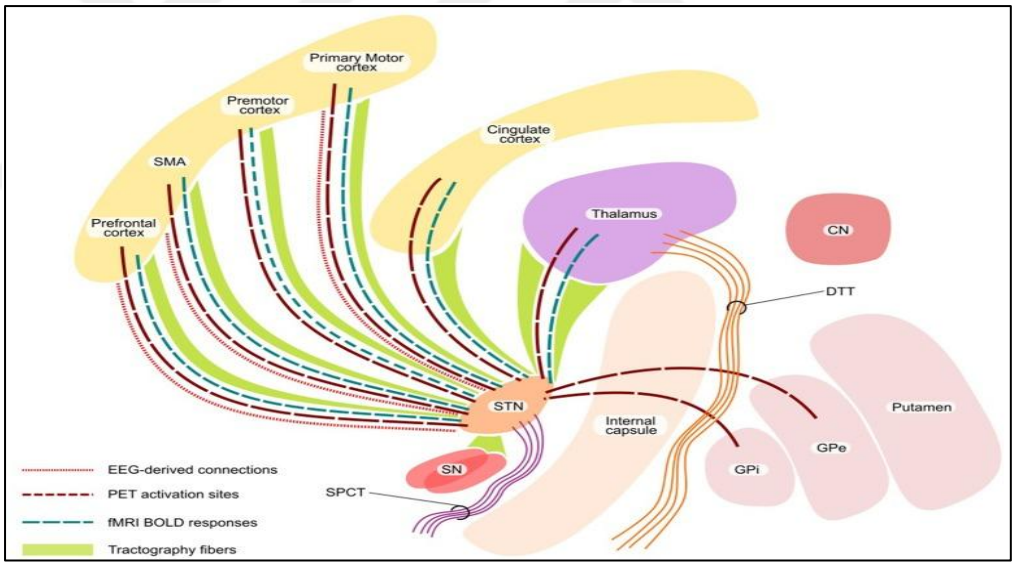
Parkinson hastalarında, STÇ DBs uygulandıktan sonra motor semptomlarda iyileşmenin yanı sıra, çeşitli motor olmayan semptomlarda değişmeler bildiren çok sayıda çalışma vardır. Depresyon, apati, anksiyete ve dürtüsellik gibi psikiyatrik semptomlar elektriksel stimülasyon parametrelerine, STÇ içindeki uyarıcı kontaktların konumuna ve cerrahi sonrası ilaç değişimlerine bağlı olarak kötüleşebilir ya da iyileşebilir [31].

2.2.1.DBS nasıl çalışır?

DBS'ten fayda gören hareket bozuklukları, kortikal ve subkortikal komponentlerden meydana gelen nöronal devrelerdeki disfonksiyondan kaynaklanır (Parkinson ve distonide motor bazal ganglialar, Parkinson tremoru ve esansiyel tremorda serebello-talamo-kortikal devreler). Bazal ganglionların motor devreleri motivasyon ve hareketlerin ölçüsünde, uygun eylemlerin seçimi ve istenmeyen hareketlerin inhibisyonunda rol oynamaktadır.



Şekil 2.3: DBS ve L-DOPA tarafından modüle edilen bazal ganglia devreleri. Renkler; L-DOPA ile aktivasyonu (yeşil), eksitatör nöronal yolakları (mavi) ve inhibitör nöronal yolakları (kırmızı) temsil etmektedir. Bölgeler arası çizgilerin kalınlığı sinyalin gücünü temsil etmektedir. GPi: globus pallidus internus, GPe: globus pallidus externus [22]



Şekil 2.4: DBS'in ağ etkileri. Şekil; fonksiyonel ağ (PET, fMRI ve EEG ile) ve yapısal ağı. STN: subtalamik çekirdek, SN: subtantia nigra, CN: caudat çekirdek, SMA: suplementer motor alan, SPCT: subtalamo-ponto-serebellar traktus, DTT: dentat-talamik traktus [22]

Bazal ganglionlara motor ve premotor kortekslerden ve bunların yanı sıra suplementer motor ve singulat motor alanlardan gelen kortikal inputlar striatuma ulaşır ve globus pallidus interna (GPi) ve substantia nigranın (SNr) fonksiyonel olarak ilişkili pars retikulatası aracılığı ile kortekse iletilir. Bazal ganglia çıktısı aynı zamanda pedinkulopontin çekirdek gibi beyin sapı merkezlerine de projekte edilir. Bazal ganglion devre modellerinden en popüler olanlarından birisi striatumdan GPi/SNr'a direkt monosinaptik bir yolak ve bunun yanında eksternal globus pallidus (GPe) ve STÇ kanalıyla GPi/SNr' a ulaşan indirekt bir yolaktan meydana gelir. Bu

modelde GPi, talamokortikal eksitasyon üzerine inhibitör bir kontrol uygular. Direkt yolak, GPi'ı inhibe ederek, talamokortikal eksitasyonu kolaylaştırır; indirekt yolak ise bunun tam tersi bir etkiye sahiptir. Sonuç etki, istemli hareketlerin uygun motor programlarının ölçeklenmesi ve seçimi, istenmeyen hareketlerin inhibisyonudur.

Korteksten STÇ'ye uzanan üçüncü bir hiperdirekt yolak daha mevcuttur ve bu yolağın talamokortikal iletim üzerine olan etkisi indirekt yolağınkine benzerdir. Yalnızca bu yolak striatumu atladığı için daha hızlıdır ve uygun hareketin seçimi için gerekli olan hazırlık aşamasında yer alır [30].

Nigrostriatal yolaktan salınan striatal dopamin, nöromodülatör olarak rol oynar ve direkt yolaktaki kortiko-striatal inputları fasilite ederek ve indirekt yolağı inhibe ederek GPi/SNr üzerinde inhibitör etki oluşturur ve sonuçta korteks üzerine talamik eksitasyonu kolaylaştırır.

Bu modelle uyumlu olarak, STÇ veya GPi'nin yüksek frekanslı stimülasyonunun, hedef çekirdeklerdeki çıktısı inhibe ederek PH'de cerrahi olarak oluşturulan lezyonlara benzer şekilde (pallidotomi/ subtalamotomi) etki ettiğine inanılmaktadır. Yüksek frekanslı stimülasyonun inhibitör etkilerini açıklayacak birkaç mekanizma ortaya atılmıştır [30]. Direkt ve indirekt yolak modeli, bazı hareket bozukluklarının altında yatan patofizyolojiyi açıklayabilse de ve bir dereceye kadar deneysel kanıtlarla desteklense de, klinik pratikte modelin fazla basitleştirilmiş olduğunu gösteren paradokslar gözlemlenmiştir. Örneğin; bu model, pallidal lezyon oluşturmanın Parkinsonizmi rahatlatacağını ve hiperkinetik durumla sonuçlanacağını ön görür ancak gerçek hayatta hiperkinezi ile sonuçlanmaz. Tam tersine pallidotomi /pallidal DBS, PH'de diskinezileri azaltmada oldukça effektif bir tedavidir. İkinci örnek olarak; talamik lezyonların Parkinsonizme neden olması beklenir, ki bu durum klinik pratikte veya hayvanlarda yapılan deneysel lezyonları takiben gözlenmemektedir [32]. DBS hedef çekirdekleri inhibe ederek çalışıyor olsaydı beklenecek olanın aksine, fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ayrıca göstermektedir ki hedef çekirdeklerdeki nöral çıktı aslında artmaktadır. Hastalardaki ve deney hayvanlarındaki elektrofizyolojik çalışmalar ve lokal alan potansiyeli ölçümleri Parkinsonyen durumun, motor devredeki nodlarda (GPi ve STÇ gibi) anormal burstler ve hipersenkronize aktivite ile ilişkili olduğunu kanıtlamıştır. 10-25 Hz aralığındaki titreşimler (beta bandı) kontrol altında olmayan Parkinson durumunda görülür ve levodopa tedavisi ile birlikte, semptomlarda rahatlamanın da eşlik ettiği, daha desenkronize gamma band (60-80 Hz) titreşimleri ile yer değiştirir. Bu gibi

elektrofizyolojik ve klinik gözlemler ve bilgisayar modellerine dayanarak, bazal ganglionlara ait nöronların ateşleme paternlerinin sonuç motor çıktıyı şekillendirmede, ateşleme oranı kadar ya da ondan daha fazla önemli olduğuna inanılmaktadır. Beta band ossilasyonları rijidite ve bradikinezi ile bağıntılı iken, PH'deki tremor diğer ikisinin aksine nigrostriatal dopaminerjik denervasyonun ciddiyeti ile korelasyon göstermez [30]. Serebellotalamokortikal devrenin anomalileri tremor ile ilişkilidir, tremor bu devreyi düzenleyen talamik DBS'e iyi yanıt verir. Çeşitli bazal ganglia hastalıklarındaki bozulmuş ateşleme paternleri ve anormal düzeyde senkroni, bu devrelerde anormal bilgi akışına yol açar ve sonuç olarak bazal ganglia çıktılarının projekte edildiği talamokortikal ve beyin sapı ağlarında patolojik fonksiyon değişimlerine neden olur [33]. Böylece DBS bir "bilgi lezyonu" olarak rol oynar ve anormal bilgi akışını filtreler. Bu durumda hiperkinetik bozukluklar yanı sıra hipokinetik bozukluklar üzerine olan etkinliği de açıklayabilir [34].

2.2.2.Ameliyat öncesi yönetim

DBS hasta, aileler, nörologlar, beyin cerrahları ve psikiyatristlerin disiplinler arası kararlarından oluşan bir bütündür. Hastalar dahil, sürece dahil olan herkesin cerrahi sonrasında gerçekçi beklentileri olması gerekmektedir. Hastalar DBS'nin hastalığı tamamen iyileştirmediğinin ancak ana olarak motor semptomları ve dolayısıyla hayat kalitesini optimize ettiğinin farkında olmalıdır [22].

Hastanın DBS'ten fayda görüp görmeyeceğinin belirlenmesi için bir hareket bozukluğu merkezinde detaylı bir değerlendirme yapılması gerekmektedir. Bu amaçla hareket bozukluklarında uzmanlaşmış deneyimli bir nörolog ekibi, fonksiyonel nörocerrahlar, psikiyatristler ve psikologlar bir araya gelmelidir. İlk olarak idiopatik Parkinson hastalığı tanısı doğrulanmalıdır çünkü diğer Parkinson sendromları genellikle DBS'e yanıt vermemektedir [35]. Ek olarak, hastanın güncel ve geçmiş anti-Parkinson ilaçları ve bunların dozlama planları dikkatle incelenmelidir. "L-DOPA challenge" sonrası motor semptomlarda iyileşmenin, DBS sonrası klinik sonuçlar için bilinen az sayıdaki prediktörlerinden biri olması nedeniyle dopaminerjik medikasyona (levodopa) yanıt yeniden test edilmelidir [36]. Halen DBS tarafından hedeflenebilecek semptomları ve cerrahi sonrası yaklaşık gelişmeyi doğrulukla, araştırmacıdan bağımsız bir yaklaşıma ve bir amaç geliştirilmesine zorunlu olarak ihtiyaç duyulmaktadır [37]. Birkaç klinik parametre daha STÇ-DBS'nin ameliyat sonrası klinik sonuçlar için olası prediktörler olarak

analiz edilmiştir ancak şu ana kadar dopaminerjik yanıt, cerrahi sonrası sonucun en güçlü prognostik faktörüdür [37].

Günlük klinik pratikte, bir hastanın BPHDÖ skoru geceki levodopa dozunun çekildiği sabah saatlerinde (gece dozundan yaklaşık 12 saat sonra) ve hasta normal sabah dozunun 1,5 katı kadar levodopayı yuttuktan 20-60 dakika sonra değerlendirilir. Hasta ve muayeneyi gerçekleştiren kişi tarafından tespit edilerek en iyi olası on zamanı derecelendirilir. Farklı dopamin agonistleri, test öncesi farklı bekleme kriterlerine sahiptir. DBS adayı için dopaminerjik challenge sonrası belirli bir gelişme limiti olmasa da, en az %30'luk motor iyileşme, objektif yanıt kriteridir [36]. Geleneksel olarak, DBS yalnızca bu yanıt kriterini karşılayan hastalara teklif edilir çünkü yalnızca levodopa ile iyileşen semptomların DBS ile düzelmesi beklenir.

2.2.3.DBS endikasyonları ve hasta seçimi

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (*"The United States Food and Drug Administration" - FDA*); PH, distoni ve esansiyel tremor (ET) gibi hareket bozukluklarında DBS endikasyonunu onaylamıştır. DBS güncel olarak Parkinson hastalığında levodopa tedavisi ile motor komplikasyonlar yaşan hastalar için standart tedavi şeklidir. Bundan ayrı olarak, PH'nin levodopaya yanıtsız tremoru da DBS'e iyi yanıt verir.

Dikkatli hasta seçimi DBS ile iyi sonuçlar alabilmek için çok önemlidir. Yalnızca levodopa yanıtlı semptomların DBS'e yanıt vermesi olanaklı olduğundan (tremor hariç), DBS için Parkinson hastalarını seçmeden önce, levodopaya motor yanıt belgelenmelidir. PH-demans birlikteliği mutlak kontraendikasyon olup; aktif depresyon, psikoz ve diğer nöropsikiyatrik semptomlar düzeltilmeli ve cerrahi düşünülmeden önce stabil remisyon elde edilmiş olunmalıdır [30]. İleri yaş rölatif kontraendikasyondur; pek çok merkezde 70 yaş, ileri yaş kararı için "cut-off" olarak alınmaktadır. 70 yaş üzeri sıklıkla PH'nin daha hızlı progresyonu, kognisyonun daha dik bir şekilde düşüşe geçmesi, daha fazla komorbidite yükü ve daha fazla beyin atrofisi ile ilişkilidir [30].

Atipik Parkinsonyen sendromlarını dışladıktan sonra PH'nin klinik tanısını güvenle kabul etmek için minimum 4 yıllık motor semptom süresinin geçmesi önerilir ve iyi levodopa yanıtının belgelenmesi bundan daha önce mümkün olmayabilir[39].

DBS tipik olarak PH'de 11-13 yıllık hastalık süresinde uygulanır, hastaların çoğunluğunda bu sürede motor komplikasyonları, yaşam kalitesi (QOL) üzerine büyük ölçüde zararlı etkisi vardır. Son çalışmalar göstermiştir ki, en azından daha genç ve daha düşük cerrahi riske sahip hasta grubunda, eğer bu hastalara bu hastalık süresinden daha önce işlem uygulanırsa, DBS QOL üzerine en iyi medikal tedaviden daha iyi fayda sağlar [39]. Parkinson hastalığında DBS'e hasta seçimi için operasyonel kriterler Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 2.4: Parkinson hastalığında DBS'e hasta seçimi için operasyonel kriterler [20]

Endikasyonlar	**Mutlak kontraendikasyonlar**	**Sonuçları şüpheli olan relatif kontraendikasyonlar**
En az beş yıldır motor semptomları olan PH Özürlülük olsun olmasın, yaşam kalitesini etkileyen motor fluktuasyonların veya doz sınırlayıcı diskinezilerin varlığı veya levodopaya yanıtsız Parkinson tremoru İyi levodopa yanıtının gösterilmesi (BPHDÖ motor skorlarında en az %30-50 yanıt olması- levodopa yanıtsız Parkinson tremoru hariç)	Atipik parkinsonizm düşündüren klinik özellikler PH demansı Suisidal düşüncelerin eşlik ettiği tedavi edilmemiş depresyon veya aktif psikoz	Medikasyon ile "açık" haldeyken aksiyel motor disfonkiyon (örn. Yürüyüş ve denge bozukluğu) Klinik olarak önemli kognitif disfonksiyon veya psikiyatrik rahatsızlıklar 70 yaş üstü Cerrahi planını engelleyen ciddi beyin atrofisi veya beyaz madde değişiklikleri Yeterli sosyal destek yokluğu Cerrahi riski artıran ciddi medikal /cerrahi komorbidite varlığı

2.2.4.Derin beyin stimülasyonunun komplikasyonları

DBS ilişkili komplikasyonlar aşağıdaki 3 farklı kategoriye ayrılmıştır.

1) Cerrahi prosedür ile ilişkili olanlar
2) DBS cihazı ve bağlantılarında bir problem ile ilişkili olanlar
3) DBS ile stimüle edilen nöronal yapı ve ağlar ile ilişkili olanlar

Kategori 1 intrakranial hemorajiler, enfeksiyonlar, epilepsi ve hava embolileri içerir

Kategori 2 cihaz arızası, elektrod kırılması, implante edilebilir pulse jeneratörünün (IPG) veya elektrik kablolarının üzerinde cilt erozyonu ve ilişkili enfeksiyonları içerir. Bu kategori aynı zamanda hastaları çevreleyen elektromanyetik olan ilişkili komplikasyonları da içerir.

Kategori 3 psikiyatrik ve kognitif işlev bozukluklarını ve DBS sonrası artmış intihar riskini içerir [40].

Tablo 2.5. Cerrahi prosedüre bağlı komplikasyonların insidansı [40].

	Cerrahi prosedür ilişkili komplikasyonlar		
	İntrakranial hemoraji	Epilepsi	Hava embolisi
Follett KA *n* =299	2	--	--
Deuschl G *n*= 78	3.8	--	--
Kleiner- Fisman G *n*= 921	3.9	1.5	--
PahwaR *n*=360	2.9	2,9	--
Her bir numara, her bir komplikasyon için bildirilmiş insidans oranını (%) göstermektedir. Boşluklar her bir raporda tanımlama bulunmadığını gösterir.			

Tablo 2.6. DBS makine arızası veya kablolama ilişkili komplikasyonların insidans oranı [40]

	DBS makine arızası veya kablolama ilişkili komplikasyonlar		
	Enfeksiyon	Cilt erozyonu veya ülseri	DBS sistemlerinin arızası
Follett KA *n* =299	7.7	--	2
Deuschl G *n*= 78	2.6	3.8	1.3
Kleiner- Fisman G *n*= 921	--	--	--
PahwaR *n*=360	2.9	1	4.9
Her bir numara, her bir komplikasyon için bildirilmiş insidans oranını (%) göstermektedir. Boşluklar her bir raporda tanımlama bulunmadığını gösterir.			

Tablo 2.7. DBS nöronal yapıları veya ağları ile ilgili komplikasyonlar için, özellikle psikiyatrik, bilişsel semptomlar ve intihar riskleri ile ilgili insidans oranı [40].

	DBS nöronal yapıları veya ağları ile ilgili komplikasyonlar				
	Depresyon (minör depresyon)	Mani	Suisid (Suisid girişimi)	Kognitif kötüleşme	Diğer psikiyatrik semptomlar
Follett KA *n* =299	1.6 (31.4)	--	0.3 (1)	--	--
Deuschl G *n*= 78	5.1	--	1.3	3.8	5.1
Kleiner - Fisman G *n*= 921	6.8	1.9	--	--	3.5
PahwaR *n*=360	--	--	0.1 (0.74)	--	--
Her bir numara, her bir komplikasyon için bildirilmiş insidans oranını (%) göstermektedir. Boşluklar her bir raporda tanımlama bulunmadığını gösterir.					

2.2.4.1.Nöropsikiyatrik komplikasyonlar

Nöropsikiyatrik komplikasyonlar çok çeşitli şekillerde kendini gösterir. Bu komplikasyonlar DBS tedavisini takiben artan şekilde belgelenmiştir. DBS cerrahisini takiben ve/veya DBS tedavisi ile birlikte gözlenen bazı yaygın nöropsikiyatrik durumlar; geçici konfüzyon, apati, anksiyete, hipomani, emosyonel instabilite, depresyon, intihar eğilimi, psikoz/halüsinasyon ve kompulsif veya dürtüsel davranıştır [11]. Hastanın değerlendirme ve tedavisine yardımcı olmak için psikiyatriye sevki gerekebilir.

Apati, STÇ-DBS tedavisi sonrasında yaklaşık %4-25 insidansla bildirilmiştir. Bu, DBS sonrası motor semptomların iyileşmesi sonrası dopaminerjik tedavinin azaltılmasına bağlı gelişen depresyon ile presipite edilebilir. Levodopa veya dopamin agonistlerinin dozunu artırmak apatiyi azaltmaya yardımcı olabilir. Hasta depresyon veya duygudurum bozuklukları açısından değerlendirilmeli ve ihtiyaç duyulması halinde antidepresan tedavi verilmelidir [41].

Depresyon kendi başına, STÇ DBS tedavisini takiben hastaların %1,5-25'inde meydana gelir [41]. Depresyon pek çok nedene bağlı olabilir; PH'nin kendi doğal gelişimi, dopaminerjik medikasyonun çekilmesi, medial limbik sisteme akım yayılması ve gerçekçi olmayan hasta beklentileri ile aile desteğinin zayıf olması gibi psikososyal faktörler depresyona yol açabilir. Belirtiler, levodopa ve dopaminerjik ilaçları düzenleyerek, antidepresan tedavi başlayarak, stimülasyon parametrelerini modifiye ederek ve psikiyatriye konsülte ederek, depresyonun altta yatan nedenlerini tedavi ederek yönetilebilir [43].

Tablo 2.8. Nöropsikiyatrik komplikasyonların yönetimi [41]

Problem	Değerlendirme	Tedavi
Anksiyete	Komorbid obsesif kompulsif bozukluk ve depresyon için değerlendir	1- Benzodiazepin verilebilir 2- Kognitif davranışçı terapi 3- Maruz bırakma terapisi 4- Psikolojik danışmanlık
Apati	Suisidal düşünceleri, depresyonu ve kognitif durumu değerlendir	1- Dopaminerjik tedaviyi artır (levodopa) 2- Antidepresan verilebilir 3- Kognitif bozukluk mevcutsa kolinesteraz inhibitörü
Depresyon	Suisidal düşünceleri değerlendir	1- Dopaminerjik tedaviyi artır 2- Antidepresan verilebilir 3- Psikolojik danışmanlık 4- Dopamin agonisti başlamayı veya yeniden başlamayı/artırmayı düşün
Hipomani / Mani	Depresyonu, distimiyi, riskli davranışları ve kognitif durumu (demans) değerlendir	1- Dopaminerjik tedaviyi azalt 2- Stimülasyon yoğunluğunu azalt 3- Antidepresanı kes 4- Klozapin veya duygudurum düzenleyici

		(karbamazepin, valproik asit) ver
Suisidal düşünce	Ameliyat sonrası depresyon, hipomani/mani, psikotik semptomlar ve demansı değerlendir	Suisidal düşünceni standart psikiyatrik yönetimi (çoğunlukla yatırılarak stabilize edilmeyi gerektirir)
Psikoz	Kognitif yetersizliği ve komorbiditeyi değerlendir	1- Dopaminerjik tedaviyi düzenle 2- Stimülasyon yoğunluğunu azalt 3- İhtiyaç halinde atipik antipsikotikler verilebilir: klozapin, ketiapin 4- Yeniden programlama, aktif elektrodu değiştirmek 5- Hastaneye yatırmayı düşün 6- Kognitif bozukluk varsa kolinesteraz inhibitörü verilebilir
Dürtü kontrol bozukluğu	Dürtüsel/ kompulsif davranışa (patolojik kumar oynama, hiperseksüalite, aşırı yeme, istifleme, kompulsif satın alma) yol açan intrinsik/ iatrojenik nedenleri sapta	1- Dopaminerjik tedaviyi azalt ya da kes (örn: dopamin agonisti) 2- Stimülasyonu azaltarak ya da programlamayı değiştirerek ilaç veya stimülasyon ilişkili hipomani/maniyi dışla 3- Atipik antipsikotik verilebilir 4- Multidisipliner yaklaşım ve kognitif davranışçı terapi

Tablo2.8~in devamı

Hipomani, DBS cerrahisi sonrası hastaların %4-15'inde meydana gelir [40]. Ameliyat sonrası hipomaninin tedavisi, levodopa veya dopaminerjik ilaçların düzenlenmesi, birtakım antidepresanların denenmesi ve duygudurum dengeleyici ajanlar ile gerçekleştirilir. Eğer kognitif etkilenme var ise kolinesteraz inhibitörü verilebilir. Bazı vakalarda, tedavi için kullanılan aktif stimülasyon elektrodunu değiştirmek durumu iyileştirir [41].

DBS sonrası intihar girişimi prevalansı ise %0,5-2,9 arasındadır [26]. Depresyon, hipomani, mani ve psikotik semptomlar değerlendirilmeli ve bu nöropsikiyatrik durumların davranışlarını ve semptomlarını sergileyen hastalar çoğu zaman hastaneye yatırılmalı ve aynı zamanda ayaktan takip için psikiyatriste yönlendirilmelidir.

Psikoz (%11) ve geçici halüsinasyonlar (%16) DBS ilişkili olarak bildirilmiştir [41]. Hekim, dopaminerjik tedaviyi düzenlemek ve olası stimülasyon ayarı değişimi için hastayı yatırmayı göz önünde bulundurmalıdır. Psikozu tedavi etmek için atipik bir antipsikotik kullanılabilir. Çoğu klinisyen, PH'nin motor semptomlarında kötüleşmeye eğilim yaratmaması nedeniyle klozapin veya ketiapini tercih etmektedir.

Dürtü kontrol bozukluğu (DKB, örneğin patolojik kumar oynama, hiperseksüalite, aşırı yeme, kompulsif alışveriş yapma ve istifleme) DBS ile ortaya çıkabilir veya presipite olabilir. Aynı zamanda DBS ile kötüleşen ya da maskelenen, altta yatan bir dopamin disregülasyonu olabilir. DKB ve dopamin disregülasyon

sendromu (DDS) ortaya çıkması ihtimaline karşı hastaların ameliyat öncesi ve sonrası olarak izlenmeleri önemlidir. Bu vakalar, dopaminerjik tedaviyi (özellikle dopamin agonistleri) azaltarak veya keserek, DBS parametrelerini ayarlayarak, atipik antipsikotikler ile tedavi ederek ve valproik asit ile naltrekson gibi ilaçlar kullanılarak yönetilebilir.

2.2.5. STÇ stimülasyonunun davranışsal ve kognitif etkilerinin yönetimi

STÇ; motor, kognitif ve emosyonel fonksiyon ile ilişkili birkaç bazal ganglia devresinde bütünleyici rol oynar ve sensörimotor, assosiyatif ve limbik bölgelere ayrılır [42]. Çekirdeğin ventromedial parçasına (limbik bölge) stimülasyon yayılımı çeşitli yan etkiler oluşturabilir[44]. Motor etkilerde olduğu gibi, dopaminerjik tedavi bu semptomları oluşturan stimülasyonla güçlü bir etkileşime girer. Diğer yandan GPi'nin büyüklüğü, motordan limbik bölgelere akımın daha az yayılımına neden olur ve bu da GPi DBS'in davranışsal komplikasyon prevalansının düşük olmasını açıklayabilir.

STÇ DBS'i takiben hipodopaminerjik davranışsal sendrom ortaya çıkabilir ve bu sendrom kendini, depresyon ile birlikte olan veya olmayan apati ile gösterir. Ameliyat öncesi dikkate değer motor olmayan fluktuasyonların varlığı ve ameliyat öncesi levodopa challenge testi sırasında anksiyete, ameliyat sonrası apati açısından risk faktörleridir [41]. Bu sendrom, olağanüstü bir motor sonuç alındığında bile subakut olarak veya dopaminerjik ilaç azaltımından aylar sonra gecikmiş etki olarak ortaya çıkabilir. Dopamin agonistlerini yeniden başlamak bu semptomları geriye döndürmede en etkili yöntemdir. Persistan semptomlar için veya şiddetli diskinezi dopaminerjik tedaviyi sınırladığında selektif serotonin reuptake inhibitörlerinin kullanımı faydalı olabilir [45].

Operasyon öncesi DKB olan hastalarda dopamin agonistlerinin kesilmesiyle bu davranışlar tamamen iyileşebilir; ancak dopamin agonist çekilme sendromu (DAWS) geliştirme riski altına girebilirler. Bu hastalarda dopamin agonist tedavisinin yavaş yavaş azaltılması riski azaltabilir. Levodopa ve dopamin agonistleri Parkinson hastalığının motor olmayan semptomlarında iyileşme sağladığı için, anti Parkinson ilaçlarının aşırı agresif azaltılmasından kaçınılmalıdır. Depresyon zaman zaman, eşlik eden apati olmadan da görülebilir [46]. Operasyon öncesi depresyon öyküsü, azalmış özürlülükle ilişkili yaşam değişikliklerine alışmada zorluklar ve ameliyat

sonrası hızlı dopamin agonisti çekilmesi risk faktörleridir. Antidepresan tedavi, dopamin agonistlerinin yeniden tanıtılması ve psikoterapi faydalı olabilir.

İlaç çekilmesine bağlı depresyon, STÇ seviyesinin altındaki SNpr'nin istenmeyen stimülasyonuna bağlı akut stimülasyonla indüklenen depresyondan ayırt edilmelidir [41]. Bu vakalarda depresyon, stimülasyonun kesilmesiyle hızlı bir şekilde düzelir ve daha dorsal bir kontaktın stimüle edilmesiyle Parkinsonizmde daha büyük bir iyileşme elde edilir. STÇ DBS'li hastalarda intihar girişimleri olabilir; ancak bu oran olasılıkla genel olarak ileri Parkinson hastalarında görülene benzer orandadır. STÇ stimülasyonu ile indüklenen DKB gelişimi veya disinhibisyonda intihar girişimi riskini artırabilir. Depresyonun dikkatli izlemi ve tedavisi, intiharın önüne geçmek için önemlidir.

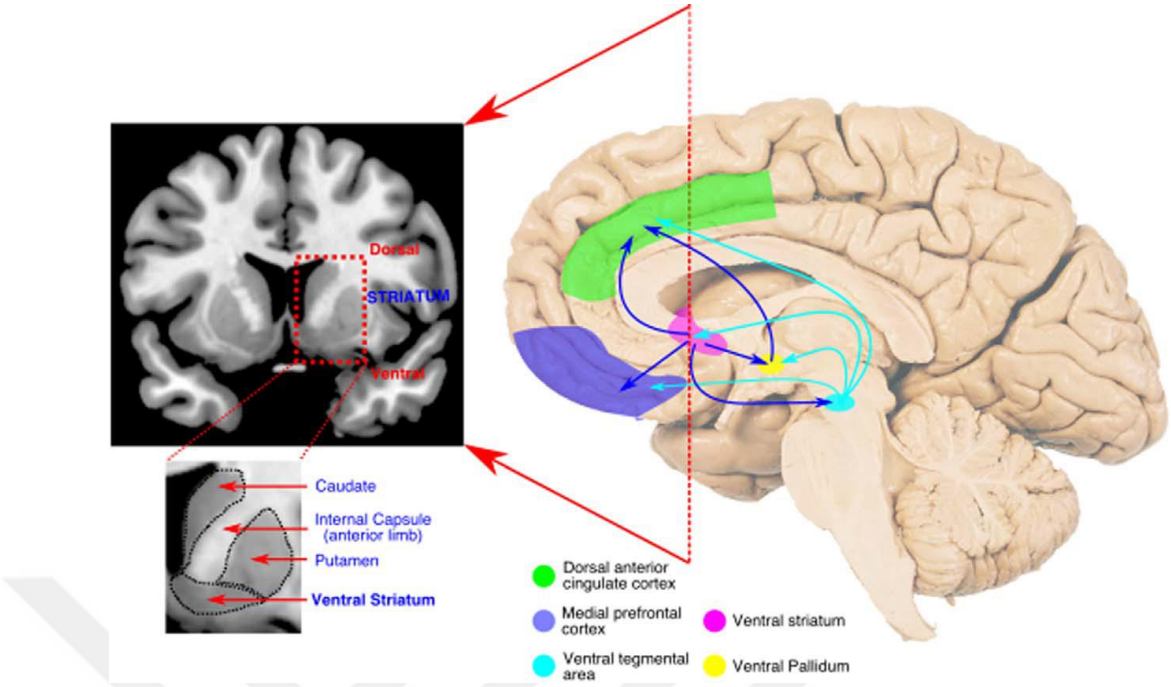
2.3.Apati

Apati, azalmış bilinç kaybına, kognitif bozulmaya veya emosyonel sıkıntıya bağlanamayan azalmış ilgi, duygu ve motivasyon ile değişken derecede karakterize bir grup eş zamanlı davranışsal, affektif ve kognitif özellikten oluşan davranışsal bir sendromdur [47]. Çoğunlukla motivasyonel bozukluk ya da amaca yönelik davranışlarda yetersizlik olarak tanımlanır [48].

Apati çeşitli nörolojik (Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların yanı sıra, inme gibi fokal lezyon sendromlarında da görülebilir) ve psikiyatrik hastalıklarda sıklıkla meydana gelebilen bir sendromdur. Yapılan çalışmaların sonuçları göstermiştir ki, farklı farklı hastalıklara bakıldığında, frontostriatal devrelerde ve özellikle dorsal anterior singulat korteks (dACC) ve ventral striatumda (nükleus accumbensi de içerir), apati ile ilişkili tutarlı değişiklikler izlenmektedir [49] (Şekil 2.5).

2.3.1.Parkinson hastalığı ve apati

Apati , Parkinson hastalığının tüm evrelerinde yaygındır ve hem hastalar hem de aileler için bozulmuş yaşam kalitesi ile ilişkilidir. Ve azımsanmayacak sayıda vakada hastayı doktora getiren belirti apati olabilir [50].



Şekil 2.5. *Normal motive davranışlar ile ilgili beyin bölgeleri arasındaki karşılıklı ağlar. Medial frontal ve striatal bölgeler arasındaki ağ, sağlıklı insanlardaki motive davranışın oluşturulmasında güçlü bir şekilde dahil olmaktadır. Bu ağın bileşenlerinin veya aradaki bağlantıların bozulması, beyin hastalıklarındaki apati ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmektedir. Dorsal anterior singulat korteks (dACC), anterior singulat sulcus'u kuşatır (Broadmann alanı 24c & 32). Bu şekilde medial prefrontal korteks , birbiri ile kesişen iki anatomik bölge olan ventromedial prefrontal korteks ve orbitofrontal kortekse işaret etmektedir (özellikle Broadmann 10,11 ve 47. alanlara).[49]*

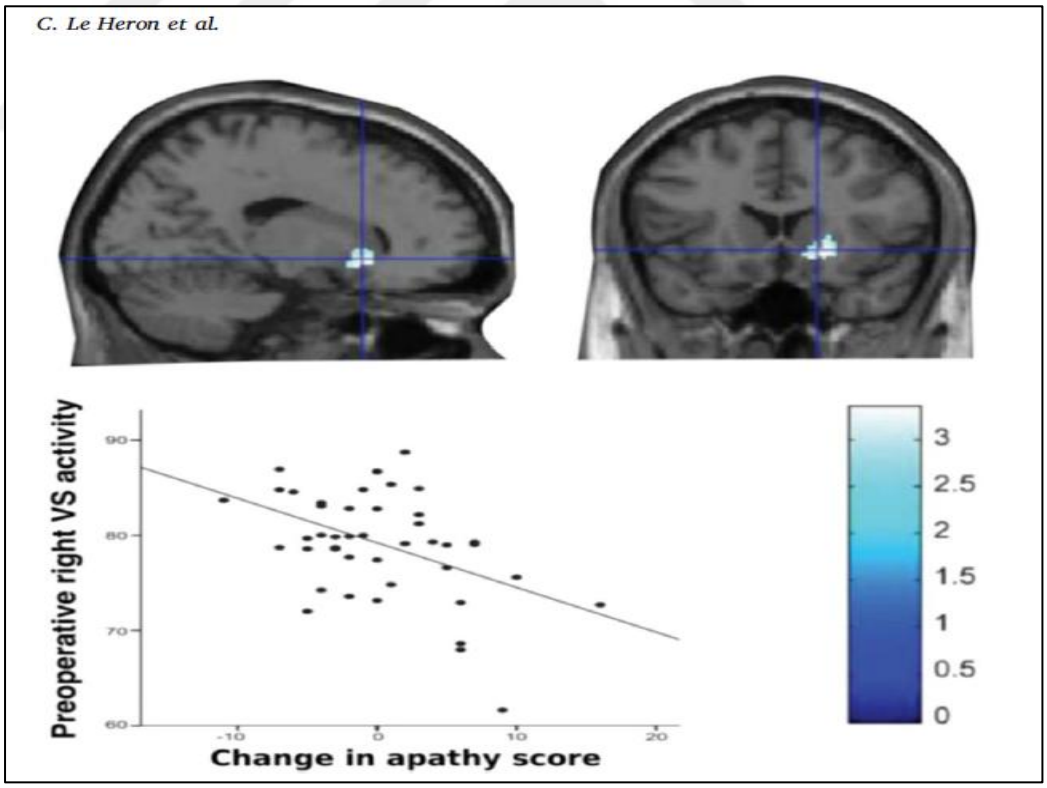
2.3.1.1.*PH'ye bağlı apatide değişen mekanizmalar*

Parkinson hastalığı tedavisi için derin beyin stimülasyonu(DBS) cerrahisi uygulanan hastalarda, fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (FDG-PET) kullanan bir dizi çalışma düzenlenmiştir. DBS cerrahisi sonrası apati oluşumu, bu etkinin anatomik kökenini anlamak açısından bir fırsat yaratması nedeniyle ilgi çekmiştir. Günümüze kadar yayınlanmış en büyük kontrollü çalışmalardan birinde Robert ve ark. 44 pre operatif Parkinson hastasında FDG-PET uygulanmış ve post-operatif apati skorlarındaki değişimler ile aktivite arasında ilişki kurmuştur. Sağ VS'deki azalmış metabolizma, ameliyat sonrası apati gelişimini öngörmüştür [51] (Şekil 2.6). DBS cerrahisi olmayan PH gruplarında, apati ayrıca medial frontal beyin bölgelerindeki değişen metabolizma yanı sıra temporoparietal değişikliklerle de ilişkilendirilmiştir [52].

FDG-PET genel metabolik aktiviteyi (ve muhtemelen de altta yatan nöronal kaybı) tahmin ederken, daha spesifik metabolik görüntüleme teknikleri kullanarak

yapılan araştırmalar, PH'de apatinin gelişiminde dopaminerjik nöromodülatör sistemlerin ilişkili olduğunu göstermiştir. Apatik PH hastaları bilateral VS'de azalmış dopamin ve /veya noradrenalin reseptör bağlama kapasitesine sahiptir [53]. Bu hastaların, tanı anında bile ve dopaminerjik tedaviye başlatılmadan önce, azalmış striatal dopamin bağlama kapasiteleri vardır [54]. Dahası, metilfenidat uygulaması sonrasında, ACC, OFC, dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC), sol posterior cingulate korteks (PCC), sağ temporal korteks ve sol subkortikal bölgelerde (özellikle talamus ve globus pallidus iç (GPi)) 'de bu bölgelerdeki dopaminerjik denervasyonla uyumlu olacak şekilde künt dopamin salınımı göstermişlerdir [55].

Son olarak, bu değişikliklerin fonksiyonel önemine işaret eden göreve dayalı bir FDG-PET çalışmasında, teşvik olmayan görevlere kıyasla teşvik içerek görevleri yerine getirirken, apatili hastaların, apatik olmayan hastalara göre ventromedial prefrontal korteks (vmPFC), striatum, amigdala ve orta beyinde daha düşük aktivasyona sahip olduğu bulunmuştur. [56].



Şekil 2.6: Sağ ventral striatum içindeki azalmış metabolizma, derin beyin stimülasyonu ameliyatının ardından apati skorlarında daha fazla artış ile ilişkisi [49]

2.3.1.2.*PH'de apatiyle ilişkili yapısal değişiklikler*

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak daha az sayıda çalışma yapılmıştır, ancak sonuç paterni FDG-PET kullanılarak yapılan araştırmalarla

uyumludur. Araştırmacılar, subkortikal yapıların üç boyutlu şeklini tahmin etmek için yeni geliştirilen bir tekniği kullanan araştırmacılar, en güçlü sonuç sol NAc'de olmak üzere, apatik bireylerin NAc ve dorsolateral kaudat başı içinde daha fazla atrofiye sahip olduğunu tespit etti [57]. Buna karşılık, yazarlar kortikal kalınlık ile apati durumu arasında bir ilişki bulamadılar. Bu, gri madde (GM) hacmi ile apati durumu arasında bir ilişki bulamayan PH'de beyin morfolojisi ve apatiyi araştıran en büyük çalışma ile tutarlıdır [58]. Daha önce yapılan bir çalışmada, ön ve arka singulat giruslar, insula ve lateral inferior frontoparietal bölgeler dahil olmak üzere bir dizi beyin bölgesinde artan apati şiddeti ile azalmış GM hacmi arasında bir ilişki olduğunu bildirilmektedir ancak bu çalışmadaki hastaların yalnızca küçük bir kısmı klinik olarak apatiktir [59].

2.3.1.3.PH apatisinde değişen fonksiyonel bağlantılar

Yukarıda tartışılan metabolik ve yapısal görüntüleme teknikleri lokalize beyin bölgelerinin değerlendirilmesine izin verirken, karmaşık hedefe yönelik davranış etkileşimli, dağıtılmış beyin alanları ağına dayanır. Dinlenme durumu fonksiyonel MRI (fMRI) verilerinin işlevsel bağlantı analizi, ayrı bölgeler arasındaki kan oksijen seviyesine bağlı (*blood oxygen level dependent-BOLD*) sinyalindeki değişikliklerin korelasyonunu ölçerek, bu tür bağlantıların bir tahminini sağlar. Analizler anatomik olarak bağlı beyin bölgeleri ile sınırlandırılabilir.

Baggio ve arkadaşları ilk önce striatayı, anatomik olarak tanımlanmış frontal beyin alanlarıyla yapısal beyaz madde bağlantısına dayanan bölgelere ayırmak için olasılıksal traktografi kullandı. Daha sonra bu tanımlanmış subkortikal-kortikal bölgeler arasındaki dinlenme durumu bağlantısını değerlendirdiler ve bu ölçümü apati şiddeti ile ilişkilendirdiler. Apatik vakalarda frontostriatal devrelerin fonksiyonel bağlantılarının azaldığını, özellikle medial frontal beyin bölgeleri (OFC ve ACC bölgelerini kapsayan) ve bağlı striatal bölgeler arasındaki bağlantıları etkilediğini bildirdiler [58].

Özet olarak; PH'de apatinin nörogörüntüleme çalışmaları, medial ve lateral prefrontal korteksteki bölgeler ve anahtar dopaminerjik VTA'yı içeren orta beyin alanı ile birlikte VS ve dACC'yi kapsamıştır. Bu bölgelerin hepsi birbirine bağlıdır. Ayrıca, VTA'dan frontal bölgelerin her birine kadar monosinaptik dopaminerjik projeksiyonlar vardır [60]. Dopamin tarafından modüle edilmiş beyin bölgelerinin bu tür yaygın bir şekilde etkilendiği düşünüldüğünde, belki de primer olarak

dopaminerjik sistemleri etkileyen bir bozukluk olan PH'de apatinin bu kadar yaygın olması şaşırtıcı değildir. Ancak, apati aynı zamanda geleneksel olarak dopaminerjik eksikliğe atfedilmemiş bir dizi beyin hastalığında da çok yaygındır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

Bu çalışma, Ocak 2018- Ocak 2019 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜ) Nöroloji Anabilim Dalı'nda takip edilen, Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası kriterlerine göre idiyopatik PH tanısı almış olan, 18-75 yaş arası 23 Parkinson hastası araştırmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar gönüllülük esasına dayalı olarak çalışmaya alınmışlardır.

Çalışmaya başlamadan önce Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş, Etik Kurul onay tarihi 06.02.2018 ve sayısı 06 olup, karar ekte sunulmuştur. Yazılı ve sözlü bilgilendirme yapıldıktan sonra yazılı olur formunu imzalayan katılımcılar çalışmaya alınmışlardır.

Çalışmaya dahil edilem 18-75 yaş arası 29 Parkinson hastası katılımcıya deney uygulanmış ve bu hastaların tedavi durumuna göre "açık" dönemde ameliyat öncesi testler yapılmıştır. Ameliyat sonrası hastaların 6 tanesinin takibe gelmemesi ve takipli oldukları merkezi değiştirmeleri nedeniyle bu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

<u>Araştırmaya dahil olma kriterleri</u>

- Anadilin Türkçe olması

<u>Araştırmaya dahil olmama kriterleri</u>

- Demans varlığı
- Parkinson hastalığı dışında çalışma parametrelerini etkileyecek bir nöroloji hastalık öyküsü olması (afazi gibi)

3.2. Materyaller

3.2.1 Testler

Hasta grubunda nörolojik muayane yapılmış, Hoehn Yahr evrelemesi (HYE) ve Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (HBD-BPDHÖ) kullanılarak hastalığın nesnel ölçütleri elde edilmiştir. Katılımcıların sağlık ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla 39 maddeden oluşan

Parkinson Hastalığı Anketi (PHA-39) kullanılmıştır. Hastaların nöropsikiyatrik özelliklerini değerlendirmek amacıyla çeşitli testler uygulanmıştır. Kullanılan testler aşağıda sıralanmıştır.

3.2.1.1 Standardize Mini Mental Test (SMMT)

Türkçe'de geçerlilik ve güvenirliği Gürgen ve ark. (2002) tarafından yapılmış olan bu test, klinik ve araştırma ortamında genel olarak biliş düzeyini saptamada ve demans tanısında yardımcı bir araç olarak kullanılır. 10 puan, yer ve zaman oryantasyonu; 3 puan, kayıt; 5 puan, dikkat ve hesaplama; 3 puan, geri çağırma; 9 puan da dil ve işlevleriyle ilişkilidir. Toplam 30 puan üzerinden 25 puan ve üstünde alan hastalar genel anlamda bilişsel açıdan normal kabul edilmektedir. 24 puan ve altında alan hastalar ide demans şüphesi taşımaktadır.

3.2.1.2. Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA)

Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA), hafif bilişsel bozukluk için hızlı bir tarama testi olarak geliştirilmiştir. MoCA değişik bilişsel işlevleri değerlendirmektedir. Bunlar; dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelimdir. MoCA'nın uygulaması yaklaşık 10 dakika sürer. Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30'dur. Buna göre 21 puan ve üstünde alınan puan normal olarak değerlendirilir.

3.2.1.3. 39 Maddelik Parkinson Hastalığı Anketi (PHA-39)

Türkçe'de geçerlik ve güvenirlik çalışması Kayapınar (2018) tarafından yapılan PHA-39 testi Parkinson Hastalarının yaşam kalitelerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bu anket Parkinson hastalığından etkilenen kişilerin günlük yaşamında karşılaştığı zorlukları 8 boyutlu olarak (hareketlilik, duygusal esenlik, bedensel rahatsızlık, günlük yaşam aktiviteleri, stigma, sosyal destek, biliş ve iletişim) değerlendirmektedir.

3.2.1.4. Apati Değerlendirme Ölçeği (ADÖ)

Marin ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçek, bireylerin günlük yaşamdaki hobileri ve uğraşlarına, bunlardan zevk almasına odaklanmakta ve bu alanlardaki yitimini ölçmektedir. ADÖ'nün Türkçe uyarlama ve geçerlilik çalışması Gülseren ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Ölçeğin hem "kendini değerlendirme" hem de "klinisyen" formu vardır. 18 madde bulunan ölçekte değerlendirme son 4 hafta

dikkate alınarak yapılmaktadır. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 18, en yüksek puan 72'dir. Ölçeğin Türkçe versiyonunda herhangi bir kesme puanı belirlenmemiştir. Yüksek puan daha fazla apatiyi temsil eder.

3.2.1.5. Beck Depresyon Envanteri (BDE)

Beck Depresyon Envanteri 21 madde içeren kısa bir özbildirim anketidir. Genel anlamda depresif semptomların hızlı ve basit bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Her maddede dört ayrı seçenek bulunur ve katılımcılardan kendilerine en çok uyan seçeneği işaretlemeleri istenir. Yüksek puanlar daha şiddetli depresyon anlamına gelir.

3.2.1.6. Hoehn- Yahr Evrelemesi (HYE)

Hoehn- Yahr Evrelemesi (HYE), Parkinson hastalığı semptomlarının ilerleyişini değerlendirmek amacıyla klinik ve araştırma ortamlarında sık kullanılan bir yöntemdir. Bu evrelendirme kısa bir nörolojik muayene aracılığı ile kolayca yapılabilmektedir. Evrelendirmedeki sayının artması hastalığın daha şiddetli olduğu anlamına gelir.

3.2.1.7. Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (HBD- BPHDÖ)

Bu ölçek, Parkinson hastalığının değerlendirilmesinde kullanılan nesnel ölçeklerden olup çok sık kullanılmaktadır. Türkçe geçerlik ve güvenirliği Akbostancı ve ark. (2017) tarafından yapılmıştır.

Başlıca dört bölümden oluşur. Birinci bölümde zihinsel, davranışsal ve ruhsal durum gibi motor olmayan özellikler ile ilgili dört soru mevcuttur. İkinci bölüm günlük yaşam aktivitelerini inceler. Üçüncü bölüm, motor muayene bulgularını puanlandırır. Dördüncü bölüm ise tedavi komplikasyonları ile ilgilidir.

3.3. İstatistiki Değerlendirmeler

Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programından yararlanılmıştır. Sürekli veriler Ortalama ± Standart Sapma ve medyan (Q1 – Q3) olarak verilmiştir. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk testinden yararlanılmıştır. Normal dağılım gösteren bağımlı grupların karşılaştırılmasında, bağımlı örneklerde t testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen

bağımlı grupların karşılaştırılmasında, Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test kullanılmıştır. Tekrarlı ölçümlere etki eden faktörlerin belirlenmesinde tekrarlı ölçümler ANOVA "Repeated Mesasures ANOVA" testi kullanılmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde ölçüm zamanlarına göre McNemmar analizi kullanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için $p<0.05$- değeri kriter kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada Parkinson hastalarının Subtalamik Çekirdek Derin Beyin Stimülasyonu ameliyat öncesi ve ameliyat sonrasında apati açısından değerlendirilmesi ve bu amaca yönelik olarak bu ameliyat sonrasında apati sıklığında artış olup olmayacağının incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya Ocak 2018- Ocak 2019 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜ) Nöroloji Anabilim Dalı'nda takip edilen, Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası kriterlerine göre idiyopatik PH tanısı almış olan, 18-75 yaş arası 23 Parkinson hastası araştırmaya dahil edilmiştir. Tüm hastaların ortalama hastalık süresi 12±6,2 yıl (3-25) idi.

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait demografik bilgiler Tablo 4.1'de gösterilmektedir.

Tablo 4.1. Çalışmadaki hastalara ait demografik veriler

		Ort±std	**Min-Max**
Yaş (yıl)	Kadın(n:12)	52,83±12,52	42-72
	Erkek (n:11)	53,55±15,81	27-75
	Toplam (n:23)	53,27±14,10	27-75
Kilo (kg)	Kadın(n:12)	65,50±7,12	59-75
	Erkek (n:11)	76,88±11,94	62-95
	Toplam (n:23)	72,33±11,53	59-95
BMI (kg/m^2)	Kadın(n:12)	27,08±2,33	24-31
	Erkek (n:11)	23,77±3,63	21-31
	Toplam (n:23)	25,46±4,64	21-31

Tablo 4.1'de araştırmaya dahil edilen 23 hastaya ait sosyo-demografik özellikler gösterilmektedir. Buna göre çalışmada yer alan kadınların yaş ortalaması 52,83±12,52 yıl olurken, erkek hastaların 53,55±15,81 yıl olduğu tespit edildi.

Çalışmada yer alan kadın hastaların kilo ortalaması 65,50±7,12 kg olurken, erkek hastaların 76,88±11,94 kg olduğu tespit edildi. Bunun yanı sıra kadınların BMI ortalaması 27,08±2,33 kg/cm2 olurken, erkek hastaların 23,77±3,63 kg/cm2 olduğu saptandı.

Tablo 4.2. Çalışmadaki hastaların sahip oldukları yandaş hastalıklar

			n	%
HT	Kadın(n:12)	Var	9	39,13
		Yok	3	13,04
	Erkek (n:11)	Var	7	30,43
		Yok	4	17,39
DM	Kadın(n:12)	Var	5	21,74
		Yok	7	30,43
	Erkek (n:11)	Var	3	13,04
		Yok	8	34,78
KOAH	Kadın(n:12)	Var	1	4,35
		Yok	11	47,83
	Erkek (n:11)	Var	2	8,70
		Yok	9	39,13

Tablo 4.2'de çalışmadaki hastaların sahip oldukları yandaş hastalıklar gösterilmektedir. Buna göre kadın hastaların %39,13'ünde ve erkek hastaların %30,43'ünde HT bulunuyordu. Bunun yanı sıra kadın hastaların %21,74'ünde DM ve %4,35'inde KOAH bulunuyorken, erkek hastaların %13,04'ünde DM ve %8,70'inde KOAH hastalığına sahip oldukları tespit edildi.

Tablo 4.3. Kategorik Verilerin Frekans Tablosu

		Frequency	Percent (%)
Cinsiyet	**Kadın**	12	52.2
	Erkek	11	47.8

* Tanımlayıcı İstatistikler

Çalışmada 12 (%52.2) kadın, 11 (%47.8) erkek hasta yer almaktadır. Çalışmaya dahil olan hastaların Beck depresyon düzeyleri ölçülmüş olup depresyon varlıkları işlem öncesi ve sonrası değerlendirilmiştir

Tablo 4.4. Minimental CO Test Sonuçlarının Zamansal Değişimleri Analizleri

	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası	p
MMSE	28.23 ± 2.02	28.23 ± 1.8	1.00*
	29.00 (28.00 - 30.00)	29.00 (28.00 - 30.00)	
Kelime 1	4.23 ± 1.77	4.86 ± 1.96	0.08*
	4.00 (3.00 - 6.00)	5.00 (3.50 - 6.50)	
Kelime2	6.32 ± 2.01	6.59 ± 1.97	0.19*
	7.00 (6.00 - 8.00)	7.00 (6.50 - 8.00)	
Kelime 3	7.05 ± 2.24	7.23 ± 2.37	0.36**
	8.00 (6.50 - 8.50)	8.00 (6.50 - 9.00)	

Uzun Bellek	6.00 ± 1.93	9.36 ± 13.71	0.25**
	7.00 (5.00 - 7.00)	7.00 (6.00 - 8.00)	
Coktan Secme	8.95 ± 2.24	7.82 ± 3.45	0.08**
	10.00 (9.00 - 10.00)	10.00 (7.50 - 10.00)	
Sayi İleri	**5.05 ± 1.43**	**4.68 ± 1.29**	**<0.001***
	5.00 (5.00 - 6.00)	**5.00 (4.50 - 5.00)**	
Sayi Geri	3.27 ± 1.24	3.27 ± 1.16	1.00*
	3.00 (3.00 - 4.00)	3.00 (3.00 - 4.00)	
Sozel Akicilik	17.00 ± 5.99	16.77 ± 6.64	0.85**
	19.00 (13.00 - 21.50)	18.00 (13.00 - 21.00)	
Beck Depresyon Puan	15.86 ± 11.78	16.00 ± 12.74	0.94**
	13.00 (8.00 - 21.00)	12.00 (7.00 - 26.00)	
Pha	**61.71 ± 19.49**	**53.29 ± 19.75**	**0.03****
	60.00 (50.50 - 74.50)	**48.00 (39.00 - 64.50)**	
MOCA	22.00 ± 7.16	21.86 ± 5.96	0.93*
	23.00 (20.00 - 26.50)	23.00 (18.00 - 26.50)	
Apati Testi	58.48 ± 4.88	57.35 ± 5.80	0.47*
	59.00 (54.50 - 62.00)	57.00 (54.50 - 61.50)	
Levodopa Eşdeger Doz	**1374.65 ± 295.41**	**874.57 ± 362.6**	**<0.001****
	1348.00 (1158.00 - 1615.50)	**750.00 (575.00 - 940.50)**	
	14.00 (11.00 - 17.50)	13.00 (9.50 - 16.00)	
BPHDÖ (I-III) Off dönemi	38,30 ± 16,6	23.6 ± 11.5	**<0.001****
	36 (10-73)	26,50 (3-60)	

* Bağımlı Örneklerde t Testi
** Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test

Hastaların operasyon öncesi ve sonrası SMMT, kelime 1/2/3, uzun bellek, çoktan seçmeli, sayı ileri/geri, sözel akıcılık, beck depresyon puanları, pha, moca, apati testi puanları ve eşdeğer doz değerleri karşılaştırılmıştır. SMMT ölçümlerinde önemli düzeyde bir değişim gözlenmemiştir (p=1.000). Kelime 1/2/3 düzeylerinde artış görülmüştür fakat bu artışın istatistiksel olarak önemli bir artış olmadığı belirlenmiştir (sırası ile p=0.08, p=0.19, p=0.36). Uzun bellek ölçümlerinde artışın öncesine kadar %50 artış olmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak önemli olmadığı bulunmuştur (p=0.25). Bunlarda farklı olarak çoktan seçme ölçümlerinin düşmekte olduğu belirlendi diğer ölçümlerden farklı olarak bu düşün istatistiksel olarak önemli olmadığı bulunmuştur (p=0.08). Sayı ileri düzeylerinde önemli düzeyde düşüş olduğu bulunmuştur. Operasyon öncesine göre anlamlı seviyede düşüş gözlenmiştir (p<0.001). Sayı geride ise sayı ileriden farklı olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p=1.000). Sözel akıcılık düzeylerinde operasyon öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0.85). Beck

depresyon puanlarında ise operasyon öncesinde ve sonrasına puanların birbirine benzer olduğu bulunmuştur. Anlamlı bir fark bulunulamamıştır (p=0.94). Pha düzeylerinde operasyon öncesindeki puanın operasyon sonrasına göre anlamlı bir düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (p=0.03). Moca düzeylerindeki değişimin önemli olmadığı bulunmuştur (p=0.93). Apati test değerlerinin ise operasyon zamanına göre değişiminin önemli düzeyde değişimin olmadığı bulunmuştur (p=0.47). Eşdeğer doz düzeyleri incelendiğinde operasyon öncesi ve sonrasında ileri düzeyde anlamlı bir düşüşün olduğu belirlenmiştir (p<0.001). Çalışmada BPHDÖ (I-III) Off dönemi değerleri ortalamaları ameliyat sonrası dönemde ameliyat öncesi döneme göre önemli düşüş göstermiştir ve bu değişimin ileri düzeyde anlamlı bir düşüşün olduğu belirlenmiştir (p<0.001).

Tablo 4.5. Apati Değişimi Üzerine Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi

Multivariate Tests		
Effect	F Test Statistics	p*
Time	1.072	0.32
Time * Ameliyat Oncesi Es değer Doz	0.636	0.44
Time * Ameliyat Sonrası Es değer Doz	0.107	0.75
Time * BPHDÖ (Off dönemi)	0.174	0.68
Time * Beck Depresyon Ameliyat Oncesi	0.303	0.59
Time * Beck Depresyon Ameliyat Sonrası	0.110	0.74

* Repeated Mesasures ANOVA

Tek değişkenli olarak (Univariate) ölçüm zamanlarına göre değişimlerin anlamlı olduğu tespit edilen majör değişkenleri, çoklu (Multiple) olarak etkileşimleri incelenmiştir. Zamana göre birlikte etkilenmeleri incelenen eş değer doz, BPHDÖ Off dönemi ve Beck depresyon puanları birlikte incelendiğinde, operasyon öncesi ve sonrası etkileşimlerinin olmadığı belirlenmiştir. Tabloda tüm değişkenler için değişimin tüm istatistik değerleri her biri için p>0.05 olduğu bulunmuştur.

Hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında apati oluşumu değerlendirilmiştir. İki zaman arasında apati oluşumu sıklıkları birlikte değerlendirildiğinde, operasyon öncesinde 12 hastada apati varlığı olduğu bulunmuşken, operasyon sonrasında 8 hastada apati varlığı gözlenmiştir. Operasyon öncesi ve sonrası apati oluşumu ve değişimindeki başarı değerlendirildiğinde düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (p=0.344).

5. TARTIŞMA

Parkinson hastalığı (PH), santral sinir sisteminin, özellikle de ekstrapiramidal sistemin progressif ve dejeneratif bozukluğuyla ortaya çıkan bir hastalıktır [61]. Bu hastalığın önde gelen nedeni nigro-striatal sistemdeki dopaminerjik nöronların yetersizliğidir. Hastalığın tedavisinde kullanılan ve etkin olan birçok farmakolojik ajan bulunmaktadır. Bununla birlikte ilaç tedavisini yetersiz kaldığı durumlarda, oldukça etkin ve düşük riskli olan cerrahi tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir [62]. Parkinson hastalığının cerrahi tedavisi 1940-1950 yıllarında başlamıştır. Cerrahi operasyonların uygulandığı hedef yapılar, talamus (nucleus ventrointermedius), pallidum (internal-posterior segment) veya subtalamik çekirdektir (STÇ). Parkinson hastalığında en sık yapılan uygulama STÇ-DBS'tir [63,64].

Bilateral STÇ DBS, son yıllarda ileri evre Parkinson hastalarında tedaviye yanıt vermeyen motor dalgalanmaların ve diskinezilerin olması durumunda önemli bir semptomatik tedavi yöntemi olmuştur. Bu gibi nedenlerle bu çalışmada, Parkinson hastaları Subtalamik Çekirdek Derin Beyin Stimülasyonu ameliyatı öncesi ve ameliyat sonrasında apati açısından değerlendirilmesi ve bu amaca yönelik olarak bu ameliyat sonrasında apati sıklığında artış olup olmayacağının incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda yer alan hastaların 12 (%52.2) kadın, 11 (%47.8) erkekdi. Kadınların yaş ortalaması 52,83±12,52 yıl olurken, erkek hastaların 53,55±15,81 yıl olduğu tespit edildi. Bir çalışmada daha genç hastalarda cerrahi başarı oranı daha yüksek ve 69 yaşın üstündeki hastalarda kognitif sorun gelişme riski bildirilmiş ve yaş sınırlaması önerilmiştir [65]. 2006'da Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından yapılan değerlendirmede ameliyat öncesi genç yaşta olmanın belirtilerin düzelmesi lehine olumlu bir gösterge olabileceği bildirilmiştir [66]. Bazı çalışmalarda ileri yaşın STÇ DBS sonrası kognitif kötüleşme için yordaycı bir faktör olabileceği belirtilmiştir [67]. Bir randomize kontrollü çalışmada ise 70 yaş ve üstündeki hastalar ile 70 yaşın altındaki hastalar karşılaştırıdığında iki grubun tedavi ile benzer düzeylerde düzelme gösterdiği ancak intrakraniyal kanama gibi yan etkilerin daha yaşlı grupta daha fazla olduğu bildirilmiştir [68]. İleri yaş gruplarında demans, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kalp hastalıkları cerrahi risk oluşturmakta ve morbiditenin artmasına neden olmaktadır. Sonuçta 70 yaş STÇ DBS için sınır değer olarak önerilmekle birlikte kesin olarak yaş kriteri yoktur. Yaşın rölatif risk

oluşturduğu kabul edilmektedir. Her hasta için kişisel temelde yarar ve zarar dengesi göz önünde bulundurularak karar verilmelidir [69].

Çalışmamızda Parkinson hastalarında eşlik eden hastalıklar açısından yaşlı toplumda nispeten sık görülen HT, DM ve KOAH değerlendirilmiştir. Buna göre çalışmamızda kadın hastaların %39,13'ünde ve erkek hastaların %30,43'ünde HT bulunuyordu. Ayrıca kadın hastaların %21,74'ünde DM ve %4,35'inde KOAH bulunuyorken, erkek hastaların %13,04'ünde DM ve %8,70'inde KOAH hastalığına sahip oldukları tespit edildi. *Erdoğan'ın 2012* yılında yaptığı tez çalışmasında parkinson hastalığında bilateral subtalamik çekirdek üzerine uygulanan derin beyin stimülasyonunun yordayıcılarını araştırmış ve çalışmasına 39 parkinson hastasını dahil etmiş ve çalışma sonucunda hastaların %51,3'ünde HT olduğu saptamıştır. HT'u olan hastaların %45'inde, HT'u olmayan hastaların ise %68,4'ünde cerrahi başarı sağlandığı bulmuştur. Aynı çalışmada hem DM hem de KOAH hastaların sadece %3'ünde saptanmış, bu hastalıkların bulunması ile cerrahi başarı arasında ilişki saptamamıştır [70]. Literatürde, HT'un elektrot yerleştirilmesini takiben kanamaya neden olabileceği bu nedenle agresif olarak tedavi edilmesi gerektiği bildirilmiştir [69].

Tüm hastaların ortalama hastalık süresi 12±6,2 yıl (3-25) idi. Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından kısa hastalık süresinin (16 yıldan daha kısa) belirtilerin daha fazla düzelmesi ile ilişkili olduğuna dair veriler olduğu bildirilmiştir [66]. *Soulas ve ark. 2011* yılındaki çalışmasında daha kısa hastalık süresi ile daha iyi motor düzelme ilişkili olarak bildirilmiştir [71]. PH'da STÇ DBS için yordayıcı faktörlein araştırıldığı bir çalışmada yaş ve hastalık süresin yordayıcı etkisi bulunmamış [38]. Sonuçta hastalık süresi için kesin sınırlar belirlenememiştir. DBS semptomatik etkilidir ve düşünülmesi için hastalarda yeterli doz ve sürede ilaç kullanımı gereklidir. Bunun için yeterli süre 5 yıl olarak kabul edilmektedir [72]. Bu süre Parkinson artı sendromlarında da başlangıçta levodopa yanıtı olabileceği göz önünde bulundurulduğunda, tanının doğrulanabilmesi için de yeterli bir süredir. *Soyuer ve ark.* 2017 yılında idiopatik parkinson hastalarında düşme sıklığının, sosyodemografik ve klinik faktörlerle ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında [73] PH için, düşmelerin sıklığını ve yürüme hızının, düşme korkusunun, mental durumun, günlük yaşam aktivitesinin düşmede etkili faktörler olduğunu tespit etmişlerdir. *Gazibara ve ark*. 2015 yılındaki çalışmasında ise sadece demografik değişkenler yönünden düşen ve düşmeyen gruplar arasında fark tespit etmemişlerdir. Bununla

birlikte, Parkinson hastalarının düşen gruplarında, hastalık süresi, motor kontrol, mental durum, denge, vestibülar bozukluklar ve depresyon gibi değişkenlerin düşmeyen gruptakilerden daha kötü durumda olduğu çalışmalarda gösterilmiştir [73,74,75,76,77,78].

Depresyon PH'de sık görülen bir semptomdur. Farklı çalışmalarda kullanılan farklı depresyon değerlendirme ölçekleri sonucu depresyon prevalansı %4 gibi çok az bir değerden %90 gibi çok fazla bir orana dek geniş bir aralıkta yer alabilmekte, ancak ortalama %40 olarak kabul edilmektedir [79]. PH' de depresyon genellikle orbitofrontal korteksaktivasyonun da azalma ile ilişkilendirilsede, bu konuda anterior singulat korteksi sorumlu tutan farklı görüşlerde vardır [80,81]. Çalışmamızda yeralan hastaların ameliyat öncesi dönemde 13 hastada (%56.5) depresyon bulunurken, ameliyat sonrası dönemde 11 hastada (%47.8) izlenmiştir. Bizim çalışmamıza benzer olarak *Kenangil ve arkadaşlarının* 2009 yılında yaptıkları ve parkinson hastalarında depresyon, yorgunluk ve apati gibi motor olmayan semptomları inceledikleri çalışmalarında PH grubundaki hastaların %3.4'ünde depresyon, %50.8'inde yorgunluk, %13.8'inde ağır ve %40.7'sin de hafif olmak üzere apati tespit etmişlerdir [82].

Parkinson hastalığı (PH)'nda motor semptomlar kadar, depresyon, yorgunluk ve apati gibi motor olmayan semptomlar da sık görülür ve özürlülüğü arttıran faktörlerdendir. Çalışmamızda yapılan apati testi sonuçları; ameliyat öncesi dönemde ortalama 58.48±4.88 tespit edilirken ameliyat sonrası dönemde biraz düşüş yaşanmış ve ortalama 57.35±5.80 olarak hesaplanmıştır. Ameliyat öncesi dönemde 12 hastada apati bulunurken, ameliyat sonrası dönemde 8 hastada apati varlığı gözlenmiştir. Ameliyat öncesi ve sonrası dönemde apati oluşumu ve değişimi istatistiksel karşılaştırıldığında aralarında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Bizim çalışmamızdan farklı olarak; *Drapier ve arkadaşlarının* 2006 yılında yaptıkları çalışmada, Parkinson hastalarında ameliyat öncesi ve sonrası apati değerlendirmesini yapmışlar ve çalışma sonucunda, apatinin üç ve altı aylık izlemlerde belirgin şekilde kötüleştiği göstermişlerdir [83]. Aynı çalışmada, STÇ-DBS'nin apati gelişimine kendi başına katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte, bu çalışma geçici davranış bozukluklarının muhtemelen apatiye neden olabileceğini savunmuşlardır. Ayrıca, hastaların ameliyat öncesi % 33, üç ayda % 60 ve 6 aylık takipte % 47 'sinde apati geliştiğini tespit etmişlerdir. Bunun yanı sıra, dikkat/yürütücü işlevleri değerlendiren nöropsikolojik testlerde önemli bir cerrahi

sonrası kötüleşme bildirmişlerdir. Bu çalışmaya benzer olan çalışmalarda yürütücü işlev bozuklukları ile apati arasında bir korelasyon olduğunu ileri sürmüşlerdir [84,85]. *Funkiewiez ve arkadaşlarının* çalışmasında bir yıllık takipte apati ve sözel akıcılık skorları arasında bir korelasyon bulmuş ve akıcılık görevlerinin azalmasının altında yatan temel sorun olabileceğini düşünmüşlerdir [86].

Depresyon sendromunun apati semptomlarını içerebileceği ancak, apatinin depresyon yokluğunda ve depresyonun da apati yokluğunda oluşabileceği belirtilmiştir. Apati ile depresyon arasındaki en önemli fark, apatide üzüntü ve depresif mizacın olmaması ve disfonidir. Apati hem sevinç, hem de üzüntü durumlarında küntleşmiş affekt ile ortaya çıkar [87]. *Isella ve ark*. [84] apati ve endojen depresyonun her ikisinin de dopaminerjik mezokortikal limbik sistemin disfonksiyonu ile ortaya çıktığı hipotezinden yola çıkarak apatik Parkinson hastalarında depresyonu incelemişlerdir. GDÖ'nün kullanıldığı çalışmada apatinin depresyon ile korele gitmediği tesbit edilmiştir. Ancak bu çalışmada apatisi olan hasta grubunu Apati Ölçüm Skalasını kullanarak hafif-orta-ileri apatik şeklinde aldıkları apati puanlarına göre kategorize etmiş ve gruplar arasında GDÖ skorları açısından anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır [84]. Kirsch-Darrow ve ark. [88] 2006 yılında yaptığı çalışmada 80 Parkinson hastası ve kontrol grubu olarak 20 distoni hastası kullanmış ve çalışma sonucunda; apatinin Parkinson hastalarında depresyondan bağımsız bir faktör olarak ortaya çıktığı, sadece subkortikal disfonksiyon ile açıklanamayacağı ve depresyonun birçok somatik semptomu ile örtüştüğünden, apatik Parkinson hastalarında depresyon tanısı koymayı zorlaştırdığı tespit edilmiştir.

Çalışmamız sonucunda BPHDÖ (I-III) Off dönemi değerleri cerrahi öncesi dönemde ortalama 38,30±16,6 olurken işlem sonrası cerrahi sonrası dönemde önemli düşüş göstermiş ve ortalama 23.6 ± 11.5 kadar gerilemiş ve bu değişimin ileri düzeyde anlamlı bir düşüş olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$). Daha önceki çalışmalarda STÇ DBS'un BPHDÖ Off dönemi motor skorlarında %28 – 60'lık bir iyileşme sağlandığı bildirilmiştir [89,90,91,92]. Erdoğan'nın 2012 yılındaki çalışmasında BPHDÖ Off dönemi motor skorlarında ortalama %33,13, diskinezi skorlarında ortalama %60,33 ve motor dalgalanma skorlarında ortalama %42.22 düzelme saptamıştır [70].

Çalışmamızda ameliyat öncesi ve sonrası dönemde minimental test ölçümlerinde önemli düzeyde bir değişim gözlenmemiştir ($p=1.000$). Çalışmamızda

39 Maddelik Parkinson Hastalığı Anketi (PHA-39) anketi sonucuna göre cerrahi öncesi dönemde Pha ortalaması 61.71±19.49 olurken, cerrahi sonrası dönemde ortalama biraz düşüşle 53.29 ± 19.75 kadar gerilemiştir. Pha düzeylerinde operasyon öncesindeki puanın operasyon sonrasına göre anlamlı bir düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (p=0.03). Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) dikkat ve konsantrasyon, yönetici işlevler, bellek, dil, görsel-mekansal beceriler, soyut düşünme, hesaplama ve yönelimden oluşan farklı bilişsel boyutları değerlendiren bir tarama aracıdır.

Çalışmamızda Moca değeri ortalaması ameliyat öncesi dönemde 22.00±7.16 ve operasyon sonrası dönemde 21.86±5.96 olarak saptanmış ve ameliyat öncesi ve sonrası dönem arasında Moca düzeylerindeki değişimin önemli olmadığı bulunmuştur (p=0.93). Hastalarımızın ameliyat öncesi nispeten yüksek MMSE ve MoCA skorları vardı ve bu nedenle ameliyat sonrası bilişsel bozulma riski daha düşüktü. Ancak bilişsel değerlendirme için kullanılan ölçeklerin sadeliği göz önüne alındığında, bazı ince bilişsel bozuklukların fark edilmeden bırakılması mümkündür. STÇ DBS'yi takiben daha iyi uyku ve duygusal skorlara doğru bir eğilim, yeterli istatistiksel güce sahip daha büyük bir örneklem büyüklüğünün pozitif bir sonuç üretebileceğini düşündürmektedir.

PH'de konuşma tipik olarak yavaş ve monoton (duygusal yükü yansıtan iniş-çıkışlardan yoksun) olup, ses şiddetinde azalma (hipofoni) mevcuttur. Parkinsonizme tereddütlü, kekeleyen tarzda ya da normalden hızlı konuşma (takifemi) eşlik edebilir. Konuşma, yürümeye benzer olarak gittikçe hızlanabilir, heceler gittikçe karışabilir. Sonuç olarak ilerleyen süreç ile birlikte konuşmayı anlamak güçleşir ve hastalara sıklıkla söyledikleri tekrarlattırılır. Palilali (cümlenin son sözcük ya da hecesinin 5-6 keze varan sayılarda tekrar edilmesi) ve ekolali (başkalarının söylediği kelime veya cümlelerin istemsiz tekrarı) görülebilir. Çalışmamızda kelime 1/2/3 düzeylerinde artış görülmüştür fakat bu artışın istatistiksel olarak önemli bir artış olmadığı belirlenmiştir. Sözel akıcılık düzeylerinde ise operasyon öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Uzun bellek ölçümlerinde artışın öncesine kadar %50 artış olmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak önemli olmadığı bulunmuştur.

Son zamanlarda, düşük frekansın, terapötik yüksek frekanslı STÇ uyarımından farklı olarak, STÇ'yi içeren bilişsel devrelerin frekansa bağlı bir modülasyonunu önererek sözel akıcılığı arttırdığı gösterilmiştir [93]. Ek olarak, bir PET

çalışmasından elde edilen bulgular, terapötik STÇ stimülasyonu sırasında stimülasyon kapatma durumuna kıyasla sol taraflı fronto-temporal ağın aktivasyonunun azaldığını göstermiştir [94]. STÇ'nin her biri spesifik motor, okülomotor, ilişkisel ve limbik fonksiyonlara sahip beş kortikobazal gangliyon-talamokortikal devrenin hepsinde merkezi bir konumda yer aldığı tarif edilmektedir [28]. Hayvanlar üzerinde yapılan nöroanatonomik ve fizyolojik çalışmalar, STÇ'nin fonksiyonel olarak sensorimotor (dorsolateral), limbik (medial) ve bilişsel (ventromedial) bölgelere ayrılabileceğini göstermiştir. Sonuçlarımız STÇ DBS'den sonra hem apatinin hem de duygu tanımanın bozulabileceğini düşündürmektedir. STÇ'nin küçük boyutu ve yapı içindeki akım difüzyonu nedeniyle, STÇ DBS, duygusal ve ilişkisel devreler dahil olmak üzere farklı nöronal ağları aktive eden veya inhibe eden farklı fonksiyonel devreler üzerinde hareket edebilir. Apati, davranışsal, bilişsel ve duygusal boyutları olan karmaşık bir nöropsikiyatrik bozukluktur. STÇ DBS'yi takip eden apati, limbik bölgesinden ziyade STÇ'nin ilişkisel devresinin uyarılması ile ilgili olabilir. Ayrıca, sözel akıcılık klasik olarak STN'nin ilişkisel kısmıyla bağlantılıdır [57]. STÇ DBS'den sonra apati skoru ve sözel akıcılık arasında negatif bir korelasyon bulmamız, bu iki fenomenin aynı dereceye kadar değişebileceğini (zıt yönlerde hareket eden skorlar) göstermektedir ve STÇ'nin ilişkisel devresinin DBS'yi takiben apati üzerindeki etkisini doğrulamaktadır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada Parkinson hastaları Subtalamik Çekirdek Derin Beyin Stimülasyonu ameliyatı öncesi ve ameliyat sonrasında apati açısından değerlendirilmesi ve bu amaca yönelik olarak bu ameliyat sonrasında apati sıklığında artış olup olmayacağının incelenmesi amaçlanmış ve çalışmaya 23 Parkinson hastası dahil edilmiştir. Çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıda sıralanmıştır.

- Çalışmada PH tanısı ile STÇ DBS yapılmış ve ameliyat öncesi ve sonrası dönemde hastaların sonuçları karşılaştırılmış ve aralarında yaş, kilo, BMI, ve hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
- Eşlik eden sistemik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde kadın hastaların %39,13'ünde ve erkek hastaların %30,43'ünde HT bulunuyordu. Ayrıca kadın hastaların %21,74'ünde DM ve %4,35'inde KOAH bulunuyorken, erkek hastaların %13,04'ünde DM ve %8,70'inde KOAH hastalığına sahip oldukları tespit edildi.
- Hastaların SMMT ölçümlerinde önemli düzeyde bir değişim gözlenmemiştir
- Kelime 1/2/3 düzeylerinde artış görülmüştür fakat bu artışın istatistiksel olarak önemli bir artış olmadığı belirlenmiştir.
- Uzun bellek ölçümlerinde artışın öncesine kadar %50 artış olmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak önemli olmadığı bulunmuştur.
- Çoktan seçme ölçümlerinin düşmekte olduğu belirlendi diğer ölçümlerden farklı olarak bu düşün istatistiksel olarak önemli olmadığı bulunmuştur
- Sayı ileri düzeylerinde önemli düzeyde düşüş olduğu bulunmuştur. Operasyon öncesine göre anlamlı seviyede düşüş gözlenmiştir
- Sayı geride ise sayı ileriden farklı olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir
- Sözel akıcılık düzeylerinde operasyon öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir
- Beck depresyon puanlarında ise operasyon öncesinde ve sonrasına puanların birbirine benzer olduğu bulunmuştur.
- Pha düzeylerinde operasyon öncesindeki puanın operasyon sonrasına göre anlamlı bir düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur
- Moca düzeylerindeki değişimin önemli olmadığı bulunmuştur

- Apati test değerlerinin ise operasyon zamanına göre değişiminin önemli düzeyde değişimin olmadığı bulunmuştur
- Eşdeğer doz düzeyleri incelendiğinde operasyon öncesi ve sonrasında ileri düzeyde anlamlı bir düşüşün olduğu belirlenmiştir
- BPHDÖ (I-III) Off dönemi değerleri ortalamaları cerrahi sonrası dönemde cerrahi öncesi döneme göre önemli düşüş göstermiştir ve bu değişimin ileri düzeyde anlamlı bir düşüşün olduğu belirlenmiştir.

Apati bağımsız bir risk faktörü olarak PH'nin temelinde önemli bir yere sahiptir. Dopaminerjik ve non-dopaminerjik transmisyon sistemleri üzerinden yeni terapötik ilişkiler kurulmaya çalışılmaktadır. Geçmiş yıllarda apatiyi saptamak için birçok ölçek geliştirilmiştir, ancak bunların güvenilirliği sınırlıdır. Apatinin kendisi ile ortak semptomlara sahip diğer hastalıklarla (depresyon, demans vb.) olan ilişkisi henüz net değildir. Apati altta yatan depresyonu maskeleyebileceği gibi, ileri depresif hastalarda yanlışlıkla apati tanısı alabilir. Bu nedenle daha geniş hasta ve kontrol grubu içeren ve kognisyon ile depresyona yönelik daha kapsamlı testlerin kullanıldığı çalışmalar yaparak apatinin sınırlarının net belirlenebileceği kanısındayız.

Sonuç olarak, depresyon ve apati Parkinson hastalarında sağlıklı bireylerden daha sık görülür ve hastalığın ağırlığı ile ilişkilidir. Motor olmayan semptomlar hastalığın ağırlığı ile ilişkilidir. Klinisyenler tarafından erken tanınıp tedavi edilmeleri hastaların yaşam kalitesinin arttırılması açısından çok önemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. Parsons T.D., Rogers S.A., Braaten A.J., Woods S.P., Tröster A.I. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. Lancet Neurology. 2006 Jul;5(7):578-88.
2. Ropper A.H., Samuels M.A. (2009) Adams and Victor's Principles of Neurology McGraw-Hill 9th ed, Ohio. 1033-1045.
3. Romito L.M., Contarino M.F., Vanacore N., Bentivoglio A.R., Scerrati M., Albanese A. Replacement of dopaminergic medication with subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: long-term observation. Movement Disorders. 2009 Mar 15;24(4):557-63.
4. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): A randomised, open-label trial. Lancet Neurol. 2010; 9 :581–91.
5. de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2006;5:525–535.
6. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79:368–376.
7. Spalletta G., Robinson R. G., Cravello L., et al. The early course of affective and cognitive symptoms in de novo patients with Parkinson's disease. Journal of Neurolog. 2014;261(6):1126–1132.
8. Kwon K. Y., Kang S. H., Kim M., et al. Nonmotor symptoms and cognitive decline in de novo Parkinson's disease. Canadian Journal of Neurological Sciences. 2014;41(5):597–602.
9. Negida A, Elminawy M, El Ashal G, Essam A, Eysa A, Abd Elalem Aziz M. Subthalamic and Pallidal Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. Cureus. 2018;10(2):e2232. Published 2018 Feb 26. doi:10.7759/cureus.2232
10. Ha AD, Jankovic J. Pain in Parkinson's disease. Mov Disord. 2012;27(4):485–491.
11. Loane C, Wu K, Bain P, Brooks D, Piccini P, Politis M. Serotonergic loss in motor circuitries correlates with severity of actionpostural tremor in PD. Neurology 2013; 80: 1850–5.
12. Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. The Lancet, 386(9996), 896–912.doi:10.1016/s0140-6736(14)61393-3

13. Jankovic J. Camptocormia, head drop and other bent spine syndromes: heterogeneous etiology and pathogenesis of Parkinsonian deformities. Mov Disord. 2010;25:527–8.
14. Ashour R, Tintner R, Jankovic J. Striatal deformities of the hand and foot in Parkinson's disease. Lancet neurology. 2005;4:423–431.
15. Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson disease subtypes. JAMA Neurol. 2014; 71:499–504. 10.1001/jamaneurol.2013.6233
16. Lim SY, Lang AE. The nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an overview. Mov Disord. 2010;25:S123–130.
17. Mostile G, Jankovic J. Treatment of dysautonomia associated with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2009; 15(3 Suppl):S224–32.
18. Daroff R.B., Jankovic J., Mazziotta J.C., Pomeroy S.L. (Eds.). (2016). Bradley's neurology in clinical practice (7th Ed.) (pp 1422-1460). London (etc.), Elsevier.
19. Charles PD, Van Blercom N, Krack P, Lee SL, Xie J, Besson G, et al. . Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. Neurology (2002) 59:932–4. 10.1212/WNL.59.6.932
20. Fox SH, Katzenschlager R, Lim S-Y, et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord 2011; 26: S2–41.
21. 35 Connolly B, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson's disease: a review. JAMA 2014; 311: 1670–83.
22. Muthuraman M, Koirala N, Ciolac D, et al. Deep Brain Stimulation and L-DOPA Therapy: Concepts of Action and Clinical Applications in Parkinson's Disease. 2018
23. Hauser RA, Hsu A, Kell S, et al. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. Lancet Neurol 2013; 12: 346–56.
24. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. Lancet Neurol 2014; 13: 141–49

25. Kalia LV, Brotchie JM, Fox SH. Novel nondopaminergic targets for motor features of Parkinson's disease: review of recent trials. Mov Disord 2013; 28: 131–44.
26. Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, Bianchini A, Schein J. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry. J Clin Psychiatry 1998; 59 (suppl 3): 3–7.
27. Herzog J, Volkmann J, Krack P, et al. Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. Mov Disord 2003;18:1332-7.
28. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: Neural substrates of parallel processing. Trends Neurosci 1990;13:266-71.
29. Krishnan S, Pisharady KK, Divya KP, Shetty K, Kishore A (2018) Deep brain stimulation for movement disorders. Neurol India 66(Suppl):S90–S101.
30. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. Arch Neurol. 2010;68(2):165. doi:10.1001/archneurol.2010.260
31. Krishnan S, Pisharady KK, Divya KP, Shetty K, Kishore A (2018) Deep brain stimulation for movement disorders. Neurol India 66(Suppl):S90–S101.
32. Obeso JA, Marin C, Rodriguez-Oroz C, Blesa J, Benitez-Temiño B, Mena-Segovia J, et al. The basal ganglia in Parkinson's disease: Current concepts and unexplained observations. Ann Neurol 2008;64 Suppl 2: S30-46
33. Chiken S, Nambu A. Mechanism of deep brain stimulation: Inhibition, excitation, or disruption? Neuroscientist 2016;22:313-22.
34. Wichmann T, DeLong MR. Deep brain stimulation for movement disorders of basal ganglia origin: Restoring function or functionality? Neurotherapeutics 2016;13:264-83.
35. Shih LC, Tarsy D. Deep brain stimulation for the treatment of atypical parkinsonism. Mov Disord.(2007) 22:2149–55. 10.1002/mds.21648
36. Charles PD, Van Blercom N, Krack P, Lee SL, Xie J, Besson G, et al. . Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. Neurology (2002) 59:932–4. 10.1212/WNL.59.6.932
37. Muthuraman M, Deuschl G, Koirala N, Riedel C, Volkmann J, Groppa S. Effects of DBS in parkinsonian patients depend on the structural integrity of frontal cortex. Sci Rep. (2017) 7:43571. 10.1038/srep43571

38. Welter ML, Houeto JL, Tezenas Du Montcel S, Mesnage V, Bonnet AM, Pillon B, et al. . Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. Brain (2002) 125:575–83. 10.1093/brain/awf050
39. Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. N Engl J Med 2013;368:610-22.
40. Itakura, Toru (Ed.). (2015). Deep brain stimulation for neurological disorders. Cham, Springer International Publishing
41. Marks, William J., Jr (Ed.). (2015). Deep brain stimulation management (2nd Ed.). Cambridge, Cambridge University Press.
42. Diamond A, Jankovic J. The effect of deep brain stimulation on quality of life in movement disorders. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2005;76(9):1188–93.
43. Voon V, Kubu C, Krack P, Houeto JL, Troster AI. Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues. Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society. 2006;21(Suppl 14):S305–27.
44. Schulzer M, Mak E, Calne SM. The psychometric properties of the Parkinson's Impact Scale (PIMS) as a measure of quality of life in Parkinson's disease. Parkinsonism & Related Disorders. 2003;9(5):291–94.
45. Krack P, Fraix V, Mendes A, Benabid AL, Pollak P. Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson’s disease. Mov Disord 2002;17:S188-97.
46. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. Age and Ageing. 1997;26(5):353–57.
47. Marin, R.S. (1991). Apathy: A neuropsychiatric syndrome. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 3,243-254.
48. Levy, R., Dubois, B., 2006. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex- basal ganglia circuits. Cereb. Cortex.
49. Le Heron, C., Apps, M.A.J. & Husain, M. The anatomy of apathy: A neurocognitive framework for amotivated behaviour. Neuropsychologia 0-1, (2017).
50. Aarsland, D., Marsh, L., Schrag, A., 2009. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson’s disease. Mov Disord.

51. Robert, G.H., Le Jeune, F., Lozachmeur, C., Drapier, S., Dondaine, T., Peron, J., Houvenaghel, J.-F., Travers, D., Sauleau, P., Millet, B., Verin, M., Drapier, D., 2014. Preoperative factors of apathy in subthalamic stimulated Parkinson disease: a PET study. Neurology 83, 1620-1626.

52. Huang, C., Ravdin, L.D., Nirenberg, M.J., Piboolnurak, P., Severt, L., Maniscalco, J.S., Solnes, L., Dorfman, B.J., Henchcliffe, C., 2013. Neuroimaging markers of motor and nonmotor features of Parkinson's disease: an 18f fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography study. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 35, 183–196.

53. Remy, P., Doder, M., Lees, A., Turjanski, N., Brooks, D., 2005. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. Brain 128.

54. Santangelo, G., Vitale, C., Picillo, M., Cuoco, S., Moccia, M., Pezzella, D., Erro, R., Longo, K., Vicidomini, C., Pellecchia, M.T., Amboni, M., Brunetti, A., Salvatore, M., Barone, P., Pappatà, S., 2015. Apathy and striatal dopamine transporter levels in de-novo, untreated Parkinson's disease patients. Parkinsonism Relat. Disord. 21, 489–493.

55. Thobois, S., Ardouin, C., Lhommee, E., Klinger, H., Lagrange, C., Xie, J., Fraix, V., Coelho Braga, M.C., Hassani, R., Kistner, A., Juphard, A., Seigneuret, E., Chabardes, S., Mertens, P., Polo, G., Reilhac, A., Costes, N., LeBars, D., Savasta, M., Tremblay, L., Quesada, J.L., Bosson, J.L., Benabid, A.L., Broussolle, E., Pollak, P., Krack, P., 2010. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. Brain 133, 1111–1127.

56. Lawrence, A.D., Goerendt, I.K., Brooks, D.J., 2011. Apathy blunts neural response to money in Parkinson's disease. Soc. Neurosci. 6, 653–662.

57. Carriere, N., Besson, P., Dujardin, K., Duhamel, A., Defebvre, L., Delmaire, C., Devos, D., 2014. Apathy in Parkinson's disease is associated with nucleus accumbens atrophy: a magnetic resonance imaging shape analysis. Mov. Disord. 29, 897–903.

58. Baggio, H.C., Segura, B., Garrido-Millan, J.L., Marti, M.J., Compta, Y., Valldeoriola, F., Tolosa, E., Junque, C., 2015. Resting-state frontostriatal functional connectivity in Parkinson's disease-related apathy. Mov. Disord. 30, 671–679.

59. Reijnders, J.S.A.M., Scholtissen, B., Weber, W.E.J., Aalten, P., Verhey, F.R.J., Leentjens, A.F.G., 2010. Neuroanatomical correlates of apathy in Parkinson's disease: a magnetic resonance imaging study using voxel-based morphometry. Mov. Disord. 25, 2318–2325.
60. Williams, S.M., Goldman-Rakic, P.S., 1998. Widespread origin of the primate mesofrontal dopamine system. Cereb. Cortex 8, 321–345.
61. Hariz MI, Robertson MM. Gilles de la Tourette syndrome and deep brain stimulation. Eur J Neurosci 2010;32:1128-34.
62. Servello D, Sassi M, Gaeta M, Ricci C, Porta M. Tourette syndrome (TS) bears a higher rate of inflammatory complications at the implanted hardware in deep brain stimulation (DBS). Acta Neurochir (Wien) 2011;153:629-32.
63. Hariz MI: Complications of deep brain stimulation surgery. Movement Disorders 17 supp. 3:162-166,2002
64. Limusin P, Krack P, Pollak P, et al: Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced parkinson's disease. The New England Journal of Medicine 339(16):1105-1111,1998
65. Saint-Cyr J.A., Trépanier L.L., Kumar R., Lozano A.M., Lang A.E. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. Brain. 2000;123:2091-108.
66. Pahwa R., Factor S.A., Lyons K.E., Ondo W.G., Gronseth G., Bronte-Stewart H. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2006;66:983-95.
67. Smeding H.M., Speelman J.D., Huizenga H.M., Schuurman P.R., Schmand B. Predictors of cognitive and psychosocial outcome after STN DBS in Parkinson's Disease. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry. 2011 Jul;82(7):754-60.
68. Weaver F.M., Follett K., Stern M., Hur K., Harris C., Marks W.J. Rothlind J., Sagher O., Reda D., Moy C.S., Pahwa R., Burchiel K., Hogarth P., Lai E.C., Duda J.E., Holloway K., Samii A., Horn S., Bronstein J., Stoner G., Heemskerk J., Huang G.D.CSP 468 Study Group. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson

disease: a randomized controlled trial. The Journal of the American Medical Association. 2009 Jan 7;301(1):63-73

69. Rodriguez R.L., Fernandez H.H., Haq I., Okun M.S. Pearls in patient selection for deep brain stimulation. Neurologist. 2007;13:253-60.
70. Erdoğan S. Parkinson Hastalığında Bilateral Subtalamik Çekirdek Üzerine Uygulanan Derin Beyin Stimülasyonunun Yordayıcıları, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, 2012
71. Soulas T., Sultan S., Gurruchaga J.M., Palfi S., Fénelon G. Depression and coping as predictors of change after deep brain stimulation in Parkinson's disease. WorldNeurosurgery. 2011 Mar-Apr;75(3-4):525-32.
72. Siddiqui M.S, Ellis T.L., Tatter S.B., Okun M.S. Deep brain stimulation: treating neurological and psychiatric disorders by modulating brain activity. NeuroRehabilitation 2008;23:105-13.
73. Soyuer F, Cankurtaran F, Gültekin M, Mirza M, Ertürk G. İdiopatik Parkinson Hastalarında Düşme Sıklığının, Sosyodemografik ve Klinik Faktörlerle İlişkisi, Turk J Neurol 2017;23:9-14
74. Canning CG, Paul SS, Nieuwboer A. Prevention of falls in Parkinson's disease: a review of fall risk factors and the role of physical interventions. Neurodegener Dis Manag 2014;4:203-221.
75. Foreman KB, Addison O, Kim HS, Dibble LE. Testing balance and fall risk in persons with Parkinson disease, an argument for ecologically valid testing. Parkinsonism Relat Disord 2011;17:166-171
76. Daniele A, Albanese A, Contarino MF,et al. (2003) Cognitive and behavioural effects of chronic stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg psychiatry 74:175–182
77. Gironell A, Kulisevsky J, Rami L, et al. (2003) Effects of pallidotomy and bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson's disease. A controlled comparative study .J Neurol 250(8):917–923
78. Morrison CE, Borod JC, Perrine K, et al. (2004) Neuropsychological functioning following bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. Arch Clin Neuropsychol 19:165–181
79. Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Mattis P. A Review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: Relationship to frontostriatal circuitry. Cog Behav Neurol 2003;16(4):193-210

80. Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B, Preziosi T, Andrezejewski PL, Dannals RF, et al. Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with PD. Ann Neurol 1990;28(1):57-64.
81. Ring HA, Bench CJ, Trimble MR, Brooks DJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. Depression in Parkinson's disease:A positron emission study. Br J Psychiatry 1994;165(3):333-9
82. Kenangil G, Örken D.N., Ur E., Aydın Ş., Forta H, Parkinson Hastalarında Depresyon, Yorgunluk Ve Apati Gibi Motor Olmayan Semptomlar, Turkiye Klinikleri J Neur 2009;4(3):101-5
83. Drapier D, Drapier S, Sauleau P, et al.(2006) Does subthalamic nucleus stimulation induce apathy in Parkinson's disease? J Neurol Epub ahead of prin 12(05):265–272
84. Isella V, Melzi P, Grimaldi M, et al. (2002) Clinical, neuropsychological and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. Mov Disord 17:366–371
85. Starkstein SE, Fedoroff P, Price TR, Leiguarda R, Robinson RG (1993) Apathy following cerebrovascular lesions. Stroke 24(11):1625–1630
86. Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, et al. (2004) Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg psychiatry 75:834– 839
87. Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Deneve C, Destee A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale: a new instrument for detecting and quanrifying apathy: validation in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:579-84
88. Kirsch-Darrow L, Fernandez HH, Marsiske M, Okun MS, Bowers D. Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. Neurology 2006;67:33-8.
89. Fraix V., Houeto J.L., Lagrange C. Clinical and economic results of bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry. 2006 Apr;77(4):443-9.
90. Schüpbach W.M., Chastan N., Welter M.L. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry. 2005 Dec;76(12):1640-4.

91. Østergaard K., Sunde N., Dupont E. Effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with severe Parkinson's disease and motor fluctuations. Movement Disorders. 2002 Jul;17(4):693-700.
92. Erola T., Karinen P., Heikkinen E. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves health-related quality of life in Parkinsonian patients. Parkinsonism and Related Disorders. 2005 Mar;11(2):89-94.
93. Wojtetcki L, Timmermann L, Jo¨rgens S, et al. (2006) Frequency-dependent reciprocal modulation of verbal fluency and motor functions in subthalamic deep brain stimulation. Arch Neurol 63:1273–1276
94. Schroeder U, Kuehler A, Lange KW, et al. (2003) Subthalamic nucleus stimulation affects a frontotemporal network: a PET study. Ann Neurol 54:445–450