

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKULTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**Parkinson Hastalığı ve Atipik Parkinsonizm Sendromlarında**  
**Periferik Nöropatik Ağrının Multimodal İncelenmesi**

**Dr. Sahib ROVSHANOV**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**  
**2021**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKULTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**Parkinson Hastalığı ve Atipik Parkinsonizm Sendromlarında  
Periferik Nöropatik Ağrının Multimodal İncelenmesi**

**Dr. Sahib Rovshanov**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Can Ebru Kurt**

**ANKARA  
2021**

## TEŞEKKÜR

Berber çalışmaktan çok büyük mutluluk duyduğum, tez çalışmamın planlanması, sürdürülmesi ve yazıya geçirilmesi aşamalarında sınırsız destekleriyle hep yanımda olan ve uzmanlık eğitimimde önemli katkıları bulunan, çok değerli tez danışman hocam sayın Doç. Dr. Can Ebru Kurt'a,

Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum, iyi bir hekim ve bilim insanı olma yolunda her zaman örnek aldığım sayın hocam Prof. Dr. Ersin Tan'a,

Yine tez döneminde bana her zaman destek olan, özellikle hasta alımı aşamasında her türlü zorluğa rağmen bana yardımlarından dolayı, ayrıca asistanlık eğitimime kattıkları ve benim bir hekim olarak yetişmemde çok emekleri olan sayın Doç. Dr. Gül Yalçın Çakmaklı ve Prof. Dr. Bülent Elibol'a,

Önceliği eğitimi bir nörolog yetiştirmek olan, bizlere nöroloji bilim ve heyecanını her fırsatta aşılamaaya çalışan, eğitime verdiği onca katkılar, sadece nörolog değil bir insan olarak yetişmemizde sayısız emekleri olan, gece-gündüz demeden eğitimimize destek veren sayın Prof. Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu'na,

Bilgi ve deneyimlerini sürekli paylaşarak nöroloji hekimi olma yolunda desteklerini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Murat Arsava, Prof. Dr. Sevim Erdem Özdamar, Prof. Dr. Meryem Aslı Tuncer, Prof. Dr. Fadime İrsel Tezer, Prof. Dr. Çağrı Mesut Temuçin başta olmak üzere tüm öğretim üyelerine,

Tez süreci boyunca hiçbir yardımı benden esirgemeyen ve laboratuvarında teknik konular ve moral desteği nedeniyle sevgili Zeynep Ergül Ülger'e, istatistik çalışmaları konusunda yardımı nedeniyle Dr. Zeynep Devran'a,

Bu yolda benimle birlikte yürüyen, beraber çok özel anlarımızın biriktiği çok değerli asistan arkadaşlarıma ve beraber çalıştığım tüm Nöroloji servisi, İnme Ünitesi ve Yoğun Bakım ekibine,

Son olarak, beni bugüne kadar her zaman karşılıksızca ve sınırsızca destekleyip koruyan canım aileme, bir yolda birlikte sağlam yürüdüğüm sevgili eşim Zenfira'ya, moral ve motivasyonumun değişken olduğu her dönemde beni her zaman mutlu edebilen oğlum Vahid Can'a,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Rovshanov S., Parkinson hastalığı ve atipik parkinsonizm sendromlarında periferik nöropatik ağrının multimodal incelenmesi.** Parkinson hastalığı (PH) çoğunlukla idiopatik, %5 oranında monogenik mutasyonlara bağlı gelişen santral sinir sisteminin nörodejeneratif bir hastalığıdır. Multisistem atrofi (MSA) ise atipik parkinsonizm sendromlarından olup, motor semptomların yanında otonomik disfonksiyon, serebellar ve piramidal bulgularla ortaya çıkmaktadır. Bu hasta gruplarında non-motor semptom olarak periferik nöropatik ağrı değişken sıklıklarda görülmektedir. Bu çalışma; her üç hasta grubunda nöropatik ağrı sıklığını belirlemeyi, ince lif fonksiyonlarını ve morfolojisini değerlendirmeyi planlamıştır. Bu amaçla 20 idiopatik PH, 6 MSA ve beş farklı mutasyona sahip 14 herediter PH tanılı hasta çalışmaya alındı. Hastaların hastalık şiddeti Hoehn-Yahr evreleme sistemi, Birleşik Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği (BPHDÖ III bölüm) ölçekleri ile; non-motor semptomları Non-motor semptom skalası (NMSS) ile ve ağrı yakınması King's PH ağrı skalası, DN4 ve painDETECT anketleri ile değerlendirildi. İnce lif fonksiyonları için sıcak ve soğuk duyusu eşik değerleri kantitatif duyu testi (QST) ile ölçüldü. Sonrasında lateral malleolün 10 cm proksimalinden ve torakal T8-10 dermatomuna uyan deri bölgesinden olacak şekilde iki adet cilt "punch" biyopsisi yapıldı. Örnekler panaksonal belirteç olan "protein gene product 9.5"e (PGP9.5) karşı geliştirilmiş antikorla boyandıktan sonra her iki grupta intraepidermal sinir lifi yoğunluğu (IENFD) değerlendirildi. Ağrı skalaları ile idiopatik PH hastalarında %15, herediter PH hastalarında ise %14,2 oranında periferik nöropatik ağrı saptanırken, MSA hastalarında nöropatik ağrı yakınması tespit edilmedi. Multisistem atrofi hastalarında idiopatik PH ( $p=0,04$ ) ve herediter PH tanısı olan hastalara göre distal IENFD'nin yüksek olduğu saptandı. Ayrıca tüm hasta gruplarında distal IENFD'nin proksimale göre düşük olduğu gözlemlendi ( $p<0,001$ ). Fakat ince lif sayısındaki azalma hastalık şiddeti ve süresi ile ilişkili bulunmadı. İdiopatik PH grubunda %13,3 ve herediter PH grubunda %30,8 hastada QST ile ısı duyusunda anormallik tespit edilirken, MSA hastalarında QST değerleri normal sınırlardaydı. Fakat üç hasta grubunda da hastaların QST'ye koopere olmakta güçlük çektiği gözlemlendi. Sonuç olarak, bu çalışmada, herediter ve idiopatik PH tanılı hastalarda nöropatik ağrı sıklığının, ince

lif kaybının ve disfonksiyonun MSA tanılı hastalara göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. İnce lif kaybının patolojik  $\alpha$ -sinüklein birikimine bağlı ortaya çıktığına dair son dönemde artan bilgiler ışığında, daha fazla sayıda herediter PH tanılı hastanın dahil edildiği, ince liflerde fosforile  $\alpha$ -sinükleinin immunhistokimyasal yöntemlerle gösterildiği yeni çalışmalar, hem PH patogenezinin aydınlatılması, hem de yeni tanısal yöntemlerin geliştirilmesi için gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** Parkinson hastalığı, Multisistem atrofi, nöropatik ağrı, cilt biyopsisi, kantitatif duyu testi

## ABSTRACT

**Rovshanov S., Multimodal examination of peripheral neuropathic pain in Parkinson's disease and atypical parkinsonism syndromes.** Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease of the central nervous system that is mostly idiopathic and may also occur due to monogenic mutations in 5% of the patients. Multiple system atrophy (MSA) is one of the atypical parkinsonism syndromes that may present with parkinsonism as well as autonomic dysfunction, cerebellar and pyramidal signs. Peripheral neuropathic pain may be present in all of these disease forms at different frequencies. This study aims to determine the frequency of peripheral neuropathic pain and evaluate morphology and functions of small fibers in idiopathic PD, hereditary PD and MSA patients. Twenty idiopathic, fourteen hereditary PD patients with five different mutations and six MSA patients were included in the study. Disease severity was evaluated by Hoehn-Yahr stage, Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (UPDRS part III), non-motor symptoms were detected by using non-motor symptom scale (NMSS), pain in particular was interrogated by King's PH pain scale, DN4 and painDETECT questionnaires. Hot and cold sensation thresholds were measured by quantitative sensory test (QST) to evaluate the small fiber functions. Subsequently, skin punch biopsies were performed from 10 cm above the lateral malleolus and the thoracic skin area of T8-10 dermatome. The biopsy samples were immunostained with panaxonal marker protein gene product 9.5 (PGP9.5) antibody and intraepidermal nerve fiber density (IENFD) was determined. Peripheral neuropathic pain was detected in 15% of idiopathic PD and 14.2% of hereditary PD patients by pain scales whereas none of MSA patients reported peripheral neuropathic pain. Distal IENFD was found to be higher in the MSA patients compared to idiopathic ( $p = 0.04$ ) and hereditary PD patients. Moreover, distal IENFD was lower than proximal IENFD in all disease groups ( $p < 0.001$ ). Abnormal thermal sensation was detected in 13.3% of the idiopathic PD and in 30.8% of the hereditary PD patients but thermal sensation thresholds were within the normal limits in MSA patients. However, it was noticed that patient cooperation to QST was limited in all disease groups. No relation between disease duration or severity and IENFD loss was detected. In conclusion, our study showed that the

frequency of neuropathic pain, as well as, the loss and dysfunction of small fibers were common in patients with idiopathic and hereditary PD compared to patients with MSA. Considering recent knowledge that small fiber loss occurs due to pathological  $\alpha$ -synuclein accumulation, the immunohistochemical staining of phosphorylated  $\alpha$ -synuclein in small fibers, especially in a larger group of hereditary PD patients, can provide additional information about the PD pathogenesis and the development of new diagnostic tools.

**Keywords:** Parkinson disease, multiple system atrophy, neuropathic pain, skin biopsy, quantitative sensory test



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi	3
2.2. Parkinson hastalığının patofizyolojisi	3
2.3. Parkinson hastalığının patolojisi	5
2.4. Parkinson Hastalığı koruyucu ve risk faktörleri	7
2.5. Parkinson hastalığının klinik özellikleri	8
2.5.1. İstirahat tremoru	10
2.5.2. Bradikinezi	10
2.5.3. Rijidite	10
2.5.4. Postural instabilite	11
2.6. Diğer motor semptomlar	11
2.7. Non-motor semptomlar	11
2.7.1. Koku disfonksiyonu	11
2.7.2. Duygudurum değişiklikleri	12
2.7.3. Uyku bozuklukları	12
2.7.4. Huzursuz bacak sendromu	13
2.7.5. REM uykusu davranış bozukluğu	13
2.7.6. Kognitif bozukluk ve demans	14
2.7.7. Psikoz ve halüsinasyon	14
2.7.8. Yorgunluk	14
2.7.9. Otonomik disfonksiyon	14
2.7.10. Ağrı	15

2.8. Parkinson hastalığı tanı ve ayırıcı tanı	17
2.8.1. Tanı kriterleri	17
2.8.2. Ayırıcı tanı	18
2.9. Parkinson hastalığı tanısında yardımcı tanı yöntemleri ve kullanılan ölçekler	19
2.9.1. Görüntüleme yöntemleri	20
2.9.2. Cilt biyopsisi	20
2.9.3. Hoehn-Yahr ölçeği	21
2.9.4. Birleşik Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği	21
2.9.5. Non-motor semptom skalası	22
2.9.6. King's Parkinson hastalığı ağrı skalası	23
2.10. Parkinson hastalığının tedavisi	24
2.11. Parkinson hastalığı genetik faktörler	25
2.12. Monogenik Parkinson hastalığı alt tipleri ve GBA mutasyonu	26
2.12.1. Alfa-sinüklein ( <i>SNCA</i> ) ilişkili Parkinson hastalığı	26
2.12.2. Parkin ilişkili Parkinson hastalığı	26
2.12.3. <i>PINK1</i> ( <i>PARK6</i> ) ilişkili Parkinson hastalığı	27
2.12.4. <i>DJ-1</i> ( <i>PARK7</i> ) ilişkili Parkinson hastalığı	27
2.12.5. <i>LRRK2</i> ( <i>PARK8</i> ) ilişkili Parkinson hastalığı	28
2.12.6. <i>ATP13A2</i> ( <i>PARK9</i> ) ilişkili Parkinson hastalığı	28
2.12.7. <i>GBA</i> ilişkili Parkinson hastalığı	28
2.13. Atipik parkinsonizm sendromları	30
2.13.1. Multisistem atrofisi	31
2.13.2. Progresif supranükleer palsi	32
2.13.3. Kortikobazal dejenerasyon	32
2.13.4. Lewy cisimcikli demans	33
2.13.5. Atipik parkinsonizm sendromları ve ağrı	33
2.14. Nöropatik ağrı	34
2.14.1. Nöropatik ağrı tanımı	34
2.14.2. Nöropatik ağrı mekanizmaları	34
2.14.3. Nöropatik ağrı klinik özellikler	38

2.14.4. Nöropatik ağrının periferik ve santral nedenleri	39
2.14.5. Nöropatik ağrıda kullanılan ölçekler ve tarama testleri	41
2.14.6. painDETECT ağrı skalası	41
2.14.7. DN4 ağrı anketi	43
2.14.8. Nöropatik ağrıda tanıya yardımcı testler	44
2.14.9. Kantitatif duyu test	45
2.14.10. Cilt biyopsisi	45
2.14.11. Nöropatik ağrı tedavisi	46
2.14.12. İnce lif nöropatisi	47
2.14.13. Parkinson hastalığında periferik nöropatik ağrı	50
3. TEZİN HİPOTEZİ VE AMACI	51
4. GEREÇ VE YÖNTEMLER	52
4.1. Bireylerin seçilmesi ve çalışma deseni	52
4.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	52
4.1.2. Çalışmadan dışlama kriterleri	52
4.2. Hastalar ile görüşme ve onam süreci	53
4.3. Hastaların değerlendirilmesi	53
4.4. Kantitatif duyu testi	54
4.5. Cilt biyopsisinin yapılması	55
4.6. İmmünohistokimyasal yöntemler	57
4.7. İstatistik	58
5. BULGULAR	60
5.1. Demografik ve klinik özelliklerin değerlendirilmesi	60
5.2. Ölçeklerin değerlendirilmesi	61
5.3. İntraepidermal sinir lifi yoğunluğunun değerlendirilmesi	62
6. TARTIŞMA	71
7. SONUÇ	76
8. KAYNAKLAR	77

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>BDNF</b>	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
<b>BPHDÖ</b>	Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği
<b>BSA</b>	Sığır Serum Albumini
<b>BT</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>CGRP</b>	Kalsitonin Geni İlişkili Protein
<b>DAT-SPECT</b>	Dopamin Transporter-Tek Foton Emisyonlu Bilgisayar Tomografi
<b>DKG</b>	Dorsal Kök Gangliyonu
<b>EBPH</b>	Erken Başlangıçlı Parkinson Hastalığı
<b>EFNS</b>	Avrupa Nöroloji Derneği
<b>ENMG</b>	Elektronöromiyografi
<b>GABA</b>	Gama Aminobutirik asit
<b>GBPH</b>	Geç başlangıçlı PH
<b>GP</b>	Globus Pallidus
<b>GPe</b>	Globus Pallidus Eksterna
<b>GPi</b>	Globus Pallidus İnterna
<b>HRV</b>	Kalp Hızı Değişkenliği
<b>IASP</b>	Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği
<b>IENFD</b>	İntraepidermal Sinir Lifi Yoğunluğu
<b>İLN</b>	İnce Lif Nöropatisi
<b>KBD</b>	Kortikobazal Dejenerasyon
<b>LCD</b>	Lewy Cisimcikli Demans
<b>LRRK2</b>	Leucine-rich Repeat Kinase 2
<b>LTP</b>	Uzun Süreli Potansiyalizasyon
<b>MDS</b>	Hareket Bozuklukları Cemiyeti
<b>MPTP</b>	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropridin.
<b>MRG</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MSA</b>	Multisistem Atrofisi
<b>MSA-C</b>	Multisistem Atrofisi-Serebellar Dominant Alt Tipi
<b>MSA-P</b>	Multisistem Atrofisi-Parkinsonizm Dominant Alt Tipi
<b>MSN</b>	Medium Spiny Nöron
<b>NGF</b>	Sinir Büyüme Faktörü

<b>NMS</b>	Non-motor Semptom
<b>NMSS</b>	Non-motor Semptom Skalası
<b>OD</b>	Otozomal Dominant
<b>OR</b>	Otozomal Resesif
<b>PBS</b>	Fosfat Tamponlu Tuz Çözeltisi
<b>PET</b>	Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>PGP 9.5</b>	Protein Gene Product 9.5
<b>PH</b>	Parkinson Hastalığı
<b>PINK1</b>	PTEN-ilişkili kinaz 1
<b>PIGD</b>	Postural İnstability and Gait Difficulty
<b>PNS</b>	Periferik Sinir Derneği
<b>PSP</b>	Progresif Supranükleer Palsi
<b>QST</b>	Kantitatif Duyusal Test
<b>SN</b>	Substansiya Nigra
<b>SNCA</b>	Synuclein Alpha
<b>SNr</b>	Substansiya Nigra Pars Retikularis
<b>SPECT</b>	Tek Foton Emisyonlu Bilgisayar Tomografi
<b>SSS</b>	Santral Sinir Sistemi
<b>STN</b>	Subtalamik Nukleus

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
<b>2.1.</b> PainDETECT ağrı soru formu	42
<b>4.1.</b> QST cihazı bağlantısının hastanın sol el tenar bölgeye yerleştirilmiş hali	54
<b>4.2.</b> 4 mm'lik cilt biyopsisi punch aleti	55
<b>4.3.</b> Distal bölgeden alınan cilt biyopsisinin yeri	56
<b>4.4.</b> Proksimal bölgeden alınan cilt biyopsisinin yeri	56
<b>5.1.</b> Farklı hastalık gruplarında proksimal ve distal intraepidermal sinir lifi yoğunluğunun Box ve Whisker grafiği	65
<b>5.2.</b> Hastalık gruplarına göre hastaların proksimal ve distal intraepidermal sinir lifi yoğunluğunun ortalama değerlerinin dağılımının Box ve Whisker grafiği	66
<b>5.3.</b> İdiyopatik Parkinson hastalığı tanılı 2 no'lu hastanın kantitatif duyu testinde sıcak ve soğuk duyu eşiğinin arttığı (A), distal (C) epidermal lif sayısının proksimale (B) göre azaldığını gösteren hasta örneği	68
<b>5.4.</b> Herediter Parkinson Hastalığı tanılı 3 no'lu hastanın kantitatif duyu testinde sıcak ve soğuk duyu eşiğinin arttığı (A), distal (C) epidermal lif sayısının proksimale (B) göre azaldığını gösteren hasta örneği	69
<b>5.5.</b> MSA 4 no'lu hastanın kantitatif duyu testinde sıcak ve soğuk duyu eşiğinin normal sınırlarda olduğu (A), buna karşın distal (C) epidermal lif sayısının proksimale (B) göre azaldığını gösteren hasta örneği	70

## TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. Parkinson hastalığı motor ve non-motor semptomlar	9
2.2. Parkinson Hastalığında Ford ağrı sınıflaması ve farklı ağrı tiplerinde ağrı dağılımı	16
2.3. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleri	18
2.4. Parkinsonizm ayırıcı tanısı	19
2.5. Hoehn-Yahr ölçeği	21
2.6. Non-motor semptom skalası Türkçe versiyonu	23
2.7. Parkinson Hastalığının farmakolojik tedavisinde kullanılan ilaçlar	25
2.8. Parkinson Hastalığı ile ilişkili genler	30
2.9. Nöropatik ağrı mekanizmaları	35
2.10. Nöropatik ağrı semptom Terminolojisi	39
2.11. Nöropatik ağrının santral ve periferik nedenleri	40
2.12. DN4 ağrı anketi Türkçe versiyonu	44
2.13. Kantitatif duyu testinde tenar bölge sıcak ve soğuk eşliğinde ortalama ve normal sınır değerler	46
2.14. Ayak bileğinde intraepidermal sinir lifi yoğunluğu (IENFD) Avrupa toplumu için normatif değerler	47
2.15. İnce lif nöropatisinin nedenleri	49
5.1. Hastalık gruplarında hastaların demografik ve klinik özellikleri	61
5.2. Hastalık gruplarında kantitatif duysal test sonuçlarının dağılımı	62
5.3. İdiopatik PH hastalarının hastalık evreleme ölçekleri, ağrı skalaları, QST ve cilt biyopsisi sonuçları	63
5.4. MSA hastalarının hastalık evreleme ölçekleri, ağrı skalaları, QST ve cilt biyopsisi sonuçları	64
5.5. Herediter PH hastalarının hastalık evreleme ölçekleri, ağrı skalaları, QST ve cilt biyopsisi sonuçları	64
5.6. Hastalık gruplarına göre hastaların proksimal ve distal intraepidermal sinir lifi yoğunluğunun ortalama değerlerinin dağılımı	66

- 5.7.** Çeşitli değişkenler ile proksimal ve distal epidermal sinir lifi yoğunluğu arasında korelasyon analizi 67
- 5.8.** Herediter grupta mutasyona göre hastaların proksimal ve distal intraepidermal lif yoğunluğunun dağılımı 68



## 1. GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH) Alzheimer hastalığından sonra santral sinir sisteminin (SSS) ikinci en sık nörodejeneratif hastalığıdır. PH prevalansı yaş ile birlikte artar, 60 yaş sonrasında %1 oranında görülmektedir (1). Hastalığın kardinal motor bulguları bradikinezi, tremor ve rijiditeye ek olarak başka motor ve non-motor bulgular da gözlenmektedir. Karakteristik nöropatolojik bulgusu substansiya nigrada (SN)  $\alpha$ -sinüklein içeren Lewy cisimcikleriyle birlikte görülen dopaminerjik nöron kaybıdır. Parkinson hastalarının büyük çoğunluğu sporadik olup, %5-10'luk kısımda ailevi formlar görülür. Parkinson hastalarının yaklaşık %5'lik kısmı monogenik kökenlidir ve klinik olarak pek çok açıdan idiopatik PH'ye benzerler. Parkinson hastalığı ile ilişkili genlerin tamamı son 20 yılda yapılan çalışmaların sonucunda tanımlanmıştır. *LRRK2* ('Leucine-rich repeat kinase-2') ve *SNCA* ('Synuclein Alpha') otozomal dominant PH'de mutasyonları en sık görülen genler olup; *Parkin*, *PINK1* ('PTEN-induced kinase 1'), *DJ-1* ve *ATP13A2* mutasyonları da sıklıkla otozomal resesif PH'den sorumludur. Homozigot olarak bulunduğu bir lizozomal depo hastalığı olan Gaucher hastalığına neden olan glukoserebrosidaz geninin heterozigot mutasyonları PH riskinin yaşla birlikte artmasına neden olur. Genetik PH formları sıklıkla daha erken başlangıç, farklı klinik seyir ve tedavi yanıtı ile ilişkilidirler. Bunlardan otozomal resesif kalıtmalı olanlarda  $\alpha$ -sinüklein patolojisinin nadiren görüldüğü, otozomal dominant geçişli ve heterozigot *GBA* mutasyonu olanlarda ise  $\alpha$ -sinüklein patolojisinin daha agresif seyrettiği nöropatolojik çalışmalarda gösterilmiştir (2). Atipik parkinsonizm sendromları ise levodopaya yanıtın az ya da hiç olmadığı, bazı klinik ve kötü prognostik özelliklerin yanı sıra patolojik süreç ve belirteçleri açısından klasik idiopatik PH'den belirgin farkları olan heterojen nörodejeneratif bir hastalık grubudur. İlişkili klinik özellikler arasında simetrik başlangıç, seyrek veya atipik tremor, aksiyal kaslarda belirgin rijidite, bradikinezi, erken postural instabilite, supranükleer bakış felci, erken otonomik bozukluk, piramidal tutulum, serebellar tutulum, apraksi ve bazı vakalarda erken kognitif disfonksiyon gösterilebilir. Progresif supranükleer palsi (PSP), multisistem atrofi (MSA) ve Lewy cisimcikli demans (LCD) sık görülen atipik parkinsonizm sendromlarından (3).

Parkinson hastalarında ağrı, yaygın görülen ve günlük yaşamı etkileyen bir non-motor semptomdur (4). Ağrı, kas-iskelet ve/veya sinir sistemi kaynaklı olabileceği gibi, motor dalgalanmalar ve geceleri kötüleşme gibi (yatak içi dönüşlerde yavaşlama, periyodik bacak hareketleri, huzursuz bacak sendromu) farklı özelliklere sahip olabilir. Periferik nöropatik ağrı da PH'da sık görülen bir ağrı türü olup büyük çaplı, kalın miyelinli lifleri etkileyen periferik nöropatilerin ve ince lif nöropatisinin PH'de genel popülasyona göre artmış sıklığına bağlı olarak ortaya çıktığı kabul görmektedir. (5). Yapılan çalışmalarda kutanöz sinir liflerinde fosforile  $\alpha$ -sinüklein birikiminin gösterilmesi, periferik nöropatinin PH ile ilişkili patogenetik sürecin doğrudan bir parçası olabileceğini ortaya koymuştur (6). Bununla birlikte, PH'de periferik nöropati ve ince lif nöropatisinin patogenetik mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır.

Bu bulgular eşliğinde,  $\alpha$ -sinüklein patolojisinin farklı şiddetlerde görüldüğü idiopatik PH, herediter PH ve atipik parkinsonizm sendromlarından olan MSA hastalarında periferik sinir tutulumunun da farklı olabilme ihtimalini düşünerek, bu hastalarda periferik nöropatik ağrı sıklığını sistematik olarak çeşitli skalalarla belirlemek, kantitatif duyu testleri ve cilt biyopsisi ile ince lif nöropatisinin varlığını tespit etmeyi planladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi

Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen ikinci nörodejeneratif SSS hastalığıdır. İdiyopatik PH parkinsonizmin en yaygın sebebidir. Prevalans, yaş ile birlikte artarak, 60 yaş üzerinde %1'e (1, 7) , 80 yaş üzerinde ise %3-5'e ulaşmaktadır (8). Sporadik PH'de erken başlangıç nadirdir, 50 yaşından önce %4 oranında olduğu gösterilmiştir (9).

### 2.2. Parkinson Hastalığının Patofizyolojisi

Bazal gangliyonlar substansiya nigra (SN), striatum (kaudat ve putamen), globus pallidus (GP), subtalamik nukleustan (STN) oluşur. Bazal gangliyonlar istemli hareketin başlatılmasında ve bazı hareketlerin baskılanmasının fasilitasyonunda önemli rol oynar. Motor kontroldeki rolü dışında bazal gangliyonların aynı zamanda çeşitli duygusal ve bilişsel fonksiyonlarla da ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bazal gangliyonlar geniş ölçekli kortiko-subkortikal devrelerin önemli bir bileşeni olup, işlevsel olarak motor, asosiyatif ve limbik döngüler ile ilgilidir. Bazal gangliyonların ana girdilerini alan bölgeler striatum ve subtalamik çekirdek iken, ana çıktı çekirdeklerini ise globus pallidus interna (GPi) ve SN'nin pars retikularisi (SNr) oluşturur. Bu çıktılar aracılığı ile kortikal bölge, superior kollikulus ve diğer alanlarla bağlantı sağlanır (10).

Striatum içerisinde striatal nöronların %95'ini oluşturan ve "medium spiny nöron (MSN)" olarak adlandırılan projeksiyon nöronları yer almaktadır (11). Dinlenme durumunda sessiz olup, kortikostriatal uyarı ile ateşlenen bu nöronlar GABAerjik (GABA, Gama aminobütirik asit) inhibitör etkiye sahiptir. Bu nöronların aktivasyonları yine striatumda yer alan inhibitör internöronlarla kontrol altına alınmaktadır. MSN'ler projeksiyon hedeflerine göre iki farklı alt gruba ayrılır, direk ve indirek yollarla kortikal uyarıları bazal gangliyonlara iletirler (12). Direk yol MSN'leri GABA, substans P, dinorfin ve D1 dopamin reseptörlerini içerir, efferent çekirdeklere (GPi, SNr) doğrudan projeksiyon yapar. Direk yolun aktivasyonu ile bazal gangliyonların talamus üzerindeki inhibitör etkisi ortadan kalkar ve hareket

fasilite edilir. İndirek yol MSN'leri ise GABA, enkefalin ve D2 reseptörlerini içerir, GP eksterna (GPe) ve STN aracılığıyla efferent çekirdeklere polisinaptik projeksiyon yaparlar. Bu yolun aktivasyonu ile talamokortikal aktivite azalır ve hareket baskılanır (13). SNc'den salınan dopamin, bu iki yol üzerinde zıt etkiye sahiptir. D1 reseptörlerine bağlanan dopamin direk yolun iletimini arttırmakta, indirek yoldaki iletimini ise D2 reseptörlerine bağlanarak azaltmaktadır. Sonuç olarak sistemin inhibitör etkisini azaltarak hareket ve davranışın yapılmasını olanaklı hale getirir.

Bazal gangliyon ve limbik sistemde 5 farklı dopamin reseptörü (D1-D5) gösterilmiştir. D1 ve D2 reseptörleri özellikle dorsal (motor) striatumda oldukça yoğun olup, SNc'den kaynaklanan, kaudat ve putamende sona eren dopaminerjik yolak ile aktive edildikleri için PH patofizyolojisinde en ön plana çıkan reseptörlerdir. D3 ve D4 reseptörleri beynin mezolimbik veya emosyonel alanında, D5 reseptörü ise hipokampus / hipotalamusta daha fazla miktarda bulunur (10). Nigrostriatal yolaktaki dopamin eksikliği D1 ve D2 reseptörlerinde denervasyon hipersensitivitesine neden olur.

Parkinson hastalığında dopamin üreten nöronların sayısının yaklaşık 550000'den 100000'e düşmesi SN'de ve nigrostriatal yolakta dopamin tükenmesine yol açar. Bu da indirekt yolağın göreceli olarak aşırı aktivitesiyle sonuçlanır ve STN'yi fonksiyonel olarak aktive eder. Dopamin eksikliğinde direk yolun aktivasyonu azalır, buna bağlı çıktı çekirdekleri üzerindeki inhibisyon azaldığı için çıktı çekirdeklerinin talamus üzerindeki inhibisyonu artar. Sonuç olarak bradikinezi ve diğer parkinsonizm bulguları ortaya çıkar.

Nigrostriatal dopaminerjik denervasyona karşı kompenzatuvar mekanizmalar devreye girer ve hayatta kalan nöronlarda dopamin sentezi arttırılarak ve dopaminerjik nöronların dendritlerine uzanan afferent sayısı artırılarak telafi edilmeye çalışılır. Ayrıca, dopaminerjik denervasyon sonucunda D2 reseptörlerinin çoğaldığı ve D1, D2 reseptörlerinin ko-lokalize olmaya başladığı çalışmalarda gösterilmiştir (14). Parkinson hastalarının beyinlerinde, striatumda tirozin hidroksilaz ile boyanan dopaminerjik terminallerin sayısı önemli ölçüde azalmıştır (15). Dopamin sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan tirozin hidroksilaz, hayatta kalan nöronlarda hala mevcut olduğundan, bu nöronlarda dopamin sentezi artırılarak presinaptik dopamin kaybı telafi edilebilir (16). Diğer telafi edici mekanizma, dopamin taşıyıcısının down-

regülasyonu olabilir, bu da daha az dopamin geri alımı ve daha yüksek sinaptik dopamin seviyeleri ile sonuçlanır (17).

### 2.3. Parkinson Hastalığının Patolojisi

Parkinson hastalığının temel patolojik özellikleri, dopaminerjik nöronların kaybı ve ardından SNc'nin depigmentasyonu ve Lewy cisimciklerinin varlığıdır. Lewy cisimcikleri etrafında soluk periferik halosu olan ve ana bileşenleri  $\alpha$ -sinüklein ve ubikuitin olan, 90'dan fazla proteinden oluşan intranöronal, yuvarlak, eozinofilik cisimciklerdir (18). Lewy cisimcikleri SN'de, Meynert'in bazal çekirdeğinde, lokus seruleusta, serebral kortekste, sempatik gangliyonlarda, dorsal vagal çekirdekte, miyenterik pleksusta ve hatta kardiyak sempatik pleksusta gözlenir. Diğer demir birikimi ile giden nörodejeneratif hastalıklarda, Progresif Supranukleer Palsi (PSP), Kortikobazal dejenerasyon (KBD), ataksi-telenjiyektazi gibi hastalarda da Lewy cisimciği görüldüğünden PH'ye spesifik değildir. Ayrıca SN'de dopaminerjik nöron kaybıyla giden özellikle otozomal resesif kalıtmımlı PH genetik formlarında bu protein kümelenmesi görülmez (2). Lewy cisimciklerinin yalnızca PH gibi sinükleinopatilerde değil, aynı zamanda frontotemporal demans gibi taupatilerde de görüldüğüne dair artan kanıtlar vardır (19).

Beyinde yaygın olarak ifade edilen ve 140 amino asitten oluşan bir presinaptik protein olan  $\alpha$ -sinüklein, Lewy cisimciğinin temel bileşenidir (20). Bu protein yanlış katlanma, çözünmez hale gelme ve  $\beta$ -tabakadan zengin amiloid kümeleri ile inklüzyon cisimciğini oluşturmaktadır. Bu kümelenme sürecinde oluşan toksik ve proto-fibriler ara maddeler mitokondriyal, lizozomal ve proteozomal fonksiyon bozukluğuna, biyolojik membran ve hücre iskeleti hasarına, sinaptik fonksiyon değişikliğine ve nöronal dejenerasyona neden olur.  $\alpha$ -sinüklein normalde sinaptik vezikül fonksiyonuna katıldığı sinapslarda daha zengin bulunur. Ayrıca nöron dışı hücrelerde, örneğin karaciğerde, kas, kırmızı kan hücreleri, lenfosit ve deride de bulunmaktadır (21). Deride fosfo- $\alpha$ -sinüklein birikimlerinin PH'de otonomik lifleri etkilediği ve bunun da ortostatik hipotansiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (22). Donadio ve ark. tarafından fosfo- $\alpha$ -sinüklein birikiminin, çalışmaya alınan idiopatik PH hastalarının tümünde otonomik dermal sinir lifleri içinde bulunduğu, ancak normal kontrol grubunda bu durumun olmadığı gözlenmiştir (23). Ayrıca,  $\alpha$ -

sinükleini kodlayan gendeki nokta mutasyonların ve gen multiplikasyonlarının otozomal dominant PH'ye neden olduğu bilinmektedir (24).

Lewy cisimciklerinin oluşumu ve  $\alpha$ -sinüklein birikimi beyinde sıralı bir şekilde olmaktadır. PH'nin nöropatolojik ilerlemesini açıklamak için en çok Braak'ın 6 evreli modeli kullanılmaktadır (25). Bu model PH'nin medullada ve olfaktör bulbusta başladığını öne sürmektedir (evre 1 ve 2). Bu evre REM uykusu davranış bozukluğu ve koku alımındaki azalma gibi bulgularla karakterize, motor semptomların başlangıcından önce görülen prodromal dönemi temsil eder. 3. ve 4. evrelerde patoloji, SNc ve diğer orta beyin ve bazal önbeyin yapılarına ilerler. Bu alanlardaki patoloji klasik PH motor semptomları ile ilişkilidir. PH'ye tipik olarak bu aşamada tanı konur. Son evrelerde ise (evre 5-6), patolojinin serebral kortekse ilerlemesi ile bilişsel bozukluk ve halüsinasyonlar gibi nöropsikiyatrik belirtiler ortaya çıkar.  $\alpha$ -sinüklein, nöronlar boyunca prion benzeri yayılma eğilimi gösterir ve yukarıda yazılan patolojik değişikliklerin ilerlemesinin temelini oluşturur. Ayrıca, bazı veriler,  $\alpha$ -sinüklein kümelenmesinin bağırsağın otonomik pleksusunda başlayabileceğini ve rostral olarak yayılabileceğini göstermiştir (26).

Ne SN'deki pigmentli dopaminerjik nöronların kaybı, ne de nöronlarda  $\alpha$ -sinüklein birikimi PH'ye spesifik olmasa da, bu iki nöropatolojinin birlikte olması idiopatik PH'nin kesin tanısı için spesifik göstergedir (27). Major serebral atrofi ise PH'nin bir özelliği olmayıp seçilmiş nöronlarda meydana gelir. Erken evrede dopaminerjik nöronların kaybı diğer orta beyin dopaminerjik nöronların göreceli olarak korunmasıyla ventrolateral SN ile sınırlıdır, ancak son evre hastalıkta yaygın bir etkilenme söz konusudur (28). Hastalığın erken dönemlerinde bile bu dopaminerjik nöronların dramatik kaybı, bu bölgedeki dejenerasyonun motor semptomların başlangıcından önce başladığını düşündürmektedir ki, bu da son zamanlarda klinikopatolojik çalışmalarla desteklenmektedir (29). 4-6 yıllık prelinik dönemi takiben ve, ventrolateral SN'de başlayan selektif dopaminerjik nöron kaybı yaklaşık %60'a ulaştıktan sonra kardinal motor semptomların ortaya çıktığı gösterilmiştir (30).

Parkinson hastalığının kalıtsal formları tüm vakaların yalnızca %5-10'unu temsil etmesine rağmen, genel anlamda PH nöropatolojisinin altında yatan mekanizmalarla ilgili önemli ipuçları sağlamıştır. PH ile ilişkili genler tarafından kodlanan proteinlerden bazıları patofizyoloji ile ilişkili moleküler yolaklarda yer alıp,

patolojik süreci önemli ölçüde tetikleyebilirler. Hatta yapılan çalışmalar bu genlerden bazılarının sporadik PH'de de etkilendiğini göstermiştir. Hücre ölümünde rol oynayan temel mekanizma ve yollar şöyle sıralanabilir:  $\alpha$ -sinüklein proteostazı, mitokondriyal fonksiyon, oksidatif stres, kalsiyum homeostazı, aksonal taşıma ve nöroinflamasyon.

## **2.4. Parkinson Hastalığı Koruyucu ve Risk Faktörleri**

İleri yaş ve ailede PH hikayesinin olması hastalık gelişimi için en önemli risk faktörleridir. Sigara kullanımının ise PH riskini azalttığı gösterilmiştir.

### **2.4.1. Koruyucu faktörler**

Sigara kullanımı ile PH riski arasındaki ilişki, üzerinde en çok çalışılan konulardandır. Birçok epidemiyolojik çalışmada, sigara kullananlarda PH gelişme riskinin düşük olduğu gösterilmiştir. 2012 yılında 26 gözlemsel çalışmanın meta-analizinde, sigara içen grupta sigara içmeyenlere kıyasla PH riskinin iki kattan fazla daha düşük olduğu görüldü (31). Altta yatan temel patofizyoloji tam açıklanamasa da bu, nikotinin nöroprotektif etkisi ile açıklanmıştır. Nikotinin antioksidan etkisi ile veya mono amin oksidaz B aktivitesini değiştirerek dopamin salınımını uyarabileceği en olası açıklamalar arasında yer almış (32). Dopaminerjik yolların ödül mekanizmalarındaki rolü göz önüne alındığında, PH hastalarının dopamin eksikliğinin bir sonucu olarak veya genetik yapıları nedeniyle bağımlılık davranışlarına daha az eğilimli olabileceği hipotezi de öne sürülmüştür (33)

Azalmış risk ile ilgili diğer faktörlerin ise kahve ve kafein kullanımı, yeşil ve siyah çay tüketimi, fiziksel egzersiz, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (İbuprofen), kalsiyum kanal blokerleri ve statin olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (34).

### 2.4.2. Risk faktörleri

Ailede PH hikayesinin olması hastalık gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Çalışmalarda gösterilmiş olan artmış risk ile ilişkili diğer faktörler ise şunlardır (34):

- Beyin travması hikayesi
- Genetik faktörler
- Beslenme (süt ürünleri tüketimi, kuyu suyu)
- Pestisit maruziyeti
- İlaçlar (mefamfetamin, beta-blokerler)
- Kanser (melanom)

### 2.5. Parkinson hastalığının klinik özellikleri

Parkinson hastalığını hastadan hastaya değişen farklı klinik motor ve non-motor semptomlarla ortaya çıkabilir. Ana motor semptomlar; genellikle asimetrik olan tremor, bradikinezi ve rijidite, non-motor semptomlar ise koku alımında azalma, uyku bozukluğu, kabızlık, otonomik disfonksiyon gibi semptomlardır (**Tablo 2.1**)(18). PH tanısı için bu klinik belirtiler ile birlikte dopaminerjik tedaviye de yanıtın olması gerekmektedir. Motor semptomların levodopa tedavisine duyarlılığı, PH'nin önemli ve tanısal bir özelliğidir.

Parkinson hastalarında motor bulgulara göre hastalar farklı alt tiplerde incelenebilir:

- Tremor dominant
- Postural instabilite ve yürüme zorluğu ('postural instability and gait difficulty', PIGD)
- Akinetik-rijid form

Parkinson Hastalığının alt tiplerinin belirlenmesi / tanımlanmasının önemi, bunların etiyolojik veya prognostik yönlerle ve tedaviye yanıtla olası ilişkilerine dayanmaktadır. Örneğin, tremor dominant PH, PIGD'ye kıyasla daha yavaş bir progresyon ve daha az özürülük ile ilişkilendirilmiştir.



**Tablo 2.1.** Parkinson hastalığı motor ve non-motor semptomlar (18).

Motor semptomlar	Non-motor semptomlar
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tremor</li> <li>• Rijidite</li> <li>• Bradikinezi / akinezi / hipokinezi</li> <li>• Postural instabilite</li> <li>• Postür anormallikleri (kamptokormia, PISA sendromu)</li> <li>• Yürüyüş bozukluğu (donma, festinasyon, başlangıç/hedef/engellerde duraksama)</li> <li>• Göz kırpma/ göz hareketlerinde anormallik</li> <li>• Hipomimi</li> <li>• Mikrografi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiposmi</li> <li>• Psikiyatrik semptomlar: depresyon, anksiyete, apati, halüsinasyon, psikoz</li> <li>• Demans / kognitif bozukluk</li> <li>• Duyusal semptomlar</li> <li>• Genitoüriner semptomlar: idrar sıkışma hissi, sık idrara çıkma, libidoda azalma, seksual disfonksiyon</li> <li>• Gastrointestinal semptomlar: kabızlık, gecikmiş/azalmış mide boşalması</li> <li>• Disfaji, sialore, dizartri, hipofoni</li> <li>• Uyku bozuklukları</li> <li>• Kardiyovasküler semptomlar: kan basıncı değişkenlikleri (postural, postprandial, disritmi)</li> </ul>

Her ne kadar PH hareket bozukluğu olarak bilinse de non-motor semptomlar klinik tablonun önemli bir parçasıdır. Non-motor semptomlar hastalar tarafından şikayet olarak çoğu zaman bildirilmez. Klinisyen tarafından da yeterli sorgulama yapılmazsa, hastalarda hayat kalitesini de belirgin etkileyen bu durum gözden kaçırılacaktır (35). "Prodromal/ premotor semptomlar" olarak adlandırılan hiposmi, depresyon, kabızlık, REM-uykusu davranış bozukluğu gibi semptomlar, tanı konulmadan, hatta motor semptomların ortaya çıkmasından 10 yıl önce ortaya çıkabilir (36).

### **2.5.1. İstirahat tremoru**

Hastalığın en sık görülen (%70-80 oranında) klinik bulgusudur (37). PH'de görülen tremor tipik olarak 'para sayma' şeklinde ve genellikle 4-5 Hz frekansında olan istirahat tremorudur. Postural veya aksiyon ile de parkinsonian tremor görülebilir fakat genellikle istirahat halinde tremor daha şiddetlidir. Erken başlangıçlı PH'de tremor aralıklı olduğundan başkaları tarafından fark edilmeyebilir. Hastalık ilerledikçe tremor belirgin hale gelir. Çoğunlukla tek taraflı başlayıp birkaç yıl içerisinde karşı tarafta da görülür. Başlangıçta etkilenen taraf, hastalığın seyri boyunca daha fazla etkilenen taraf olma eğilimindedir. Tremor bacaklar, dudak, çene ve dilde de olabilir, ancak başı nadiren tutar. Kaygı, heyecan veya stresli durumlar ile şiddetlendirebilir.

### **2.5.2. Bradikinezi**

Bradikinezi genel bir hareket yavaşlığıdır ve PH'nin başlangıcında hastaların yaklaşık yüzde 80'inde mevcuttur (37). Özürlülüğün başlıca sebebidir ve hastalık ilerledikçe neredeyse tüm hastalarda görülür. En temel yakınma olsa da hastalar bu yakınmayı sıklıkla tarif etmekte güçlük çekerler ve yorgunluk, güçsüzlük olarak dile getirirler. Kollarda bradikinezi tipik olarak distal beceriksizlik ile ortaya çıkar, hastalar ince becerilerde zorlanırlar. Bacaklardaki yavaşlık nedeniyle hastalar arabadan inerken, sandalyeden kalkarken zorluk çekerler. Yavaşlık ilerledikçe donma ve festinasyonlar ortaya çıkar.

### **2.5.3. Rijidite**

Agonist ve antagonist kaslarda eşzamanlı kasılmaya bağlı ortaya çıkan tonus artışıdır. Dişli çark şeklinde ortaya çıkan rijidite, muayene eden kişinin eklem üzerinde pasif hareketleri sırasında, hareket ettirdikçe bir direnç ve gevşeme paterni ile karşı karşıya kalması durumudur. Tremor ve bradikinezi gibi rijidite de genellikle tek taraflı ve tipik olarak varsa tremor ile aynı tarafta başlar. Rijidite genellikle el ve ayak bileklerinde, diz ve dirseklerde, omuz, kalça ve bazen de boyun kaslarında oluyor. Bazı durumlarda, özellikle erken dönemde rijiditeye eklem (özellikle omuz)

ağrısı eşlik eder, hastalar bunun sonucunda ortopedi bölümüne başvurup hatalı tanımlar alabilmektedir (38).

#### **2.5.4. Postüral İnstabilite**

Postüral instabilite genellikle hastalığın ilerleyen safhalarında ortaya çıkar, erken zamanda görülmüşse atipik parkinsonizm (PSP, MSA) açısından hastanın değerlendirilmesi gerekir. Postüral instabilite ilerledikçe yürümede festinasyon riskini artırır. Motor belirtiler arasında postüral instabilite dopaminerjik tedaviye en az cevap veren klinik semptomdur. PH'de özürülüğün en önemli nedenlerindedir.

#### **2.6. Diğer Motor Semptomlar**

Parkinson hastalığına kardinal motor semptomlar dışında başka motor semptomlar da eşlik edebilir. Bunlara hipomimi, göz kırpma ve göz hareketlerinde yavaşlama, hipofonik ve hipokinetik dizartri, disfaji, hipometrik sakkadik göz hareketleri, mikrografi, distoni, eğik postür, kamptokormia (torakolomber omurganın şiddetli anterior fleksiyonu), Pisa sendromu (gövde, baş ve boynun lateral fleksiyonu ile subakut aksiyel distoni) ve donmadır (18).

#### **2.7. Non-motor Semptomlar (NMS)**

Non-motor semptomlar PH'de hastalığın seyri boyunca prodromal evreden hastalığın ilerleyen evrelerine kadar her dönemde çok yaygın görülmektedir (39). Yapılan çalışmalarda hastaların neredeyse tamamında, en az bir non-motor semptomun motor semptomlara eşlik ettiği gösterilmiştir (40). Kimi zaman, NMS motor semptomlardan daha fazla hayat kalitesini etkileyebilir. Bu yüzden bu belirtilerin tanınması PH hastalarına daha kapsamlı sağlık hizmeti sağlamak için önemlidir. Hiposmi, kabızlık, depresyon ve REM-uykusu davranış bozukluğu gibi belirtiler sıklıkla motor semptomlardan yıllar önce ortaya çıkabilir. Bu belirtiler iyi bilinirken, salya artışı, ağrı, kilo değişiklikleri, seksüel bozukluk ve görme problemleri daha az bilinmektedir. Bazı semptomlar levodopa ilişkili olmakla birlikte,

bazı semptomlar da motor dalgalanmalara eşlik edebilir. Daha önce **Tablo 2.1**'de de gösterilen NMS'lerin en sık olanlarından aşağıda kısaca bahsedilecektir.

### **2.7.1. Koku Disfonksiyonu (Anosmi)**

En yaygın görülen semptomlardan biri olup, genellikle hastalar tarafından çok fark edilmez. Motor semptomlardan önce veya hastalığın erken evrelerinde sıklıkla görülür (41). Nonspesifik bir bulgu olmasına rağmen, yaşlı hastalarda hiposmi 5-10 yıllık takipte artmış PH riski ile ilişkilidir (42).

### **2.7.2. Duygudurum Değişiklikleri**

Depresyon, anksiyete bozukluğu, abuli veya apati PH'de sıklıkla görülen duygudurum değişiklikleridir. Hem erken hem de geç dönemde hastalarda yaşam kalitesini en fazla etkileyen non-motor semptomlardandır.

Depresyon, PH'de en sık gözlenen psikiyatrik bozukluktur (43). Genellikle hafif-orta şiddette olmasına rağmen motor semptomlar ve yaşam kalitesini negatif etkilemektedir. Psikomotor yavaşlama, bradikinezi ve hipomimi depresyon tanısının koyulmasını güçleştirebilmektedir. Depresyonu olan hastalar genellikle anhedoni, üzüntü ve etraftaki olaylara ilgisizlik ile başvurur. İntihar oranı diğer depresyon hastalarına oranla artmamış olmakla birlikte derin beyin stimülasyonu uygulanan hastalarda intihar riski özellikle ilk 3 yılda artabilmektedir (44).

Anksiyete, PH'de depresyondan sonra ikinci en sık görülen psikiyatrik belirtidir. Anksiyete bozukluğunun her tipi bildirilse de yaygın anksiyete bozukluğu ve sosyal fobi daha sık görülmektedir.

Ayrıca apati ve abuli gibi motivasyon eksikliğine bağlı psikiyatrik yakınmalar da PH'de görülebilir. Bunların frontal lob ve limbik sistem bozukluğuna bağlı geliştiği düşünülmektedir. Apati; ileri yaş, bilişsel bozukluk, depresyon, artmış motor semptomlar ve daha şiddetli özürllükle ilişkilidir.

### 2.7.3. Uyku Bozuklukları

İnsomnia, gündüz aşırı uykululuk hali, huzursuz bacak sendromu ve REM-uykusu davranış bozukluğu gibi çeşitli yakınmaların hastaların yaklaşık %55-80'inde görüldüğü gösterilmiştir (45). Hem erken hem de geç dönemde ortaya çıkan bu semptomların yanı sıra, PH'de gece sık uyku bölünmesi ve sabah erken uyanma da hastaların yakınmaları arasındadır. Gece sık uyanmanın en olası nedenleri nokturi, yatakta dönme zorluğu, kabus veya canlı rüya görme, kramp ve boyun ve sırtta hakim ağrılardır. Bazı hastalarda, özellikle sabahın erken saatlerinde ortaya çıkan ve uykuyu bozan ağrılı distoni olabilir. Aynı zamanda depresyon da azalmış uyku süresi ve sabah erken uyanmanın temel nedenlerinden biridir. Hastalarda görülen diğer bir semptom gündüz aşırı uykululuğudur. Önemli non-motor semptomlardan biri olup, olası risk faktörleri arasında gece uyumakta güçlük, depresyon, demans, dopaminerjik tedavi, komorbid hastalık durumları ve erkek cinsiyet yer alır (46).

### 2.7.4. Huzursuz Bacak Sendromu

Bu sendrom çoğunlukla gece saatlerinde, istirahatte ortaya çıkan veya kötüleşen ve özellikle yürürken hareketle düzelen hoş olmayan bir hisle ilişkili bir hareket bozukluğudur. Ayrıca ayak baş parmak ve ayak dorsifleksiyonu şeklinde periyodik bacak hareketleri de görülebilir.

### 2.7.5. REM Uykusu Davranış Bozukluğu

REM uykusu sırasında artmış tonus ile ilişkili şiddetli hareketler ile karakterizedir. Uyku sırasında konuşma, bağırma, çığlık atma ve tekme-yumruk atma gibi motor hareketler görülebilir. Bu bozukluk parkinsonizm motor bulguları ortaya çıkmadan yıllar öncesinde hastalarda başlamış olabiliyor.

### 2.7.6. Kognitif Bozukluk ve Demans

Kognitif bozukluk ve demans PH'de yaygın görülmektedir ve mortalite üzerine etkisi olan önemli faktörlerdendir. Prevalans ve insidans çalışmalarında ileri yaş ve şiddetli motor semptomların demans riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca uzun süreli parkinsonizm motor bulguları, halüsinasyon varlığı ve ailede demans hikayesi olması demans gelişme riskini artırmaktadır (47). PH'de görülen demans tipi subkortikal demans olup, psikomotor gerilik, hafıza problemleri, yürütücü ve görsel-uzaysal işlev bozuklukları ve kişilik değişiklikleri ile karakterizedir. Bilişsel fonksiyonlarda en erken bozukluk, Alzheimer hastalığından farklı olarak, genellikle yürütücü işlevlerde ortaya çıkmaktadır. PH'de görülen demans sıklıkla LCD ile ayırıcı tanıda zorluğa neden olabilir. Klinik olarak parkinsonian motor bulguların başlangıcından en az 1 yıl sonra demans bulgularının başlaması PH demansı; motor semptomlardan önce ve/veya aynı zamanda başlaması ise LCD lehine değerlendirilmelidir.

### 2.7.7. Psikoz ve Halüsinasyon

Görsel halüsinasyonlar en sık görülen psikotik semptomdur (48). Daha az sıklıkta işitsel, koku ve taktıl halüsinasyonlar görülebilir. Hastalık ilerledikçe halüsinasyon görülme sıklığı ve şiddeti artar.

Psikoz, ilaç tedavisi alan PH hastalarının yaklaşık %20-40'ında görülür. Dopamin agonistleri başta olmak üzere tüm anti-parkinson ilaçlar psikoza neden olmaktadır. Psikoz hastaların bakım evine yerleştirilmesi ve mortalite riskinde artış ile ilişkilidir. İlaçlar dışında psikoza neden olan diğer risk faktörleri demans varlığı, ileri yaş, görme bozukluğu, depresyon, eşlik eden uyku bozukluğu, komorbid hastalık durumu ve daha uzun hastalık süresidir.

### 2.7.8. Yorgunluk

Yorgunluk PH'de yaygın görülen bir sorundur. Alves ve ark.'ın yaptığı çalışmada (49) hastaların yaklaşık yarısında yorgunluk olduğu ve bunun gündüz aşırı uykululuk, ileri evre PH ve depresyon ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Fakat depresyon ve gündüz aşırı uykululuk yakınması olmayan hastalarda da yorgunluk görülebilmesi nedeniyle yorgunluğun patofizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır.

### 2.7.9. Otonomik Disfonksiyon

Ortostatik hipotansiyon, aşırı terleme, idrar sorunları, kabızlık ve seksüel disfonksiyon en sık otonomik sorunlardır. Otonomik semptomların, ileri yaş, hastalık süresi ve bilişsel bozukluk ile ilişkili olduğu gösterilmiş (50). Ayrıca anti-parkinson tedaviler (levodopa, dopamin agonistleri, MAO-B inhibitörleri) de otonomik bulguların gelişiminde ve şiddetlenmesinde rol oynayabilir.

### 2.7.10. Ağrı

Parkinson hastalarında ağrı yaygın görülen ve günlük yaşamı etkileyen bir non-motor semptomdur. Parkinson hastalarında ağrı sıklığı farklı çalışmalarda değerlendirilmiş olup %46 ile %76 arasında değişmektedir (4, 51, 52). Parkinson hastalarında gözlenen ağrı sendromları nedene, köken aldığı yere, lokalizasyon ve zamansal seyrine göre sınıflandırılabilir. Birkaç ağrı sınıflandırması yapılmış olup, 2010 yılında geliştirilen Ford sınıflaması en çok kullanılan sınıflamadır (53). Bu sınıflamaya göre PH'de görülen ağrı tipi, ağrı özellikleri ve PH'de görülme sıklığı **Tablo 2.2'**de özetlenmiştir (51).

Buna ek olarak, periferik nöropatik ağrı PH'de non-motor semptom olarak sıklıkla bildirilmektedir. Buhmann ve ark.'ın 181 PH tanılı hastada çeşitli skalalarla yaptığı çalışmada %15.3 oranında nöropatik ağrı olduğu gösterilmiştir (54). Ayrıca bu çalışmada yüksek ağrı seviyesinin daha fazla depresyon ve anksiyete ile ilişkili olduğu ve hayat kalitesini olumsuz etkilediği tespit edilmiştir.

Çalışmalar Parkinson hastalarında ağrının sık, karmaşık ve yaşam kalitesini bozucu olduğunu, ancak yetersiz teşhis edildiğini, sistematik olmayan bir şekilde tedavi edildiğini ve patofizyolojiye dayalı tedavi stratejilerinin sistematik olarak araştırılması gerektiğini göstermektedir.

**Tablo 2.2.** Parkinson Hastalığında Ford ağrı sınıflaması ve farklı ağrı tiplerinde ağrı dağılımı (51, 53).

Ağrı tipi	Ağrı özellikleri	Diğer ağrılar arasında görülme sıklığı (%)
Kas-iskelet ağrısı	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kas ve eklemlerde ağrı, kramp, miyalji, artralji</li> <li>• İlişkili olduğu durumlar: kas hassasiyeti, artritik değişiklikler, iskelet deformitesi, eklem hareket kısıtlılığı, postürel anormallikler</li> <li>• Rijidite ve hareketsizlik ile ağrı artar, hareket ile rahatlayabilir</li> </ul>	41
Radiküler/nöropatik ağrı	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinir veya kök sıkışmasına bağlı, duysal ve motor bulgularla ilişkili, bir kök ve sinir alanında ağrı</li> </ul>	17
Distonik ağrı	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sürekli bükülme hareketi ve postür ile ilişkili; kasılmalar genellikle çok ağrılı</li> <li>• İlaç dozuna bağlı dalgalanma gösterebilir: sabah erken distoni, off distonisi, doz başlangıcı ve doz sonu distonisi, pik doz distonisi</li> </ul>	22
Santral veya primer ağrı	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kök ve sinirsel alan ile sınırlı kalmayan, nöropatik duysal yakınmalar, karıncalanma, yanma, "tuhaf" diye tarif edilen his</li> <li>• Viseral duysal yakınma ve dispne ile birlikte otonomik özellikte olabilir, ilaç ile ilişkili non-motor dalgalanma gösterebilir</li> <li>• Distoni, rijidite, kas-iskelet sistemi ve internal lezyon ile açıklanmaz</li> </ul>	27
Diğer ağrılar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primer baş ağrısı, viseral, artritik, non-radiküler sırt ağrısı, ağız ve genital ağrı</li> </ul>	24



## 2.8. Parkinson Hastalığı Tanı ve Ayırıcı Tanı

Parkinson hastalığının klinik tanısı anamnez ve muayene özelliklerine göre konulur. Anamnezde bütün klinik detaylar ve hastanın kullandığı ilaçlar tek tek kaydedilmelidir. Beyin MR gibi incelemeler atipik parkinsonizm ve sekonder parkinsonizm gibi durumlarda ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Tedavi seçimi, yanıtı ve prognozu açısından farklı özellikleri nedeniyle klinik olarak PH'nin tanınması önemlidir.

### 2.8.1. Tanı Kriterleri

Günümüzde en sık kullanılan tanı kriterlerinden biri Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası tarafından 2003 yılında geliştirilmiş olan tanı kriterleridir (55). Bu kriterlere göre temel semptom olan bradikineziye rijidite, istirahat tremoru veya postural instabiliteden birinin veya birden fazlasının mutlak eşlik etmesi koşulu aranır. En az 3 veya daha fazla destekleyici kriterin varlığı ve 16 dışlayıcı kriterin de olmaması gerekmektedir (**Tablo 2.3**)(55).

2015 yılında Hareket Bozuklukları Cemiyeti (Movement Disorders Society – MDS) tarafından PH için yeni tanı kriterleri belirlenmiştir (56). Bu tanı kriterlerinde en önemli kriter parkinsonizmdir. Bradikineziye rijidite ya da tremordan en az birinin eşlik etmesi olarak tanımlanır. Tüm kardinal bulgular MDS Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği III motor bölümünde (MDS –UPDRS) yapılmış olan tanımlamalara uymalıdır.

**Tablo 2.3.** Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri (55).

Dahil olma kriterleri	Dışlayıcı kriterler	Destekleyici kriterler*
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bradikinezi</b> ve aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi</li> <li>• Kas rijiditesi</li> <li>• 4-6 Hz istirahat tremoru</li> <li>• Postural instabilite (primer görsel, vestibüler, serebellar veya derin duyu ile ilgili işlev bozukluğundan kaynaklanmayan)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tekrarlayan inme anamnezi ve parkinsoniyen özelliklerin basamaklı ilerlemesi</li> <li>• Tekrarlayan kafa travması öyküsü</li> <li>• Kesin ensefalit öyküsü</li> <li>• Okulojirik krizler</li> <li>• Semptomların başlangıcında nöroleptik kullanım öyküsü</li> <li>• Birden fazla akrobada etkilenme</li> <li>• Süreğen remisyon</li> <li>• Üç yıl sonrasında belirtilerin tektarafli devam etmesi</li> <li>• Supranükleer bakış felci</li> <li>• Serebellar belirtiler</li> <li>• Erken ağır otonom tutulum</li> <li>• Erken ağır demans**</li> <li>• Babinski belirtisi</li> <li>• BT’de serebral tümör veya kommunikan hidrosefali varlığı</li> <li>• Yüksek doz L-Dopaya yanıt alınamaması (malabsorpsiyon dışlanmalı)</li> <li>• MPTP’ye maruz kalma***</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tek tarafli başlangıç</li> <li>• İstirahat tremorunun varlığı</li> <li>• Belirtilerin başladığı tarafta daha belirgin olmak üzere asimetrinin korunması</li> <li>• L-Dopa’ya iyi yanıt (%70-100)</li> <li>• L-Dopa’ya bağlı şiddetli diskinezi</li> <li>• Beş yıl veya daha uzun süreli L-Dopa yanıtı</li> <li>• On yıl veya daha uzun süreli klinik seyir</li> </ul>

\*PH tanısı için 3 veya daha fazlası gereklidir.

\*\* hafıza, lisan ve praksi bozuklukları ile birliktelik gösterir.

\*\*\* MPTP=1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropridin.

### 2.8.2. Ayırıcı Tanı

Parkinson hastalığını taklit edebilen veya ortak belirtileri olan hastalıklar nedeniyle özellikle hastalığın erken döneminde ayırıcı tanısının doğru bir şekilde

yapılması önemlidir. Parkinsonizm bulguları olan hastanın ayırıcı tanıları **Tablo2.4'**de özetlenmiştir (18).

**Tablo 2.4.** Parkinsonizm ayırıcı tanısı (18).

<b>Parkinson Hastalığı</b>	<b>Sekonder parkinsonizm</b>	<b>Atipik parkinsonizm</b>	<b>Nörodejeneratif hastalıklar</b>	<b>Diğer hastalıklar</b>
Sporadik	İlaç ilişkili	Multisistem atrofi	Lewy cisimcikli Demans	Wilson hastalığı
Ailevi/ Genetik	Vasküler	Progresif supranukleer palsi	Parkinsonizm ile birlikte Alzheimer Hastalığı	Huntington hastalığı
	Toksik	Kortikobazal sendrom	Prion hastalığı	Spino-serebellar ataksi tip3
	Neoplastik		Frontotemporal demans	DOPA yanıtı distoni
	Enfeksiyon ilişkili			
	Normal basınçlı hidrosefali			

## 2.9. Parkinson Hastalığı Tanısında Yardımcı Tanı Yöntemleri ve Kullanılan Ölçekler

Parkinson hastalığı klinik bir tanı olup, levodopa yanıtının iyi olması tanıyı kolaylaştırmaktadır. Özellikle erken evrede yanlış tanı oranları yüksektir. Özellikle atipik parkinsonizm sendromlarında tedavi yanıtı ve prognozun farklı olması nedeniyle erken dönemde ayırıcı tanının detaylı yapılması önemlidir. Bu amaçla yapısal (bilgisayarlı beyin tomografisi, manyetik rezonans görüntüleme) ve fonksiyonel (SPECT, PET, fonksiyonel MRG) görüntüleme yöntemleri ve klinik elektrofizyolojik testlere de başvurulması gerekmektedir.

Hastalığın seyri boyunca hastalık semptomlarının şiddetini değerlendirmek ve özellikle tedavi yanıtını izleme amacıyla, Hoehn-Yahr ve “Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği” gibi klinik ölçekler yaygın olarak kullanılmaktadır (57, 58). Non-motor semptomların değerlendirilmesi için “Non-motor semptom skalası” geliştirilmiştir (59). Non-motor semptom olarak sıklıkla görülen ağrı için “Kings Parkinson Ağrı Skalası” kullanılmaya başlanmıştır (60). Aşağıda bu

ölçeklerden daha detaylı bahsedilecektir. Ayrıca PH'de hayat kalitesi, non-motor semptomlardan depresyon, apati, uyku bozukluğu, kognitif bozukluklar vb. alanları değerlendirmek için geliştirilmiş skalalar da mevcuttur (61).

### 2.9.1. Görüntüleme Yöntemleri

Heterojen klinik prezentasyonu nedeniyle PH'nin atipik parkinsonizm sendromları başta olmak üzere diğer parkinsonizm yapan nedenler ile ayırıcı tanısının yapılmasında görüntüleme tetkikleri önemli yer tutmaktadır. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BT), beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET), parkinsonizm hastalarında yapısal, fonksiyonel ve moleküler değişikliklerin in-vivo görülmesine olanak sağlar. Beyin MRG, idiopatik PH'yi yapısal ve sekonder parkinsonizm yapan nedenlerden ayırmada özellikle faydalıdır. Dopamin transporter SPECT (DAT-SPECT) görüntüleme idiopatik PH'yi esansiyel tremor, ilaçlara bağlı parkinsonizm ve fonksiyonel parkinsonizmden ayırt etmede yararlı bir tetkiktir. DAT-SPECT ile Parkinson hastalarında striatumda asimetrik kayıp olduğu görülmektedir. <sup>18</sup>F-florodeoksiglukoz PET, PH ile atipik parkinsonizm sendromları (MSA-P, PSP) ayırıcı tanısına yararlı bilgiler sağlar (62).

### 2.9.2. Cilt Biyopsisi

Parkinson hastalığı ve diğer sinükleinopatilerde beyin dışında birçok organda da patolojik  $\alpha$ -sinüklein birikimi olur. Periferik sinir sisteminde  $\alpha$ -sinüklein birikimi kolon, tükrük bezi ve deri gibi çok sayıda periferik organ ve dokuda histokimyasal olarak gösterilmiştir (23, 63, 64). Bu periferik morfolojik değişiklikler PH'ye öncülük edebilir ve otonomik disfonksiyon, kabızlık gibi non-motor semptomlara sebep olabilir. Deride  $\alpha$ -sinüklein immünoaktivitesinin PH'de iyi bir periferik biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle de cilt biyopsisinin PH'de erken dönemde teşhis için kullanılması gündeme gelebilir. Cilt biyopsisi yoluyla elde edilen materyalin morfolojik özellikleri otopsi yoluyla SN'de görülen fosforilize  $\alpha$ -sinüklein ile benzer özellikler taşımaktadır (65).

### 2.9.3. Hoehn-Yahr Ölçeği

Hoehn-Yahr Ölçeği, PH'de semptomlarının nasıl ilerlediğini ve disabilite düzeyini ölçmek için kullanılır (57). İlk kez 1967 yılında Melvin Yahr ve Margaret Hoehn tarafından Nöroloji dergisinde yayınlanmış olup, 5 evreyi içermektedir. Daha sonra 0, 1.5 ve 2.5 evreleri önerilmiş ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bizim çalışmamızda da bu ölçek sistemi kullanıldı (**Tablo 2.5**).

**Tablo 2.5.** Hoehn-Yahr ölçeği (57).

Evre	Hastalık klinik bulgular
Evre 0	Hastalık bulgusu yok
Evre 1	Tek taraflı hastalık
Evre 2	Bilateral hastalık, denge bozukluğu yok
Evre 3	Hafif orta bilateral hastalık ve bir miktar postural kararsızlık, fiziksel olarak bağımsız. Çekme testinde toparlanmak için yardıma ihtiyaç duyuyor.
Evre 4	Şiddetli özürülük, yardımsız ayakta durabilir ve yürüyebilir
Evre 5	Yardımsız tekerlekli sandalyeye ya da yatağa bağımlı

### 2.9.4. Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) PH seyrini izlemek ve disabilite düzeyini değerlendirmek için kullanılan, birkaç bölümü içeren kapsamlı bir ölçektir. Ölçek ilk kez 1987 yılında tanımlanmıştır, daha sonra Hareket Bozuklukları Derneği uzmanları tarafından non-motor semptomların eklenmesi ile güncellenmiştir (58). 2018 yılında Akbostancı ve ark. tarafından Türkçe standardizasyonu yapılmıştır (66). Yaklaşık 30-45 dakika süren bu ölçek dört bölümü içermektedir:

- 1) Non-motor sorunlar
- 2) Motor sorunlar
- 3) Motor muayene
- 4) Motor komplikasyonlar

Gözlem ve fiziksel muayenenin yanı sıra kişinin verdiği cevaba göre her maddeye puanlar verilir. Toplam puan 0 (özürlülük yok) ile 199 (toplam özürlülük) arasında değişmektedir. Çalışmamızda BPHDÖ hastalara uygulanarak, gerekli puanlamalar yapılmıştır.

### **2.9.5. Non-motor semptom skalası (NMSS)**

Parkinson hastalarının günlük yaşam kalitesini de belirgin etkileyen non-motor semptomları değerlendirmeyi sağlar. Günlük klinik pratikte non-motor semptomlar sıklıkla gözden kaçmaktadır, ayrıca hastalar tarafından bazı semptomların utangaçlık nedeniyle söylenmemesi nedeniyle bu ölçeğin hastalara uygulanması önem arz etmektedir. Non-motor semptom skalası, hasta tarafından yapılan, kolay anlaşılır, “evet” veya “hayır” olarak yanıtlanan 30 kısa sorudan oluşan, non-motor semptomların niceliksel olarak ve hızlı değerlendirilmesini sağlayan bir ölçektir. Yaklaşık 10 dakika süren bu test koku, kabızlık, idrar problemleri, ağrı, uyku, cinsel sorunlar ve hafıza ile ilgili kısımları içerir. 2006 yılında Chaudhuri ve arkadaşları tarafından çok merkezli bir çalışma ile çeşitli evrelerdeki PH’de altın standart ölçeklerle kıyaslanarak geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır (59). 2016 yılında ise Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği uzmanlık tezi olarak yapılmıştır (**Tablo 2.6**, (67)).

**Tablo 2.6.** Non-motor semptom skalası Türkçe versiyonu (67).

Son bir ay içerisinde aşağıdakilerden herhangi birini yaşadınız mı?

1- Gün içinde salya akışı oldu mu?	EVET	HAYIR
2- Tat ya da koku almada değişiklik ya da kayıp oldu mu?	EVET	HAYIR
3- Yiyecek ve içecekleri yutmada zorluk ya da boğulma ile karşılaştınız mı?	EVET	HAYIR
4- Bulantı ya da kusma oldu mu?	EVET	HAYIR
5- Kabızlık (haftada 3 defadan az gaita çıkışı olması) ya da gaita çıkışı sırasında zorluk ile karşılaştınız mı?	EVET	HAYIR
6- Fekal inkontinans yaşadınız mı?	EVET	HAYIR
7- Tuvaletten çıktığınızda bağırsaklarınızın tamamen boşalmadığını hissettiniz mi?	EVET	HAYIR
8- Tuvalete götüreceğiniz kadar fazla idrarınızın geldiğini hissettiniz mi?	EVET	HAYIR
9- Geceleri idrara düzenli olarak gidiyor musunuz?	EVET	HAYIR
10- Açıklanamayan ağrılar çekiyor musunuz?	EVET	HAYIR
11- Açıklanamayan kilo kaybınız var mı?	EVET	HAYIR
12- Daha önce olmuş olayları hatırlamada güçlük ya da yaptığınız şeyleri unutmak gibi yakınmalarınız var mı?	EVET	HAYIR
13- Etrafınızda olan olaylara ya da işlere karşı ilginiz azaldı mı?	EVET	HAYIR
14- Gerçekte olmadığını bildiğiniz sesler duyuyor ya da görüntüler görüyor musunuz?	EVET	HAYIR
15- Dikkatinizi toplamakta zorluk çekiyor musunuz?	EVET	HAYIR
16- Kendizi üzgün hissediyor musunuz?	EVET	HAYIR
17- Kendinizi korkmuş, kaygılı ya da panik hissediyor musunuz?	EVET	HAYIR
18- Cinsel istekte artış ya da azalma hissediyor musunuz?	EVET	HAYIR
19- Cinsel ilişkiye girmekte zorluk çekiyor musunuz?	EVET	HAYIR
20- Oturur ya da yatar pozisyondan kalkarken başdönmesi, sersemlik hissi oldu mu?	EVET	HAYIR
21- Düştünüz mü?	EVET	HAYIR
22- Çalışırken, araba kullanırken ya da yemek yerken uyanık kalmakta zorluk çektiniz mi?	EVET	HAYIR
23- Gece uykuya dalmakta ya da uykuyu sürdürmekte zorluk çekiyor musunuz?	EVET	HAYIR
24- Yoğun, canlı ya da korkutucu rüyalar gördünüz mü ?	EVET	HAYIR
25- Uykuda konuşuyor ya da hareket ediyor musunuz ?	EVET	HAYIR
26- Geceleri bacaklarınızda hoş olmayan bir duyu hissediyor ya da dinlenirken bacaklarınızı hareket ettirme ihtiyacı duyuyor musunuz?	EVET	HAYIR
27- Bacaklarda şişme var mı?	EVET	HAYIR
28- Aşırı terleme oldu mu?	EVET	HAYIR
29- Çift görme oldu mu?	EVET	HAYIR
30- Başkaları olmadığını söylediği halde size bazı şeyler olmuş gibi geliyor mu?	EVET	HAYIR
Toplam:		

### 2.9.6. King's Parkinson Hastalığı Ağrı Skalası

Ağrı PH'de en önemli non-motor semptomlardandır. Uzun süre belli bir derecelendirmesi olmayan ağrı için ilk kez 2015 yılında Chaudhuri ve arkadaşları tarafından Kings Parkinson Ağrı Skalası geliştirilmiştir (60). Yedi alan ve 14 maddeden oluşan bu skalada, her bir madde ağrı şiddeti (0-3) ve ağrı sıklığının (0-4)

çarpılması ile puanlanır, 0-12 arasında bir alt puan elde edilir. Toplam 14 maddenin puanlaması en son toplanarak hesaplanır (0-168). Son bir ayda varsa kas-iskelet sistemi, kronik ağrı, dalgalanma ilişkili, nokturnal ağrı, orofasial ve radiküler ağrı gibi farklı ağrı tipleri sorgulayan ve yaklaşık 10 dakika süren bir testtir. Yakın zamanda Türkçe versiyonunun güvenilirlik ve geçerlilik çalışması yapılmıştır (68).

## 2.10. Parkinson Hastalığının Tedavisi

Günümüzde hastalığın semptomatik tedavisi mevcut olup motor ve non-motor) belirti ve bulgularda iyileşme hedeflenir.

PH'de birçok motor semptom striatal dopamin eksikliğine bağlı geliştiğinden, motor semptomların tedavisindeki temel amaç dopaminerjik etkinliğin artırılmasıdır. Motor semptomların tedavisinde kullanılan ilaçlar **Tablo 2.7'**de gösterilmiştir.

Ayrıca ileri olgularda tedavi seçenekleri arasında derin beyin stimülasyonu ve diğer cerrahi yöntemler, apomorfin infüzyonu, levodopa-karbidopa intestinal jel infüzyonu gibi cihaz destekli tedaviler yer alır. Genellikle optimal medikal tedaviye rağmen doz sonu kötüleşmesi ve tepe dozu diskinezisi belirgin kötü olan hastalarda tercih edilir.

Non-motor semptomlar ise genel olarak dopaminerjik olmayan ilaçlarla (bilişsel bozukluklarda asetilkolinesteraz inhibitörleri, psikiyatrik semptomlarda ise antidepresan ve antipsikotik ilaçlar gibi) tedavi edilir. Farmakolojik tedavilere ek olarak hastalara rehabilitasyon programları ve egzersiz önerilir (69).



**Tablo 2.7.** Parkinson Hastalığının farmakolojik tedavisinde kullanılan ilaçlar (2018 Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberi).

İLAÇ GRUBU	Etken Madde
<b>DOPAMİNERJİK İLAÇLAR</b>	
<b>Levodopa İçeren ve İlişkili İlaçlar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Levodopa+Benserazid</li> <li>• Levodopa+Karbidoopa</li> <li>• Levodopa+Karbidoopa+Entakapon</li> <li>• Levodopa+Karbidoopa (İntestinal Jel)</li> </ul>
<b>Dopamin Reseptör Agonistleri</b>	<p style="text-align: center;"><b>Non-ergo Agonistler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apomorfın infuzyonu</li> <li>• Piribedil</li> <li>• Pramipeksol</li> <li>• Ropirinol</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Ergo Türevi Agonistler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bromokriptin</li> <li>• Kabergolin</li> </ul>
<b>MAO-B İnhibitörleri</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rasajilin</li> <li>• Selejilin</li> </ul>
<b>NON-DOPAMİNERJİK İLAÇLAR</b>	
<b>NMDA- Reseptör Antagonisti</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amantadin sülfat</li> </ul>
<b>Antikolinergikler</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biperiden</li> <li>• Bornaprin</li> </ul>
<b>Periferik Dopamin Blokeri</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Domperidon</li> </ul>

### 2.11. Parkinson Hastalığı Genetik Faktörler

Parkinson hastalığı sıklıkla sporadik olup, genetik formlar nadirdir. Son 20 yılda PH ile ilgili yapılan çalışmalarda en önemli gelişme, hastalığın genetiğinin daha iyi anlaşılmasıdır. LRRK2, SNCA, Parkin, PINK1, DJ1, ATP13A2 ve GBA mutasyonu ile ilgili olanlar daha ön plana çıkmaktadır (70). PH için yüksek risk ile ilişkili mutasyonlar genellikle monogenik olup ve Mendelian kalıtım göstermektedir. Bunlar PH hastalarının %5-10'dan azını oluşturur (71).

## 2.12. Monogenik Parkinson Hastalığı Alt Tipleri ve GBA mutasyonu

### 2.12.1. Alfa-sinüklein (SNCA) İlişkili Parkinson Hastalığı

Nadir görülen ve otozomal dominant kalıtmı bir genetik formdur. *SNCA* geni, idiopatik PH patofizyolojisinde de önemli rolü olan  $\alpha$ -sinüklein proteinini kodlar. Kromozom 4q22 üzerindeki *SNCA* geninin missense mutasyonları PARK1'e, multiplikasyonu (heterozigot triplikasyon) ise PARK4'e neden olur. Klasik PH formundan LCD'ye kadar değişken fenotipler gözlenebilir.  $\alpha$ -sinüklein ile ilişkili nörodejenerasyon mekanizması henüz tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte toksik birikimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (72). Bilindiği gibi,  $\alpha$ -sinükleinin işlenmesinin bozulmasının anormal protein birikimine ve yanlış katlanmasına, Lewy cisimcik oluşumuna, hücrel oksidatif strese ve enerji tükenmesine yol açtığına dair kanıtlar vardır. Hastalığın klinik özellikleri, daha genç yaşta başlaması, daha fazla bilişsel bozukluk ve daha hızlı ilerleme dışında genellikle klasik PH özelliklerini taşımaktadır (73). Ek aile raporları ile PARK1 fenotipi, sadece tipik PH özellikleri değil, aynı zamanda beyin sapı pigment çekirdeklerinin, hipokampus ve temporal neokorteksin tutulumuna bağlı olarak demans, halüsinasyonlar, santral hipoventilasyon, ortostatik hipotansiyon, miyoklonus ve idrar inkontinansı gibi klinik bulgularla da kendisini gösterebilir. Dolayısı ile *SNCA* mutasyonu ve parkinsonizmi olan ailelerin klinik ve patolojik özellikleri MSA ve LCD hastalığının özellikleriyle örtüşmektedir.

PARK4, *SNCA* geninin heterozigot triplikasyonuna bağlı gelişen otozomal dominant formdur. Temel klinik özellikleri istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite, postürel instabilite, disfaji, dizartrik, kognitif etkilenme olması ve levodopaya iyi cevap vermesidir (74).

### 2.12.2. Parkin İlişkili Parkinson Hastalığı

*PARK2* geninin protein ürünü olan Parkin, SN ve diğer beyin bölgelerinin yanı sıra Lewy cisimciklerinde eksprese edilir. Normal parkin, mikrotübüllere güçlü bir şekilde bağlanır ve proteazomlar tarafından bazı proteinlerin ubiquitinasyonu ve yıkımında rol oynar. Parkin mutasyonu ile ilişkili nörodejenerasyona, istisnalar

olmasına rağmen, genellikle Lewy cisimciklerinin oluşumu eşlik etmez (75). *PARK2* geni ile ilişkili hastalık genellikle otozomal resesif geçişlidir. Erken yaşta başlar (<50 yaş) ve asimetrik olan klasik PH'nin aksine daha simetrik ve erken dönemde distoni ve postüral instabilite ile karakterizedir. Erken motor dalgalanmalar ve diskinezi gelişimi, levodopaya iyi bir yanıt belirgin özelliklerindedir. Ayrıca bacak tremoru, donma, festinasyon, hiperrefleksi, duyuşal aksonal nöropati ve otonomik tutulum görülebilir (76). Demans ise bu grupta daha nadirdir. Bununla birlikte, parkin mutasyonlu, erken başlangıçlı hastalar, parkin mutasyonu olmayan erken başlangıçlı PH'den klinik olarak ayırt edilemeyebilir (77).

### 2.12.3. *PINK1* (PARK6) İlişkili Parkinson Hastalığı

Fosfatin ve tensin homologu ile uyarılmış kinaz-1 (*PINK-1*) geni homozigot veya birleşik heterozigot mutasyonları Parkin'den sonra ikinci en sık otozomal resesif PH nedenidir (genetik nedenli PH'lerin %1-9'u)(78). 50 yaş altında başlangıç, yavaş ilerleme ve levodopaya iyi cevap gibi klinik özellikleri vardır (79). Bu klinik özellikleri ile Parkin (*PARK2*) ve DJ-1'e (*PARK7*) benzemektedir. Bilişsel fonksiyon bozuklukları ve psikiyatrik belirtiler Parkin'e kıyasla daha sık görülmektedir (80). Otopsi çalışmalarında SNc, beyinsapı retiküler çekirdekte ve Meynert çekirdeğinde Lewy cisimciği patolojisi ve aberran nöritler gösterilmiştir (81). *PINK1* mutasyonuna sahip hastalarda patolojik değişikliklerle ilgili veriler çok sınırlıdır, sadece bir hastada otopsi ile Lewy cisimciği patolojisi gösterilebilmiştir (2).

### 2.12.4. *DJ-1* (PARK7) İlişkili Parkinson Hastalığı

Otozomal resesif kalıtılan genetik formdur, erken başlangıçlı PH olguları arasında %1-2 oranında görülmektedir. DJ-1 proteini hücre içinde oksidatif stres sensörü olarak rol oynar, mutasyonları onucunda bu işlevini kaybettiği için hücre oksidatif strese karşı savunmasız kalır. 40 yaş altında başlangıç, yavaş ilerleme ve levodopaya iyi cevap en önemli özellikleridir (82). Nöropatolojik çalışmalarda yaygın Lewy cisimciği ( $\alpha$ -sinüklein patolojisi) ve sferoidler gösterilmiştir (83).

### 2.12.5. *LRRK2* (PARK8) İlişkili Parkinson Hastalığı

12p11.2-q13.1 kromozom üzerindeki ‘Leucine-rich repeat kinase-2’ (*LRRK2*) genindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişir (84). Bu genin ürünü dardarin isimli protein olup,  $\alpha$ -sinüklein ve mikrotübül ilişkili tau proteini gibi proteinlerin fosforilasyonunda rol oynayan bir sitoplazmik kinazdır. Otozomal dominant geçişli olup, idiopatik PH’ye en fazla benzeyen genetik formdur. *LRRK2* ilişkili form ailevi PH vakalarının büyük bir kısmını, sporadik vakaların ise küçük grubunu oluşturur (85). *LRRK2* ile ilişkili PH fenotipi her zaman olmamakla birlikte genellikle geç başlangıçlı (ortalama 65 yaş) hastalıkla ilişkilidir. Bazı formları (*LRRK2* G2019S mutasyonları ile ilişkili olanlar) sporadik Parkinson hastalığı ile benzer özellikler taşıyabilir. Hastalığın seyri iyi gidişli olup, kognitif bozukluk gelişmeden tek taraflı el veya bacak tremoru ile başlayabilir. Hastalar levodopaya iyi yanıt verirler ve motor fonksiyonda *LRRK2* mutasyonu olmayan hastalara kıyasla daha yavaş bir düşüşe sahiptirler (86). Bazı çalışmalarda sporadik ve sağlıklı gruba kıyasla çeşitli kanser türleri (lösemi, kolon ve meme kanseri) için risk faktörü olabileceği gösterilmiş (87). Nöropatoloji, mutasyonlara göre farklılık gösterebilir, yaygın Lewy patolojisinden tau patolojisine geniş bir spektrumda değişkenlik gösterir (88).

### 2.12.6. *ATP13A2* (PARK9) İlişkili Parkinson Hastalığı

Otozomal resesif kalıtmı, erken başlangıçlı parkinsonizm, hızlı progresyon, levodopaya geçici cevap, piramidal bulgular, inkomplet supranukleer bakış paralizisi, okulojirik distonik spazmlar, mini-miyoklonus, otonomik bozukluk ve demans ile karakterizedir. Görsel halüsinasyonlar eşlik edebilir. Hastalık Kufor Rakeb Sendromu olarak da bilinmektedir (89). Nöropatolojisi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

### 2.12.7. *GBA* İlişkili Parkinson Hastalığı

Glukoserebrosidaz enzimini kodlayan *GBA* genindeki heterozigot mutasyonlar, PH ve LCD için en sık genetik risk faktörünü oluşturur (90). *GBA* geninin homozigot mutasyonları otozomal resesif kalıtmı, lizozomal depo hastalığı olan Gaucher hastalığına neden olur. Gaucher hastalığının tahmini sıklığı 1:50.000

canlı doğumdur, ancak bu Aşkenazi Yahudi nüfusunda 1:850'ye kadar yükselmektedir (91). İncelenen popülasyona bağlı olarak değişse de PH hastalarının %5-25'i GBA mutasyonları taşımaktadır (91). Glukoserebrosidaz enzimi, lizozomal yolda görevli olduğundan, mutasyonları özellikle  $\alpha$ -sinüklein birikimini arttırarak patogeneze rol oynar ve Lewy cisimcikli diğer hastalıklara (MSA, LCD gibi) da neden olabilir (92). Motor fenotip olarak idiopatik PH'ye benzese de çok hızlı seyirlidir (93). Non-motor semptomlar, özellikle kognitif etkilenme klasik forma göre daha fazladır (90).

Parkinson hastalığının başka monogenik formları da vardır ve bunlarla ilişkili çalışmalar devam etmektedir. Bu genetik formların bulunması sporadik olarak kabul edilen PH vakalarının oranını daha da düşürecektir. PH ile ilişkili genler **Tablo 2.8**'de özetlenmiştir (18).

**Tablo 2.8.** Parkinson Hastalığı ile ilişkili genler (18).

Gen	Lokus	Protein	Protein fonksiyonu	Kromozom	Kalıtım	Klinik	PH'de sıklığı
<i>SNCA</i>	PARK1/4	$\alpha$ -sinüklein	Sinaptik	4q21-23	OD	EBPH	<% 1
<i>PRKN</i>	PARK2	Parkin	Ubuikitin-kinaz	6q25-27	OR	EBPH, yavaş progresyon+ distoni	% 1-5
<i>UCHL1</i>	PARK5	UCHL-1	Belirsiz	4p14	OD	EBPH, GBPH	<<% 1
<i>PINK1</i>	PARK6	PTEN-ilişkili putative kinaz 1	Mitokondriyal kinaz	1p35-37	OR	EBPH, yavaş progresyon	% 2-5
<i>DJI</i>	PARK7	DJ-1	Oksidatif stres	1p36	OR	EBPH, yavaş progresyon	<% 1
<i>LRKK2</i>	PARK8	Lösinden zengin repeat serin/treonin-protein kinaz 2	Etki alanına bağlı multi-fonksiyonel	12p11-q13	OD	GBPH, yavaş progresyon	% 1-5
<i>ATP13A2</i>	PARK9	ATPaz tip 13A2	Lizozomal protein	1p36	OR	Atipik parkinsonizm, Kufor Rakeb sendromu	<<% 1
<i>PLA2G6</i>	PARK14	A2 fosfolipaz	Bilinmiyor	22q13	OR	EBPH, distoni-parkinsonizm	<<% 1
<i>FOXB7</i>	PARK15	F-box protein 7	Bilinmiyor	22q12-13	OD	EBPH, Atipik parkinsonizm	<<% 1
<i>VPS35</i>	PARK17	Vasküler protein sorting	Bilinmiyor	16q11	OD	GBPH	<<% 1
<i>GBA</i>	1q21	Glukoserebrosidaz	<b>Lizozomal protein</b>	<b>1q21</b>	<b>OD</b>	<b>Risk faktörü, EBPH+ distoni</b>	<b>%5-25</b>

OD, otozomal dominant; OR, otozomal resesif; EBPH, erken başlangıçlı PH; GBPH, geç başlangıçlı PH.

### 2.13. Atipik Parkinsonizm Sendromları

Multisistem atrofi (MSA), progresif supranükleer palsi (PSP), Lewy cisimcikli demans (LCD) ve kortikobazal dejenerasyon (KBD) PH'ye göre daha nadir görülen atipik parkinsonizm sendromlarıdır.

### 2.13.1. Multisistem atrofi (MSA)

MSA hastalığının prevalansı 5/100000'dir. Genel olarak 6. dekada başlayıp, erkek ve kadınlarda eşit oranda görülür (94). Hastalık PSP ve KBD'ye göre daha erken yaşta başlar.

Putamen, SN, pons, inferior olive nükleus, serebellum, torakal ve sakral spinal kord intermediolateral hücrelerinde nöron kaybı ve gliosis içeren, oligodendroglial sitoplazmik inklüzyonlar ve multisistem dejenerasyonu ile karakterizedir (95).

MSA'nın parkinsonizm dominant (MSA-P) ve serebellar dominant semptomlar (MSA-C) olmak üzere iki farklı alt tipi vardır.

**MSA-P:** Bradikinezi, rijidite ve tremor gibi motor semptomlar PH'ye göre daha simetrik olur. PH'de görülen klasik istirahat tremoru MSA'da nadirdir. Bu hastalıkta görülen tremor daha çok düşük amplitütlü ve yüksek frekanslıdır, bazen stimulus duyarlı olup miyoklonik komponent içerir. Progresif supranükleer palsi ile kıyaslandığında postural instabilite daha geç dönem bulgusudur. Erken düşmeler, aksiyal distoni, dizartri, disfoni, uyku apnesi, REM uykusu davranış bozukluğu, hiperrefleksi ve Babinski işareti, respiratuar/laringeal stridor, disotonomi, özellikle orofasial diskineziler motor semptomlara eşlik edebilir (96).

**MSA-C:** Serebellar bulgular klinik tabloya hakimdir. Ayrıca erken düşmeler, dizartri (kesik-kesik, ataksik), disfaji, göz sakkad bozukluğu, alt ve üst motor nöron bulguları, depresyon, anksiyete ve progresif demans gösterilebilir (96).

Beyin MRG'de posterolateral putamende bilateral T2 hipointensitesi (demir birikimini temsil eder) ve putamen lateralinde çizgisel hiperintensite teşhisi destekleyen bir bulgudur. MSA-C'de olivopontoserebellar atrofi görülür. Pontoserebellar liflerin atrofi ponsta ve orta serebellar pediküllerde "artı" şeklinde hiperintens sinyale ("hot cross bun") neden olur. PET görüntüleme, striatal ve frontal hipometabolizma gösterir. Otonomik disfonksiyonuna tespiti için 24 saat ambulatuar kan basıncı ve kalp hızı monitorizasyonu, tilt table testi, kalp hızı değişkenliği, kantitatif sudomotor akson refleksi testi, gastrik boşalma sintigrafisi, ürodinami yararlıdır (96).

Hastaların yaklaşık 1/3'ünde levodopa ile parkinsonian motor bulgularda iyileşme sağlanır (97). Ataksi için etkili bir tedavi yöntemi yoktur. Otonomik semptomlar hastaların yaşam kalitesini belirgin etkilediği için bu yakınmalara yönelik

semptomatik tedavi önerilir. Hastaların bağımsızlığını kaybetmemesi için konuşma, meslek terapileri ve denge egzersizleri de tedavi yaklaşımları arasında yer almaktadır.

Hastalık progresyonu PH'ye kıyasla daha hızlıdır. Hastalar, hastalık başlangıcından yaklaşık 6-10 yıl sonra, aspirasyon pnömonisi veya nokturnal kardiopulmoner arrestten kaybedilir (98).

### **2.13.2. Progresif Supranukleer Palsi (PSP)**

Hastalık prevalansı 5-10 /100000 olup, atipik parkinsonizmin en sık görülen formudur (96). Hastalığın ayırt edici özelliği tau birikimi ve bununla ilişkili patolojilerdir. Erken postural instabilite, açıklanamayan düşmeler, vertikal supranukleer palsi ve progresif demans hastalığın en önemli klinik özellikleridir. Erken postural instabilite ve erken düşmeler PSP'yi diğer parkinsonizm sendromlarından ayıran anahtar bulgudur. PSP'nin Richardson sendromu, PSP-parkinsonizm, PSP-donma ile birlikte saf akinezi, PSP-kortikobazal sendrom, PSP-frontotemporal demans davranışsal varyant, PSP-serebellar sendrom ve PSP-primer lateral skleroz gibi fenotipik varyantları vardır. Beyin MRG'de orta beyin ve superior serebellar pedinkül atrofisine bağlı diğer atipik parkinsonizm sendromlarından ayırıcı tanıda yardımcı bulgudur. Beyin sapı atrofisine bağlı sagittal kesitlerde 'penguen görünümü' bulgusu olabilir. Tedavisi semptomatik olup, ortalama yaşam süresi şikayetlerin başlangıcından sonra 5-8 yıldır.

### **2.13.3. Kortikobazal Dejenerasyon (KBD)**

Hastalık prevalansı yaklaşık 1 / 100.000'dir. Genellikle 6. ve 7. dekatta olan kişileri etkiler ve her iki cinsiyet eşit oranlarda etkilenir. Patolojik olarak KBD, genellikle KBD'de görülen asimetric klinik tabloya rağmen tipik olarak simetric serebral atrofi ile karakterizedir. Asimetric tutulum en çarpıcı özelliktir ve diğer nörodejeneratif hastalıklardan ayırmada yardımcıdır. En yaygın başvuru şekli asimetric el beceriksizliğidir, bu bulguyu erken bradikinezi, frontal sendrom, tremor ve rijidite takip eder. Ayrıca miyoklonus, 'yabancı el fenomeni', kortikal duyu anomalileri, orobukkal ve ekstremite apraksisi görülebilir. MRG'de asimetric frontoparyetal atrofi ayırt edici özelliktir (99). Başlangıçta levodopaya kısıtlı yanıt



veren hastalarda ortalama 8 yıl sonrasında genellikle disfajiden kaynaklanan aspirasyon pnomonisine bağlı ölüm görülür (100).

#### **2.13.4. Lewy Cisimcikli Demans (LCD)**

Lewy cisimcikli demans (LCD) ileri yaşta nörodejenerasyona sekonder progresif bilişsel bozukluğun Alzheimer demansından sonraki ikinci en sık sebebidir (94). Bu hastalık da PH'de olduğu gibi bir sinükleinopati olup diffüz Lewy cisimcikleri ayırt edici özelliştir. Klinik olarak semptomlar 3 gruba ayrılabilir: bilişsel fonksiyonlardaki bozukluk, nöropsikiyatrik semptomlar ve akinetik-rijid hareket bozukluğu. Beyin MRG'de oksipital ve mezial temporal lobların Alzheimer hastalığıyla kıyaslandığında görece korunduğu yaygın serebral atrofi görülür. Spesifik tedavisi olmayıp, semptomatik yaklaşım önerilir.

#### **2.13.5. Atipik Parkinsonizm Sendromları ve Ağrı**

Multisistem atrofi başta olmak üzere, atipik parkinsonizm sendromlarında da ağrı non-motor semptom olarak ortaya çıkmaktadır. Özellikle kadın cinsiyet, ileri dönem hastalık ve tedavi ilişkili distoni en önemli risk faktörleridir (101).

Tison ve ark. yaptığı ve 100 MSA hastasının alındığı çalışmada %47 oranında ağrı olduğu görülmüş. Bu ağrıların %64 romatizmal, %28 duyusal, %21 distonik, %16 levodopa ilişkili (genellikle off dönemi ve difazik distoni ilişkili) ve %19 mikst karakterde imiş. Ayrıca ağrı özellikle kadınlarda ve levodopa ilişkili distonili hastalarda daha ön plana çıkmış (102).

Atipik parkinsonizm sendromlu hastaları inceleyen bir çalışmada MSA grubunda ağrının %59,5'inin kas-iskelet sistemi, %28'inin santral sinir sistemi ile ilişkili olduğu, %8,5'inin ise periferik nöropatik ağrı özellikleri taşıdığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada PSP hasta grubunda %7,6 nöropatik, %14 santral, %14 artritik ağrı gözlenirken %51,4 hastanın kas-iskelet ilişkili ağrıdan şikayetçi olduğu rapor edilmiştir (103). KBD hasta grubunda ağrının daha çok distoni ile ilişkili olduğu, LCD hasta grubunda ise gastrointestinal sistem semptomları ile beraber multilokalize ağrı şeklinde olduğu görülmüştür. Dört atipik parkinsonizm türü arasında MSA grubu en yüksek ağrı prevalansına sahip olduğu, tüm atipik

parkinsonizm tiplerinde ağrının daha çok kas iskelet sistemi ile ilişkili olduğu, kadınlarda, 60 yaş üzerinde ve 2-3 yıllık hastalık süresinde daha sık olduğu bildirilmiştir (103). Yapılan başka bir çalışmada ise idiopatik PH, MSA ve PSP hastalarındaki ağrı yoğunluğu ve lokalizasyonu araştırılmış, PH ve MSA gruplarında ağrının PSP'ye göre anlamlı olarak daha sık ve şiddetli olduğu gösterilmiştir (104). Aynı zamanda bu çalışmada MSA hastalarının %19'unun ve PSP hastalarının %6'sının nöropatik ağrı tedavisi almakta olduğu bildirilmiştir. Hastaların %50'sinde şiddetli ağrı olabildiği ve bu ağrının sıklıkla kas iskelet sistemi ilişkili viseral ağrı olduğu tespit edilmiştir (39). MSA hasta grupları arasında yapılan karşılaştırmada ağrı prevalansının MSA-P alt grubunda MSA-C grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür (103).

## **2.14. Nöropatik Ağrı**

### **2.14.1. Nöropatik Ağrı Tanımı**

Nöropatik ağrı genel popülasyonda %7-10'unda görülen sık bir semptomdur (105). Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (International Association for the Study of Pain, IASP) 1994 yılında nöropatik ağrıyı, sinir sistemindeki primer bir lezyon veya disfonksiyon sonucu ortaya çıkan ağrı olarak tanımlamıştır. Bu tanım nöropatik ağrı ve diğer ağrı tiplerini birbirinden ayırsa da tanısal spesifitesi düşüktür, ayrıca kesin anatomik lokalizasyonu vermemektedir. Treede ve ark.'larının 2008'de yaptığı tanım daha çok kabul görmektedir. Bu tanıma göre, nöropatik ağrı somatosensoriyel sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyon sonucu ortaya çıkan ağrıdır (106).

### **2.14.2. Nöropatik Ağrı Mekanizmaları**

Nöropatik ağrı gelişiminde ve sürdürülmesinde periferik sinir sonlanmalarından kortekse kadar duyu yollarıyla ilgili tüm yapılar ve bu yapıların üzerinde bulunan çok sayıdaki farklı reseptörler ile nöronlar ve diğer hücrelerden salgılanan mediyatörler rol oynamaktadır. Bu yollarının her birinin aktivasyonu klinik nöropatik ağrı semptomlarının ortaya çıkmasına neden olur. Nöropatik ağrının

ortaya çıkmasında rol oynayan çeşitli periferik ve santral mekanizmalar vardır (**Tablo 2.9**) (107).

**Tablo 2.9.** Nöropatik ağrı mekanizmaları (107, 108).

<b>Periferik mekanizmalar</b>	<b>Santral mekanizmalar</b>
Periferik sensitizasyon	Santral sensitizasyon ve Wind up
Ektopik deşarjlar	A $\beta$ liflerinin reorganizasyonu
	İnhibitör kontrollerin kaybı
	Sempatik sistemin farklı aktivasyonu
	Mikroglia aktivasyonu

### **Periferik Sensitizasyon:**

Periferik sensitizasyonda temel mekanizma bir periferik sinir ya da doku hasarından sonra ortaya çıkan enflamatuar olaylar kaskadıdır. Hasarlı periferik sinir/dokudan salgılanan çeşitli moleküller ile sinir uçlarında depolarizasyon olur (109). Salgılanan histamin, bradikinin, prostoglandinler, lökotrienler, proinflamatuar sitokinler ve sinir büyüme faktörü (NGF) periferik sensitizasyonun gelişimde rol oynarlar. Bu mediyatörler reseptörlerine bağlanarak siniri aktive ederler ve primer hiperalejiye yol açarlar. Histaminin H1 reseptörüne bağlanması ile, hücre içindeki protein kinazların aktivasyonu ile birçok reseptör fosforile olur. Tetradoksine dirençli (TTX-r) sodyum kanalları aktivasyonu ile TRPV-1 (Transient Receptor Potential) reseptörlerinin uyarılma eşiği düşer (110). Hasar sonrası salgılanan NGF ise TrkA (Tirozin kinaz A) reseptörüne bağlanarak hücre içine alınır ve dorsal kök gangliyonunun (DKG) gövdesine taşınır. Burada TTX-r sodyum kanalları ve BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) gibi proteinlerin sentezi başlar. Periferik sinir ucundan bu enflamatuar olaylara yanıt olarak P maddesi ve kalsitonin gen ilişkili peptid ("Calcitonin Gene Related Protein", CGRP) salgılanır. Bu salgılanma sadece etkilenen akson ucunda olmayıp, oluşan depolarizasyon dalgası ile proksimale doğru giderken aynı sinire ait hasarsız sinir uçlarına yayılarak burada da P maddesi ve CGRP salgılanmasına neden olur. P maddesi periferde mast hücrelerinden histamin salgılanmasına yol açarak sağlam dokuları da enflamasyona dahil eder. Bu durum hiperalejinin yayılması (sekonder hiperaleji) ile sonuçlanır (109). Periferik sensitizasyon allodini ve hiperaleji gibi anormal ağrı yanıtlarına yol açar (108).

### **Ektopik deşarjlar:**

Herhangi bir duyusal uyaran olmadan akson ya da sinir hücresi gövdesinden veya aksondan köken alan aksiyon potansiyeli patolojik ektopik ateşlenme nedeniyle ortaya çıkar (111). Bu deşarjların, hasar sonrasında bozulan iyon kanalı kinetiği ile ilişkilidir. İyon kanalları arasında ektopik deşarj gelişiminde en çok rol oynayan voltaj bağımlı sodyum kanallarıdır (VGSC). Hasar sonrasında periferik sinir üzerinde  $Na_v$  1.3,  $Na_v$  1.7,  $Na_v$  1.8 ve  $Na_v$  1.9 kanallarının ekspresyonu artmaktadır (112). Normal koşullarda DKG nöronlarında küçük amplitütlü bir membran potansiyeli (eşik-altı osilasyon) ortaya çıkmaktadır. Sinir hasarı ile artan  $Na_v$  1.3 kanalları ile eşik-altı osilasyona sahip DKG nöronlarının sayısında belirgin artış olur.

Ektopik deşarjlar sadece hasar görmüş sinirden değil, komşu sağlam C liflerinden de kaynaklanabilir. Sinir hasarına bağlı olarak ortaya çıkan mediyatörlerin bu deşarjlarda rol oynadığı düşünülmektedir. Miyelinsiz C liflerinde ektopik deşarjlardan koruyucu miyelin tabakasının olmaması efaptik geçişe ve ektopik deşarja neden olmaktadır. Ayrıca periferik sinir hasarından sonra dokulardan salgılanan NGF'nin de sinir uçlarında hedef dokuyu innerve etmek için gelişen yeni kollaterallerin de efaptik geçişler yolu ile ektopik deşarjlara neden olabileceği gösterilmiştir (113).

### **Santral sensitizasyon ve Wind up fenomeni:**

Taktil uyarılara ait düşük eşikli duyusal nöronlar nörotransmitter olarak glutamatı, nosiseptörler ise glutamat ile birlikte P maddesi ve BDNF'yi nörotransmitter olarak kullanır. Sinir hasarı sonrası çeşitli moleküler değişiklikler ve iyon kanallarının aktivasyonu sonrası presinaptik aralığa glutamat salgılanması artar. Bu da GABAerjik nöronlarda apoptoza ve postsinaptik membranda yüzeyel arka boynuz nöronlarında uyarılabilirliğin artması ile sonuçlanan plastik değişikliklere neden olur (108). Santral sensitizasyon olarak adlandırılan bu fenomen periferde ağrı olarak algılanır. Santral sensitizasyona yol açan mekanizmalar aynı zamanda arka boynuzda "wind-up" ve "Long Term Potentiation (LTP)" isimli iki fenomene neden olur. "Wind-up" fenomeni kritik bir eşik değerinin üstünde ağırlıklı olarak C liflerinin olmak üzere nosiseptörlerin tekrarlayan aktivasyonu ile arka boynuzda ateşleme sıklığında ve

büyükliğünde giderek artan aktivite şeklinde tanımlanır (114). ‘‘Long Term Potentiation’’ ise afferent nöronların kısa süreli tetanik uyarımı ile DKG’nın saatler-günler sürebilen, artmış yanıtıdır (114). ‘‘Long Term Potentiation’’ oluşumunda nosiseptörlerden salgılanan glutamat, P maddesi ve BDNF’in de rolü vardır (115). Yinelenen ‘wind-up’ epizotları da LTP’yi tetikleyebilir (108).

### **Aβ liflerinin reorganizasyonu:**

Sinir hasarından sonra afferent nöronların hem periferik, hem de santral kısımlarında aksonal filizlenmeler ortaya çıkar. Bu rejenerasyon süreci kesintiye uğrarsa trofik faktörlerin salgılanması ile birlikte arka boynuzun derin laminalarındaki, normal koşullarda dokunma duyusunu ileten Aβ liflerinde filizlenme ve Aβ liflerinin santral terminallerinde yapısal bir reorganizasyon gelişir. Bunun sonucunda Aβ liflerinden gelen taktıl inputlar ağrı algısı ile kortikal merkezlere iletilir ve taktıl allodini ortaya çıkar (116).

### **İnhibitör kontrollerin kaybı:**

Ağrı iletimi üzerinde inen ve çıkan yolların inhibitör ya da eksitatör olmak üzere etkileri vardır ki, bu da dengeli bir şekilde dış uyaranlara verilen yanıt ile ilişkilidir. Sinir hasarını takiben inhibe edici reseptörlerin (birincil afferent terminaller ve postsinaptik nöronlarda) ekspresyonunun azaldığı kaydedilmiştir (117). Ayrıca rostral ventromediyal medullada (RVM) da LTP benzeri değişikliklerin gelişmesi inen eksitatör yollar arka boynuzdaki santral sensitizasyona ve hiperalejiye neden olur (118).

### **Sempatik sistemin farklı aktivasyonu:**

Sinir hasarı sonrasında otonomik sistem nöronlarının dorsal kök gangliyonunda yayılımı olur. Burada nöroadrenerjik liflerle duyuşal liflerin iletişimi sonucunda hasarlı afferent nöron ve denerve bölgelerin etrafında ve dorsal kök gangliyonunda sempatik sinir kollateralleri gelişir. Artmış NGF ile dorsal kök gangliyonunda nöroadrenerjik aksonlardan filizlenmeler sonucunda, hasarlı olan ve olmayan

somatosensoriel afferent nöronların  $\alpha$ -adrenoreseptör eksprese etmeye başlaması ile sempatik sistem farklı aktivasyonu olur. Bu durum vazokonstruksiyon ve artmış terleme gibi anormal otonomik yanıtlar ile sonuçlanır. Sıklıkla kompleks bölgesel ağrı sendromu ve postherpetik nevraljide gözlenir.

### **Mikroglia aktivasyonu:**

Nöropatik ağrı patofizyolojisinde santral immun olayların da etkisi olduğuna dair kanıtlar son dönemde artmıştır. Mikroglialar, SSS'nin makrofajı olarak çalışmaktadır. Dorsal kök gangliyonlarının distalindeki sinir hasarından yaklaşık 24 saat sonra mikroglial aktivasyona yol açar (119). Mikrogliaların aktivasyonu ile ortama salınan IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinler ve çeşitli kemokinler hem santral hem de periferik sensitizasyona neden olur (120).

### **2.14.3. Nöropatik Ağrı Klinik Özellikler**

Değişik etiyoloji ve patofizyolojik mekanizmalar olsa da nöropatik ağrı sendromu benzer klinik özellikler gösterir (121). Sıklıkla yanıcı, bıçak saptanır tarzda, elektrik çarpar gibi veya daha seyrek olarak künt, sızlayıcı, zonklayıcı, derin ağrılar olur. Ağrı şiddeti değişken olup, sürekli veya paroksizmal ağrılar görülebilir. Klinikte görülen semptomlar **Tablo 2.10**'da özetlenmiştir (108).

**Tablo 2.10.** Nöropatik Ağrı Semptom Terminolojisi(108).

Parestezi	Karınçalanma, iğnelenme gibi anormal duyular. Spontan veya uyaran varlığında ortaya çıkabilir.
Dizestezi	İğnelenme, karınçalanma gibi anormal duyuların ağrılı veya nahoş olarak hissedilmesi. Spontan veya bir uyaranla ortaya çıkabilir.
Elektrik çarpar gibi veya saplanıcı ağrı	Saniyeler veya dakikalar süren, genellikle orta şiddette şiddetli ağrılar duyular. Daha çok spontan ortaya çıkar.
Hiperalezi	Ağrılı bir uyarının olması gerektiğinden veya daha önceki tecrübeler veya normal bölgelere kıyasla daha bir şiddetli ağrı uyandırması. Uyaran ile ortaya çıkar.
Allodini	Normal olarak ağrı yanıtı uyandırmayan bir uyarının ağrı uyandırması.
Hiperpati	Uyarının gecikmiş olarak algılanmasını, sumasyonu (eş değer uyarıların giderek artan bir ağrı şeklinde hissedilmesi) ve uyarının ortadan kalkmasından sonra da devam eden ağrıyı içeren kompleks duyusal bir deneyimdir.
Sürekli spontan ağrı	Sıklıkla yanıcı karakterde olan kronik bir ağrıdır.

#### 2.14.4. Nöropatik Ağrının Periferik ve Santral Nedenleri

Nöropatik ağrının birçok periferik ve santral nedeni vardır. En sık görülen nedenler **Tablo 2.11**'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.11.** Nöropatik ağrının santral ve periferik nedenleri (122).

<b>Santral nedenler</b>	
<b>A. Spinal kord düzeyi</b>	
1.	Miyelitler (otoimmün nedenler (Multipl Skleroz, Nöromiyelitis optika, transfers miyelit), enfeksiyöz (HIV, sifiliz))
2.	Metabolik nedenler (vitamin B12 eksikliği)
3.	Vasküler nedenler (infarkt, arteriovenöz malformasyon ve fistül, hemorajiler)
4.	Spinal kord yaralanması
5.	Spinal kord yaralanması
6.	Spinal stenoza bağlı kompresif miyelopatiler
7.	Kauda equina
8.	Radyasyon miyelopatisi
9.	Siringomiyeli
<b>B. Kortikal-subkortikal-talamus-beyinsapı düzeyi</b>	
1.	İnme sonrası nöropatik ağrı (talamik ağrı, Wallenberg sendromu)
2.	Fantom ağrısı
3.	Multipl Skleroz
4.	Parkinson Hastalığı
<b>Periferik nedenler</b>	
<b>A. Hereditör nedenler</b>	
1.	Hereditör nöropatiler: Charcot-Marie-Tooth Hastalığı, Hereditör sensoriyotonomik nöropatiler
2.	Familial amiloid polinöropati
3.	Fabry hastalığı
4.	Kanalopatiler: <ol style="list-style-type: none"> <li>SCN9A “gain of function” mutasyonları (Nav1.7 ilişkili kanalopatiler)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primer eritromeralji</li> <li>• Paroksizmal ekstrem ağrı bozukluğu</li> <li>• İnce lif nöropatisi</li> </ul> </li> <li>SCN10A mutasyonları (Nav1.8 ilişkili kanalopatiler)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• İnce lif nöropatisi</li> <li>• Familial epizodik ağrı sendromu tip 2</li> </ul> </li> <li>SCA11A “gain of function” mutasyonları (Nav1.9 ilişkili kanalopatiler)               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tam ağrı yokluğu</li> <li>• Episodik ağrı atakları</li> </ul> </li> </ol>
5.	Porfiri
6.	Refsum hastalığı
7.	Tangier hastalığı
<b>B. Kazanılmış nedenler</b>	
1.	İnflamatuvar nöropatiler <ol style="list-style-type: none"> <li>Akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropatiler</li> <li>Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatiler</li> <li>POEMS (polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gamopati, deri değişiklikleri)</li> </ol>
2.	Vaskülitik nöropatiler
3.	Metabolik hastalıklar <ol style="list-style-type: none"> <li>Diyabetes mellitus</li> <li>Vitamin B12 eksikliği</li> <li>Üremi</li> </ol>
4.	Enfeksiyon HIV, lepra
5.	İnce lif nöropatisi
6.	Postherpetik nevralsi
7.	İlaçlar ve toksinler <ol style="list-style-type: none"> <li>Kemoterapötikler (vinkristin, sisplatin, paklitakso, metronidazol)</li> <li>Alkol</li> <li>Pridoksin</li> </ol>
8.	Kompleks bölgesel ağrı sendromu
9.	Radikülopati



### 2.14.5. Nöropatik Ağrıda Kullanılan Ölçekler ve Tarama Testleri

Ağrı bir duyum olarak tanımlanması güç bir kavram olduğu kadar hekim açısından da ağrının objektif değerlendirilmesi çoğu zaman zor bir semptomdur. Bu nedenle nöropatik ağrıda gözlenen anormal duyuşal semptomların (**Tablo 2.10**) ve ağrının şiddetinin daha objektif ve sistematik olarak değerlendirilmesi için çeşitli ağrı skalaları geliştirilmiştir. Bu skalalar, nöropatik ağrıyı nosiseptif ağrıdan ayırmada ve takipte de faydalı testler olarak kabul edilmektedir. Nöropatik ağrıda kullanılan başlıca skalalar şunlardır:

- Görsel Analog Skala (VAS) (123)
- “Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs” (LANSS) (124)
- painDETECT (125)
- “Douleur Neuropathique en 4 questions” (DN4) (124)

Bu tezde kullanılan painDETECT ve DN4 ağrı anketlerinden kısaca bahsedilecektir.

### 2.14.6. painDetect Ağrı Skalası

Bu test ilk kez Almanya'daki kronik bel ağrısı hastalarında nöropatik ağrı bileşenlerini tespit etmek için geliştirilmiş ve doğrulanmıştır (126). Yüksek hassasiyet, özgüllük ve pozitif prediktif değere sahip güvenilir bir tarama testidir. Nöropatik ağrı semptomlarını ve özelliklerini (şiddet, süre gibi) fizik muayene olmaksızın taramak için tasarlanmış basit ve faydalı bir tarama anketidir. Test süresi 5 dakikadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2013 yılında H.Alkan ve ark.ları tarafından yapılmış olup, çalışmamızda PH'de nöropatik ağrı tarama testi olarak uygulanmıştır (**Şekil 2.1**) (125).

Şekil 2.1. painDETECT ağrı skalası formu (125)

painDETECT		AĞRI ANKETİ			
Tarih:	Hasta:	Adı:	Soyadı:		
Ağrınızı <b>şimdi</b> , şu anda nasıl değerlendirirsiniz?					
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10					
Yok			En fazla		
Geçtiğimiz dört hafta boyunca <b>en şiddetli</b> ağrınız ne kadar şiddetli idi?					
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10					
Yok			En fazla		
Geçtiğimiz dört hafta boyunca ağrınız <b>ortalama</b> ne kadar şiddetli idi?					
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10					
Yok			En fazla		
<b>Ağrınızın seyrini en iyi tanımlayan şekli işaretleyiniz:</b>					
	Ara ara hafif artma ve azalma gösteren sürekli ağrı				<input type="checkbox"/>
	Ara ara çok şiddetli artış gösteren sürekli ağrı				<input type="checkbox"/>
	Aralarda tamamen düzelmeye olduğu ağrı atakları				<input type="checkbox"/>
	Ara ara belirgin artış ve azalma gösteren sürekli ağrı				<input type="checkbox"/>
Lütfen, başlıca ağrı alanınızı işaretleyiniz					
Ağrınız vücudunuzun diğer bölgelerine yayılıyor mu?					
evet <input type="checkbox"/> hayır <input type="checkbox"/>					
Yanıtınız evet ise, ağrının yayıldığı yönü bir ok ile çizin					
<b>İşaretili alanlarda yanma hissinden (örneğin, ısırılan otunun dalaması gibi) yakınıyor musunuz?</b>					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
<b>Ağrınızın olduğu alanda karıncalanma veya iğnelenme hissi var mı (karıncaların yürümesi veya elektrikleme gibi)?</b>					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
<b>Etkilenen alana hafif dokunma (giyinme, örtünme gibi) ağrıya sebep oluyor mu?</b>					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
<b>Ağrınızın olduğu alanda elektrik çarpması gibi ani ağrı ataklarınız var mı?</b>					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
<b>Sıcak veya soğuk (örneğin banyo suyu) etkilenen alanınızda zaman zaman ağrıya sebep oluyor mu ?</b>					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
<b>İşaretlediğiniz alanda uyuşma hissinden yakınıyor musunuz?</b>					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
<b>Etkilenen alanınıza uygulanan hafif basınç (örneğin parmakla hafif bastırma gibi) ağrıyı tetikliyor mu ?</b>					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
(Doktor tarafından doldurulacaktır)					
Hiç	Çok hafif	Hafif	Orta derecede	Şiddetli	Çok şiddetli
x 0 =	x 1 =	x 2 =	x 3 =	x 4 =	x 5 =
Toplam puan			35 puan üzerinden		






**painDETECT**
**Ağrı Anketinin Puanlaması**

Tarih:  Hasta:  Adı:  Soyadı:

**Lütfen ağrı anketindeki toplam puanı aktarınız:**

Toplam puan

Ağrı seyrinin paterni ve yansıyan ağrı sorularının cevaplarına bağlı olarak aşağıdaki puanları ekleyiniz.  
Ardından son skoru hesaplayınız:

	Ara ara hafif artma ve azalma gösteren sürekli ağrı	<input style="width: 30px; height: 25px;" type="text" value="0"/>	
	Ara ara çok şiddetli artış gösteren sürekli ağrı	<input style="width: 30px; height: 25px;" type="text" value="-1"/>	İşaretili ise veya
	Aralarda tamamen düzelmeyen olduğu ağrı atakları	<input style="width: 30px; height: 25px;" type="text" value="+1"/>	İşaretili ise veya
	Ara ara belirgin artış ve azalma gösteren sürekli ağrı	<input style="width: 30px; height: 25px;" type="text" value="+1"/>	İşaretili ise
	<b>Yansıyan ağrı?</b>	<input style="width: 30px; height: 25px;" type="text" value="+2"/>	Evet ise

**Son puan**

**Tarama sonucu**  
Son puan

<b>negatif</b>	<b>belirsiz</b>	<b>pozitif</b>
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	13 14 15 16 17 18	19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38
Nöropatik ağrı bileşeni olası değil (< 15%)	Sonuç belirsiz, ancak nöropatik ağrı bileşeni bulunabilir	Nöropatik ağrı bileşeni olası (>90%)

### 2.14.7. DN4 ((Douleur Neuropathique 4) ağrı anketi

Nöropatik ağrı tedavisinde DN4 (Douleur Neuropathique 4) anketi hikaye ve nörolojik muayene sırasında uygulanabilecek kolay bir tarama testidir. Hikaye ve muayene bileşenlerinden oluşan bu testten 4 puan ve üstü alan hastalar %87 sensitivite ve %91 spesifite ile nöropatik ağrı tanısı almaktadır (124). Bu anketin Türkçe versiyonu PH hastalarında nöropatik ağrı değerlendirmesi için çalışmada kullanıldı (Tablo 2.12).

**Tablo 2.12.** DN4 ağrı anketi Türkçe versiyonu (124).

<b>Hasta ile görüşme</b>		
<b>Soru 1.</b> Ağrı, aşağıdaki bir veya daha fazla özelliğe sahip mi ?		
1.	Yanma	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
2.	Ağrılı soğuk hissi	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
3.	Elektrik çarpması	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
<b>Soru 2.</b> Ağrı, aynı bölgede aşağıdaki yakınmalardan bir veya daha fazlası ile ilişkili mi ?		
4.	Karınalanma	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
5.	İğnelenme	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
6.	Hissizlik	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
7.	Kaşınma	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
<b>Hastanın muayenesi</b>		
<b>Soru 3.</b> Ağrı, fizik muayenenin yapıldığı bir alana lokalize ve aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasını açığa çıkarıyor mu ?		
8.	Dokunma hipoestezisi	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
9.	İğne hipostezisi	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
<b>Soru4.</b> Ağrılı bölgede, ağrıya neden olabiliyor ya da artırabiliyor mu?		
10.	Fırçalama	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
<b>Hastanın puanı: ..../10</b>		

### 2.14.8. Nöropatik Ağrı Tanıya Yardımcı Testler

Ağrının nedenlerinin saptanması, tipinin ve şiddetinin belirlenmesi, neden olduğu fizyolojik değişikliklerin belirlenmesi için çeşitli yardımcı tanısal testlere ihtiyaç vardır. Nöropatik ağrı şikayeti olan hastada etiyolojik nedenlerin ortaya konulması açısından açlık kan şekeri, HbA1c, oral glukoz tolerans testi, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, tam kan sayımı, tiroit fonksiyon testleri, B12 vitamin düzeyi, vaskülit ve bağ dokusu hastalığı belirteçleri, serum ve idrar elektroforezi, HIV ve hepatit markerleri gibi kan tetkiklerinin yapılması ilk aşamada gereklidir. Yapısal patolojilerin gösterilmesi için beyin ve spinal kordun bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme ile incelenebilir. Buna ek olarak periferik nöropatik ağrı nedenlerinin araştırılması ve tanı konulmasında sinir iletim çalışmalarının ve iğne elektromiyografisinin yeri büyüktür. Fakat bu elektrofizyolojik

yöntemlerle sadece kalın miyelinli lifler değerlendirilebilmektedir. Standart elektronöromiyografi (ENMG) ile ince miyelinli A $\delta$  ve miyelinsiz C liflerinin ileti özellikleri değerlendirilemediği için nöropatik ağrılı hastanın ENMG sonucunun normal olması nöropati varlığını dışlamamaktadır. Bu durumda ince miyelinli ve miyelinsiz liflerin fonksiyonlarını ve yapısını değerlendiren farklı tanı yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir. Bu amaçla kantitatif duyu testler, lazer ile uyarılmış potansiyeller, sempatik deri testi, kantitatif sudomotor akson refleksi testi, kalp hızı değişkenliği (HRV) ve korneal konfokal mikroskop gibi çeşitli morfolojik ve fonksiyonel inceleme yöntemleri kullanılmaktadır.

Bu çalışmada ince lif fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan kantitatif duyu testi (QST) ile, morfolojilerini incelemek için kullanılan cilt biyopsisi tekniği detaylandırılmıştır.

#### **2.14.9. Kantitatif Duyusal Test (Quantitative Sensory Testing=QST)**

Kantitatif duyu testi (QST), duyu sinir fonksiyonunu değerlendirmenin ve ölçmenin invazif olmayan bir yoludur. Hafif dokunma, basınç, titreşim, termal duyu (soğuk ve sıcak) ve ağrının (soğuk ağrı ve sıcak ağrı) algılama eşikleri QST ile ölçülebilir. Bu metod ilk kez Yamitsky ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (127). Büyük miyelinli A- $\alpha$  ve A- $\beta$  duyu lifleri hafif dokunma ve titreşim testi ile değerlendirilirken, küçük miyelinli lifler ve miyelinsiz duyu siniri işlevi termal test ile değerlendirilir (128). Amerikan Nöroloji Akademisi'nin değerlendirmesine göre QST duyu bozukluğu ölçmek için faydalı yöntem olmakla birlikte nörolojik muayene ve diğer tanısal testler ile beraber yorumlanmalıdır (127).

Çalışmamızda PH ve atipik parkinsonizm sendromlu hastalarda termal duyu eşikliği QST ile değerlendirilmiştir. Literatürde yayınlanmış yaşa göre normatif değerlerle karşılaştırılmıştır (**Tablo 2.13**, (129)).

**Tablo 2.13.** Kantitatif duyu testinde tenar bölge sıcak ve soğuk eşğinde ortalama ve normal sınır değerleri (129).

	Yaş	Ortalama	Normatif üst değer
Soğuk eşği	20-39	30,40	28,72
	40-59	30,22	28,54
	60-79	29,62	27,94
Sıcak eşği	20-39	33,64	34,92
	40-59	33,60	34,89
	60-79	34,16	35,45

#### 2.14.10. Cilt Biyopsisi

Cilt biyopsisi epidermis ve dermisteki küçük çaplı sinir liflerini değerlendirmek için günümüzde “altın standart” kabul edilen tanı yöntemidir (130). Tekniği Karolinska Enstitüsü’nde Wange ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (131). Zaman içerisinde teknikte bazı değişiklikler ve güncellemeler yapılmış ve son olarak 2010 yılında Avrupa Nöroloji Derneği (EFNS) ve Periferik Sinir Derneği (PNS) ortak bir kılavuz yayınlamıştır (132). Buna göre özellikle ince lif nöropatisi gibi aksonal ve uzunluğa bağımlı nöropatilerde alt ekstremitte distalinden (lateral malleolün 10 cm proksimali) ve mümkünse bir de proksimalden (uyuk) olacak şekilde punch aleti ile örneklerin alınması önerilmektedir. Sonrasında immünohistokimyasal yöntemlerle pan-aksonal bir belirteç olan “Protein Gene Product 9,5” (PGP 9,5) ile boyanması ve epidermis uzunluğu boyunca geçen sağlıklı lif sayısının belirlenmesi ve buna göre milimetreye düşen lif sayısının bir başka deyişle intraepidermal lif yoğunluğunun (IENFD) belirlenmesi gerekmektedir. Yaşa ve cinsiyete göre distal ekstremitte sinir lifi yoğunluğunun değişkenlik gösterdiği bilinmekte olup bu kılavuzda yaşa ve cinsiyete göre normal değerler Avrupa toplumunda tanımlanmıştır (**Tablo 2.13**) (133). Bu çalışmada kullandığımız teknikler EFNS/PNS son rehberine göre yapılmış olup, yöntem kısmında ayrıntılı bahsedilecektir.

**Tablo 2.14.** Ayak bileğinde intraepidermal sinir lifi yoğunluğu (IENFD) Avrupa toplumu için normatif değerler (133).

Yaş (yıllar)	Kadınlar (n=97)		Erkekler (n=91)	
	IENFD (Yaş başına nicel değerler)	IENFD (Median değerler)	IENFD (Yaş başına nicel değerler)	IENFD (Median değerler)
20-29	6.7	11.2	5.4	9.0
30-39	6.1	10.7	4.7	8.4
40-49	5.2	9.9	4.0	7.8
50-59	4.1	8.7	3.2	7.1
60-69	3.3	7.9	2.4	6.3
≥70	2.7	7.2	2.0	5.9

#### 2.14.11. Nöropatik Ağrı Tedavisi.

Nöropatik ağrı hastalarının hayat kalitesini önemli ölçüde etkilediğinden tedavi edilmesi veya semptomların hafifletilmesi tedavinin esas hedefidir. Tedavi için çeşitli tedavi rehberleri olmakla birlikte trisiklik antidepressanlar (amitriptilin), anti-epileptik ajanlar (pregabalin, gabapentin, karbamazepin), serotonin ve norepinefrin geri emilim inhibitörleri (venlafaksin, duloksetin), opioidler (tramadol) ve topikal ilaçlar (Lidokain, Kapsaisin patch) rehberlerin hepsinde etkinliği gösterilmiş tedavi seçenekleridir.

#### 2.14.12. İnce Lif Nöropatisi (İLN)

İnce lif nöropatisi ince miyelinli A- $\delta$  ve miyelinsiz C liflerinin tutulumu ile giden bir periferik nöropatidir. Yıllık insidansı genel popülasyonda 11.7/100000 olup, erkeklerde ve 65 yaş üzerinde görülme sıklığı artmaktadır (134).

İnce lif nöropatisinin en sık semptomları duysal olup bunlar pozitif ve negatif semptomlar olarak 2 grupta incelenebilir. Pozitif semptomlarda yanma, batma, iğnelenme, karıncalanma ve kaşıntı gibi şikayetler görülür. Negatif duysal semptomlar ise his kaybı veya azalması (hipoaljezi, hipoestezi, uyuşma) şeklinde ortaya çıkar. Bazı hastalarda sıcak veya soğuğa maruz kalma veya aktiviteler ile

semptomlar şiddetlenir. Seyirde semptomlarda düzelme veya spontan tetiklenme görülebilir. Duyusal semptomlara ek olarak C liflerinin post-ganglionik otonomik efferent olarak da görev almaları nedeniyle bu hastalarda otonomik bulgular da görülebilir. Terlemede azalma veya artma, yüzde kızarıklık, göz yaşında azalma, cinsel disfonksiyon, aritmiler, hipotansiyon veya hipertansiyon, ishal ve kabızlık sıklıkla görülen otonomik semptomlardır (135).

İnce lif nöropatisi, aksonal hasarla karakterize olması nedeniyle sıklıkla uzunluk bağımlı bir nöropati olarak ortaya çıkmaktadır (136). Uzunluk bağımlı nöropatide semptomlar distalden başlar ve proksimale doğru yayılır. Bu hastalarda ekstremitelerde eldiven ve çorap tarzında duyu kusuru ve nöropatik ağrı semptomları olur. Semptomlar dize kadar ulaştığında genellikle üst ekstremitelerde distallerinde de benzer yakınmalar ortaya çıkar.

Uzunluğa bağımlı olmayan İLN ise daha nadir görülmekte olup, olguların yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. Sıklıkla yama tarzında yüz, üst ekstremiteler ve gövde etkilenir.

Birçok hastalığa sekonder İLN görülebilir. Olguların yaklaşık 1/3'ünde etiyoloji diyabetes mellitustur (137) İLN yapan diğer nedenler **Tablo 2.14**'de özetlenmiştir.



**Tablo 2.15.** İnce lif nöropatisinin nedenleri.

<b>İdiyopatik</b>
<b>Hereditör</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Na<sub>v</sub> 1.7 mutasyonu</li> <li>• Na<sub>v</sub> 1.8 mutasyonu</li> <li>• Fabry hastalığı</li> <li>• Ross sendromu</li> <li>• Hemakromatozis</li> <li>• Ailevi amiloidoz</li> <li>• Serebrotendinoz ksantomatozis</li> <li>• Tangier hastalığı</li> <li>• Friedreich ataksisi</li> <li>• Hereditör duyuşsal otonomik nöropatiler</li> </ul>
<b>Metabolik</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bozulmuş glukoz toleransı</li> <li>• Diabetes Mellitus</li> <li>• Hiperlipidemi</li> <li>• Hipotiroidizm</li> <li>• Kronik böbrek hastalığı</li> <li>• Kompleks bölgesel ağrı sendromu</li> <li>• Paraneoplastik sendrom</li> <li>• Monoklonal gamopatiler</li> </ul>
<b>İmmün ilişkili</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarkoidoz</li> <li>• Sjögren sendromu</li> <li>• Çölyak hastalığı</li> <li>• İnflamatuar barsak hastalıkları</li> <li>• Romatoid artrit</li> <li>• Paraneoplastik nöropati</li> <li>• Amiloidoz</li> <li>• Vaskülit</li> <li>• Guillain Barre Sendromu</li> <li>• Sistemik Lupus Eritamatozis</li> </ul>
<b>Enfeksiyon</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lepra</li> <li>• Epstein-Barr virüs (EBV)</li> <li>• HIV</li> <li>• Hepatit B, C</li> <li>• Lyme hastalığı</li> <li>• İnfluenza</li> </ul>
<b>Toksik ve ilaçlar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiretroviral ilaçlar, borteomib, metronidazol, nitrofurantoin, flekainid, statin</li> <li>• Alkolizm</li> <li>• Vitamin B6 toksisitesi</li> </ul>
<b>Nörodejeneratif hastalıklar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spinobulber muskuler atrofi (Kennedi hastalığı)</li> <li>• Amiyotrofik Lateral Skleroz</li> <li>• Parkinson Hastalığı</li> </ul>

### 2.14.13. Parkinson Hastalığında Periferik Nöropatik Ağrı

Büyük lifleri etkileyen periferik nöropati ve ince lif nöropatisi PH'de genel popülasyona kıyasla daha sık görülmektedir (138). Miyelinli A- $\alpha$  ve A- $\beta$  liflerini etkileyen periferik nöropatinin PH'de farklı popülasyonlarda %6-58 oranında görülebildiği rapor edilmiştir (139, 140). Olguların çoğunda distal, simetrik, duyusal ağırlıklı, aksonal tipte bir periferik nöropati görülmektedir (138). Bununla birlikte az sayıda Parkinson hastasında kronik enflamatuar demiyelinizan polinöropati de bildirilmiştir (141). Son yıllarda yapılan biyopsi çalışmaları ise ince lif nöropatisinin semptomatik veya asemptomatik olarak neredeyse tüm Parkinson hastalarında mevcut olduğunu göstermiştir (142-144). Fakat, PH'de periferik sinir etkileniminin patogenetik mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır. Birçok çalışma, PH vakalarının çoğunda nöropatinin serum vitamin B12, metilmalonik asit ve/veya homosistein seviyelerindeki anormallikler ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu tür anormalliklerin PH'de levodopaya bağlı gelişen vitamin emilim bozuklukları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (145).

Parkinson hastalarında periferik ve santral nöropatik ağrı sıklığının arttığı da bilinmekte olup özellikle periferik nöropatik ağrının nedenleri ve özellikleri hakkında detaylı çalışmalar mevcut değildir. Buna ek olarak genetik PH'de ve atipik parkinsonizmlili hastalarda da ince lif tutulumu ve periferik nöropatik ağrı sıklığını değerlendiren yeterli sayıda çalışmaya rastlanmamıştır (6, 146, 147).

Tüm bu bilgiler ışığında söz konusu çalışmamızda idiopatik ve herediter PH'de ve atipik parkinsonizm sendromlarından olan MSA hastalarında periferik nöropatik ağrının klinik skalalarla ve laboratuvar tetkikleri ile değerlendirilmesi planlanmıştır. Bu amaçla hastaların ince lif fonksiyonları (A $\delta$  ve miyelinsiz C lifleri) ve morfolojisi değerlendirilmiştir.

### 3. TEZİN HİPOTEZİ VE AMACI

İdiyopatik Parkinson hastalığı'nda gözlenen ince lif nöropatisi ve eşlik eden periferik nöropatik ağrı ve diğer duyuşsal semptomların sıklığını objektif skalalar ve tanısal testler ile araştırmayı hedeflemektedir.

Ayrıca farklı patogeneze sahip herediter PH ve atipik parkinsonizm sendromlarından MSA hastalarında ince lif nöropatisinin idiopatik PH'ye göre nadir olacağı hipotezini yine benzer skala ve tanı yöntemleri ile araştırmayı hedeflemektedir.

İntraepidermal sinir lifi yoğunluğunun proksimal ve distal bölgelerde değişkenlik gösterebileceği için her iki bölgeden alınan cilt biyopsisi örneklerinde ince lif kaybının immünohistokimyasal yöntemlerle analiz edilmesi ve ince lif fonksiyonlarının kantitatif duyu testi ve nöropatik ağrı skalaları ile değerlendirilmesi planlanmıştır.

## 4. GEREÇ VE YÖNTEMLER

### 4.1. Bireylerin Seçilmesi ve Çalışma Deseni

Çalışma 1 Ocak 2020 – 1 Mart 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışma protokolü Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (08.11.2019, karar No: 2019/19-31, KA-19090).

Bölümümüzde takipli, klinik olarak Parkinson Hastalığı tanılı 20 hasta, Multisistem Atrofi tanılı 6 hasta ve genetik olarak gösterilmiş olan, farklı mutasyonlarda olan herediter PH tanılı 14 hasta çalışmaya alınmıştır.

#### 4.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1) 18-75 yaş aralığında olmak,
- 2) Çalışma amacını anlayıp, onaylayıp, onam formunu imzalamış olmak,
- 3) Öykü, nörolojik muayene, görüntüleme ve Hareket Bozuklukları Cemiyeti (Movement Disorders Society – MDS) tarafından PH için geliştirilen tanı kriterlerini (56) karşılayan İdiyopatik Parkinson Hastalığı tanısına sahip olmak,  
veya
- 4) Klinik olarak Parkinson Hastalığı tanı kriterlerini karşılayıp ve genetik olarak gösterilmiş herediter PH tanısına sahip olmak,  
veya
- 5) Öykü, nörolojik muayene ve görüntüleme bulguları ile multisistem atrofi hastalığı tanısına sahip olmak.

#### 4.1.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- 1) Ağrı skalalarına cevabı güçleştirecek kognitif kaybı varlığı (Standardize Minimental Test puanı <20),
- 2) Nöropatik ağrıya sebep olabilecek başka bir komorbiditenin varlığı (diyabetes mellitus, B12 eksikliği, vaskülit ve bağ dokusu hastalıkları vb.),

- 3) Biyopsi sonrası kanama riskini arttıracak herhangi bir koagülasyon bozukluğunun varlığı,
- 4) Nörolojik muayene (derin duyu bozukluğu, derin tendon refleksi kaybı) veya elektrofizyolojik inceleme ile kalın lif tutulumunun varlığı,
- 5) Fizik muayenede biyopsi bölgesinde yara ve/veya enfeksiyon varlığı,
- 6) Beyin görüntüleme ile parkinsonizm nedeni olabilecek yapısal patolojinin varlığında hastalar dışlanmıştır.

#### **4.2. Hastalar ile görüşme ve onam süreci**

Dr. Sahib Rovshanov tarafında yaklaşık 10 dakika hastalara işlemin nasıl yapılacağı, çalışmanın yöntemi ve hedefleri konusunda bilgi verdi. Sonrasında çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. İmzalatılan form araştırmacı tarafından alınarak, formun bir kopyası da hasta veya yakınına verildi.

#### **4.3. Hastaların değerlendirilmesi**

Onam süreci tamamlandıktan sonra hastaların öyküsü, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri alındı. Daha sonra hastaların ayrıntılı fizik ve nörolojik muayenesi Dr. Sahib Rovshanov tarafından yapıldı. Klinik bulgularla nöropatik ağrı yapabilecek hastalıkları olan ve muayenede kalın lif tutulumu gösteren hastalar çalışmaya alınmadı. Aynı zamanda dahil edilme kriterlerini karşılamayan ve dışlama kriterleri ile uyumlu bulguları olan hastalar da çalışmaya alınmadı.

Hastaların klinik evrelemesi ‘‘Hoehn-Yahr’’(57) ve ‘‘Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (66)’’ ile değerlendirildi. Parkinson Hastalığı’nın semptomatoloji ve disabilitesi açısından ‘‘Hoehn-Yahr’’ ölçeği ile klinik evrelemesi (Evre1-5) yapıldı.

Non-motor semptomlar açısından hastalara ‘‘Non-motor semptom skalası’’ uygulandı (67).

Ayrıca PH’de ağrı türünü belirlemek için kullanılan ‘‘King’s Parkinson Hastalığı Ağrı Skalası’’ ile hasta değerlendirildi (68).

Nöropatik ağrı açısından hastalara ‘painDETECT’ ağrı soru formu (125) ve ‘DN4’ anketi (124) uygulandı. ‘PainDETECT’ ağrı soru formunda 0-38 puan, DN4 anketinde ise 0-10 puan üzerinden puanlar elde edildi. ‘painDETECT’ ağrı soru formunda  $\geq 19$ , ‘DN4’ anketinde ise  $>4$  puan nöropatik ağrı lehine değerlendirildi.

#### 4.4. Kantitatif duyu testi (QST)

Bu çalışmada ince lif fonksiyonlarını değerlendirmek için Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöromusküler Laboratuvarı’nda bulunan TSA MEDOC QST cihazı kullanıldı. Dr. Sahib Rovshanov tarafından, ideal oda sıcaklığındaki (22-25°C) laboratuvarında, hasta rahat bir şekilde sandalyede otururken sol el tenar bölgesine (Şekil 4.1) yerleştirilen ısı veren cihaz ile önce ardışık 5 kez soğuk, sonra 5 kez sıcak uyarın verildi. Hastaya sıcak veya soğuk hissettiği anda diğer eline verilen bilgisayar faresinin sağ tuşuna basması istendi. Beş ölçümün ortalaması hastanın sıcak veya soğuk ağrı eşiği olarak kabul edildi. Bu değer hastanın yaş ve cinsiyetine göre Yarnitsky ve Sprecher tarafından belirlenen yaşa ve cinsiyete göre tanımlanmış normal değerlerle karşılaştırıldı (129).



Şekil 4.1. QST cihazı bağlantısının hastanın sol el tenar bölgeye yerleştirilmiş hali

#### 4.5. Cilt biyopsisinin yapılması

Hastalardan onam alındıktan sonra, tek kullanımlık 4 mm'lik yuvarlak punch aleti (KAI medical) ile lokal anestezi (Prilokain %2, ortalama 1 cc) kullanılarak, steril şartlar altında sol alt ekstremitte lateral malleolün 10 cm proksimalinden ve sol torakal T8-10 dermatom alanından iki adet cilt punch biyopsisi Dr. Sahib Rovshanov tarafından alındı. Torakal bölgeden alınan örnek 'proksimal' ve lateral malleolün proksimalinden alınan örnek 'distal' olarak adlandırıldı. **Şekil 4.2**'de çalışmada kullandığımız punch aleti, **Şekil 4.3** ve **Şekil 4.4**'te ise uygun olarak biyopsi örneğinin alındığı distal ve proksimal lokalizasyon gösterilmiştir.



**Şekil 4.2.** 4mm'lik cilt biyopsisi punch aleti.



**Şekil 4.3.** Distal bölgeden alınan cilt biyopsisinin yeri.



**Şekil 4.4.** Proksimal bölgeden alınan cilt biyopsisinin yeri.



#### 4.6. İmmunhistokimyasal yöntemler

Biyopsi örnekleri alındıktan sonra materyal 30 dakika süreyle %1 PBS (Oxoid, BR0014G) ile hazırlanmış %4 paraformaldehitte (Sigma-Aldrich, 158127) içinde bekletildi. Ardından 10 dakika sürelerle toplamda 3 kez fosfat tamponlu tuz çözeltisi (PBS) ile yıkanarak, %10 sükröz çözeltisinde 1 gece +4°C’de bekletildi. Ertesi gün doku, sıvı azot ile soğutulmuş %99’luk 2- metilbütan içinde dondurularak -80°C’de muhafaza edildi. Tüm biyopsi örnekleri sonrasında kriyostat (Leica, CM1900) ile 40 mikrometre kesitler alınarak panaksonal belirteç olan protein gen product 9.5 (PGP 9.5)’a (tavşan monoklonal antikoru, Diagnostic biosystems, RP087) karşı antikorla Cy3 (anti-tavşan poliklonal antikoru, Invitrogen, A10520) aşağıda sıralanan immünfloresan yöntemler ile Dr. Zeynep Ergül Ülger tarafından boyandı:

- a. Alınan kesitler ilk olarak 120 dakika açık havada bekletildi.
- b. Kesitlerin etrafı PAP Pen (Sigma-Aldrich, Z672548-1EA) ile sınırlandırıldıktan sonra nemli bir ortama yerleştirildi.
- c. Kesitler %10’luk sığır serum albumini (Bovine serum albumin, BSA) (Sigma-Aldrich, A-4503) solüsyonunda 30 dakika bekletildi.
- d. Fosfat tamponlu tuz çözeltisi ile yıkandı.
- e. %1’lik BSA ile PGP 9.5 (Tavşan monoklonal antikoru, Diagnostic biosystems, RP087) 1/800 şeklinde sulandırılarak hazırlandı ve kesitler bu solüsyonda bir gece bekletildi.
- f. Ertesi sabah PBS ile yıkandı.
- g. %1’lik BSA ve 1/100 sulandırılmış edilmiş Cy3 (Anti-tavşan poliklonal antikoru, İnvitrogen, A10520) solüsyonu kesitlere uygulanarak 2 saat bekletildi.
- h. PBS ile üç kez ardından bir kez distile su ile olacak şekilde tekrar yıkanarak kesitler boyanın solmasını engelleyecek şekilde anti-fade fluoresan mounting medium (SycTek, AML030) kullanılarak lamel ile kapatıldı.

Elde edilen preparatlar daha sonra hastanın tanısı ve QST bulguları hakkında bilgi sahibi olmayan araştırmacı (Doç. Dr. Can Ebru Kurt) tarafından değerlendirildi. Değerlendirme (Olympus BX53, Fluoresan ataçman U-RFL-T ) floresan mikroskopu altında EFNS/PNS kılavuzu kriterlerine göre yapıldı (148). Bu kılavuza göre PGP 9.5

ile boyanan ve epidermis boylu boyunca geçen sinir lifleri sayıldı. Epidermis içinde dallanma gösteren lifler bir lif kabul edilirken, epidermin yüzeyine ulaşmadan sonlanan lifler sayılmadı. Daha sonra liflerin sayıldığı epidermis uzunluğu “Olympus cellSens Entry software” ile kullanılarak ölçüldü. Sonrasında intraepidermal lif yoğunluğu aşağıda örnekte gösterildiği gibi, lif sayısı önce uzunluğu bölünüp sonra 1000 ile çarpılarak hesaplandı:

**Örnek 1:** 3 numaralı İdiyopatik PH tanılı hastanın proksimal cilt biyopsisinde 50 lif 3299 µm uzunluğunda epidermiste sayıldı.

$$50 \text{ lif} \div 3299 \text{ mikrometre} = 0.01515$$

$$0.01515 \times 1000 = 15.15 \text{ lif/mm} \Rightarrow \text{proksimal IENFD}$$

Elde edilen değerler daha önce Avrupa toplumunda gösterilmiş olan normatif değerlerle yaş ve cinsiyete göre karşılaştırıldı(133).

#### 4.7. İstatistik

Araştırmada elde edilen veriler, SPSS v.23 istatistik programı ile değerlendirilmiştir. Araştırma bulgularının analizinde tanımlayıcı özellikleri incelemek amacıyla yüzde dağılımları alınmış, sürekli değişken karakterindeki verilerin merkezi eğilim ve yaygınlık ölçütleri (ortalama, standart sapma, ortanca) hesaplanmıştır.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi (Pearson testi) kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiş, normal dağılıma uyan sayısal verilerin karşılaştırılması için one-way ANOVA testi, uymayanlar için Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Her iki test sonrası farkın hangi grup/gruplardan kaynaklandığını ortaya koymak için Mann Whitney U testi ile ikili karşılaştırmalar yapılmış ve Bonferroni düzeltmesiyle grup sayısına bağlı olarak yeni p değerine ( $p < 0,017$ ) göre anlamlılık bakılmıştır (149). Aynı hastaların farklı iki ilgili değerinin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t-test kullanılmıştır. Yapılan analizlerde istatistiksel anlamlılık değeri %95 güven aralığında  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

Sürekli değişkenler arasındaki uyumu test etmek için normal dağılıma uygunlukları değerlendirildikten sonra Pearson ya da Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Cohen'in sınıflandırmasına göre "0,10-0,29=düşük, 0,30-0,49=orta ve 0,50-1,0=yüksek" korelasyonu göstermektedir (150).

## 5. BULGULAR

### 5.1. Demografik ve Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi.

Çalışmaya 20 idiopatik PH (%50), 6 MSA (%15) ve 14 herediter PH (%35) olmakla toplamda 40 hasta alındı. Hastaların çoğunluğu ayaktan başvuran hastalar olup, yalnızca %5'i serviste yatırılarak takip ve tedavisi yapılan hastalardı.

Herediter PH grubunda beş *Parkin*, üç *DJ-1*, bir *ATP13A2*, bir *SNCA* ilişkili monogenik PH ve dört heterozigot *GBA* mutasyonu olmak üzere, toplamda on dört hasta çalışmaya alındı.

Hastalık gruplarına göre hastaların demografik ve klinik özellikleri **Tablo 5.1**'de verilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların 29'u erkek (%72,5), 11'i (%27,5) kadındı. Cinsiyet dağılımı idiopatik PH grubunda 14 erkek (%70) ve 6 kadın (%30), MSA grubunda 4 erkek (%66,7) ve 2 kadın (%33,3), herediter PH grubunda ise 11 erkek (%78,6) ve 3 kadın (%21,4) şeklindeydi.

Yaş idiopatik grupta ortalama yaş 60 (36-75), MSA grubunda 59 (50-70) ve herediter grupta 41'di (27-75). Herediter PH'nın idiopatik PH'ye göre daha genç yaşlı olduğu istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p=0,03$ ). Hastalık gruplarına göre hastalık süresinin herediter PH'de idiopatik PH ve MSA grubuna göre istatistiksel açıdan daha uzun olduğu görülmüştür ( $p=0,02$ ). Gruplar arasında ortalama levodopa eşdeğer dozu idiopatik PH grubunda 907 (113-2083) mg/gün, MSA grubunda 825 (100-1508) mg/gün ve herediter PH grubunda ise 537,5 (294-1411) mg/gün olup gruplar arasında istatistiksel açıdan fark yoktu ( $p=0.43$ ; **Tablo 5.1**).

**Tablo 5.1.** Hastalık gruplarında hastaların demografik ve klinik özellikleri.

	Hastalık Grupları				p
	IPH	MSA	HPH	Toplam	
<b>Yaş (ortanca, min-max)</b>	60 (36-75)	59 (50-70)	41 (25-75)	57 (25-75)	<b>0,03*</b>
<b>Cinsiyet (E/K)</b>	14/6	4/2	11/3	29/11	
<b>Hastalık süresi (yıl, ortanca, min-max)</b>	5,5 (1-21)	2,5 (1-5)	7,0 (1-16)	5,0 (1-21)	<b>0,02*</b>
<b>Eşdeğer levodopa dozu (mg/gün, ortanca, min-max)</b>	907,0 (113-2083)	825,0 (100-1508)	537,5 (294-1411)	799,5 (100-2083)	0,43
<b>Hoehn-Yahr (ortanca, min-max)</b>	1,0 (1-3)	3,0 (1-5)	2,0 (1-3)	2,0 (1-5)	<b>0,003*</b>
<b>BPHDÖ III (ortanca, min-max)</b>	12,0 (3-38)	33,5 (4-57)	15,0 (2-38)	15,0 (2-57)	0,09
<b>NMSS (ortanca, min-max)</b>	10,0 (2-20)	16,5 (7-22)	8,5 (0-20)	9,5 (0-22)	0,18
<b>King's Parkinson ağrı skalası (ortanca, min-max)</b>	4,0 (0-40)	8,0 (0-14)	6,0 (0-62)	6,0 (0-62)	0,98
<b>DN4 (ortanca, min-max)</b>	0,5 (0-8)	1,0 (0-2)	0,5 (0-7)	1,0 (0-8)	0,99
<b>PainDETECT (ortanca, min-max)</b>	2,0 (0-19)	3,0 (1-6)	1,0 (0-27)	2,0 (0-27)	0,60

Çarpık dağılım nedeniyle Kruskal-Wallis testi yapılmıştır.  $p < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir.

\*İstatistiksel olarak anlamlı

İPH: idiopatik Parkinson hastalığı; MSA: Multisistem atrofisi; HPH: Herediter Parkinson hastalığı; BPHDÖ: Birleşik Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği; NMSS: non-motor semptom skalası.

## 5.2. Ölçeklerin Değerlendirilmesi.

Hoehn-Yahr ölçeğinin puanı herediter PH'de idiopatik PH'ye göre daha yüksek olup, istatistik açıdan anlamlıydı (**Tablo 5.1**;  $p=0,003$ ).

Nöropatik ağrı açısından hastalara DN4 ve painDETECT yapıldı. Ortanca DN4 değeri idiopatik PH grubunda 0.5 (0-8), MSA grubunda 1 (0-2) ve herediter PH grubunda 0.5 (0-7)'di. Toplamda beş hasta (%12,5) nöropatik ağrı varlığı DN4 anketi ile tespit edildi. Bu hastalardan üçü idiopatik PH grubunda (%15), diğer ikisi ise herediter PH grubundaydı (%14,2). PainDETECT ağrı soru formunda ortanca değerler idiopatik PH, MSA ve herediter PH grubunda uygun olarak 2 (0-19), 3 (1-6) ve 1 (0-27)'di. PainDETECT ağrı soru formuna göre 3 hastanın nöropatik ağrı açısından yakınmaları pozitif (puan>19;), bir hastanın sonucu ise belirsiz (nöropatik

ağrı bileşeni içerebilir, puan 13-18) olarak kabul edildi. Bu soru formuna göre toplamda dört hastada (%10) nöropatik ağrı bileşeni olduğu görüldü. Bu hastaların üçü idiopatik grupta (%15), biri ise genetik grupta (%7) idi. Çalışmamıza alınan MSA hastalarında bu anket sonuçlarına göre nöropatik ağrı saptanmadı. Tüm hastalık gruplarının Hoehn-Yahr evresi, BPHDÖ III, NMSS, King's PH ağrı skalası, DN4 ve painDETECT ölçek sonuçları **Tablo 5.3-5.5'**de gösterilmiştir.

Toplam 32 hastaya kantitatif duyu testi yapıldı. Üç hastaya koopere olamaması nedeniyle test yapılamadı (iki idiopatik PH, bir MSA grubu). Soğuk duyusunun eşik ortanca değeri idiopatik PH grubunda 28,79°C (27,4-30,44), MSA grubunda 29,58°C (28,3-30,34) ve herediter PH grubunda ise 29,8°C (20,89-31,17) şeklinde idi. Sıcak duyusunun eşik ortanca değerleri ise sırasıyla 34,39°C (33,5-37,33), 34,01°C (33,7-34,8) ve 34,7°C (32,36-38,15) şeklinde dağılım gösterdi. İdiopatik PH grubunda QST yapılan 15 hastanın ikisinde test sonucu anormaldi (%13,3). MSA grubunda test yapılan hastalarda QST anormalliği görülmeyip, herediter PH grubunda 13 hastadan 4'ünün test sonucu bozuktur (%30,8) (**Tablo 5.2**)

**Tablo 5.2.** Hastalık gruplarında kantitatif duyu test sonuçlarının dağılımı.

	Hastalık Grupları			Toplam	p
	İPH	MSA	HPH		
QST	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Normal	13 (% 86,7)	4 (% 100)	9 (% 69,2)	26 (% 81,3)	0,29
Anormal	2 (% 13,3)	0	4 (% 30,8)	6 (% 18,8)	

İPH: idiopatik Parkinson hastalığı; MSA: Multisistem atrofisi; HPH: Herediter Parkinson hastalığı; QST: kantitatif duyu test.

### 5.3.İntraepidermal sinir lifi yoğunluğunun değerlendirilmesi

Çalışmamızda idiopatik PH, MSA ve herediter PH gruplarında proksimal ve distal bölgeden alınan cilt biyopsisi örneklerinde PGP 9.5'a karşı geliştirilmiş antikorla intraepidermal lif yoğunluğu (IENFD) değerlendirildi (yöntem için bkz. sayfa 54-55).

İdiopatik PH hastalarının proksimal IENFD değerleri 5.18 lif/mm ile 28.22 lif/mm arasında değişiyordu ve ortanca değeri 14.75 lif/mm idi. Bu grupta distal IENFD değerleri ise 1.74 lif/mm ile 8.79 mm/lif arasında olup ortanca değeri 4.77 lif/mm olarak kaydedildi (**Tablo 5.3**).

MSA grubunda proksimal IENFD 10.6 lif/mm ile 17.2 lif/mm, distal IENFD ise 5.17 lif/mm ile 9.28 lif/mm arasında değişmiş olup, ortanca değerleri proksimal ve distal için uygun olarak 14.19 (10.6-17.2) lif/mm ve 7.32 (5.17-9.28) lif/mm idi (**Tablo 5.4**).

Proksimal IENFD herediter PH'de 5.78 lif/mm ile 23.27 lif/mm arasında, distal IENFD ise 1.72 lif/mm ile 9.58 lif/mm arasında değişiyordu. Ortanca değer proksimal bölgede 14.73 (5.78-23.27) lif/mm, distal bölgede ise 4.75 (1.72-9.58) lif/mm idi (**Tablo 5.5**).

Tüm gruplarda elde edilen lif yoğunluğu değerleri yaşı ve cinsiyete göre Avrupa toplumunda tanımlanmış normal değerlerle karşılaştırıldı (133).

**Tablo 5.3.** İdiopatik PH hastalarının hastalık evreleme ölçekleri, ağrı skalaları, QST ve cilt biyopsisi sonuçları.

Hasta	H-Y	BPHDÖ III	NMSS	KPHAS	DN4	PD	QST-soğuk, °C	QST-sıcak, °C	P-IENFD lif/mm	D-IENFD lif/mm
1	1	10	11	4	2	5	*	*	28,22	6,20 <sup>+</sup>
2	2	36	12	16	1	3	28,35	37,33 <sup>+</sup>	25,50	4,83 <sup>+</sup>
3	2	34	10	25	2	3	*	*	15,15	8,34
4	1	12	2	4	1	2	27,4	33,9	6,10	7,28
5	1	3	6	0	1	2	29,66	34,57	8,44	2,02 <sup>+</sup>
6	2	18	10	10	0	2	*	*	10,09	4,07 <sup>+</sup>
7	1	10	2	1	0	1	28,63	33,77	17,99	2,77 <sup>+</sup>
8	1	12	5	10	3	8	29,71	33,74	17,03	1,74 <sup>+</sup>
9	3	38	15	40	8 <sup>¶</sup>	19 <sup>¶</sup>	28,62	35,24	15,78	5,95
10	2	23	20	17	7 <sup>¶</sup>	16 <sup>¶</sup>	30,34	34,84	7,38	2,09 <sup>+</sup>
11	1	10	12	27	1	6	29,77	34,54	5,18 <sup>+</sup>	5,05 <sup>+</sup>
12	1	11	6	0	0	0	26,27 <sup>+</sup>	34,69	7,62	2,97 <sup>+</sup>
13	1	9	8	1	0	0	28,79	34,3	17,95	4,49 <sup>+</sup>
14	1	9	7	0	0	0	28,68	34,39	15,29	2,36 <sup>+</sup>
15	2	27	4	0	0	0	29,19	33,99	13,89	4,29 <sup>+</sup>
16	1	12	16	8	0	0	29,81	34,24	15,66	7,11 <sup>+</sup>
17	1	7	19	11	6 <sup>¶</sup>	19 <sup>¶</sup>	28,79	34,44	13,23	5,92 <sup>+</sup>
18	1	9	9	4	0	1	*	*	17,48	4,49 <sup>+</sup>
19	2	29	16	0	0	0	30,44	33,55	16,24	4,66 <sup>+</sup>
20	2	29	14	0	0	0	*	*	20,73	8,79
Ortanca (min-max)	1,0 (1-3)	12,0 (3-38)	10,0 (2-20)	4,0 (0-40)	0,5 (0-8)	2,0 (0-19)	28,79 (27,4-30,44)	34,39 (33,5-37,33)	14,75 (5,18-28,22)	4,77 (1,74-8,79)

H-Y: Hoehn-Yahr; BPHDÖ III: Birleşik PH değerlendirme ölçeği; NMSS: non-motor semptom skalası; KPHAS: King's PH ağrı skalası; PD: painDETECT; QST: "quantitative sensory testing"; P-P-IENFD: proksimal intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ("intraepidermal nerve fiber density") D-IENFD: distal intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ("intraepidermal nerve fiber density")

\* QST yapılamayan veya tetkike koopere olamayan hastalar.

<sup>+</sup>Hastanın yaşı ve cinsiyetine göre anormal değerler (129, 133).

<sup>¶</sup>painDETECT ve DN4'e göre nöropatik ağrı varlığı.

**Tablo 5.4.** MSA hastalarının hastalık evreleme ölçekleri, ağrı skalaları, QST ve cilt biyopsisi sonuçları.

Hasta	HY	BPHDÖ III	NMSS	KPPS	DN4	PD	QST-soğuk, °C	QST-sıcak, °C	P-IENFD lif/mm	D-IENFD lif/mm
1	1	4	7	3	0	1	30,34	33,7	17,23	8,15
2	3	35	19	14	2	6	*	*	16,19	6,69 <sup>+</sup>
3	3	57	15	9	0	1	*	*	15,69	9,28
4	2	39	18	8	1	4	29,58	34,8	10,64	5,17
5	2	29	22	8	1	4	29,57	34,3	12,69	5,66 <sup>+</sup>
6	2	32	8	0	1	2	28,3	33,72	12,70	8,98 <sup>+</sup>
Ortanca (min-max)	3,0 (1-3)	33,5 (4-57)	16,5 (7-22)	8,0 (0-14)	1,0 (0-2)	3,0 (1-6)	29,58 (28,3-30,34)	34,01 (33,7-34,8)	14,19 (10,64-17,23)	7,32 (5,17-9,28)

H-Y: Hoehn-Yahr; BPHDÖ III: Birleşik PH değerlendirme ölçeği; NMSS: non-motor semptom skalası; KPHAS: King's PH ağrı skalası; PD: painDETECT; QST: "quantative sensory testing"; Ğ-P-IENFD: proksimal intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ("intraepidermal nerve fiber density") D-IENFD: distal intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ("intraepidermal nerve fiber density")

\* QST yapılamayan veya tetkike koopere olamayan hastalar.

<sup>+</sup>Hastanın yaşı ve cinsiyetine göre anormal değerler (129, 133).

**Tablo 5.5.** Herediter PH hastalarının hastalık evreleme ölçekleri, ağrı skalaları, QST ve cilt biyopsisi sonuçları.

Hasta	Mutant gen	H-Y	BPHD Ö-III	NMSS	KPHAS	DN4	PD	QST-soğuk, °C	QST-sıcak, °C	P-IENFD lif/mm	D-IENFD lif/mm
1	<i>Parkin</i>	2	1	9	0	0	0	27,18 <sup>+</sup>	37,04 <sup>+</sup>	16,47	3,39 <sup>+</sup>
2	<i>Parkin</i>	2	2	8	16	7 <sup>¶</sup>	8	29,6	34,29	5,78 <sup>+</sup>	3,34 <sup>+</sup>
3	<i>Parkin</i>	1	1	1	0	0	0	27,16 <sup>+</sup>	37,08 <sup>+</sup>	11,42	5,95 <sup>+</sup>
4	<i>Parkin</i>	2	9	8	6	0	1	20,89 <sup>+</sup>	38,15 <sup>+</sup>	14,11	3,33 <sup>+</sup>
5	<i>Parkin</i>	2	12	5	6	1	0	30,03	34,01	14,77	8,51 <sup>+</sup>
6	<i>DJ-1</i>	2	11	6	0	0	2	29,79	32,36	21,89	9,58
7	<i>GBA</i>	1	7	12	2	1	1	30,59	33,71	17,66	1,72 <sup>+</sup>
8	<i>GBA</i>	3	42	18	13	2	3	29,51	35,2	23,27	3,27 <sup>+</sup>
9	<i>GBA</i>	1	2	3	1	0	1	31,17	33,46	16,98	5,50 <sup>+</sup>
10	<i>Park9</i>	3	26	15	10	1	2	28,18 <sup>+</sup>	37,41 <sup>+</sup>	21,44	5,68 <sup>+</sup>
11	<i>DJ-1</i>	2	2	0	0	0	0	*	*	8,59	6,02 <sup>+</sup>
12	<i>DJ-1</i>	2	27	14	6	2	7	29,34	33,25	16,78	1,78 <sup>+</sup>
13	<i>SNCA</i>	2	20	20	62	7 <sup>¶</sup>	27 <sup>¶</sup>	29,8	34,4	15,12	5,81 <sup>+</sup>
14	<i>GBA</i>	2	5	9	27	0	0	28,7	34,37	7,71	2,65 <sup>+</sup>
Ortanca (min-max)		2,0 (1-3)	15,0 (1-42)	8,5 (0-20)	6,0 (0-62)	0,5 (0-7)	1,0 (0-27)	29,51 (20,89-31,17)	34,37 (32,36-38,15)	14,73 (5,78-23,27)	4,75 (1,72-9,58)

H-Y: Hoehn-Yahr; BPHDÖ III: Birleşik PH değerlendirme ölçeği; NMSS: non-motor semptom skalası; KPHAS: King's PH ağrı skalası; PD: painDETECT; QST: "quantative sensory testing"; P-IENFD: proksimal intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ("intraepidermal nerve fiber density") D-IENFD: distal intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ("intraepidermal nerve fiber density")

\* QST yapılamayan veya tetkike koopere olamayan hastalar.

<sup>+</sup>Hastanın yaşı ve cinsiyetine göre anormal değerler (129, 133).

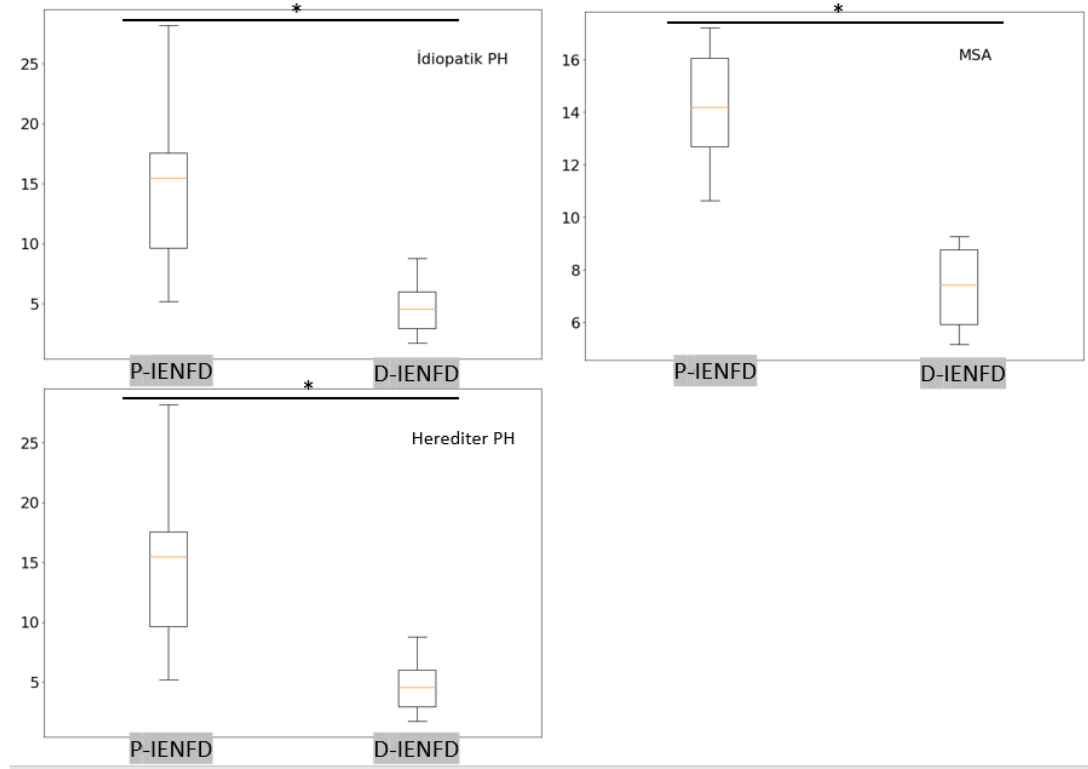
<sup>¶</sup>painDETECT ve DN4'e göre nöropatik ağrı varlığı.

Farklı hastalık grupları arasında proksimal IENFD ve distal IENFD karşılaştırıldığında her 3 grupta da distal bölgede lif yoğunluğunun proksimale kıyasla



daha fazla azalmış olduğu istatistiksel açıdan anlamlı farklılıkla ( $p<0.001$ ) gösterildi (Şekil 5.1). Ayrıca gruplar arasında proksimal ve distal IENFD karşılaştırıldı. Hastalık grupları arasında proksimal IENFD’de fark saptanmayıp, distal IENFD’nin MSA grubunda idiopatik PH’ye göre daha az etkilendiği istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p=0.04$ , Tablo 5.6; Şekil 5.2).

**Şekil 5.1.** Farklı hastalık gruplarında proksimal ve distal intraepidermal sinir lifi yoğunluğunun Box ve Whisker grafiği ile gösterilmesi.



\* $p<0,001$ ; (eşleştirilmiş t-test yapılmıştır.)

PH: Parkinson hastalığı; MSA: Multisistem atrofisi; P-IENFD: proksimal intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ("intraepidermal nerve fiber density"); D-IENFD: distal intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ("intraepidermal nerve fiber density")

**Tablo 5.6.** Hastalık gruplarına göre hastaların proksimal ve distal intraepidermal sinir lifi yoğunluğunun ortalama değerlerinin dağılımı.

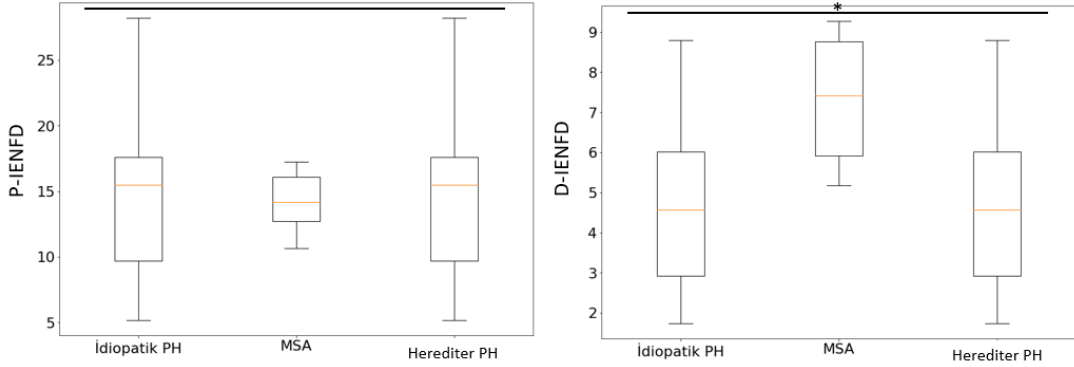
	Hastalık Grupları				P*
	İdiopatik PH	MSA	Hereditör PH	Toplam	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
P-IENFD (lif/mm)	14,7±6,0	14,1±2,5	15,1±5,3	14,8±5,3	0,93
D-IENFD (lif/mm)	4,7±2,0	7,3±1,7	4,7±2,3	5,1±2,2	<b>0,03**</b>

\*Normal dağılım nedeniyle one-way ANOVA testi yapılmıştır.

\*\*Bonferroni düzeltmesi yapıldığında MSA grubunda idiyopatik PH'ye göre yüksek olduğu anlaşılmıştır (p=0,04).

PH: Parkinson hastalığı; MSA: Multisistem atrofisi; P-IENFD: proksimal intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ("intraepidermal nerve fiber density"); D-IENFD: distal intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ("intraepidermal nerve fiber density")

**Şekil 5.2.** Hastalık gruplarına göre hastaların proksimal ve distal intraepidermal sinir lifi yoğunluğunun ortalama değerlerinin dağılımının Box ve Whisker grafiği ile gösterilmesi.



\*Normal dağılım nedeniyle one-way ANOVA testi yapılmıştır. Bonferroni düzeltmesi yapıldığında D-IENFD'nin MSA grubunda idiyopatik ve hereditör PH'ye göre yüksek olduğu anlaşılmıştır (p=0,04).

PH: Parkinson hastalığı; MSA: Multisistem atrofisi; P-IENFD: proksimal intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ("intraepidermal nerve fiber density"); D-IENFD: distal intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ("intraepidermal nerve fiber density")

Hasta yaşı, hastalık süresi, eşdeğer levodopa dozu, Hoehn-Yahr evresi, BPHDÖ III, NMSS, King's Parkinson ağrı skalası, DN4, painDETECT ağrı soru formu, QST gibi çeşitli değişkenler ile proksimal ve distal IENFD arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel açıdan anlamlı özellik saptanmadı (**Tablo 5.7**). **Şekil 5.3-5.5**'de her hasta grubundan seçilmiş hastaların QST ve cilt biyopsisi bulguları verilmiştir.

**Tablo 5.7.** Çeşitli değişkenler ile proksimal ve distal intraepidermal sinir lifi yoğunluğu arasında korelasyon analizi.

<b>Değişkenler</b>	<b>n</b>	<b>r*</b>	<b>P</b>
Hasta yaşı P-IENFD (lif/mm)	40	-0,21	0,18
Hastalık süresi (yıl) P-IENFD (lif/mm)	40	0,05	0,74
Eşdeğer levodopa dozu (mg/gün) P-IENFD (lif/mm)	40	-0,04	0,78
Hoehn-Yahr P-IENFD (lif/mm)	40	-0,001	0,99
BPHDÖ-III P-IENFD (lif/mm)	40	-0,002	0,99
Non-motor semptom skalası P-IENFD (lif/mm)	40	0,10	0,52
King's Parkinson ağrı skalası P-IENFD (lif/mm)	40	-0,13	0,41
painDETECT ağrı anketi P-IENFD (lif/mm)	40	-0,06	0,71
DN4 ağrı anketi P-IENFD (lif/mm)	40	-0,08	0,59
QST (°C) P-IENFD (lif/mm)	40	0,09	0,60
Hasta yaşı D-IENFD (lif/mm)	40	-0,15	0,35
Hastalık süresi (yıl) D-IENFD (lif/mm)	40	-0,007	0,96
Eşdeğer levodopa dozu (mg/gün) D-IENFD (lif/mm)	40	-0,14	0,36
Hoehn-Yahr D-IENFD (lif/mm)	40	0,26	0,10
BPHDÖ III D-IENFD (lif/mm)	40	0,19	0,22
Non-motor semptom skalası D-IENFD (lif/mm)	40	0,03	0,84
King's Parkinson ağrı skalası D-IENFD (lif/mm)	40	-0,02	0,86
DN4 ağrı anketi D-IENFD (lif/mm)	40	-0,06	0,70
painDETECT ağrı anketi D-IENFD (lif/mm)	40	-0,04	0,80
QST (°C) D-IENFD (lif/mm)	40	-0,01	0,94

\* Normal dağılım nedeniyle Pearson Korelasyonu yapılmıştır. Diğer veriler çarpık dağıldığından Spearman korelasyonu yapılmıştır.

P-IENFD: proksimal intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ("intraepidermal nerve fiber density"); D-IENFD: distal intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ("intraepidermal nerve fiber density"); BPHDÖ: Birleşik Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği; QST: kantitatif duyuşal test ("Quantitative Sensory Testing").

Herediter hasta grubunda farklı mutasyona sahip hastaların proksimal ve distal IENFD'leri değerlendirildi. Farklı mutasyona sahip subgruplarda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.

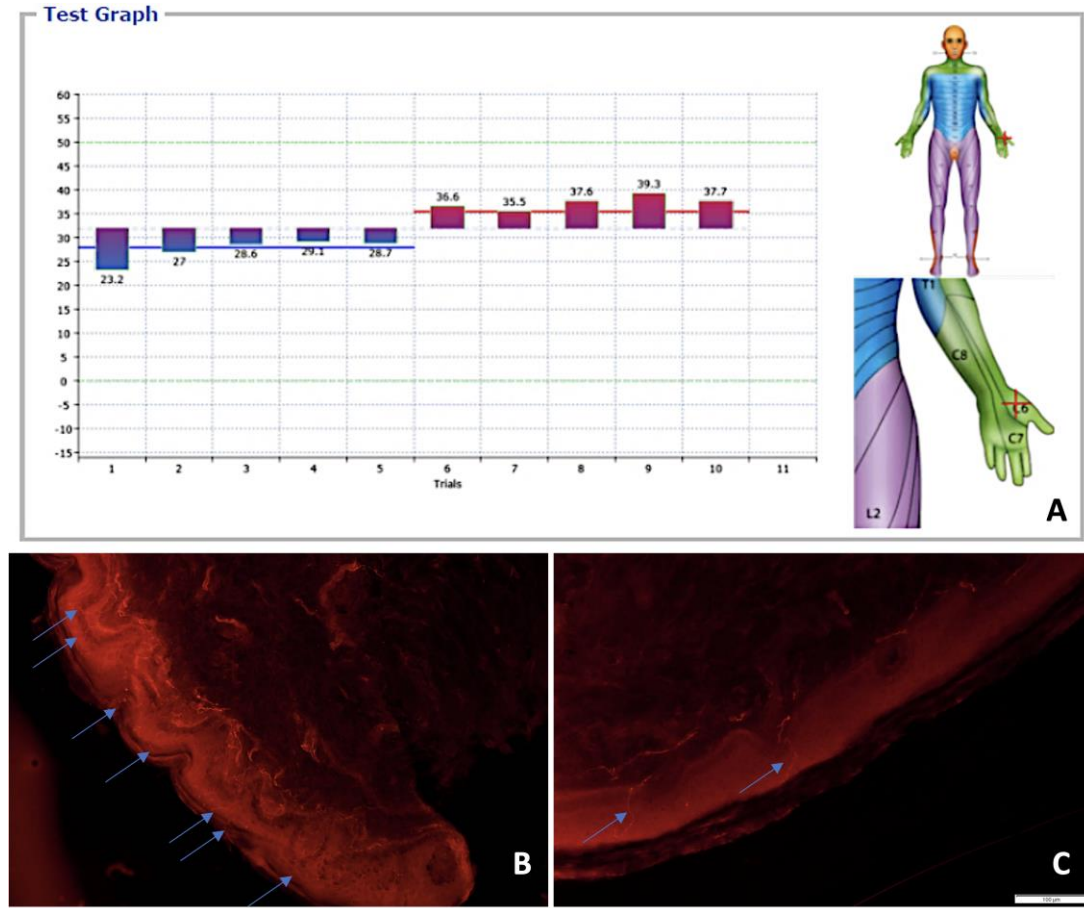
**Tablo 5.8.** Herediter grupta mutasyona göre hastaların proksimal ve distal intraepidermal lif yoğunluğunun dağılımı.

	Mutasyon Grupları						P*
	<i>Parkin</i>	<i>DJ-1</i>	<i>GBA</i>	<i>park-9</i>	<i>SNCA</i>	Toplam	
	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)	Ortanca	Ortanca	Ortanca (min-max)	
P-IENFD lif/mm	14,1 (5,78- 16,47)	16,7 (8,5- 21,8)	17,3 (7,7- 23,27)	21,4	15,1	15,4 (5,78- 23,27)	0,39
D-IENFD lif/mm	3,3 (3,3- 8,5)	6,0 (1,78- 9,58)	2,9 (1,7- 5,5)	5,6	5,8	5,1(1,72- 9,58)	0,39

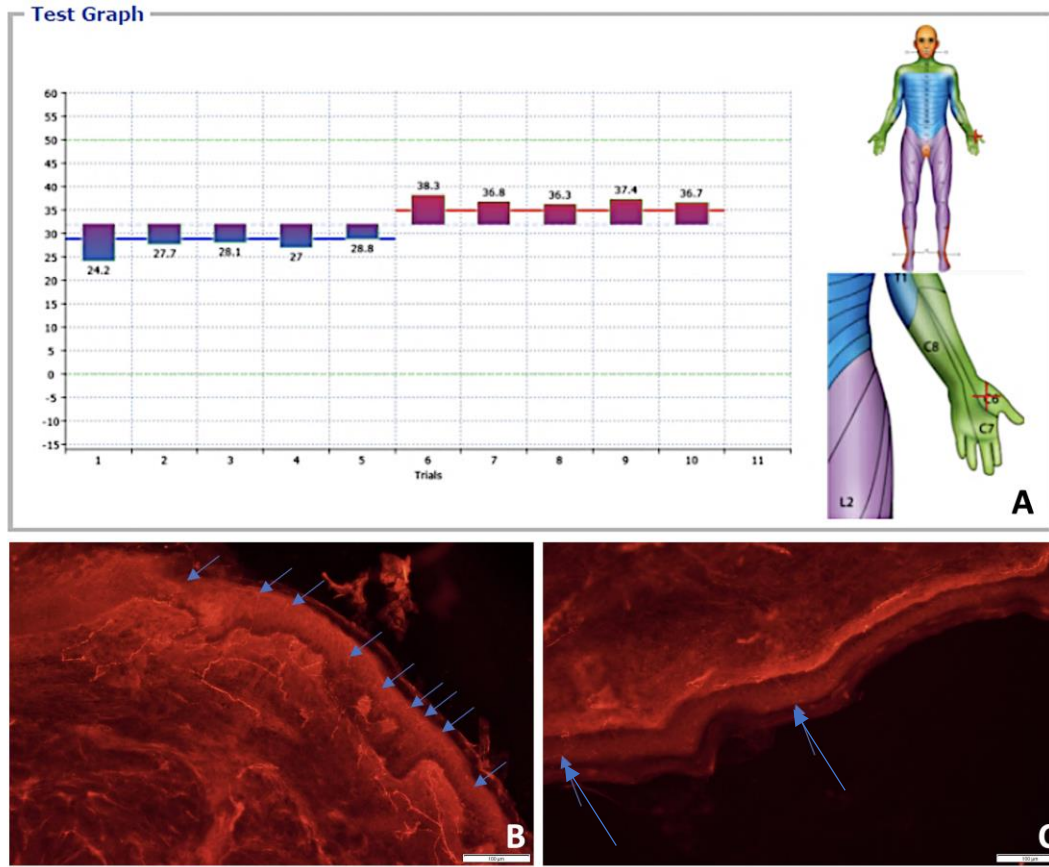
\*Kruskall Wallis testi yapılmıştır.

P-IENFD: proksimal intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ("intraepidermal nerve fiber density");

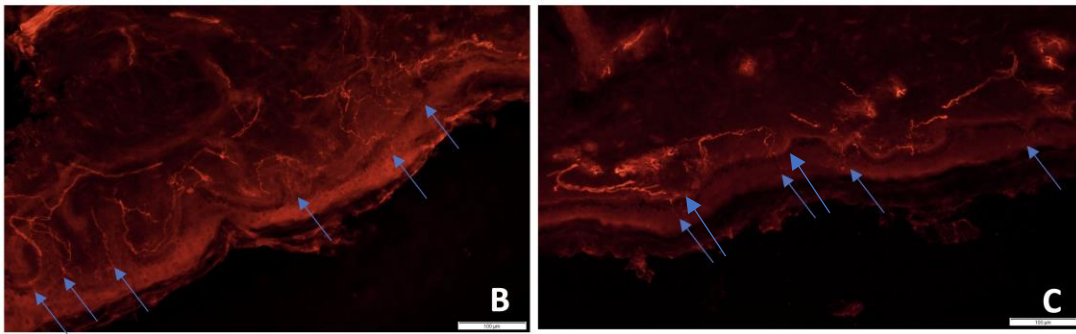
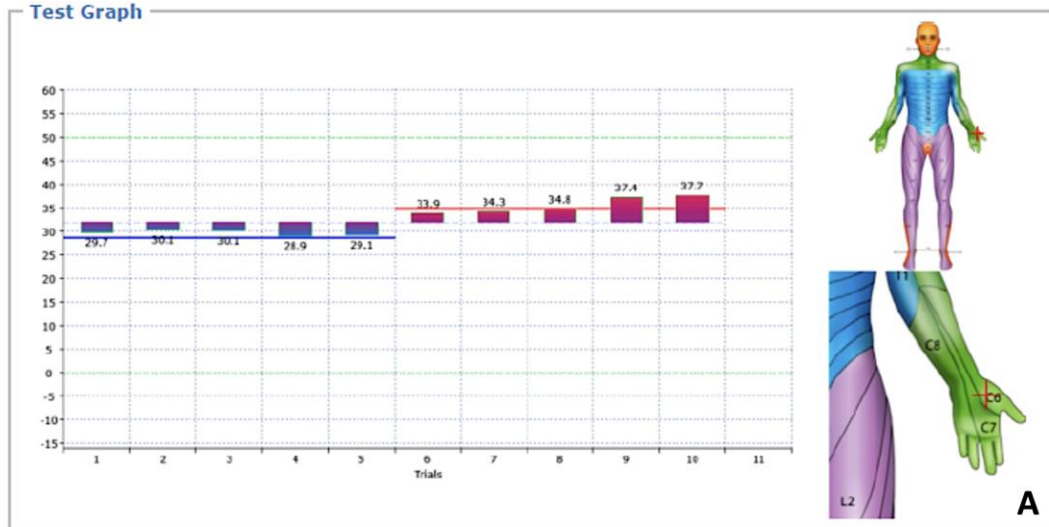
D-IENFD: distal intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ("intraepidermal nerve fiber density").



**Şekil 5.3.** İdiyopatik Parkinson hastalığı tanılı 2 no'lu hastanın kantitatif duyu testinde sıcak ve soğuk duyu eşiğinin arttığı (A), distal (C) epidermal lif sayısının proksimale (B) göre azaldığı tespit edildi. Epidermis boylu boyunca geçen sinir lifleri mavi ok ile gösterilmiştir.



**Şekil 5.4.** Herediter Parkinson Hastalığı tanılı 3 no'lu hastanın kantitatif duyu testinde sıcak ve soğuk duyu eşliğinin arttığı (A), distal (C) epidermal lif sayısının proksimale (B) göre azaldığı tespit edildi. Epidermis boylu boyunca geçen sinir lifleri mavi ok ile gösterilmiştir.



**Şekil 5.5.** Multisistem atrofi tanılı 4 no'lu hastanın kantitatif duyu testinde sıcak ve soğuk duyu eşliğinin normal sınırlarda olduğu (A), buna karşın distal (C) epidermal lif sayısının proksimale (B) göre azaldığı tespit edildi. Epidermis boyu boyunca geçen sinir lifleri mavi ok ile gösterilmiştir.

## 6. TARTIŞMA

Parkinson hastalığı SSS'nin motor ve non-motor semptomlarla karakterize nörodejeneratif hastalığıdır. Non-motor semptomlar arasında periferik nöropatik ağrı sıklıkla bildirilmektedir. Nöropatik ağrı sıklığının topluma göre bu hastalık grubunda daha yüksek olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Literatürde farklı popülasyonlarda nöropatik ağrı sıklığının Parkinson hastalarında %6-58 oranında olduğu bildirilmiştir (5, 135, 136). Ülkemizde 2011 yılında yapılan ve 96 idiopatik PH tanılı hastanın alındığı çalışmada da radiküler veya periferik nöropatik ilişkili ağrı %11,1 oranında görülmüştür (151). Buna karşın, grubumuzun sorumluluğunda gerçekleştirilen çok merkezli ulusal nöropatik ağrı çalışmasında; nöropatik ağrılı hastaların sadece %0,5'inde nedenin Parkinson hastalığı olduğu gözlenmiştir (152). Bu çalışmada da DN4 ve painDETECT gibi nöropatik ağrı tanısında özgül ve güvenilir iki nöropatik ağrı skalası ile Parkinson hastalarına özel geliştirilmiş King's Parkinson ağrı skalası kullanılarak nöropatik ağrı tanısının güvenilirliği artırılmıştır. Yapılan bu testler sonucunda idiopatik Parkinson hastalarının %15'inde nöropatik ağrı varlığı gösterilmiştir. Bu oran literatür ile benzerlik göstermektedir.

Atipik Parkinsonizm sendromlarından özellikle MSA grubunda da daha çok kas-iskelet sistemi ilişkili ağrı bildirilse de periferik nöropati ağrı nonmotor semptomlar arasında yer almaktadır. Kass Iliyya ve ark.larının yaptığı çalışmada MSA hastalarının %18'inde nöropatik tipte ağrı olduğu rapor edilmiştir (104). Fakat, bizim çalışmamıza dahil edilen MSA tanılı hastalarda nöropatik ağrı saptanmadı. Bu bulgu MSA hasta grubunun örneklem büyüklüğünün yetersizliğine rağmen, hastalık şiddeti ve özürülük derecesini gösteren Hoehn-Yahr evresi, BPHDÖ III ve NMSS skorlarına göre MSA grubundaki hastaların orta evrede, diğer iki grupta olan hastaların ise hafif evrede olması göz önünde bulundurulduğunda, nöropatik ağrı sıklığının MSA hastalarında idiopatik ve herediter PH'ye göre çok daha düşük olduğunu göstermektedir.

Son yıllarda yapılan genetik çalışmalar sonucunda PH'ye neden olan çok sayıda mutasyon tespit edilmiş herediter PH patolojik çalışmaların ilgi odağı olmuştur. Fakat bu hasta grubunda nöropatik ağrı ile ilgili literatürde yeterli veri mevcut değildir. Çalışmamızda DN4 ve painDETECT anketi ile yapılan sorgulamada

*Parkin* ve *SNCA* mutasyonu olan 2 hastada (%14,2) nöropatik ağrı varlığı gösterişmiş olup, bu oran idiopatik PH ile benzerdir.

Son zamanlarda yapılan cilt biyopsisi çalışmalarında ince lif nöropatisinin semptomatik ve asemptomatik neredeyse tüm Parkinson hastalarında mevcut olduğunu göstermiştir (142-144). Fakat atipik parkinsonizm sendromlarından olan MSA'da ve herediter PH'de ince lif nöropatisinin varlığı ve klinik özellikleri hakkında yeterli veri mevcut değildir. Hastalarda ince lif nöropatisinin varlığının ve klinik bulgularının değerlendirilmesi için çeşitli testler mevcut olup, bu çalışmada QST ve cilt biyopsisi kullanılmıştır.

Her ne kadar ağrı skalaları ile az sayıda hastada nöropatik ağrı tespit edilmişse de idiopatik PH'nin %13,3'ünde, herediter PH'nin %30,8'inde kantitatif duyu testlerinde ısı eşik değerlerinin normale göre arttığı tespit edilmiştir. Literatürde PH'de yapılan QST çalışmaları incelendiğinde Nolano ve ark.larının yaptığı çalışmada kontrol grubuna göre sıcak veya soğuk eşığının daha yüksek olduğu, detaylı inceleme ile %86 hastada en az iki termal modalitede etkilenme görülmüştür (153). Diğer bir çalışmada 28 PH tanılı hastaya yapılan QST'de çalışma grubumuzda elde edilene kıyasla daha yüksek oranda (%32,1) anormallik saptanmıştır (154). Bu çalışmada PH'da QST anormallik sıklığının literatüre göre daha düşük olduğu dikkati çekmekle birlikte bu durumun örneklem büyüklüğünün söz konusu çalışmalara göre küçük olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Literatürde MSA ve herediter PH grubu ile ilgili benzer çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, hem PH hem de MSA grubuna göre daha genç yaştaki hastalardan oluşan herediter Parkinson hastalarında QST anormalliğinin görece sık gözlenmesi dikkat çekici bir bulguydu. Bu fenomenin, ince lif fonksiyonlarını değerlendiren diğer testler ile daha büyük örneklem grubunda tekrarlanması gerekmektedir. Son olarak, nöropatik ağrının da gözlenmediği MSA hastalarında QST eşik değerlerinde de anormallik saptanmamıştır. Bu durum, ince lif fonksiyonlarının MSA hastalarında diğer gruplara göre daha az etkilendiğini düşündürmektedir. Hasta gruplarında QST bulgularının Hoehn-Yahr evre skoru, BPHDÖ III, NMSS, DN4 ve painDETECT ile ilişkili olmadığı dikkati çekmekle birlikte örneklem büyüklüğünün yetersizliği korelasyon bulgularının gözden kaçmasına neden olabilir.

Kantitatif duyu testi, ince lif nöropatisini saptamada non-invazif ve hızlı bir test olsa da hastaların kooperasyonu testin güvenilirliği için şarttır. Çalışma sırasında,



özellikle yürütücü işlev bozukluğunun sıklıkla görüldüğü hasta gruplarımızı oluşturan idiyoatik ve herediter Parkinson ve MSA tanılı hastalarda teste kooperasyonun güçleştiği fark edilmiştir. Her ne kadar sadece üç hastanın kooperasyon nedeniyle testinin yapılamadığı belirtilmiş olsa da bazı hastalarda bazı denemeler başarısız olmuştur. Bu nedenle ince lif nöropati varlığının tespitinde QST'nin kullanımı bu hasta gruplarında kısıtlı olabilir.

İnce lif nöropatisinin tanısında cilt biyopsisi hala altın standart kabul edilmekte olup (132), PH ile ilgili çalışmalarda sıklıkla kullanılmıştır (155, 156). 2010 yılında EFNS/PNS tarafından yayınlanan cilt biyopsisi kılavuzunda distal alt ekstremitedeki IENFD'nin Avrupa popülasyonuna göre normal değerleri yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiştir (133). Buna göre, IENFD kadın hastalarda erkeklere göre daha fazla olup, her dekatta 0.6-1.8lif/mm azalmaktadır. Bu çalışmada yaşla IENFD arasında ilişkili bulunamamış olması, farklı yaş gruplarındaki hasta sayısının yetersizliği ile açıklanabilir. Yakın zamanda yapılan, nöropatik ağrı yakınması ve sistemik hastalığı olmayan 28 idiyoatik PH (16 erkek, 12 kadın) tanılı hastanın ve 23 kontrol grubunun (yaş ve cinsiyete eşleştirilmiş) alındığı bir çalışmada katılımcılara ayak dorsumundan QST ve lateral malleol 10 cm proksimalinden cilt biyopsisi yapılmış. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında QST'de , %32,1 oranında ise anormal termal eşiğin olduğu, distal bölgeden alınan cilt örneklerinde ise %82,1 oranında IENFD'de azalma olduğu gösterilmiştir (154). Yine 85 idiyoatik PH tanılı hastanın alındığı bir başka çalışmada %27 hastanın duyuusal semptomu kaydedilmiş olup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında QST'de %75 oranında eşik artışı ve distal bacak ve uyluktan alınan örneklerde %75,1 oranında IENFD'de azalma olduğu saptanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada, çalışmamızdakine benzer şekilde, IENFD ile yaş, hastalık süresi ve hastalık şiddeti ile korelasyon gösterilememiş (153). Giannoccaro ve ark.'larının yaptığı bir diğer çalışmada 22 idiyoatik PH ve 11 parkinsonizm (iki MSA, iki PSP, iki KBD, iki *Parkin* ve bir *LRRK2* mutasyonlu PH) hastasına proksimal (uyluk) ve distal ayak bölgesinden cilt biyopsisi yapılmış, idiyoatik PH grubunda %91 oranında IENFD'de azalma gözlenirken, diğer parkinsonizm grubunda IENFD'nin normal olduğu tespit edilmiştir (143). H herediter PH ile yapılan en dikkat çekici çalışma Yang ve ark.'ları tarafından *LRRK2* mutasyonu taşıyan 12 PH, 47 idiyoatik PH ve 30 sağlıklı birey üzerinde yapılmıştır. Buna göre, ayak distalinden (lateral malleol 10 cm proksimalinden) ve servikal C7 paravertebral bölgeden alınan cilt biyopsilerinde hem

mutasyonu taşıyan grupta (%83,3), hem de idiopatik PH grubunda (%85,1) IENFD'de azalma saptanmıştır (157). Çalışmamızda idiopatik PH grubunda distal IENFD'deki azalma hastaların %80'inde görülmüş olup, literatür ile benzer özellik göstermektedir. Ayrıca herediter PH grubunda da distal IENFD'nin idiopatik PH'ye benzer şekilde azaldığı dikkati çekmiştir. Çalışmamıza dahil edilen herediter PH'nın diğer gruplara oranla genç yaşta olmasına rağmen IENFD azalmasının idiopatik PH grubuna benzer olması herediter PH'da da ince lif kaybının gözlemlendiğini ortaya koymaktadır.

Haga ve ark. tarafından yapılan, idiopatik PH ve MSA gruplarının alındığı cilt biyopsisi çalışmasında, idiopatik PH grubunda IENFD'de azalmanın MSA grubuna kıyasla daha fazla olduğu tespit edilmiştir (158). Bu çalışma ile uyumlu olarak MSA hasta grubumuzda IENFD'nin idiopatik PH'ye göre daha az etkilendiği istatistiksel anlamlı bir şekilde görülmüştür.

Çalışmamızda hastalık süresi, eşdeğer levodopa dozu, Hoehn-Yahr evresi, BPHDÖ III, NMSA, King's parkinson ağrı skalası, DN4, painDETECT, QST ile proksimal ve distal IENFD arasında ilişki gösterilememiştir. Önceki çalışmalarda hastalık şiddeti ile IENFD arasında korelasyon görülemedi (154). Hastalarda IENFD'de azalma olmasına rağmen QST'nin çoğu hastada normal olması, ince nöropati tanısında QST'nin yeterli olmadığını ve/veya bu hastalarda gözlenen ince lif kaybının, nöropatik ağrı sıklığının da düşük olması göz önünde bulundurulduğunda, ince lif fonksiyonlarında bozukluğa neden olmadığını düşündürmektedir. Bu hipotezlerin daha büyük örneklem grubunda ve ince lif fonksiyonlarını değerlendiren farklı klinik ve elektrofizyolojik yöntemlere analiz edilmesi gerekmektedir.

Son dönemde PH'de fosforile  $\alpha$ -sinükleinin periferik nöropati ile ilişkili patogenetik sürecin doğrudan bir parçası olduğu ile ilgili düşünceler mevcuttur (6). Sinükleopatilerde farklı organlarda ve kutanöz liflerde patolojik  $\alpha$ -sinüklein birikiminin olduğu gösterilmiş olup (23, 63, 64), bunun PH için iyi bir periferik biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, Haga ve ark.larının yaptığı çalışmada MSA grubundan farklı olarak PH'de kutanöz sinir liflerinde  $\alpha$ -sinükleinin patolojik birikimini gösterilmiştir (158). Bu nedenle, erken dönemde özellikle proksimal bölgede patolojik birikimin gösterilmesi ile parkinsonizm ile seyreden diğer hastalıkların ayırıcı tanısında fayda sağlayacağı kabul görmeye başlamıştır (23). Buna ek olarak, ince lif kaybının  $\alpha$ -sinüklein patolojisi ile ilişkili olabileceği hipotezi de son yıllarda önem kazanmaktadır (155). Çalışmamızda, herediter PH grubunda

subgrup analizinde farklı mutasyonlara sahip hastalarda ince lif kaybı ve fonksiyonları arasında fark gösterilememiştir. Fakat hasta grubumuzda farklı mutasyonlara sahip birey sayısının yetersizliği ve teknik nedenlerle cilt biyopsi örneklerinde  $\alpha$ -sinükleinin immünohistokimyasal boyamasının tamamlanamamış olması nedeniyle bu hipotez hakkında yeterli veri elde edilememiştir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıydı. Tüm dünyayı etkisi altına alan ve global bir probleme sebep olan COVID19 pandemisi bizim çalışmamızı da etkilemiştir. Çalışmamıza alacağımız hasta grubunun sıklıkla ileri yaş grubundaki hastalardan oluşması ve hastaların da bulaş korkusu hastane başvuruları azaltmıştır. Hatta çalışmanın bazı dönemlerinde hasta alımı yapılamamıştır. Beş hastaya yine aynı nedenden dolayı QST yapılamamıştır.

Son olarak COVID19 pandemisi ve bununla ilişkili etik problemler nedeniyle çalışmamıza kontrol grubu olarak sağlıklı bireyler dahil edilememiştir. Bu nedenle hastaların intraepidermal sinir lifi yoğunluğu sadece distal bölgeden alınan örneklerde Avrupa toplumuna göre belirlenmiş normal değerlerle karşılaştırılabilmektedir.

## 7. SONUÇ

1. Herediter PH hastaları idiopatik PH'ye göre daha genç yaşta ve hastalık süresi bu hastalarda daha uzundu.
2. Hoehn-Yahr evre ölçeğine göre hastalık şiddeti herediter PH'de idiopatik PH'ye göre daha yüksek olduğu gözlemlendi.
3. Her üç grup hastalıkta (idiopatik PH, MSA ve herediter PH) distal IENFD'nin proksimal IENFD'ye göre azaldığı tespit edildi.
4. Distal IENFD'deki azalma MSA grubunda idiopatik ve herediter PH grubuna göre daha az olup, idiopatik PH'ye göre istatistiksel açıdan anlamlı bulundu.
5. Herediter PH'de mutasyonlar arasında IENFD değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmadı.
6. Hastalara nöropatik ağrının varlığı açısından DN4 ve painDETECT uygulandı, idiopatik PH grubunda %15, herediter PH grubunda %14,2 nöropatik ağrı saptanmış olup, IENFD ile korelasyon gösterilemedi.
7. Kognitif etkilenime bağlı kooperasyon sorunu nedeniyle QST'nin bu hastalık gruplarında ince lif nöropatisinin tanısında kullanımı kısıtlı olabilir.

## 8. KAYNAKLAR

1. Dorsey E, Constantinescu R, Thompson J, Biglan K, Holloway R, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007;68(5):384-6.
2. Schneider SA, Alcalay RN. Neuropathology of genetic synucleinopathies with parkinsonism: review of the literature. *Movement Disorders*. 2017;32(11):1504-23.
3. Mitra K, Gangopadhaya P, Das S. Parkinsonism plus syndrome—A review. *Neurology India*. 2003;51(2):183.
4. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 1986;1(1):45-9.
5. Adewusi JK, Hadjivassiliou M, Vinagre-Aragón A, O'Connor KR, Khan A, Grünewald RA, et al. Peripheral neuropathic pain in idiopathic Parkinson's disease: Prevalence and impact on quality of life; a case controlled study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2018;392:3-7.
6. Zange L, Noack C, Hahn K, Stenzel W, Lipp A. Phosphorylated  $\alpha$ -synuclein in skin nerve fibres differentiates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Brain*. 2015;138(8):2310-21.
7. Tysnes O-B, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*. 2017;124(8):901-5.
8. Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *ANNALS-NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES*. 2003;991:1-14.
9. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *American journal of epidemiology*. 2003;157(11):1015-22.
10. Bartels AL, Leenders KL. Parkinson's disease: the syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex*. 2009;45(8):915-21.
11. Kemp JM, Powell TPS. The structure of the caudate nucleus of the cat: light and electron microscopy. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B, Biological Sciences*. 1971;262(845):383-401-0080-4622.
12. Bolam JP, Hanley JJ, Booth PAC, Bevan MD. Synaptic organisation of the basal ganglia. *Journal of anatomy*. 2000;196(4):527-42.
13. McGregor MM, Nelson AB. Circuit mechanisms of Parkinson's disease. *Neuron*. 2019;101(6):1042-56.
14. Calabresi P, Centonze D, Bernardi G. Electrophysiology of dopamine in normal and denervated striatal neurons. *Trends in neurosciences*. 2000;23:S57-S63.
15. Huot P, Lévesque M, Parent A. The fate of striatal dopaminergic neurons in Parkinson's disease and Huntington's chorea. *Brain*. 2007;130(1):222-32.
16. Bezard E, Gross CE, Brotchie JM. Presymptomatic compensation in Parkinson's disease is not dopamine-mediated. *Trends in neurosciences*. 2003;26(4):215-21.
17. Adams JR, Van Netten H, Schulzer M, Mak E, Mckenzie J, Strongosky A, et al. PET in LRRK2 mutations: comparison to sporadic Parkinson's disease and evidence for presymptomatic compensation. *Brain*. 2005;128(12):2777-85.
18. Balestrino R, Schapira AH. Parkinson disease. *European journal of neurology*. 2020;27(1):27-42.

19. Popescu A, Lippa CF, Lee VM-Y, Trojanowski JQ. Lewy bodies in the amygdala: increase of  $\alpha$ -synuclein aggregates in neurodegenerative diseases with tau-based inclusions. *Archives of neurology*. 2004;61(12):1915-9.
20. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M.  $\alpha$ -Synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997;388(6645):839-40-1476-4687.
21. Rolli-Derkinderen M, Leclair-Visonneau L, Bourreille A, Coron E, Neunlist M, Derkinderen P. Is Parkinson's disease a chronic low-grade inflammatory bowel disease? *Journal of neurology*. 2019:1-7.
22. Donadio V, Incensi A, El-Agnaf O, Rizzo G, Vaikath N, Del Sorbo F, et al. Skin  $\alpha$ -synuclein deposits differ in clinical variants of synucleinopathy: an in vivo study. *Scientific reports*. 2018;8(1):1-10.
23. Donadio V, Incensi A, Leta V, Giannoccaro MP, Scaglione C, Martinelli P, et al. Skin nerve  $\alpha$ -synuclein deposits: a biomarker for idiopathic Parkinson disease. *Neurology*. 2014;82(15):1362-9.
24. Kalia LV, Kalia SK, McLean PJ, Lozano AM, Lang AE.  $\alpha$ -Synuclein oligomers and clinical implications for Parkinson disease. *Annals of neurology*. 2013;73(2):155-69.
25. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RA, Steur ENJ, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*. 2003;24(2):197-211.
26. Klingelhoefer L, Reichmann H. Pathogenesis of Parkinson disease—the gut–brain axis and environmental factors. *Nature Reviews Neurology*. 2015;11(11):625-36.
27. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3(1):1-21.
28. Damier P, Hirsch E, Agid Y, Graybiel A. The substantia nigra of the human brain: II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain*. 1999;122(8):1437-48.
29. Dijkstra AA, Voorn P, Berendse HW, Groenewegen HJ, Bank NB, Rozemuller AJ, et al. Stage-dependent nigral neuronal loss in incidental Lewy body and Parkinson's disease. *Movement disorders*. 2014;29(10):1244-51.
30. Poewe W, Wenning G. The natural history of Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 1998;44(S1 1):S1-S9.
31. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Annals of neurology*. 2012;72(6):893-901.
32. Quik M. Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends in neurosciences*. 2004;27(9):561-8.
33. Hernán MA, Takkouche B, Caamaño-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 2002;52(3):276-84.
34. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet Neurology*. 2016;15(12):1257-72.
35. Martinez-Martin P. Nonmotor symptoms and health-related quality of life in early Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2013;29(2):166-8.
36. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, Burn DJ, Hawkes CH, Oertel W, et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2012;27(5):617-26.

37. Pagano G, Ferrara N, Brooks DJ, Pavese N. Age at onset and Parkinson disease phenotype. *Neurology*. 2016;86(15):1400-7.
38. Joohi Shahed JJ. Motor symptoms in Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol*. 2007;83.
39. Colosimo C, Morgante L, Antonini A, Barone P, Avarello TP, Bottacchi E, et al. Non-motor symptoms in atypical and secondary parkinsonism: the PRIAMO study. *Journal of neurology*. 2010;257(1):5.
40. Kim H-S, Cheon S-M, Seo J-W, Ryu H-J, Park K-W, Kim JW. Nonmotor symptoms more closely related to Parkinson's disease: comparison with normal elderly. *Journal of the neurological sciences*. 2013;324(1-2):70-3.
41. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters EC, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2004;56(2):173-81.
42. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Annals of neurology*. 2008;63(2):167-73.
43. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1999;67(4):492-6.
44. Giannini G, Francois M, Lhommée E, Polosan M, Schmitt E, Fraix V, et al. Suicide and suicide attempts after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *Neurology*. 2019;93(1):e97-e105.
45. Oerlemans WG, de Weerd AW. The prevalence of sleep disorders in patients with Parkinson's disease: A self-reported, community-based survey. *Sleep medicine*. 2002;3(2):147-9.
46. Hobson DE, Lang AE, Martin WW, Razmy A, Rivest J, Fleming J. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *Jama*. 2002;287(4):455-63.
47. Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Movement Disorders*. 2004;19(9):1043-9.
48. Lee AH, Weintraub D. Psychosis in Parkinson's disease without dementia: common and comorbid with other non-motor symptoms. *Movement Disorders*. 2012;27(7):858-63.
49. Alves G, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson disease? *Neurology*. 2004;63(10):1908-11.
50. Hiorth YH, Pedersen KF, Dalen I, Tysnes O-B, Alves G. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: A 7-year prospective population-based study. *Neurology*. 2019;93(16):e1526-e34.
51. Valkovic P, Minar M, Singliarova H, Harsany J, Hanakova M, Martinkova J, et al. Pain in parkinson s disease: A cross-sectional study of its prevalence, types, and relationship to depression and quality of life. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136541.
52. Defazio G, Berardelli A, Fabbrini G, Martino D, Fincati E, Fiaschi A, et al. Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Archives of neurology*. 2008;65(9):1191-4.
53. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2010;25(S1):S98-S103.

54. Buhmann C, Wrobel N, Grashorn W, Fruendt O, Wesemann K, Diedrich S, et al. Pain in Parkinson disease: a cross-sectional survey of its prevalence, specifics, and therapy. *Journal of neurology*. 2017;264(4):758-69.
55. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, et al. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for parkinsonian disorders. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2003;18(5):467-86
56. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders*. 2015;30(12):1591-601.
57. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology*. 2001.
58. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(15):2129-70.
59. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2006;21(7):916-23.
60. Chaudhuri KR, Rizos A, Trenkwalder C, Rascol O, Pal S, Martino D, et al. King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: an international validation. *Movement disorders*. 2015;30(12):1623-31.
61. Rissardo JP, Caprara ALF. Parkinson's disease rating scales: a literature review. *Annals of Movement Disorders*. 2020;3(1):3.
62. Pagano G, Niccolini F, Politis M. Imaging in Parkinson's disease. *Clinical Medicine*. 2016;16(4):371.
63. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White III CL, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated  $\alpha$ -synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta neuropathologica*. 2010;119(6):689-702.
64. Lee JM, Derkinderen P, Kordower JH, Freeman R, Munoz DG, Kremer T, et al. The search for a peripheral biopsy indicator of  $\alpha$ -synuclein pathology for Parkinson disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2017;76(1):2-15.
65. Kuzkina A, Schulmeyer L, Monoranu C-M, Volkmann J, Sommer C, Doppler K. The aggregation state of  $\alpha$ -synuclein deposits in dermal nerve fibers of patients with Parkinson's disease resembles that in the brain. *Parkinsonism & related disorders*. 2019;64:66-72.
66. Akbostanci MC, Bayram E, Yilmaz V, Rzayev S, Özkan S, Tokcaer AB, et al. Turkish standardization of movement disorders society unified Parkinson's disease rating scale and unified dyskinesia rating scale. *Movement disorders clinical practice*. 2018;5(1):54-9.
67. Bulut B, Tuncer N. Validation and reliability study of Turkish version of the parkinson's disease non-motor symptoms questionnaire. 2016.
68. Soyuer F, Gültekin M, Cankurtaran F, Elmalı F. Reliability and validity of the Turkish version of king's Parkinson's disease pain scale. *Neurological Sciences and Neurophysiology*. 2020;37(2):57.



69. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *Jama*. 2020;323(6):548-60.
70. Kim CY, Alcalay RN, editors. Genetic forms of Parkinson's disease. *Seminars in neurology*; 2017: Thieme Medical Publishers.
71. Lesage S, Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Human molecular genetics*. 2009;18(R1):R48-R59.
72. Klein C, Schlossmacher MG. Parkinson disease, 10 years after its genetic revolution: multiple clues to a complex disorder. *Neurology*. 2007;69(22):2093-104.
73. Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Papadimitriou A, Veletza V, Hatzigeorgiou G, Lees A. Clinical features of parkinsonian patients with the  $\alpha$ -synuclein (G209A) mutation. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2001;16(6):1007-13.
74. Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. *Ageing research reviews*. 2018;42:72-85.
75. Pramstaller PP, Schlossmacher MG, Jacques TS, Scaravilli F, Eskelson C, Pepivani I, et al. Lewy body Parkinson's disease in a large pedigree with 77 Parkin mutation carriers. *Annals of neurology*. 2005;58(3):411-22.
76. Lücking CB, Dürr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(21):1560-7.
77. Lohmann E, Thobois S, Lesage S, Broussolle E, du Montcel ST, Ribeiro M-J, et al. A multidisciplinary study of patients with early-onset PD with and without parkin mutations. *Neurology*. 2009;72(2):110-6.
78. Klein C, Schlossmacher MG. Parkinson disease, 10 years after its genetic revolution: multiple clues to a complex disorder. *Neurology*. 2007;69(22):2093-104.
79. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science*. 2004;304(5674):1158-60.
80. Kasten M, Hartmann C, Hampf J, Schaake S, Westenberger A, Vollstedt EJ, et al. Genotype-phenotype relations for the Parkinson's disease genes Parkin, PINK1, DJ1: MDSGene systematic review. *Movement Disorders*. 2018;33(5):730-41.
81. Samaranch L, Lorenzo-Betancor O, Arbelo JM, Ferrer I, Lorenzo E, Irigoyen J, et al. PINK1-linked parkinsonism is associated with Lewy body pathology. *Brain*. 2010;133(4):1128-42.
82. Bonifati V, Rizzu P, Van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *science*. 2003;299(5604):256-9.
83. Taipa R, Pereira C, Reis I, Alonso I, Bastos-Lima A, Melo-Pires M, et al. DJ-1 linked parkinsonism (PARK7) is associated with Lewy body pathology. *Brain*. 2016;139(6):1680-7.
84. Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, Saito M, Tsuji S, Obata F. A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11. 2–q13. 1. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2002;51(3):296-301.
85. Gilks WP, Abou-Sleiman PM, Gandhi S, Jain S, Singleton A, Lees AJ, et al. A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease. *The Lancet*. 2005;365(9457):415-6.

86. Saunders-Pullman R, Mirelman A, Alcalay RN, Wang C, Ortega RA, Raymond D, et al. Progression in the LRRK2-associated Parkinson disease population. *JAMA neurology*. 2018;75(3):312-9.
87. Agalliu I, Ortega RA, Luciano MS, Mirelman A, Pont-Sunyer C, Brockmann K, et al. Cancer outcomes among Parkinson's disease patients with leucine rich repeat kinase 2 mutations, idiopathic Parkinson's disease patients, and nonaffected controls. *Movement Disorders*. 2019;34(9):1392-8.
88. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S, et al. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron*. 2004;44(4):601-7.
89. Williams DR, Hadeed A, al-Din ASN, Wreikat AL, Lees AJ. Kufor Rakeb disease: autosomal recessive, levodopa-responsive parkinsonism with pyramidal degeneration, supranuclear gaze palsy, and dementia. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2005;20(10):1264-71.
90. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(17):1651-61.
91. Schapira AHV. Glucocerebrosidase and Parkinson disease: recent advances. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2015;66:37-42.
92. Sidransky E, Lopez G. The link between the GBA gene and parkinsonism. *The Lancet Neurology*. 2012;11(11):986-98.
93. Brockmann K, Srulijes K, Pflederer S, Hauser AK, Schulte C, Maetzler W, et al. GBA-associated Parkinson's disease: reduced survival and more rapid progression in a prospective longitudinal study. *Movement Disorders*. 2015;30(3):407-11.
94. Levin J, Kurz A, Arzberger T, Giese A, Höglinger GU. The differential diagnosis and treatment of atypical parkinsonism. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2016;113(5):61.
95. Ahmed Z, Asi YT, Sailer A, Lees AJ, Houlden H, Revesz T, et al. The neuropathology, pathophysiology and genetics of multiple system atrophy. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2012;38(1):4-24.
96. McFarland NR. Diagnostic approach to atypical parkinsonian syndromes. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2016;22(4 Movement Disorders):1117.
97. Constantinescu R, Richard I, Kurlan R. Levodopa responsiveness in disorders with parkinsonism: a review of the literature. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2007;22(15):2141-8.
98. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(3):249-63.
99. Whitwell JL, Jack CR, Boeve BF, Parisi JE, Ahlskog JE, Drubach DA, et al. Imaging correlates of pathology in corticobasal syndrome. *Neurology*. 2010;75(21):1879-87.
100. Wenning G, Litvan I, Jankovic J, Granata R, Mangone C, McKee A, et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1998;64(2):184-9.
101. Bhatia KP, Stamelou M. Nonmotor features in atypical parkinsonism. *International Review of Neurobiology*. 134: Elsevier; 2017. p. 1285-301.
102. Tison F, Wenning G, Volonte M, Poewe W, Henry P, Quinn N. Pain in multiple system atrophy. *Journal of neurology*. 1996;243(2):153-6.

103. Rana AQ, Qureshi AR, Siddiqui O, Sarfraz Z, Rana R, Shtilbans A. Prevalence of pain in atypical parkinsonism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology*. 2019;266(9):2093-102.
104. Kass-Iliyya L, Kobylecki C, McDonald KR, Gerhard A, Silverdale MA. Pain in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy compared to Parkinson's disease. *Brain and behavior*. 2015;5(5):e00320.
105. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3(1):1-19.
106. Treede R-D, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky J, Griffin J, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.
107. Nickel FT, Seifert F, Maihöfner C. Mechanisms of neuropathic pain. *European Neuropsychopharmacology*. 2012;22(2):81-91.
108. Tan E. Nöropatik Ağrı. 2009;25-42.
109. Coutaux A, Adam F, Willer J-C, Le Bars D. Hyperalgesia and allodynia: peripheral mechanisms. *Joint Bone Spine*. 2005;72(5):359-71.
110. Bautista DM, Jordt S-E, Nikai T, Tsuruda PR, Read AJ, Poblete J, et al. TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents. *Cell*. 2006;124(6):1269-82.
111. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors—noxious stimulus detectors. *Neuron*. 2007;55(3):353-64.
112. Kim CH, Oh Y, Chung JM, Chung K. Changes in three subtypes of tetrodotoxin sensitive sodium channel expression in the axotomized dorsal root ganglion in the rat. *Neuroscience letters*. 2002;323(2):125-8.
113. Ueda H. Molecular mechanisms of neuropathic pain—phenotypic switch and initiation mechanisms. *Pharmacology & therapeutics*. 2006;109(1-2):57-77.
114. Eide PK. Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. *European Journal of Pain*. 2000;4(1):5-15.
115. Ji R-R, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends in neurosciences*. 2003;26(12):696-705.
116. Kohama I, Ishikawa K, Kocsis JD. Synaptic reorganization in the substantia gelatinosa after peripheral nerve neuroma formation: aberrant innervation of lamina II neurons by A $\beta$  afferents. *Journal of Neuroscience*. 2000;20(4):1538-49.
117. Kohno T, Ji R-R, Ito N, Allchorne AJ, Befort K, Karchewski LA, et al. Peripheral axonal injury results in reduced  $\mu$  opioid receptor pre-and post-synaptic action in the spinal cord. *Pain*. 2005;117(1-2):77-87.
118. Pan ZZ. An intensified descending pain-facilitating pathway. *Drug Discovery Today: Disease Models*. 2004;1(2):121-5.
119. Calvo M, Dawes JM, Bennett DLH. The role of the immune system in the generation of neuropathic pain. *The lancet neurology*. 2012;11(7):629-42.
120. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Spinal cord glia: new players in pain. *Pain*. 2001;93(3):201-5.
121. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *Bmj*. 2014;348:f7656.
122. Kurt CE TE. NATA Nöropatik Ağrı Tedavi Algoritmaları 2019.
123. Boonstra AM, Preuper HRS, Reneman MF, Posthumus JB, Stewart RE. Reliability and validity of the visual analogue scale for disability in patients with

chronic musculoskeletal pain. *International journal of rehabilitation research*. 2008;31(2):165-9.

124. Unal-Cevik I, Sarioglu-Ay S, Evcik D. A comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: validity and reliability of the Turkish version of DN4. *The Journal of Pain*. 2010;11(11):1129-35.

125. Alkan H, Ardic F, Erdogan C, Sahin F, Sarsan A, Findikoglu G. Turkish version of the painDETECT questionnaire in the assessment of neuropathic pain: a validity and reliability study. *Pain Medicine*. 2013;14(12):1933-43.

126. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. Pain DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Current medical research and opinion*. 2006;22(10):1911-20.

127. Chong PST, Cros DP. Technology literature review: quantitative sensory testing. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 2004;29(5):734-47.

128. Vinik AI, Suwanwalaikorn S, Stansberry KB, Holland MT, McNitt PM, Colen LE. Quantitative measurement of cutaneous perception in diabetic neuropathy. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 1995;18(6):574-84.

129. Yarnitsky D, Sprecher E. Thermal testing: normative data and repeatability for various test algorithms. *Journal of the neurological sciences*. 1994;125(1):39-45.

130. Gemignani F, Giovanelli M, Vitetta F, Santilli D, Bellanova MF, Brindani F, et al. Non-length dependent small fiber neuropathy. A prospective case series. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2010;15(1):57-62.

131. Wang L, Hilliges M, Jernberg T, Wiegleb-Edström D, Johansson O. Protein gene product 9.5-immunoreactive nerve fibres and cells in human skin. *Cell and tissue research*. 1990;261(1):25-33.

132. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *European journal of neurology*. 2010;17(7):903-e49.

133. Bakkers M, Merkies ISJ, Lauria G, Devigili G, Penza P, Lombardi R, et al. Intraepidermal nerve fiber density and its application in sarcoidosis. *Neurology*. 2009;73(14):1142-8.

134. Peters MJH, Bakkers M, Merkies ISJ, Hoeijmakers JGJ, van Raak EPM, Faber CG. Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: a survey in the Netherlands. *Neurology*. 2013;81(15):1356-60.

135. Hoeijmakers JG, Faber CG, Lauria G, Merkies IS, Waxman SG. Small-fibre neuropathies—advances in diagnosis, pathophysiology and management. *Nature Reviews Neurology*. 2012;8(7):369.

136. Chan ACY, Wilder-Smith EP. Small fiber neuropathy: Getting bigger! *Muscle & nerve*. 2016;53(5):671-82.

137. Bednarik J, Vlckova-Moravcova E, Bursova S, Belobradkova J, Dusek L, Sommer C. Etiology of small-fiber neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2009;14(3):177-83.

138. Zis P, Grünewald RA, Chaudhuri RK, Hadjivassiliou M. Peripheral neuropathy in idiopathic Parkinson's disease: a systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017;378:204-9.

139. Toth C, Breithaupt K, Ge S, Duan Y, Terris JM, Thiessen A, et al. Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease. *Annals of neurology*. 2010;68(1):28-36.
140. de Araújo DF, de Melo Neto AP, Oliveira ÍSC, Brito BS, de Araújo IT, Barros IS, et al. Small (autonomic) and large fiber neuropathy in Parkinson disease and parkinsonism. *BMC neurology*. 2016;16(1):1-7.
141. Toth C, Brown MS, Furtado S, Suchowersky O, Zochodne D. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease. *Movement disorders*. 2008;23(13):1850-9.
142. Doppler K, Ebert S, Üçeyler N, Trenkwalder C, Ebentheuer J, Volkmann J, et al. Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: a window into brain pathology. *Acta neuropathologica*. 2014;128(1):99-109.
143. Giannoccaro MP, Donadio V, Incensi A, Pizza F, Cason E, Di Stasi V, et al. Skin biopsy and I-123 MIBG scintigraphy findings in idiopathic Parkinson's disease and parkinsonism: a comparative study. *Movement Disorders*. 2015;30(7):986-9.
144. Wang N, Gibbons CH, Lafo J, Freeman R.  $\alpha$ -Synuclein in cutaneous autonomic nerves. *Neurology*. 2013;81(18):1604-10.
145. Lökk J. Treatment with levodopa can affect latent vitamin B 12 and folic acid deficiency. Patients with Parkinson disease run the risk of elevated homocysteine levels. *Lakartidningen*. 2003;100(35):2674-7.
146. Wynford-Thomas R, Robertson NP. The role of skin biopsy in differentiating idiopathic Parkinson's disease from other types of parkinsonism. *Journal of neurology*. 2015;262(12):2793-5.
147. Donadio V. Skin nerve  $\alpha$ -synuclein deposits in Parkinson's disease and other synucleinopathies: a review. *Clinical Autonomic Research*. 2019;29(6):577-85.
148. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *European journal of neurology*. 2010;17(7):903-e49.
149. Pallant J. SPSS kullanma kılavuzu: SPSS ile adım adım veri analizi: Anı Yayıncılık; 2017.
150. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*: Academic press; 2013.
151. Hanagasi HA, Akat S, Gurvit H, Yazici J, Emre M. Pain is common in Parkinson's disease. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2011;113(1):11-3.
152. Can Ebru Bekircan-Kurt BI, Onur Bulut, Ihsan Sengun, Necdet Karli, Hafize Nalan Gunes, Burcu Gokce Cokal, Selda Keskin, Tahir Yoldas, Duygu Guner Ozcanyuz, Filiz Koc, Zeynep Unluturk, Cagdas Erdogan, Burhanettin Uludağ, Cavit Boz, Melih Tutuncu, Mehmet Ali Akalin, Ozden Kamisli, Abdulcemal Ozcan, Pinar Kahraman-Koytak, Kayihan Uluc, Sevim Erdem-Ozdamar, Ersin Tan. . Neuropathic Pain Frequency in Neurology Outpatients: A Multicenter Study. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2021.
153. Nolano M, Provitera V, Manganeli F, Iodice R, Stancanelli A, Caporaso G, et al. Loss of cutaneous large and small fibers in naive and l-dopa-treated PD patients. *Neurology*. 2017;89(8):776-84.
154. Lin C-H, Chao C-C, Wu S-W, Hsieh P-C, Feng F-P, Lin Y-H, et al. Pathophysiology of small-fiber sensory system in Parkinson's disease: skin innervation and contact heat evoked potential. *Medicine*. 2016;95(10).

155. Nolano M, Provitera V, Estraneo A, Selim MM, Caporaso G, Stancanelli A, et al. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain*. 2008;131(7):1903-11.
156. Schneider S, Boettner M, Alexoudi A, Zorenkov D, Deuschl G, Wedel T. Can we use peripheral tissue biopsies to diagnose Parkinson's disease? A review of the literature. *European Journal of Neurology*. 2016;23(2):247-61.
157. Yang J, Wang H, Yuan Y, Fan S, Li L, Jiang C, et al. Peripheral synucleinopathy in Parkinson disease with LRRK2 G2385R variants. *Annals of Clinical and Translational Neurology*.
158. Haga R, Sugimoto K, Nishijima H, Miki Y, Suzuki C, Wakabayashi K, et al. Clinical utility of skin biopsy in differentiating between Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinson's disease*. 2015;2015.