

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALARINDA DÜZENLİ EGZERSİZİN
KLİNİK PROGRESYON ÜZERİNE FARKLI PARAMETRELERLE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nihat MUSTAFAYEV

Tez Danışmanı: Prof Dr. Gülsen BABACAN YILDIZ

(HAZİRAN 2020)

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALARINDA DÜZENLİ
EGZERSİZİN KLİNİK PROGRESYON ÜZERİNE FARKLI
PARAMETRELERLE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nihat MUSTAFAYEV

Tez Danışmanı: Prof Dr. Gülsen BABACAN YILDIZ

HAZİRAN 2020

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, plan aşamasında yazım sürecine kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Nihat MUSTAFAYEV

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca gerek bilgi, gerek klinik tecrübelerinden yararlandığım başta tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanım Prof. Dr. Gülsen BABACAN YILDIZ'a

Türkiyede uzmanlık eğitimim boyunca her zaman eğitimime verdiği katkılarından dolayı Prof Dr. Talip ASİL, Prof Dr. Azize Esra GÜRSOY, Doç Dr. Mehmet KOLUKISA'ya

Her zaman yanımda olan maddi ve manevi desteklerini hissettiren Uzm.Dr. Abdülkadir TUNÇ ve Uzm Dr İsmet ÜSTÜN'e

Uzmanlık sürecinde eğitimime katkılarından dolayı Uzm Dr Ferda İlgen Uslu, Uzm Dr Aslı Yaman Kula, Uzm Dr Özlem Gelişin'e

Bu çalışmanın gerçekleşmesi sürecinde katkılarından dolayı Uzman Fizyoterapist Kamer ÜNAL EREN ve Mustafa ÇİLOĞLAN'a

Çalışma sürecinde anlayışı ve katkılarından dolayı Yardımcı. Doç. Dr Birsen ELİBOL ve Şüle TERZİOĞLU'na

Çalışma hayatımda bana katkıları ve desteklerinden dolayı değerli dostlarım Dr. Cemre KARAKAYALI, Dr Alişan BAYRAKOĞLU ve Dr Sultan MEŞE'ye

Asistanlık süresinde kardeşten öte olan dostum Dr. Azer GULUZADE'ye

Hayatım boyunca hep bana güvenen ve arkamdan olan değerli babam, annem ve kardeşim'e

Hayatımın anlamı olan oğlum Onur'a

Dr.Nihat MUSTAFAYEV

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	13
2. GENEL BİLGİLER.....	15
2.1. İdiyopatik Parkinson Hastalığı, Giriş ve Kısa Tarihçesi	15
2.2. Epidemiyolojisi.....	15
2.3. Patofizyolojisi.....	16
2.3.1. Lewy cisimciği ve intraselüler inklüzyonlar	19
2.4. Eksozom	21
2.4.1. Parkinson hastalığı ile eksozomun ilişkisi	24
2.5. Klinik Bulgular.....	25
2.5.1. Motor bulgular.....	26
2.5.2. Non-motor bulgular.....	28
2.6. Tanı Kriterleri.....	31
2.7. Tedavi	32
2.7.1. İPH ve egzersiz.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	38
3.1. Hasta Seçimi	38
3.2. Kullanılan Ölçekler	44
3.3. Plazma ve Eksozomal Alfa- Sinüklein Tayini.....	50
3.3.1. Kan örneklerinin toplanması	50
3.3.2. Plazma izolasyonu.....	50
3.3.3. Eksozom izolasyonu.....	51
3.3.4. Alfa-sinüklein tayini.....	51
3.4. Veri Analiz Yöntemi	52

4. BULGULAR	53
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler.....	53
4.2. Onikinci Hafta Sonunda Bulguların Değerlendirmesi	58
4.3. Plazma ve Plazmadan Türeyen Eksozomal Alfa-Sinuklein Değerlendirilmesi	68
5. TARTIŞMA.....	72
5.1. Demografik Özellikler.....	75
5.2. Motor Semptomlar Üzerine Etkisi.....	75
5.3. Non-Motor Semptomlar Üzerine Etkisi	77
5.4. Egzersizin Bilişsel Semptomlar Üzerine Etkisi.....	80
5.5. Egzersizin Alfa-Sinuklein Düzeyi Üzerine Etkisi	82
5.6. Çalışmanın Güçlü ve Eksik Yönleri.....	84
6. SONUÇ	85
7. KAYNAKLAR.....	86
8. EKLER	100

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri.....	31
Tablo 2 Modifiye HYR Ölçeği.....	44
Tablo 3 Nicel parametreler için tanımlayıcı istatistikler.....	54
Tablo 4 Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler.....	55
Tablo 5 Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler(devamı).....	57
Tablo 6 Levodopa Equivalent Plasma Levels (Mg) için tanımlayıcı istatistikler.....	58
Tablo 7 Egzersiz öncesi ve sonrası hastaların özürülük düzeylerinin değerlendirilmesi.....	58
Tablo 8 Non-Motor Semptom Ölçeği.....	59
Tablo 9 Kısa Ağrı İndeksi Skoru değerlendirilmesi.....	62
Tablo 10 Egzersiz öncesi ve sonrası Epworth, RLS Şiddet, HADS skoru değerlendirilmesi.....	63
Tablo 11 Parkinson hastalarının egzersiz öncesi ve sonrası fonksiyonel kapasitesinin değerlendirilmesi.....	64
Tablo 12 Hastalık yaşam kalitesinin PDQ-39 ile değerlendirilmesi (egzersiz öncesi ve sonrası sonuçlar).....	65
Tablo 13 Parkinson hastalarında bilişsel düzeyin egzersiz öncesi ve sonrası değerlendirilmesi.....	66
Tablo 14 Hastalardan (N=21) izole edilen plazmadan türetilmiş eksozomal ve plazma total alfa sinüklein değişimlerinin karşılaştırılması.....	70

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 Basal Ganglia devreleri	16
Şekil 2 Lewy cisimciği	20
Şekil 3 Omurga Hareketliliğini Artıran Egzersiz Programı Ev Takip Çizelgesi	40
Şekil 4 Egzersiz Programı Ev Takip Çizelgesi 2.kısım.....	40
Şekil 5 Egzersiz Programı Ev Takip Çizelgesi 3.kısım.....	42
Şekil 6 Egzersiz Programı Ev Takip Çizelgesi 4.kısım.....	43
Şekil 7 Ev Egzersiz Formu Takip Çizelgesi 5.kısım.....	43
Şekil 8 Kolorimetrik ELISA test sonuçlarının 96 mikro plaka görünümü. ..	69
Şekil 9 ELISA testi sonuçlarına göre oluşturulmuş Standart Eğrisi	69

KISALTMALAR

İPH: İdiyopatik Parkinson Hastalığı

UPDRS: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

MMSE : Standardize Mini Mental Testi

ZKYT: Zamanlı Kalk ve Yürü Testi

MSA: Multi Sistem Atrofi

PDQ-39: Parkinson Hastalığı Anketi

HYR: Modifiye Hoehn Yahr Ölçeği

Sbst: Sözel Bellek Süreçleri Testi

WMS:Wechsler Memory Scale

PLMS: Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu

RUDB: REM Uyku Davranış Bozukluğu

RLS Huzursuz Bacak Sendromu

EDS: Aşırı gündüz uykululuğu

NMSQ-TR: Non-Motor Semptom Ölçeği

MVB: Multiveziküler Cisimcik

EV: Ekstrasellüler Vezikül

fMRi: Fonksiyonel Manyetik Rezonans görüntüleme

MPTP: 1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropiridin

HADS: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği

İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALARINDA DÜZENLİ EGZERSİZİN KLİNİK PROGRESYON ÜZERİNE FARKLI PARAMETRELERLE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, multimodel bir egzersiz programının İdiyopatik Parkinson hastalarında, fonksiyonel mobilite, motor ve non-motor semptom, hastalık yaşam aktivitesine etkisi ile serum eksozomal alfa-sinuklein düzeyi ile korelasyon gösterip göstermediği araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Bezmialem Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları Polikliniğinde takip edilen İPH tanılı ve kriterleri karşılayan 26 hastaya, spinal esneklik, denge, koordinasyon ve postural kontrol alanlarını içeren 12 haftalık multimodel bir egzersiz programı uygulandı. Çalışmada egzersiz öncesi ve sonrası dizabilite düzeyi için UPDRS ve hastalık evresi için modifiye HYR, yürütücü işlevleri için Frontal davranış bataryası, Sözel Akıcılık Testi, Soyutlama Becerisi testi, Saat Çizme Testi, dikkati için Sayı Menzili Testi, bellek fonksiyonları için Sözel Bellek Süreçleri Testi, duygudurumu için ise HADS, yaşam kalitesi değerlendirilmesi için PDQ-39, Non-Motor semptomların değerlendirmesi için NMSQ-TR, Epworth Uykululuk Skoru, Kısa Ağrı Endeksi Formu, RLS Şiddet Değerlendirme Ölçeği, hastalık fonksiyonel kapasite için Tinetti yürüme ve denge ve düşme etkinliği ölçeği, ZKYT ile değerlendirildi. Bu hastaların 21'inde plazma ve eksozomal alfa-sinuklein düzeyleri Egzersiz öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların yapılan ayrıntılı nöropsikolojik incelemesinin egzersiz öncesi ve sonrası karşılaştırılmasında MMSE ile Saat Çizme testinde anlamlı bir değişim izlenmedi. Ama HADS skorlarında, Frontal Davranış Batisinde, Sözel akıcılık testinde hem fonemik, hem de semantik bölümünde ve soyutlama becerisinde anlamlı fark izlendi. Düz ve ters sayı menzili testlerinde anlamlı fark izlenmedi, bu durumun hastaların eğitim düzeyleri ile ilgili olabileceği düşünüldü. SBT alt tipleri olan Kısa Süreli Bellek, Uzun Süreli Bellek, Tanıma' da anlamlı fark izlendi, ancak Toplam ve En Yüksek Öğrenim alt tiplerinde fark izlenmedi. Egzersizin bilişsel beceriler üzerinde pozitif yönde etki sağladığı görüldü. Motor ve non-motor semptom, hastalık yaşam aktivitesi, fonksiyonel kapasitesi ölçeklerinin Egzersiz öncesi ve sonrası karşılaştırılmasında UPDRS bölüm 3'de anlamlı fark izlendi. Non-Motor

semptomlar değerlendirme açısından bakılan NMSQ-TR, UPDRS bölüm 1 toplam skorlarında anlamlı fark izlendi. RLS Şiddet Değerlendirme leği ve EDS için bakılan EPWORTH skorlarında anlamlı fark izlenmedi. Kısa Ağrı İndeksinin sadece alt bölümü olan normal işlere etkisinde anlamlı fark izlendi. PDQ-39 leği toplam skoru ile alt bölümlerinden sadece Sosyal Destek ve Bilişsel Durum'da anlamlı fark izlendi. Tinetti Düşme Etkinliği ile Tinetti Toplam skoru ve alt parametresi Denge leğinde anlamlı fark izlendi, ancak ZKYT leğinde fark izlenmedi. Plazma ve Eksozomal alfa-sinuklein düzeyinde anlamlı fark izlenmedi. Spearman Rank korelasyon katsayı analizinde UPDRS Bölüm 3 ile sırasıyla plazma total alfa-sinuklein ($p=0,944$, $r=0,230$) ve Eksozomal alfa-sinuklein ($p=0,658$, $r=-0,103$) arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tartışma ve Sonuç: Bu alıŐmada Multimodal Egzersiz Programının bilişsel beceriler üzerinde pozitif yönde etki sağladığı görüldü. Ayrıca beklediğimiz gibi motor semptom ve non-motor semptomlar üzerinde yararlı etkisini saptandı. Ancak, hastaların plazma örneğinden izole edilen alfa-sinuklein düzeylerinde egzersiz öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi ve ayrıca hastalık Şiddeti ile korele olmadığı görüldü.

Anahtar kelimeler Parkinson, Fiziksel aktivite, Egzersiz, Eksozom, Biyobelirteç, lek, Kognisyon, Nonfarmakolojik Yöntemler

EFFECTS OF MULTIMODAL EXERCISE PROGRAM ON MOTOR AND NON-MOTOR SYMPTOMS OF IDIOPATHIC PARKINSON PATIENTS AND CLINICAL CORRELATION WITH ALPHA- SYNUCLEIN LEVEL

SUMMARY

Introduction: In this study, we are aimed to investigate the effect of multimodel exercise program on functional mobility, motor and non-motor symptoms, quality of life and serum exosomal alpha-synuclein level in people with Idiopathic Parkinson's disease.

Method: In this study, 26 IPD patients who have scored better than 24 point in MMSE were assigned to a 12-week multimodel exercise program, The multimodel exercise program consisted of spinal flexibility, balance, coordination, and postural control. Following scales were used, level of disability-UPDRS, HYR, executive functions-Frontal Behavioral Inventory, Verbal Fluency Test, Abstraction Skill test, Clock Drawing Test, memory functions- Selective Reminding Test, Mood Disorders-HADS, PDQ-39 for quality of life, non-motor symptoms- NMSQ-TR, Epworth, Brief Pain Index Form, RLS Severity Rating Scale, Functional state-Tinetti gait and balance, FES, TUG and Plasma and exosomal derived alpha-synuclein levels.

Findings: There were no significant differences in the MMSE and Clock Drawing Test, hence significant difference was observed in the HADS, Frontal Behavior Battery, scores. VFT Phonemic and Semantic sections, Selective Reminding Subtype LTS and STR. In addition, a significant difference was observed in UPDRS part 1 and part 3, NMSQ-TR, PDQ-39, Tinetti Balance & Gait Test, Tinetti, FES. There was no significant difference in plasma and exosomal alpha sinuclein levels. In the Spearman Rank correlation coefficient analysis, no significant correlation was found between UPDRS Chapter 3 and plasma total alpha sinuclein ($p = 0.944$, $r = 0.230$) and exosomal alpha sinuclein ($p = 0.685$, $r = -0.103$).

Discussion: Multimodel Exercise Program had a positive effect on cognitive skills. We also confirmed the beneficial effect on motor and non-motor symptoms as

we expected. However, no significant difference was observed between pre-and post-exercise values of plasma alpha-synuclein levels of the patients, and there was no correlation between the severity and duration of the disease.

Keywords: Parkinson, Physical activity, Exercise, Exosome, Biomarker, Scale, Cognition, Nonpharmological Methods



1. GİRİŞ ve AMAÇ

İdiopatik Parkinson hastalığı (İPH), parkinsonizmin en sık nedeni olup, istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi ve postural instabilite ile karakterize bir sendromdur.

İPH klasik olarak hareket bozukluğu olarak tanımlansa da, bilişsel, duygudurum, duysal (anosmi, ağrı vb.), otonomik (mesane bozuklukları, hiperhidroz, ortostatik hipotansiyon, erektil disfonksiyon vb.) ve uyku bozukluklarını (huzursuz bacaklar sendromu ve periyodik ekstremite hareketleri, REM uykusu davranış bozukluğu, aşırı gündüz uykululuğu, canlı rüyalar, insomni vb.) içeren non-motor semptomlar [1-3], hastalığın hem pre-motor evresinde hem de bütün hastalık seyri boyunca görülmektedir. Hastalığın erken evrelerinde tanı klinik inceleme ile konulur [4].

Günümüzde İPH'da kesin tanı için biyobelirteç bulunmamaktadır ve altın standart kesin tanı yöntemi post-mortem patolojik inceleme ile substansiya nigra pars kompaktada dejenerasyon ve lewy patolojisinin varlığının gösterilmesidir. Lewy patolojisi alfa sinüklein proteininin anormal agregat olarak birikmesi ile oluşan Lewy cisimciklerinden oluşur [5, 6]. İPH bireylerin fiziksel, psikolojik, sosyal ve işlevsel durumlarını etkileyerek özürüllüğe neden olmaktadır. Bugün için İPH'nın tedavisinde temel olarak ilaç tedavisi, cerrahi, fiziksel rehabilitasyon yaklaşımları mevcuttur. Egzersiz programlarını içeren rehabilitatif yaklaşımlar son yıllarda önem kazanmış ve hâlâ araştırılmakta olan güncel bir konudur. Düzenli egzersizin hem tedavideki yeri hem de mevcut nöropatolojiye etkisi çok önemlidir [7]. Tanı amaçla yapılmış literatürde çok az yayın bulunmaktadır [8].

Min Shi ve ark'ları (267 İPH, 215 sağlıklı kontrol grubundan oluşan randomize kontrollü çalışmada, serumda Eksozomdan izolen edilen alfa-sinükleinin BOS'da (Beyin omurilik sıvısı) elde edilen alfa-sinüklein düzeyi ve hastalık şiddeti ile anlamlı düzeyde korele olduğunu bildirmiştir [9]. Hatta düzenli egzersizin mevcut nöropatolojiye etkisi ile ilgili literatürde hiçbir yayın bulunmamaktadır.

Parkinson hastalarında medikal tedavi ve egzersiz uygulamalarının motor semptomlara ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkilerini, hatta egzersizin nöroprotektif (nörodejeneratif sistemi tersine çevirme) etkiye sahip olduğu ve nörorestorasyonun ilerlemesine katkı sağlayabileceği ileri sürölmektedir. Amara ve ark'ları çalışmalarında egzersizin motor semptomların yanı sıra non-motor semptomlara da etkisinin olduğunu vurgulamıştır [8].

Bizim çalışmamızda, İPH tanısı almış hastalarda programlı, düzenli egzersizin motor ve non-motor semptomlara etkisi ile Eksozomdan izole edilip, ELİSA yöntemi ile sentez edilen alfa-sinuklein düzeyinin klinik ile korelasyonunun yapılması amaçlandı.

Literatürde, planladığımız gibi yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır, bu da önerdiğimiz bu büyük projeye asıl anlam ve özgünlüğünü katmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İdiyopatik Parkinson Hastalığı, Giriş ve Kısa Tarihçesi

Parkinsonizmin en sık nedeni olan İdiyopatik Parkinson hastalığının (İPH) kardinal bulguları istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi ve postural instabilitedir.

Antik Hint tıbbında titreme (kampa) ve kas katılığı (vata) eksikliğinden oluşan "*kampavata*" olarak bilinen bir hastalığın var olduğuna dair bazı kanıtlar vardır [10]. Yine *Mucuna Pruriens* bitkisinin eski zamanlarda bu semptomları tedavi etmek için kullanıldığı ve daha sonra levodopa içerdiği keşfedilmiştir [11].

İPH, yirminci yüzyıla kadar yeteri kadar bilgi sahibi olunmayan İPH ile ilgili ilk kez Alman patolog Frederick Lewy beyin bir çok bölgesinde nöronal sitoplazmik inklüzyonların olduğunu bildirmiştir. Tretiakoff tarafından 1919 yılında ilk kez beyin sapında substansiya nigranın pars compacta (SNc) bölgesinde anlamlı nöronal kayıp olduğunu fark edilmiştir. Araştırmacılar 1950 yılında basal gangliada dopamin düzeyinin düşmesinin İPH patofizyolojisinde anahtar rolü olduğunu bildirmişlerdir [12]. İPH nedeni hala bilinmemekle birlikte son 10 yılda basal ganglia anatomisi ve işlevinin, noropatolojik ve nörokimyasal anormalliklerin daha iyi tanımlanması bu hastalıkla ilgili daha fazla bilgi sahibi olmamıza yardımcı olmuş, daha fazla deneysel çalışmaların yapılmasını teşvik etmiştir [13].

2.2. Epidemiyolojisi

İPH nörodejeneratif hastalıklar arasında Alzheimer hastalığı sonrası ikinci sıklıkla görülmektedir. PH'nın tüm dünyadaki prevalansı 360/100.000, insidansı 18/100.000'dir. Türkiye'de, yayımlanan bir PH'nın tüm popülasyondaki sıklığı %0,3; 65 yaş üzeri popülasyondaki sıklığı ise %2 olarak bulunmuştur [14] PH'nın görülme

sıklığı yaş ile artmaktadır. İPH olgularının %90'ı sporadiktir. Genellikle erkeklerde kadınlara göre 1,5-2 kat fazla görülmektedir [15, 16] .

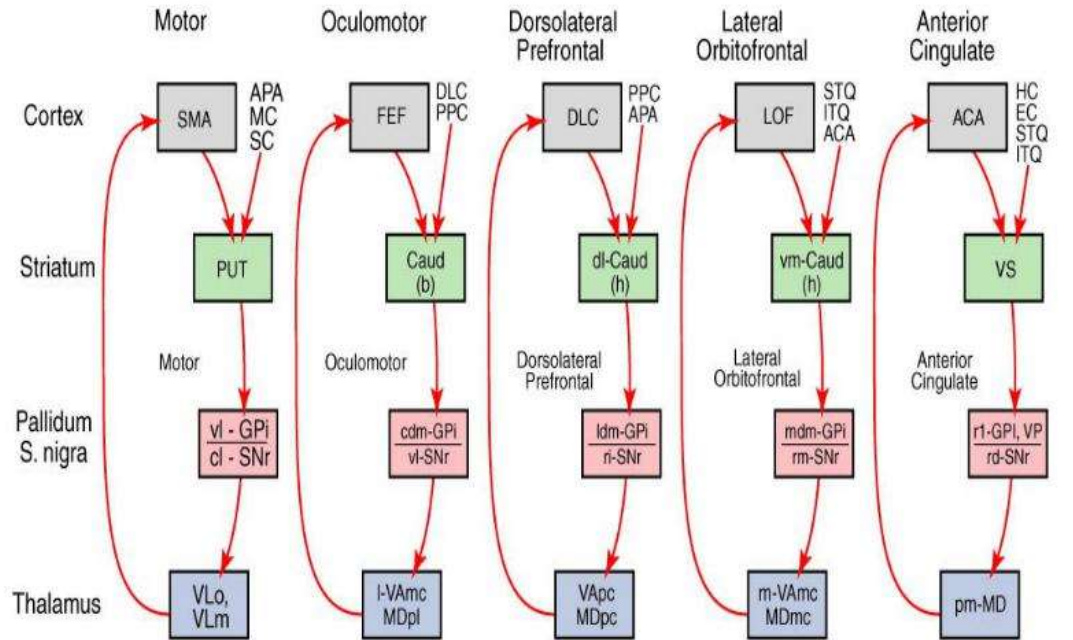
Sigara, ve kafein tüketim ile ilgili bir çok karşıt düşünceler olmasına rağmen, bir çok yazara göre sigara ve kafein tüketimi İPH riskini azaltmaktadır.

Ağır metal maruziyetinin (Demir, mangan, kurşun, bakır ve alüminyum) PH riskini arttırdığı düşünülmekle beraber bu konuda yeterli kanıt yoktur [17].

2.3. Patofizyolojisi

Basal ganglia devresi: Basal ganglion substansiya nigra, striatum (caudat ve putamen), globus pallidus (GP), subtalamik nukleus(STN) ve talamustan oluşmaktadır.

Basal Ganglia Devreleri



Şekil 1 Basal Ganglia Devreleri

Basal ganglia ve serebral korteks arasında birbirinden bağımsız 5 döngü vardır. (Şekil 1)

Motor Devre:

Basal ganglia devresinde, tüm giriş sinyalleri serebral korteksten alıp, çıkış sinyallerini motor kortekse iletmektedirler. Buna sekonder olarak motor korteks hareketi başlatmaktadır.

Basal ganglia devresi kısaca aşağıdaki gibidir.

Serebral korteksten striatuma giden uyarılar ilk önce Globus pallidus internusa (GP_i), oradan da talamusun ventral anterior (VA), ventral lateral [18, 19] ve sentromedian nukleuslarına gitmektedir. Talamustan tekrar kortekse geri dönen ve bu yolla inhibe ve modifiye edilen uyarılar kortikospinal yollar aracılığıyla alt merkezlere aktarılmaktadır.

Prefrontal suplementar motor alan, amigdala ve hipokampüsten dan çıkan kortikal uyarılar eksitatördür ve glutamat salgılamaktadır. Striatuma giren dopaminerjik uyarının majör bir kısmını STNc sağlar ve striatumdan çıkan nöronları üzerinde hem uyarıcı hem de inhibe edici etkiler uygular. Afferent ve efferent yollar arasındaki etkileşime, ana nörotransmitter olarak asetilkolin kullanan striatal interneuronlar aracılık eder [20].

Striatumdan çıkan uyarılar Gamma-Aminobutirik asit (GABA) aracılığıyla düzenlenmektedir. STN ve internal (medial) globus pallidus (GP_i) ile STN ve eksternal (lateral) globus pallidus (GP_e) arasındaki bağlantılar eksitatördür ve glutamat aracılığıyla düzenlenmektedir [21].

Bu yolakta ana rol oynayan dopaminin 5 reseptörü tanımlanmıştır.

D1 ve D2 reseptörleri striatumun dorsal kısmında bulunur ve İPH patofizyolojisinde en sık ilişkilendirilen reseptörlerdir. D3, D4, D5 reseptörleri daha çok mezolimbik bölgede bulunmaktadır.

Basal ganglia devresinde Striatumdan iki çıkış yolu tanımlanmıştır,

Direkt yol: Korteks aracılığıyla uyarılan striatumdan; GP_i'ne , GP_i'den talamusun ventral anterior (VA) ve ventral lateralis nukleuslarına da baskılayıcı uyarılar ileterek talamusta uyarıcı etki oluşmaktadır. Bundan dolayı talamustan beyin korteksine giden uyarılar artmakta ve motor korteksten inen yollarla hareket gerçekleşmektedir.

İndirekt yol: Motor korteksten başlayan uyarılar striatuma gelen uyarılar inhibe edici uyarılar çıkararak GPe'ye ve ardından ise bu inhibe edici uyarılar subtalamik nükleusa gitmektedirler. Subtalamik nükleus inhibisyondan kurtularak GPİ yi uyarmakta, GPİ de talamusu inhibe ederek talamustan beyin korteksine olan uyarıları azaltmaktadır. Bu yol beynin motor korteksinin uyarılmasını ve hareketin ortaya çıkmasını engellemektedir

Sonuç olarak, bu modelde dopaminin rolü Basal ganglia hastalıklarının bazı semptomlarını açıklayabilmektedir. Örneğin, hipokinetik durumlarda (SNc den putamane giden yollarda dejenerasyon) indirekt yol baskın hale gelerek GPİ'nin veri çıkışını artırarak motor aktivitede azalmaya neden olmaktadır. Ayrıca yine STN harabiyetinde (Basal gangliada çıkış sinyalleri azalmasına sekonder talamokortikal aktivite üzerindeki baskılayıcı etkisi sonlanır) hiperkinetik hareketlerin ortaya çıkmasına bu modelle açıklayabiliriz. Ancak Basal gangliadaki İPH ilişkili tüm patofizyolojinin bu modelle açıklanamayacak kadar kompleks olduğu görülmektedir [22]. Örneğin rijidite gibi bazı semptomların nasıl oluştuğu bu modellerle açıklanamamaktadır. Bu nedenle yeni bilgiler edinildikçe bu modelin yeniden değerlendirmesi önem arz etmektedir.

İPH patogenezi, dopaminerjik nöron kaybının gerçekleştiği mekanizmalarla açıklanmaktadır. Hastaların beyinde özellikle SNc ve pontin lokus seruleusda görülen nöronal kayıp, depigmentasyon ve gliosis PH'a özel bulgulardır. Ayrıca patolojik spesmenlerde nervus vagusun dorsal çekirdeğinde diğer beyin sapı çekirdeklerinde de nöronal kayıp izlenmektedir. Yine 7 İPH ve 7 kontrolün örnekleminde, İPH hastalarında substansiya nigrada kontrole kıyasla sağlam nöronlarda %66 azalma görülmüştür [23]. Bir başka bir çalışmada ise İPH hastalarında yaşlı sağlıklı hastalara oranla %73 bir azalma görülmüştür [24].

Okulomotor devre:

Uyarı, frontal ve suplementel motor göz alanlarından kaudat gövdeye, kaudattan direkt ve indirekt yollarla GPi ve STN'ye, ardından talamus aracılığıyla frontal göz alanı ve superior kollikulusa doğru gider. Hasarında istemli göz hareketlerinde bozukluk oluşur.

Dorsolateral prefrontal devre:

Dorsolateral bölgeden kaudat başına ulaşan sinyallerden oluşan devredir. Hareketlerin planlama, planların işleme sokulması, strateji belirleme ve değiştirme, karmaşık problemlerin çözümü gibi yürütücü işlevlerini düzenler. Hasarında yürütücü işlevlerde ve motor planlamada bozulma oluşur

Lateral orbitofrontal devre:

Frontoorbital bölgeden kaudat başına ulaşan sinyallerden oluşan devredir. Temel işlevi, dışarıdan gelen uyarıların baskılanması, dürtü kontrolü, empati, duygudurum, sosyal çevreye uyum ve empatidir.

Hasarında genellikle yargılama, içgörü kaybı, durtusellikte artış, uygunsuz davranışlar gibi disinhibe hareketler sergilerler.

Anterior Singulat devre:

Singulat korteksten ventral striatuma ulaşan sinyaller, daha sonra talamus ve ilgili korteks bölgesine geri döner. Limbik sistemin ana yapılarından biridir. Duygudurum düzenlenmesi, öğrenme ve bellek kısımlarında görevleri mevcut olmakla birlikte en belirgin işlevi hata tespiti ve çelişki gözlemedir. Depresyon ve Şizofreni gibi bir çok hastalıkta rolü mevcuttur.

2.3.1. Lewy cisimciği ve intraselüler inklüzyonlar

İPH'nin 2 tipik nöropatolojik bulgusu vardır. Beynin dopaminerjik innervasyonundan sorumlu olan SNc bölümündeki melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı ve aynı bölgede sağ kalan hücrelerde saptanan ve Lewy cisimcikleri olarak adlandırılan ve ubiquitin ve alfa-sinüklein adlı proteinler içeren intrasitoplazmik yuvarlak ya da ovoid yapıda eozinofilik inklüzyonlardır. [17, 25-27]

Lewy cisimciği yuvarlak, eozinofilik ve intrasitoplazmik yerleşimli nöronal inklüzyondur. Lewy cisimciği 3-25 nm çapında merkezi dens eozinofilik çekirdek (1-8 nm çapında) ve çevresinde daha seyrek şekilde fibriller elementlerin uzanarak oluşturduğu daha "halo" dan oluşmaktadır. İmmunhistokimyasal incelemeler sonucu edinilen bilgilere göre bu lewy cisimciği temelde alfa-sinüklein ve ubiquitinden ve daha az olmakla birlikte, kalbindin, kompleman proteinleri, mikrofilyaman alt uniteleri, mikrotübül ilişkili protein tip 1 ve 2, Pael-R olarak bilinen parkin substratlarını

içermektedir [5]. İPH hastalarında alfa-sinüklein, substansiya nigra, Meynertin basal çekirdeği, lokus sereleus, sereberal korteks, sempatik ganglion, dorsal vagal çekirdek, bağırsağın myenterik pleksusunda ve daha az sıklıkla kardiak sempatik pleksusta bulunmaktadır [28].

Lewy cisimciği İPH'a spesifik değildir. Normal sağlıklı yaşlı olguların %10'da bulunmaktadır. Yine ataksi telenjektazi, kortikobasal dejenerasyon, progresif supranuklear palsi gibi nörodejeneratif hastalıklarda da bulunmaktadır [29].

Lewy cisimciğinin ana bileşeni olan alfa-sinüklein Nusbaum ve ark'ları tarafından 20. Yüzyılın sonlarına doğru keşfedilmesiyle İPH üzerine çalışmalar hız bulmuştur. Son 15 yılda çalışmaların hızlanması ile birlikte çeşitli gen mutasyonları tanımlanmıştır [25].



Şekil 2 Lewy cisimciği

Moleküler ve hücre düzeyindeki araştırma teknolojilerinin gelişmesi ile birlikte 1997 yılında alfa-sinüklein proteinin Lewy cisimciklerini oluşturan kor yapının parçası olduğu, bunun ardından da alfasinükleini kodlayan SNCA geni ile İPH arasındaki

ilişki gösterilmiştir. İPH'da Parkin gen mutasyonlarının saptanmasının ardından [30], İPH patofizyolojisinde genetik faktörlerin rol oynadığını gösteren araştırmalar birbirini takip etmiş ve uzun yıllar sporadik bir hastalık olarak kabul edilen İPH'nın genetik bir alt grubunun olduğu anlaşılmıştır. Bunun ardından da LRRK2, MAPT, PINK2, GBA genlerindeki mutasyonların hastalığa yatkınlık yarattığı ortaya konmuştur [31].

Braak sınıflaması

Genel görüşe göre, İPH'da patolojik süreç substansiya nigrada dopaminerjik nöronlarda harabiyetle başladığı düşünülmektedir. Bu görüşe Heiko Braak farklı bakış açısı getirmiştir. Braaka göre, İPH'da patolojik değişikliklerinin beyin sapının medullasında ve olfaktör bulbusda başlayıp yıllar içinde kaudodorsal yolla beyin korteksine doğru altı aşamalı bir süreçte ilerlediğini öne sürmüştür.

Braak sınıflaması 6 evreden oluşmaktadır.

Preemptomatik Evre 1 ve 2'de patolojik değişiklikler medulla oblongata ve olfaktör bulbus ile sınırlıdır. Bu dönem premotor semptomların görülür

Evre 3 ve 4'de patolojik süreç, kaudodorsal yolla SNc ve diğer beyin sapı çekirdeklerine ulaşır. Bu süreçte İPH ilk motor semptomları ortaya çıkmaktadır.

Son evrelerde (Evre 5-6'da), nörodejenerasyon bir çok kortikal alanlara (insular korteks, kortikal asosiasyon alanları, primer kortikal alanlar) ulaşmıştır. Bu evrelerde ileri dönem hastalık belirtileri ve non-motor bulgular görülmektedir [32].

2.4. Eksozom

Eksozomlar 30 ile 100 nm boyutlarında bilinen birçok hücreden salınan çift fosfolipid tabakalı nano veziküllerdir. Bu nano vezikülleri, kendilerine özgü yolakları, salındığı hücreye özel içerdiği kompozisyonları ve hücreler arası iletişimde önemli rol almaktadır. Bu özelliklerinden dolayı hem içerdiklerinden dolayı tanısal amaçlı kullanımı hem de hücreler arası transfer ve bağışıklık düzenleyici özelliğinden dolayı araştırmacılar tarafından tedavide kullanımları her geçen gün yaygınlaşmaktadır [33].

Eksozomlar, plazma zarının içe doğru kıvrılmasıyla oluşan endozomun farklılaşmasıyla oluşmaktadır. Hücre içinde bir çok kesecik oluşturan geç endozomlar MVB olarak anılmaktadır. Bu MVB ler hücre zarından dış ortama tomorcuklanarak

eksozomların vücut sıvılarına salınmasına yol açmaktadır. Bu salındığı hücreye göre taşıdığı kargo değişmekle birlikte, ortak olarak CD9, CD37, CD53, CD63, CD82 ve Alix ve TSG 101(tumor susceptibility gene 101), Rab11, HSP70 (heat shock proteins 70) ve 90, Annexin 1 ve 2 ile ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) proteinleri daha çok öne çıkmaktadır [6]. Ayrıca eksozomların yapısında fosfatidilkolin, fosfatidilserin, kolesterol ortak bulunan lipid molekülleridir.

Eksozomların gelişimi 3 aşamadan oluşmaktadır. İlk önce plazma zarında endositik vezikül oluşur. Ardından endosomal vezikülün içe doğru tomurcuklanmasıyla içerisinde birçok nanokesecik barındıran MVB oluşur (geç endozom) ve son olarak, MVB nin hücre zarıyla birleşmesi sonucu içerisindeki kargoyu dış ortama salarak eksozomlar olarak vücut sıvılarına yayılmaktadır. Tetraspanin proteinleri olan CD9 ve CD63, MVB oluşumunda rol almaktadır. Bu MVB nin yüzeyinde 4 alt-birimden oluşan ESCRT(endosomal ayırma kompleks) proteinleri bulunmaktadır. [30] Hücre zarına tomurcuklanmasında ESCRT I ve II, tomurcuklanma işleminin tamamlanmasında ESCRT III görev alır. Alix proteini ESCRT I-II ve ESCRT III kompleksini bağlamada görev alır. ESCRT I bir parçası olan TSG101 kargo proteinler aracılığıyla ESCRT II i aktiveleştirir. Eksozomların hedef hücreye alınım yolları tam anlaşılamamış olmasına rağmen temelde 3 yol aracılığıyla alındığı düşünülmektedir. Bunlar reseptör-ligand etkileşimi, yüzeylerinde taşıdıkları CD9 tetraspaninler aracılığıyla hedef hücreye doğrudan füzyonla ve fosfatidilinositol-3-kinaz bağımlı fagositoz ile eksozom bütün olarak hücre içerisine alınır [34].

Eksozomlar genellikle hücre kültürü üst fazından (supernatant) veya biyolojik akışkanlardan elde edilir. Eksozomlar, boyut, morfoloji, yük, çözünürlük, yüzey proteinleri ve membran lipid bileşimleri gibi spesifik özelliklere göre elde edilmesi için çeşitli yöntemler vardır. Bunlardan en yaygın olanlar sırasıyla, ultrasantrifüjleme, büyüklük temelli, immünoafinite yakalama temelli, çöktürme ve mikroakışkan temelli yöntemleri gösterilebilir.

Diferansiyel ultrasantrifüj, eksozomları izole etmek için altın standarttır. Kültür ortamındaki büyük hücreler ve hücre kalıntıları santrifüj ile ayrılır. Dönme hızını ve zamanı kademeli olarak artırılarak oluşan santrifüj adımından oluşur. DC,

eksozomları matriksten kolayca izole edebilir, ancak işlem süreci uzun, kullanılan örnek boyutları büyüktür ve saf eksozom elde etmek için uygun değildir.

Yoğunluk gradyanlı santrifüjleme (DGC), bir partikül karışımını kaldırma yoğunluklarına göre ayıran başka bir ultrasantrifüj yöntemidir. DGC ile elde edilen eksozomlar, yüksek saflık izole edilir, ancak nispeten dahasımsırlı örnek elde edilir.

Ultrafiltrasyon, eksozomları izole etmek için partikülleri boyuta ve moleküler ağırlığına göre ayırma şeklinde kullanılan yaygın bir boyut temelli bir yöntemdir. Ultrasantrifüjleme tabanlı yöntemlerle karşılaştırıldığında, daha hızlı ve daha basittir, ancak dezavantajı filtrenin gözeneklerine sıkışması nedeniyle düşük geri kazanımdır. Boyut bağlı kromatografi, eksozomları esas olarak boyutlarına göre diğer EV'lerden ayırır. Vezikül yapısını, bozulmamış morfolojiyi ve biyolojik aktiviteyi koruyabilir, ancak izole veziküllerin konsantrasyonu düşüktür. Diğer uygulamalarla konsantre edilmesi gerekir.

İmmünoafiniteye dayalı yöntemler, esas olarak, antikorların eksozomal yüzeydeki spesifik antijenlere karşı tanınması dayalı eksozomları izole eder. Kolayca ölçeklenebilir ve yüksek hassasiyetlidir. Bununla birlikte, sadece birkaç eksozoma özgü antikor vardır, bu nedenle antikorun kalitesi kritiktir. Enzime bağlı İmmünosorban Analizi (ELISA), eksozom izolasyonu için başka bir immünoafinite yakalama tekniğidir. Bu yöntemle elde edilen eksozomlar bozulmamış morfoloji ve biyolojik aktiviteyi yüksek saflıkta koruyabilir. Bununla birlikte, yine de ultrasantrifügasyon veya ultrafiltrasyon gibi bazı ön işlem adımları gerektirir. Polietilen glikol ile presipitasyon yöntemi, hidrofobik proteinler ve lipit molekülleri ile birlikte çökeltmek eksozomları izole etmek için yaygın bir çökeltme metodudur. Son zamanlarda, bazı ticari kitler biyo-akışkanlardan eksozom izolasyonu için aglütinant olarak PEG çözeltilerini kullanmaktadır. PEG bazlı çökeltme ile elde edilen vezikül verimi genellikle yüksektir, ancak saflık düşüktür.

Mikroakışkan platformlar, immünoafinite, membran bazlı filtrasyon, nanotellerde yakalama, akustik nanofiltrasyon, deterministik lateral yer değiştirme ve viskoelastik akış sınıflandırması gibi bir dizi eksozom izolasyon yöntemi uygular. Bu yöntemler, diğer izolasyon yöntemlerine kıyasla daha az miktarda biyolojik akışkan, daha az zaman ve minimum uzmanlık ve eğitim gerektirir.

Yukarıdaki yöntemler ile izole edilmiş eksozomlar esas olarak protein konsantrasyonu ile tanımlanır. Günümüzde Eksozomların karakterizasyonu için fiziksel ve biyokimyasal analizler yapılmaktadır. Fiziksel karakterizasyon yöntemleri Dinamik Işık Saçılımı (DLS), Transmisyon Elektron Mikroskopisi [35], Nanopartikül İzleme Analizi [36], Tarama elektron mikroskopisi [37], atomik kuvvet mikroskopisi (AFM), ayarlanabilir dirençli nabız algılama (TRPS), küçük açılı X-ışını saçılması (SAXS) ve geliştirilmiş Raman spektroskopisi. Bu yöntemler Eksozomların boyut, morfoloji, konsantrasyon, partikül dağılımı ve hakkında bilgiler verebilir [38].

Eksozomal proteinler, boyama, immünoablota veya proteomik analiz dahil olmak üzere çeşitli biyokimyasal yöntemlerle değerlendirilebilir. Biyokimyasal yöntemler arasında Akım sitometrisi (FC), Western blotlama (WB), Kütle spektrometrisi (MS), immün bazlı mikroakışkan izolasyon ve Immünoelektron mikroskopisi (IEM), Mikrodizi gen ekspresyon profili, Bisinkonik asit analizi, ELISA sayılabilir. Bu yöntemler arasında, FC, WB ve ELISA, Eksozom proteinlerinin ekspresyon seviyelerini sunabilirken, MS bazlı proteomik analiz, eksozomların içeriği hakkında daha fazla bilgi sunabilir. MRNA ve miRNA hakkındaki bilgileri analiz etmek için transkriptomik analizler kullanılabilir [33].

2.4.1. Parkinson hastalığı ile eksozomun ilişkisi

Eksozomlar nanometrik boyutları sayesinde, reseptör aracılı endositozla kan-beyin bariyerini (BBB) rahatlıkla geçmesi ve endotel hücrelerinde dolaşarak içeriğini biyolojik sıvılara salması nedeniyle SSS de önemli taşıyıcı görevi görmektedir . Hücreye özgü kargo içerikleri taşımasından dolayı hücreler arası sinyal iletişimde önemli rol oynar ve bu yüzden nörodejeneratif hastalıklarda önem arz eder [6].

İPH patojenezinde yanlış katlanarak biriken alfa-sinuklein nöronlar tarafından salınan EV'ler ile ilişkilendirilmiştir. Alfa-sinuklein oligomerleri, hem nöronal hem de nöronal olmayan hücrelerden gelen eksozomal fraksiyonlarda bulunur, ancak eksozom ile ilişkili alfa-sinuklein oligomerleri, serbest alfa-sinukleinelere oranla hücre içine alımı daha fazla olduğu bilinmektedir [30].

Hasarlı nöronlar tarafından salınan alfa-sinuklein içeren eksozomlar, nörondan nörona iletilebilir, böylece alfa-sinuklein çevreye yayılarak glia uyarımı sonucu doğrudan enflamatuar bir yanıtın aktivasyonuna yol açabilir. Buna karşılık, aktive

edilen gliyal hücreler tarafından salınan eksozomlar, enflamatuvar yanıtın diğer gliyal hücrelere yayılmasına yol açarak, bu şekilde, enflamatuvar mediatörlerin yayılmasına ve şiddetli nöroenflamasyon, nöronal disfonksiyon ve hastalığın progresyonuna katkıda bulunabilir [39].

Alfa-sinukleinin eksozomlarla ilişkisi veya salınmasını tetikleyen kesin yol şu anda bilinmemekle birlikte, Emmanouilidou ve ark. eksozomların, nöronlardan kalsiyuma bağlı bir şekilde salgılandığını ve eksozomlar yoluyla dışa ihraç edilerek alfa-sinukleinin İPH'in ilerlemesiyle komşu sağlıklı nöronları etkileyebileceğini öne sürdü. Bu bağlamda Chang ve ark. alfa-sinukleinin fare mikrogial BV-2 hücreleri tarafından eksozom salgılanmasını, muhtemelen alfa-sinukleini transfer etmek için arttırdığını öne sürdü. Bu Eksozomlar, yüzey ve membran TNF-a üzerinde daha fazla Majör Histo-uyumluluk Kompleksi (MHC) sınıf II molekülünü ifade eder ve kısmen TNF-a yoluyla kortikal nöronların apoptozunu artırabilir. Aktive edilmiş Eksozomlar ve artan MHC sınıf II molekülleri, dopaminerjik nöronlara karşı immünoreaktif aracılı bir nörotoksositeye neden olabilir.

Gray ve ark.son zamanlarda eksozomların, sadece taşımada görevli olmadığını, alfa-sinukleinin agregasyonunu düzenlendiğini ve burada bazı eksozomal lipidlerin (gangliosidler GM1 ve GM3) alfa-sinukleinin gibi nöronal amiloid proteinlerinin agregasyonunu destekleyebileceğini bildirmişlerdir [40].

Stuendl ve ark. BOS Eksozomlarının a-sin'in oligomerizasyonunu doza bağlı bir şekilde indüklediğini ve İPH'li hastaların BOS'undaki eksozomal alfa-sinukleinin düzeylerinin bilişsel bozukluğun ciddiyeti ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır [41].

İnsan beyininde eksozomal alfa-sinukleinin varlığına dair ilk in vivo kanıt Kunadt ve ark. bildirmiş ve eksozom aracılı alfa-sinukleinin salınımının sumolasyon ile düzenlendiğini göstermişlerdir [42]. Stuendl ve ark. İPH ve Lewy cisimcikli demanslı hastalarda eksozomal alfa-sinukleininin potansiyel bir belirteç olabileceğini göstermiştir [41].

2.5. Klinik Bulgular

İPH'nin kardinal motor özellikleri tremor, bradikinezi ve rijiditedir. Kardinal özelliklerden bir diğeri olan postural instabilite hastalığın sıklıkla ileri evrelerinde ortaya çıkması nedeniyle tanı kriterleri içinde yer almamaktadır Hastalık sıklıkla

asimetrik olarak, vücudun bir yarısında başlar. Belirtiler sinsi başlayıp yavaş yavaş ilerler ve zamanla hastalık vücudun diğer yarısına geçer. Başlangıç evresinde bu bulgular asimetrik olarak görülmektedir ve bu belirtilerin hepsinin aynı anda olması gerekmez . Parkinson hastalığında motor bulgularla birlikte nöropsikiyatrik ve non-motor manifestasyonların da bulunduğu bilinmektedir .

2.5.1.Motor bulgular

Bradikinezi

İPH'da Basal ganglia disfonksiyonunun en karakteristik semptomu bradikinezidir. Bradikinezi hareketleri başlatmakta zorlanma ve yavaşlama olarak tanımlanır Kollarda bradikinezi tipik olarak distalde, parmakların el becerisinin azalmasıyla başlar. Hastalar genellikle düğme ilikleme , ayakkabı bağcığı bağlama, bir bilgisayar faresine çift tıklama, bir cüzdanda veya çantadan para çıkarma gibi basit görevleri yerine getirememekten şikayet ederler.Alt ekstremitede ise yürürken bradikinezi ilişkili olarak bacakları sürüklemek, kısa ve düzensiz adımlar sıklıkla başvuru şikayetleri arasındadır. Hastalar aynı zamanda bir sandalyeden kalkmak veya arabadan inmekte güçlük çekebilirler. Hastalık ilerledikçe yürüyüş zamanı donma ve 'festinasyon' gelişebilir.[43]

Rijidite

Hastalarda görülme sıklıklığı %75-90 arasında değişmektedir. Rijidite, agonist ve antagonist kasların eş zamanlı kasılmasıdır. Dişli çark ve kurşun boru rijiditesi şeklinde saptanabilir. [44]. Tremor ve bradikinezi gibi rijidite genellikle tek taraflı olarak başlar ve tipik olarak varsa tremor ile aynı tarafta başlar [44]. Rijidite Basal gangliaları da içeren çeşitli patolojilerin bir göstergesi olabilir ve istirahat hali süresinde değişiklikler gösterebilir. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda rijidite İPH'da genel olarak patognomonik kabul edilmez İPH'daki rijiditenin altında yatan mekanizma çok az anlaşılabilmiştir ve dopamin eksikliği ve rijidite arasında direkt bir ilişki bulunamamıştır. İPH hastalarında muhtemel olarak rijiditenin çok geniş dağılımlı bir kortikal/subkortikal ağla ilişkili olduğu düşünülmektedir [28].

Tremor

İPH'in tipik olarak amaçlı bir hareket uygulanmayan durumda istirahatte oluşan hap yuvarlama şeklinde olan ritmik, kaba 2-6 Hz arasında değişen özgün bir bulgusudur. Esansiyel tremorda titreme, tipik olarak, etkilenen uzuv kullanıldığında titremenin meydana geldiği aksiyonal titremelerdir. Hastaların %50-75'inde ilk ortaya çıkan bulgudur. Hastalık sırasında tremor saptanma sıklığı %79-100'dir [45]. Tremor gün içinde değişen şiddetlerde aralıklı olarak ortaya çıkabilir ve uykuda kaybolup emosyonel stres varlığında şiddetlenir. En sık ellerde görülmekle beraber, bazen de ayaklar, dil, çene ya da dudakta da olabilir. Ses ve baş tremoru çok seyrektrir. Tremor; stres ile, mental aktivite sırasında (örneğin bir aritmetik işlevi yaparken), yürürken, diğer ekstremitenin motor hareketi sırasında artar, uyku sırasında kaybolur. Tremor, farmakolojik tedaviye daha az yanıt verdiğiinden psikososyal dizabiliteye daha fazla neden olabilir.[46]

Postüral instabilite

Postüral instabilite genellikle İPH seyrinin ilerleyen zamanlarına kadar ortaya çıkmadığından, erken dönemde sık düşmeleri olan hastalarda büyük olasılıkla başka bir Parkinson plus sendromu vardır. Postural reflekslerin kaybını dengelemek için hastalar antefleksiyon postür edinme eğilimindedirler. İPH'da dopaminerjik tedaviye en dirençli olan bulgusudur [47].

Donma (FOG)

Tipik olarak yürümeyi başlatma sırasında zorluk olarak tanımlanır. İPH hastaları kendilerini yürümeye zorlamaya çalışsalar da genellikle ayaklarının yere yapıştığını hissederler. Hasta eşiği geçerken, dar geçitlerde ayağını adeta yere yapışmış gibi hareket ettiremez. Sıklıkla İPH'in geç döneminde başlar. Locus seruleusun dejenerasyonu sonucu noradrenerjik eksikliğe bağlı ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Bir çok nörodejeneratif hastalık seyrinde görülebilir [48].

Diskinezi

Levodopa ile ilişkili diskinezi, levodopa kullanımı ile ortaya çıkan anormal, istemsiz hareketleri ifade eder. Diğer dopaminerjik ilaçların diskinezi ve motor dalgalanmalara yol açma olasılığı daha düşüktür, ancak dopamin agonistleri gibi bazıları önceden var olan diskineziyi şiddetlendirebilir. Levodopa ile ilişkili diskinezi,

levodopa dozuyla ilişkili olarak kore, distoni, ballizm ve miyoklonus dahil olmak üzere çeşitli istemsiz hareketleri veya duruşları kapsar [49].

2.5.2.Non-motor bulgular

İPH geleneksel olarak bir motor sistem bozukluğu olarak kabul edilmiştir, ancak şimdi motor semptomatolojisine ek olarak nöropsikiyatrik ve motor olmayan belirtileri içeren çeşitli klinik özelliklere sahip karmaşık bir bozukluk olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir

Bilişsel Bozukluk

İPH'da bilişsel işlev bozukluğu ve demans yaygındır ve demans varlığı İPH'da mortalitenin bağımsız bir prediktörü gibi görünmektedir. Hastalığın şiddeti ve yaş ile bilişsel işlevlerde bozulma arasında pozitif bir ilişki mevcuttur. Toplum bazlı çalışmalarda İPH'da demans prevalansı yüzde 41 kadar, uzunlamasına çalışmalarda ise İPH'da kümülatif demans insidansı yüzde 78 kadar yüksektir. Daha uzun hastalık süresi, halüsinasyonların varlığı, depresif belirtiler ve ailede bunama öyküsü de demans için risk faktörleri olabilir [50].

Duygudurum Bozukluğu

Depresyon, anksiyete, İPH'li hastalarda en sık görülen duygudurum bozukluklarıdır. Duygudurum bozuklukları hem erken hem de geç evre İPH'li hastalarda en sorunlu non-motor semptomlar arasında yer almaktadır [51].

Depresif bozukluk: Depresyon, PH'da en sık görülen psikiyatrik bozukluktur. Genellikle hafif veya orta şiddette olmaktadır. Hastalığının şiddeti ve yaşam kalitesine olumsuz etkileri olabilir [1, 52, 53].

Anksiyete bozuklukları : Anksiyete bozuklukları, %30-40 insidans ile İPH'da 2. sıklıkta görülen psikiyatrik hastalıktır. Eşlik eden anksiyete bozuklukları, yaşam kalitesi ile ilişkili olsa bile, etki büyüklüğü depresyon kadar değildir. Nörobiyoloji araştırmaları, sol anterior putamendeki düşük dopamin taşıyıcısı miktarının anksiyete bozuklukları ile ilişkili olduğunu göstermiştir [54].

Uyku bozuklukları

Uyku bozukluğu, İPH hastaların % 98'ine kadar etkileyen bir diğer yaygın non-motor semptomdur. Bunlar arasında, uykunun bölünmesi, insomnia, REM uyku davranış bozukluğu, gün içi aşırı uykululuk (EDS), periyodik bacak hareketleri sayılabilir. Bu semptomları günlük yaşam aktivitesini olumsuz etkiler ve sedanter yaşama meyil yaratır [55].

İnsomni: Çoğunlukla yatakta dönememe, katılık, nokturi, distonik hareketler, kramplar, komorbid depresyon ya da demans, REM davranış bozuklukları, off dönemleri, obstrüktif uyku apnesi gibi İPH'ya eşlik eden diğer fiziksel ve psikiyatrik hastalıklara bağlıdır. İnsomniyi İPH'daki dejeneratif süreçle ilişkili gösteren direkt bir çalışma yoktur. Antiparkinson ilaçların uyku üzerine etkileri değişken olmakla birlikte, L-Dopa'nın genellikle insomniye neden olduğu söylenmektedir. Temel tedavisi altta yatan nedene bağlıdır (uyku hijyeni önerileri, psikiyatrik hastalıkların tedavisi, antiparkinsoniyen ajanların düzenlenmesi) [56].

Gün içi fazla uykululuk (EDS): İPH hastalarında %33-76 sıklıkta görülmektedir [57]. Patolojisinde ana neden olarak hipokretin nöronlarında dejenerasyon olduğu bilinmektedir. Bazı hastalar sadece uykulu olabilirken, diğerleri ek istenmeyen uyku atakları veya ani uyku "atakları" geçirebilir.

REM Uyku Davranış Bozukluğu: Bu bozukluk, uykunun REM dönemi sırasında artmış kas tonusu ile ilişkili ekstremitelerde hareketlerle karakterizedir. Yaşlı erkeklerde daha sıktır. RUDB'li hastalar genellikle uzuvların uyku sırasında sallaması, varsa yatak arkadaşını tekmelemesi ve yanı sıra istemsiz ve anlamsız çığlık ve bağırma gibi vokalizasyonlar sergiler. İPH'li hastaların yüzde 15-47'sinde ortaya çıktığı bildirilmektedir. RUDB vakalarının dörtte üçünden fazlasında yıllar sonra İPH veya diğer alfa-sinükleinopatiler gelişebilir [58].

Huzursuz Bacak Sendromu: Prevelansı %2-12'dir ve kadınlarda daha sıktır. Etyolojide demir eksikliği, böbrek hastalığı, demir eksikliği, antidepresan ya da antipsikotik kullanımı ve diabet ile ilişkilidir. İPH'da sık olsa da predispozan bir faktör olduğu yönünde güçlü kanıtlar yoktur [59].

Periyodik Bacak Hareketleri: PLMS sıklıkla RLS ile birlikte bulunmaktır. PLMS'nin semptomları tipik olarak bacakların yavaş ritmik hareketleridir. Tanıda altın standart PSG'dir. İPH'li hastalarda PLMS prevalansı tahminen yüzde 30 ila 80 arasındadır [60].

Otonomik bulgular

Nörodejenerasyonun otonom sinir sisteminin etkilemesine sekonder ortaya çıktığı düşünülmektedir.

İPH'deki otonom problemler arasında ortostatik hipotansiyon kabızlık, disfaji, diyaforez, idrar zorluğu ve cinsel işlev bozukluğu bulunur. Bu problemler aynı zamanda MSA'da bulunur ve bu da iki bozukluğu birbirinden ayırt etmeyi zorlaştırır. Bununla birlikte, MSA'daki otonomik semptomlar genellikle İPH'den daha şiddetlidir. Ayrıca, MSA hastalık ilerledikçe levodopaya daha az yanıt vermesi ve sıklıkla serebellar ve piramidal bulguların eşlik etmesiyle ayırt edilebilir.

Ortostatik hipotansiyon: İPH hastalarında, yaklaşık yüzde 60'luk kümülatif prevalansla görülmektedir. Risk faktörleri olarak ön planda, yaşlılık, bilişsel disfonksiyon ve hastalık süresinde artma olarak sayılabilir. Ortostatik hipotansiyon ayrıca antiparkinsoniyen ilaçlara ikincil olarak gelişebilir. Bu sebeple hastalarda sorgulamak önemlidir [61].

Koku alma bozukluğu: Anosmi/Hiposmi İPH'de çok yaygındır. Sıklıkla kokuyu ayırt etme ve saptamada eksiklik olarak ortaya çıkabilir . Koku kaybı, koku testinde işlev bozukluğu olsa bile hastalar tarafından fark edilmez. Koku almadaki bu eksiklikler motor semptomlardan önce oluşabilir veya İPH seyrinde nispeten erken ortaya çıkabilir Her ne kadar özgül olmasa da, anosmisi olan hastaların 10 yıl için artmış İPH riski mevcuttur [62].

Ağrı ve duysal belirtiler

İPH'li hastaların %46'sında ağrılı duysal semptomlar bildirilmiştir . Ağrı İPH erken ve geç dönemi fark etmeksizin en çok problem yaratan non-motor semptomlardan biridir. Genellikle İPH hastalarında semptomun ilk başladığı ekstremitelerde tanımlanır. Parkinson hastalığında ağrı, bradikineziye ve rijiditeye bağlı

ağrılar, kas-iskelet ağrıları, radiküler veya nöropatik ağrılar, distoniye ilişkin ağrı, akatizik rahatsızlık ve ya primer parkinsoniyen ağrılar olarak gruplara ayrılabilir. İPH'deki ağrılı duysal semptomlar motor dalgalanmalarla ilişkili olabilmektedir. Erken dönem Parkinson hastalığında da *doz sonu fenomenine* bağlı oluşabilir. Yine sabahları ağrılı distoni olarak prezente olabilir. Bununla birlikte, levodopa kaynaklı diskineziler de ağrılı olabilir. Ayrıca klinik durumdan bağımsız subjektif uyuşma, yanma hissi şeklinde parestezilere de sık görülmektedir [63].

2.6. Tanı Kriterleri

İPH klinik bir tanı olmaya devam etmektedir. Dopaminerjik tedaviye olumlu yanıt veren asimetric tutulumlu istirahat tremoru, bradikinezi ve rijidite semptomları tanıyı düşündürmektedir. Dışlayıcı özellikler arasında şiddetli otonom bulgular, erken evrede halüsinasyonlar, motor semptomlardan önceki demans ve tanıdan sonraki ilk 3 yıl içinde postural instabilite ve donma sayılabilir. Bunlar doğrultusunda hastaya klinik olarak tanı konulmaktadır. Günümüzde tanı kriterleri için Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri (tablo 1) kullanılmaktadır. Diğer Parkinsonizme neden olan hastalıklar sıklıkla İPH ile karıştırılabileceği için dahil edilme kriterleri ve destekleyici kriterler kullanılmaktadır [4]

Tablo 1 İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri

Dahil etme kriterleri	Dışlama kriterleri	Destekleyici kriterler
Bradikinezi (istemli harekete başlamada yavaşlama, hareketin tekrarlamasında hız ve amplitüdde progresif azalma)	Basamaklı seyir ve tekrarlayan inme anamnezi	İstirahat tremor varlığı
-Aşağıdakilerden en az biri:	Tekrarlayan kafa travması öyküsü	Unilateral tutulum
Rijidite	Kesin ensefalit öyküsü	Progresif seyir
4-6 Hz istirahat tremoru	Okülojirik krizler	Başlayan tarafta belirgin olmak üzere kalıcı asimetri Levodopaya çok iyi yanıt(%70-100)
Postural dengesizlik (vizuel, vestibüler, serebellar veya proprioseptif disfonksiyona bağlı olmamalı)	Semptomların başlangıcında nöroleptik tedavi öyküsü	Levodopaya bağlı ağır kore
	Birden fazla akrabada hastalık öyküsü	Levodopa yanıtının 5 yıl veya daha uzun sürmesi
	Sürekli remisyon	Klinik seyrin 10 yıl ve daha uzun sürmesi
	3 yıldan sonra bulguların hala unilateral olması	

Supranükleer bakış felci

Serebellar bulgular

Erken evrede ağır otonomik tutulma

Bellek, konuşma ve praksi bozukluklarıyla erken evrede ağır demans

Babinski bulgusu

BT'de beyin tümörü veya kormünikan hidrosefali olması

Yüksek dozda levodopaya negatif yanıt

MPTP'ye maruz kalma

2.7. Tedavi

İPH için bir dizi terapötik seçenek mevcuttur. Tedavi seçenekleri hem motor hem de non-motor semptomlara yönelik olmalıdır. Hastaların yönetimi hastalık şiddetine ve süresine bağlı olarak değişebilir

Erken evre İPH'nın tedavisi, nöroprotektif tedaviler henüz mevcut olmadığından hastalık semptomlarını iyileştirmek için bir dopamin replasman stratejisinden oluşur.

Bir hastaya yeni İPH teşhisi konduğunda, motor dışı semptomları akılda tutarak semptomların tedaviyi gerektirecek kadar rahatsız edici olup olmadığını belirlemek önemlidir. Burada dikkate alınması gereken faktörler hastanın yaşı, eşlik eden durumlar, istihdam durumu ve diğer yaşam kalitesi sorunlarıdır.

Levodopa, hastalık semptomlarını bir süreliğine tersine çevirmek için güvenli ve etkili bir ilaçtır. Motor dalgalanmalar ve diskineziler levodopa tedavisinin süresinden ziyade daha uzun hastalık süresi ve daha yüksek levodopa günlük dozu ile daha yakından ilişkili olabilir. Hastalık ilerledikçe, daha yüksek ve daha sık levodopa dozları gereklidir [64]. Yeni başlangıçlı genç İPH hastalarında dopamin agonistleri,

MAO-B inhibitörleri veya antikolinergik ilaçlar öncelikli düşünülebilir. Bununla birlikte, levodopa dışı ilaçlar sonunda motor semptomları etkili bir şekilde iyileştirmek için yetersiz olacak ve hastaların levodopa ile tedavi edilmesi gerekecektir. İleri yaşlı hastalarda, levodopa-dışı ilaçların bilişsel durumu kötüleşme, gün içi aşırı uyukluluk ve eşlik eden komorbiditelerden dolayı, levodopa ile başlamak daha uygun olabilir [65].

Dopamin agonistleri, MAO-B inhibitörleri ve antikolinergik ilaçların yaşlılarda bilişsel yan etkilere neden olma olasılığı levodopadan daha fazladır. Güvenli bir şekilde uygulandığı sürece İPH olan tüm hastalar için egzersiz teşvik edilmelidir. Bazı kanıtlar, uzun süreli aerobik egzersizin Parkinson hastalığının ilerlemesini yavaşlatabileceğini düşündürmektedir. Bu hipotezi doğrulayan çalışmalar devam etmektedir. Egzersiz yöntemleri arasında çekirdek kuvvet ve direnç antrenmanı egzersizleri, tai chi, yoga, boks, dans ve müzik terapisi sayılabilir. Bilişsel eğitim de teşvik edilmelidir [66].

2.7.1. İPH ve egzersiz

Egzersiz, planlanmış, yapılandırılmış, tekrarlanan, fiziksel uygunluk alanlarını geliştirmeyi amaçlayan fiziksel aktiviteleri içeren bir kavramdır. Egzersiz beyinde yapısal, vasküler ve nöromoleküler değişiklikler oluşturarak yaşlanan beyinde fiziksel, bilişsel ve davranışsal fonksiyonların gelişmesine katkıda bulunur. Parkinson hastalarında egzersiz programları dört ana parametreden oluşmaktadır. Bunlar: aerobik eğitim, kuvvetlendirme eğitimi, denge ve esneklik eğitimidir. Fonksiyonel ve görev odaklı eğitimler daha çok fonksiyonel becerilerin geliştirilmesinde tüm bu ana parametrelerin kullanılmasıyla egzersizin faydalarını günlük yaşama transfer etmede oldukça etkilidir. Fonksiyonel eğitim, yürüme, oturma ve kalkma, motor düzensizlik gibi elementleri içermesinden dolayı mobilitenin gelişmesinde faydalıdır. Egzersizin hangi nörolojik mekanizmalarla hastalık üzerine etkili olduğunu araştıran çalışmalar daha çok motor öğrenmenin temel prensipleri ile ilgili olduğunu göstermiştir. Bunu nöroplastisitenin ve davranışsal değişikliklerin eğitimi sonucu olduğu düşünülmektedir. Nöroplastisitenin gerçekleşmesi için egzersizin şu prensipleri içermesi gerekmektedir: Hedef odaklı öğrenme, çok pratik, pratiğin çeşitlendirilmesi, sözel ve proprioseptif geribildirim ve motivasyon, gerçekçi hedefler ve egzersiz bariyerleri değerlendirilmelidir. Egzersiz, primer olarak hastalığın motor semptomlar

ve mobilite yönleri ile ilgiliymiş gibi gözükse de hastalığın kognisyon, uyku, anksiyete ve depresyon gibi non-motor semptomları üzerine de etkili olduğu görülmüştür [67].

Yapılan çalışmalarda İPH'da görülen postüral instabilite ve yürüme bozukluklarının kas kuvvetini ve aerobik kapasiteyi azalttığı, düşme oranlarını artırdığı görülmektedir. Aksiyel kas rijiditesi gövde hareket genişliğini azaltarak spinal esnekliği olumsuz yönde etkilemektedir. Alt gövde ekstansör kaslarının tonusundaki artış daha az mobil bir omurgaya neden olur ve bu durum hareketsiz bir postürle kompanse edilir. Bu hareketsizlik gövde ekstansör kasların ve alt ekstremitte antigravite kaslarının zayıflamasına ve düzgün postürü devam ettirememekle sonuçlanır. Ayrıca kalça ekstansör ve plantar fleksör kaslarının zayıflaması, gövde ve pelvis rotasyonun azalması yürüme parametrelerini değiştirmektedir. Gövde kontrolünün denge ve yürüme fonksiyonuna katkısı çok önemlidir. Parkinson hastalarında gövde esnekliği, gövde ve pelvis hareketini sağlayan kasların kokontraksiyonu ve koordinasyon zayıflığı dengeyi etkileyerek yaşam kalitesinde düşmeye sebep olmaktadır. Boyun ve gövde kaslarının rijiditesi nerdeyse tüm hastalarda görülmektedir. Medikal tedaviler yatakta dönmek gibi aksiyel vücut hareketleri gibi koordinasyon problemlerinde çok az etkili olmaktadır. Hastalık düzeyi ve süresi arttıkça gövde kaslarındaki rijidite de artmaktadır ve yaşam kalitesi (PDQ-39) düşmektedir [68]. Spinal esneklik ve fonksiyonel kısıtlılıklar arasındaki ilişki incelendiğinde de hastalığın erken dönemlerinde görülen spinal mobilitenin azalması ile uzanma, yürüme sırasında dönme, oturma sırasında dönme gibi fonksiyonel aktivitelerin azaldığı gösterilmiştir [69]. Aynı yaş ve cinsiyette sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında Parkinson hastalarında gövde fleksiyonu, gövde rotasyon ve lateral fleksiyon hareketlerinin azaldığı görülmüştür [70].

Mobilite, kişinin farklı çevrelerde fonksiyonel görevleri güvenli hareketlerle yapabilme becerisidir. Bu beceri için dinamik nöral kontrolle denge ve postüral geçiş adaptasyonlarının gerçekleşmesi gerekmektedir. Parkinson rijiditesinin en karakteristik özelliği aksiyel rijiditedir. Nötral omurga, pelvik kuşak hareketleri, pelvis stabilitesi azalmaktadır. Egzersiz programları, prensipler olarak mutlaka gövde rotasyonu, respirokale ve ritmik hareketleri, dik postür dizilimi, çoklu görevler, hızlı hareket değişimleri, hareket farkındalığını içermelidir. Bradikinezi, gövdenin dönme hareketlerini içeren çoklu eklem hareketlerini fazlaca etkilemektedir. Egzersiz programı kompleks, multisegmental, tüm vücut hareketlerini içeren ve postural

geçişleri içeren görevlerin olduğu bir program olmalıdır. İlerleyici sensorimotor çeviklik egzersiz programı Parkinson hastalarında mobilite problemlerinde multimodal bir yaklaşımdır [71].

Multimodel süpervize egzersiz programlarının Parkinson hastalarında motor semptomlar, günlük yaşam aktiviteleri ve hastalık şiddeti üzerine uzun dönem faydalı etkileri vardır. Multimodel egzersiz programı üç ya da daha fazla egzersiz modalitesinin beraber kullanılmasından oluşmaktadır. Bunlar; *esneklik, kuvvetlendirme, denge, koordinasyon* ya da *aerobik eğitimden* oluşabilir.

Bizim çalışmamızda kullandığımız egzersiz modeli de esneklik, koordinasyon ve denge eğitimi ağırlıklı bir programdır [72]. Egzersize uyum ve davranışsal değişiklikler ile ilgili yapılan çalışmalarda fizyoterapiyi bırakma oranı %12 olarak gösterilmiştir. Egzersize devam etmekteki en büyük bariyerlerin egzersizin faydasındaki algılama sorunu, zaman, düşme riski ve yetersiz özgüven olarak belirtilmiştir. Hastalara egzersizden fayda görme ile ilgili eğitim verilmesi egzersize olan bağlılığı artıracaktır [73]. Ayrıca grup olarak yapılan tedavilerin sosyal etkileşimi artıracığı için egzersiz alışkanlığı konusunda motivasyon artırıcı olabilir ve mobilite problemlerini geliştireceği görülmüştür. 12 haftalık egzersiz programları UPDRS Bölüm-III üzerinde anlamlı değişiklikler gösterebilir [74].

Egzersiz davranışının kazanılması; ICF kapsamında yapılan bir çalışmada aslında Parkinsonlu bireylerde fiziksel bozukluk, aktivite limitasyonu ya da katılım kısıtlılıklarında daha çok özyeterlilik, eğitim seviyesinin ve kişisel faktörlerin düzenli egzersize devam etmede daha etkili olduğu görülmüştür. Kişisel özelliklerden; özyeterlilik yani egzersiz yapmak için önündeki kişisel, çevresel ve hastalıkla ilgili bariyerlerin üstesinden gelebileceğine inanan kişiler egzersiz alışkanlığını daha çabuk kazanmaktadır. Bu noktada multidisipliner ekibin hasta ile tedavi hedeflerini belirlemesi önem kazanmaktadır. Egzersiz eğitiminin yaşam boyu faydaları vurgulanmalıdır.

Egzersiz bariyerleri; yaşlı bireyler için egzersiz bariyerleri egzersiz davranışı kazanmada egzersiz motivasyonundan daha önemli bir belirleyicidir. Bu bariyerler genel olarak ilgi azlığı, sağlığın kötüye gitmesi, düşme korkusu, ağrı, kötü hava, zaman azlığı ve egzersiz imkanlarına ulaşmaktaki zorluklardır. Ayrıca egzersizden beklentinin az olması, maddi imkansızlıklar, farkındalık azlığı, ulaşım zorluğu, bilgi

yetersizliği de MS ve inme gibi nörodejeneratif hastalıklarda en sık egzersiz bariyeri olarak görölmüştür. Parkinson hastalarında uzun dönem egzersizden faydalanma oranı daha fazladır ve düzenli egzersiz davranışı kazanmaktaki en sık görölen bariyerlerin egzersizden beklentinin az olması, zaman, düşme korkusu olarak saptanmıştır. Çalışmamızda egzersiz programına devamlılığı sağlamak için haftada bir seans fizyoterapist eşliğinde grup egzersiz programı ve haftanın en az 3 günü yapılmak üzere aksiyal gövde hareketlerinden oluşan egzersiz broşürü ve egzersiz günlüğü tutturarak hastalarımızın egzersiz takibi yapıldı.

Multimodel egzersiz programının en önemli parçası olan gövde rehabilitasyonu lokal stabilizasyon kaslarının otokontrolünün çalıştırılarak daha sonra günlük yaşam aktivitelerinde otomatik olarak kullanılmasının sağlanmasıdır. Sensoriyel geri bildirimler ile postural düzgünlük, gövde kaslarının uzatılmasını imgeleyen lokal stabilizasyon egzersizleri ve fonksiyonel görevlerle birleştirilen çift görev aktivitelerini içeren bir eğitim ile patolojik öne doğru fleksiyon postürünün azaldığı görölmüştür. Alta yatan sentral ve periferal sensorimotor kontrol bozukluğu ve bunun yanında vücut biyomekanik yapıların bozulması postür bozukluğunun en temel nedenlerinden biridir Bir gövde stabilizasyon eğitimi olan Pilatesin bir rehabilitasyon stratejisi olarak kullanımı giderek artmaktadır. Pilates zihin ve beden bütünlüğünü sağlayan bir yaklaşımdır ve özellikle lokal stabilizatör kaslar olan transversus abdominus ve pelvik taban kaslarının nöromusküler eğitimi ile omurga stabilitesini geliştirirken kişinin postüral düzgünlüğünü korumaya yardımcı olur. Yapılan çalışmalarda stabilizasyon eğitimi içeren egzersiz eğitimlerinin lumbopelvik stabiliteyi ve esnekliği artırdığı, dengeyi geliştirdiği, fonksiyonel mobilitayı ve yaşam kalitesini artırdığı görölmüştür. Pilates egzersizleri fizyoterapinin temel prensiplerini oluşturan düzgün postürü sağlama, gövde kaslarının kontrolü ve egzersiz sırasında doğru nefes alıp vermeyi içermektedir [75, 76].

Gövde egzersizleri, aynı zamanda lokomasyon sırasında dengenin sürdürülebilmesi için baş ve gövdenin yumuşak ve ritmik hareketler üretebilmesi gerekir. Güvenli ambulasyon becerisi için postural stabilite iyi değerlendirilmeli ve rehabilitasyon programına dahil edilmelidir. 12 haftalık müdahale programı ile haftada bir kez egzersiz grubuna katılan ve temel mobilite egzersizlerini içeren broşür ve egzersiz günlüğü ile hastaların takip edildiği bir çalışmada egzersizin, hastalığın motor semptomları üzerine faydaları gösterilmiştir [77]. Egzersiz programı şu şekilde

planlanmıştır: Isınma için yana eğilme, gövde rotasyonu, küçük ve büyük kol daireleri, gövde rotasyonu ile uzanmalar. Gövde enduransı için abdominal kuvvetlendirme, köprü emekleme pozisyonunda stabilizasyon egzersizleri. Hareket çeşitliliğini artırmak, sayısı artırmak, hareketli zemin ve destek yüzeyi değişiklikleri egzersizin progresyonu için kullanılan prensipler olmuştur. Aktif soğuma için hamstring, quadriceps, gastrosoleus, triseps ve pectoral kaslara germe egzersizleri uygulanmıştır [74].

Egzersizin sıklığı konusunda yapılan çalışmalarda hafiften şiddetliye kadar bir yelpazede olduğunu görebiliriz. Kişinin bireysel ihtiyaçları baz alınarak yapılan egzersiz programları daha etkili sonuçlar verecektir. Egzersizin hastalığın erken döneminde kişinin hayatına girmesi gerekir ve medikal tedavi gibi hastalığın tedavi sürecine tedavinin ayrılmaz bir parçası olarak dahil edilmelidir. Son yapılan çalışmalarda hafif şiddetlinin aksine orta ve çok şiddetli fiziksel aktivite ve egzersizin hastalık üzerine koruyucu etkilerinin daha fazla olduğu ile ilgili kanıtlar bulunmaktadır [78].

Geleneksel fizyoterapinin yanında yeni teknoloji odaklı sanal gerçeklik gibi, beden farkındalık, Tai chi qigong, yoga gibi yaklaşımların da motor ve non-motor fonksiyonlar üzerinde yararları görülmüştür. Zihin ve beden farkındalığına odaklanan egzersizlerin postural hizalama, denge, endurans, genel fiziksel uygunluk ve emosyonel iyi olma halini sağlayarak, postural stabiliteyi fonksiyonel kapasiteyi artırdığı gösterilmiştir [79]

Planlanan eğitim bireysel, grup seansları ya da ev programı olarak uygulanabilir. Programın amacı biyomekanik yapıların düzgünlüğü, postüral ön hazırlık, koordinasyon ve dinamik postürün geliştirilmesidir [80, 81]

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Seçimi

Hareket Bozuklukları polikliniğinden “İdiopatik Parkinson Hastalığı” tanısı ile takip edilen, Modifiye Hoehn-Yahr Skalasına göre 1- 3. evrede, okuma yazma bilen, Standardize Mini Mental Test’ten 24 ve üzeri puan alan, ilaç tedavisi altında 6 aydır stabil olan, bir yıldır düzenli egzersiz programına katılmayan, yardımcı/cihaz olmadan yürüyebilen, görme, vestibüler, ciddi komorbid durumu bulunmayan, dışlama kriterleri değerlendirildikten sonra çalışmaya ilgili bilgilendirilerek onam veren 26 hasta dahil edildi. Araştırmamız Kasım 19-Ocak 2020 tarihleri arasında 12 hafta aralıksız haftada 1 gün fizyoterapist eşliğinde ve en az 3 gün evde uygulandı.

Bu çalışma için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (2011-KAEK-42).

Çalışmaya alınmadan önce, Modifiye Hoehn-Yahr Ölçeği, UPDRS skoru , NMSQ-TR, BPI, Epworth Uykululuk Skalası, RLS Şiddet Değerlendirme Ölçeği, PDQ-39, HADS , Mini Mental Durum Testi, Frontal Değerlendirme Bataryası, Wechler Bellek Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Formu/Sayı Menzili Testi, Soyut Düşünme, Sözel Bellek Süreçleri Testi, Saat Çizme Testi, Sözel Akıcılık Testi (Fonemik/Semantik), Tinetti Denge ve Yürüme Testi, Tinetti, Düşme Etkinliği Ölçeği, Sürekli Kalk Yürü Testi kaydedildi. Alfa-Sinuklein İzolasyonu için 26 hastadan 1 serum ve 1 plazma örneği alınarak -90 derecede saklandı.

Katılımcıların cinsiyeti, mesleği, kilo, boyu, öğrenim durumu, semptomu, kullandığı ilaçlar, son bir yıl içindeki düşme öyküleri, alışkanlıkları diğer demografik parametreleri kaydedildi.

Bu 26 hastaya spinal esneklik, denge, koordinasyon ve postural kontrol alanlarını içeren 12 haftalık multimodel bir egzersiz programı uygulandı. Hastalar haftada bir kez günün aynı saatinde fizyoterapist eşliğinde grup egzersizlerine katılıp, haftanın en az 3 günü kendilerine verilen egzersiz broşüründeki egzersizleri uyguladılar. Egzersizin devamlılığı ve motivasyonun sağlanması amacıyla egzersiz günlüğü ile hastalar takip edildi[76, 77]. Sosyal uygulamalar ile hastaların geri dönüşleri ve soruları açısından sık iletişimde kalındı.

Egzersiz yönetimi aşağıdaki şekilde uygulandı:

10 dakika ısınma:

Ayakta yerinde sayma (respirokal kontralateral kalça fleksiyonu ve kol elevasyonu)

Ayakta yana adım alma ve ipsilateral ve kontralateral kol abduksiyonu

Boyun rotasyonu, lateral fleksiyonu ve sirkümdiksiyonu

Gövde lateral fleksiyonu ve rotasyonu

10 dakika denge eğitimi:

Öne doğru sağ ve sol ayakla büyük adım alma ve bilateral kol elevasyonu

Sağa ve sola doğru büyük adım alma ve bilateral kol abduksiyonu

Farklı destek yüzeyinde gövde rotasyonu ile fonksiyonel uzanma

15 dakika stabilizasyon eğitimi:

Sırtüstü lokal stabilizatör kasların solunum ile kombine eğitimi

Sırtüstü, emekleme, yüzüstü ve oturma pozisyonlarda stabilizasyon ile birlikte alt ve üst ekstremitelerin koordinasyon eğitimi

20 dakika omurga esnekliği eğitimi:

Sırtüstü pozisyonda köprü kurma (gluteus maximus aktivitesi ile)

Sırtüstü pozisyonda lumbal mobilitayı artırmak amaçlı alt ekstremitelerin gövdeye karşı rotasyonu

Yan yatış pozisyonunda torakal mobilite için kolu geriye doğru açma

Emekleme pozisyonunda kedi deve egzersizi

Emekleme pozisyonundan kalçayı topuklara doğru yaklaştırarak öne doğru uzanma

Ayakta ve uzun oturma pozisyonunda omurga yuvarlama

Oturma ve kalkma çalışması

5 dakika soğuma ve gevşeme:

Sırtüstü pozisyonda diyafragmatik solunum eğitimi

Germe egzersizleri (lumbal ekstansörler, hamstrinler, gastrosoleus ve pektoral kaslar)



Şekil 3 Omurga Hareketliliğini Artıran Egzersiz Programı Ev Takip Çizelgesi



Şekil 4 Egzersiz Programı Ev Takip Çizelgesi 2.kısım

1. Köprü kurma hareketi



2. Kalçayı döndürme hareketi



3. Kitap açma hareketi



4. Kedi deve hareketi



Dört ayak üzerine gelemeyenler için alternatif pozisyon



5. Dört ayak üzerinde kolları ve bacakları uzatma



Hareketler sırasında;
Nefesi göbek deliğinde takip et
Nefes dolarken bekle, nefes çıkarken hareket

Şekil 5 Egzersiz Programı Ev Takip Çizelgesi 3.kısım

6. Çocuk pozisyonunda esneme



Çocuk pozisyonunu yapamayanlar için alternatif pozisyon



Doğru oturma pozisyonu



7. Oturma kalkma egzersizi



Hareketlerde zorlanma olmamalı, unutma bedenine sana ne kadar hareket edeceğini söyler



Şekil 6 Egzersiz Programı Ev Takip Çizelgesi 4.kısım

İlk değerlendirme tarihi:
Egzersize başlangıç tarihi:
Son değerlendirme tarihi:

Lütfen egzersiz yaptığınız günleri işaretleyiniz.

Hafta sayısı	Ptesi	Salı	Çarşamba	Perşembe	Cuma	Çtesi	Pazar
1. hafta							
2. hafta							
3. hafta							
4. hafta							
5. hafta							
6. hafta							
7. hafta							
8. hafta							
9. hafta							
10. hafta							
11. hafta							
12. hafta							

Şekil 7 Ev Egzersiz Formu Takip Çizelgesi 5.kısım

3.2. Kullanılan Ölçekler

Modifiye Hoehn-Yahr Ölçeği

Hoehn&Yahr (H&Y) evreleme disabilitayı değerlendirmek için kullanılır. İlk kez 1967 yılında oluşturulmuştur. İPH hastanın klinik durumunun evrelemede en yararlı ölçektir.

İPH'nda hastanın klinik durumunu ve disabilite düzeyini belirlemede kısa zamanda yararlı olması açısından yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastalığın şiddeti 1 ile 5 puan arasında değerlendirmektedir [82].

Tablo 2 Modifiye HYR Ölçeği

Evre	Açıklama
0	Hastalık işareti yok
1	Unilateral tutulumu mevcut, semptomlar hafif
1.5	Unilateral ve aksiyel tutulum var
2	Bilateral ile aksiyel tutulum veya postürel anormallikler. Minimal özür lülük bulunabilir.
2.5	Hafif bilateral hastalık, denge testinde kendini toparlaya biliyor.
3	Evre 2' ye ek olarak denge bozukluğu var, ama fiziksel olarak bağımsızdır.
4	Ciddi özür var, hala yürüyebiliyor, ama artık desteksiz kalkamıyor
5	Tekerlekli sandalye veya yatağa bağımlı durumdadır.

Hareket Bozukluğu Derneği Birleşik Parkinson Hastalęı Değerlendirme Ölçeği (UPDRS)

Birleştirilmiş Parkinson Hastalęı Değerlendirme Ölçeği, İPH’da hastalık şiddetini değerlendirilmesi için en fazla kabul gören ölçektir. İlk kez 1980 yılında oluşturulmuş ve 2017 yılında Türkçe standardizasyonu yapılmıştır. Dört ana başlık altında değerlendirilip, Mental ve ruhsal durumu, günlük yaşam aktivitelerini, motor performansı ve levodopa tedavisinin komplikasyonlarını (motor dalgalanmalar, diskineziler, otonomik disfonksiyon) içermektedir. Yüksek puan hastalığın şiddetini ifade eder [83].

Non-Motor Semptom Değerlendirme Ölçeği (NMSQ-TR)

NMSQ ilk kez 2006 yılında tanımlanmış ve 2017 türkçe güvenirlik çalışması yapılmıştır. Non-Motor semptomların 30 soru teker teker sorgulandığı 30 sorudan ve 9 alt boyuttan oluşan ve her biri soru “evet” veya “hayır” şeklinde yanıtlanmaktadır. Yanıt evet ise “1 puan”, hayır ise “0 puan” almakta ve 0-30 aralığında puan alınmaktadır. Puanın yüksekliği semptomların şiddetini göstermektedir. Ayrıca 6 alt grup altında (gastrointestinal, üriner, kardiyovasküler, bellek, algı, duygudurum bozuklukları) değerlendirilebilmektedir. Bizim çalışmada toplam skor üzerinden değerlendirme yapılmıştır [84].

Kısa Ağrı Envanteri (Brief Pain Inventory –BPI)

Bu test, hastalarda özellikle son 1 haftalarını baz alarak- ağrı varlığı, Şiddeti, karakteri, tedavileri, bu tedaviye yanıtları ve sosyal-emosyonel yönden etkilenimi belirleyen ve ilgili maddelerde şiddeti 0 ile 10 arasında derecelendiren bir ankettir. Toplam 32 sorudan oluşmaktadır. İlk dokuz soruda hastanın genel tanımlayıcı özelliklerini ve hastalık öncesi ağrısı değerlendirilir. Onuncu soruda ise son 1 hafta içinde ağrısının olup olmadığını, ağrı kesici kullanıp kullanmadığını ve hergün tedavi gerektiren bir ağrısının bulunup bulunmadığını içeren 3 alt sorudan oluşmaktadır ve hasta 3 alt sorudan herhangi birine „evet“ olarak cevap vermiş ise teste devam edilir, son 22 soruda ise ağrının karakteri, klinik özellikleri ve ağrı yönetiminde kullandığı araçlar ve sebebe yönelik sorular sorulur ve yanıtlar kaydedilir [85].

Epworth Uykululuk Skalası

Gün içi aşırı uykululuk değerlendirilmesinde sık kullanılan bir testtir. Bu ölçek ilk kez 90'lı yıllarda oluşturulmuş ve 2008 yılında Türkçe validasyonu yapılmıştır. Bu ölçek, 8 sorudan oluşup, her birinden "0" ile "3" puan aralığında alınıp, maksimum 24 puan alınan bir ölçektir. Toplamda 10 ve üzeri puan uykululuk, 15 ve üzeri ise patolojik olarak değerlendirilir [86].

RLS Şiddet Değerlendirme Ölçeği

Uluslararası RLS Çalışma Grubu 21. yüzyılın başlarında geliştirildiğinden beri sıklıkla kullanılmaktadır. Toplam 10 sorudan oluşup, puan aralığı, 0 ile 40 puan arasında olup, 1-10 arası puan hafif, 11-20 arası orta, 21-30 arası şiddetli, 31-40 arası puan ise çok şiddetli hastalık olarak değerlendirilir [87].

Parkinson hastalığına özgü yaşam kalitesi ölçeği-39 (PDQ-39)

Parkinson Hastalığı Anketi- 39 (PHA-39, PDQ-39), 1995 yılında Peto ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan ve hastalığındaki yaşam kalitesini değerlendirmede en sık kullanılan ve en iyi çalışılmış ölçek olarak kabul edilmektedir. PDQ-39, 8 faktörü kapsayan çoktan seçmeli 39 madde bulunmaktadır. Katılımcılardan; son bir ay içindeki deneyimlerine göre PHA-39 ölçeğini cevaplandırmaları istenmektedir. PDQ-39'da her bir soru için 0 ile 4 arasında puanlama yapılır. (0 puan: hiçbir zaman, 1 puan: nadiren, 2 puan: bazen, 3 puan: sıklıkla, 4 puan: her zaman). Her bir boyutun toplam skoru 0'dan (asla zorluk çekmeden) 100'e kadardır (her zaman zorluk çeker). Düşük puanlar sağlık durumunun daha iyi olduğunu yansıtmaktadır. Yüksek skor, yaşam kalitesindeki kötüleşmeyi ifade etmektedir. Faktör puanı hesaplanırken bir faktördeki maddelerin puanları toplamı, o faktördeki tüm öğelerin olası maksimum puanına bölünür ve 100 ile çarpılır. Ölçek genel puanı; faktör puanlarının toplamının 8'e bölünmesiyle elde edilir [88].

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADS)

Zigmond ve Snaith tarafından 1983 yılında ilk kez kullanılmaya başlanmış, Aydemir ve ark'ları tarafından Türkçeye geçerliği ve güvenilirliği yapılmıştır. Bu ölçek, 7 si anksiyete ve 7 si de depresyon belirtilerini araştıran bir öz bildirim ölçeğidir. Her bir soru, 0-3 arasında puanlanmaktadır. Depresyon ve anksiyete skorları her birinde 7 ve altı normal, 11 puan ve üzeri anlamlı olarak değerlendirmektedir [89].

Mini Mental Durum Testi

MMT testi 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından, hastaların bilişsel durumlarının taranması amacı ile oluşturulmuştur. Tüm dünyada yaygın kullanımı olan test daha sonra 1997 yılında Molloy ve Standish tarafından uygulayıcılar arasındaki farklılığı azaltmak için standardize uygulama kılavuzu eşliğinde kullanılmıştır. Testin Türk toplumu için standardizasyonu, Güngen ve arkadaşları tarafından 2002’de yapılmıştır. Bu testte oryantasyon, bellek, dikkat ve hesap yapma, hatırlama ve lisan bölümleri yer alır. Testten alınabilecek maksimum puan 30’dur ve 24 – 30 arası puanlar normal sınırlar olarak kabul edilir. Minimental durum değerlendirme testi, standardize ve eğitimsiz olmak üzere iki çeşittir. Beş yıllık temel eğitimi tamamlamamış olan hastalara MMSE-E (eğitimsiz) [90], 5 yıllık temel eğitimi ve/veya daha sonraki eğitim dönemlerini de tamamlamış hastalara ise standardize MMSE uygulanmaktadır. Çalışmamızda her iki teste tipi de kullanıldı. Yirdi dört puan altındakiler çalışma dışı bırakıldı [91].

Wechler Bellek Ölçeği-Gözden Geçirilmiş Formu, Sayı Menzili Testi

Wechler bellek ölçeği-gözden geçirilmiş formu testinin dikkat/konsantrasyon dizini içinde yer alan sayı menzili testi, işitsel dikkati ölçen testlerden biridir. Sayı menzili testi ileri sayı menzili ve geri sayı menzili olarak birbirinden farklı bilişsel alanlarla ilişkili olan iki farklı alt testten oluşur. Bu iki alt testin benzerlikleri her ikisinin de işitsel dikkatle ilişkili olmaları ve kısa süreli kayıt kapasitesine bağlı olmalarıyla sınırlıdır. Bu çalışmada aşağıdaki seriler sözeldikkati değerlendirmek amacı ile kullanıldı. Sayı menzili (SM) testi, iki bölümden oluşur. Birinci bölüm ileriye doğru sayı menzili, ikinci bölüm geriye doğru sayı menzildir. Her iki bölümde de sayılar birer birer artan rakamlardan oluşur. İlk önce ileri sayı menzili uygulanır. Daha sonra geri sayı menzili uygulanır. Sayılar saniyede bir sayı söylenecek şekilde deneye okunur. Hem ileri hem de geri sayı menzillerinde denek herhangi bir denemede başarılı oldukça bir sonraki denemeye geçilir. Her iki denemede başarısız olursa teste devam edilmez. Tekrarlanabilen son dizinin rakam sayısı menzili oluşturur . Maksimum puan sayı menzili ileri testinde 8, sayı menzili geri testinde ise 7 puandır [92].

Frontal Değerlendirme Bataryası(FDB)

Frontal lob işlev bozukluklarını değerlendirmek için kullanılan hızlı, anlaşılır ve 6 alt parametreden oluşan bir yatakbaşı testtir. Bu alt testler şu şekilde sıralanabilir. Bunlar sırasıyla benzerlikler, kelime akıcılığı, motor seriler, çelişen yönergeler,

inhibitör kontrol çevresel otonomidir. Bu altı bölümden toplam 18 puan alınmaktadır ve alınan yüksek puan daha iyi performans anlamına gelmektedir [93].

Soyut Düşünme A. (Abstraksiyon, Ata Sözü Yorumlama)

Soyutlama testi için hastaya 3 atasözü verilip bunu açıklaması istenir. Çalışmamızda yönergeye uygun olarak eğitim düzeyi uygun olan hastalarda soyutlama becerisi değerlendirilerek her doğru cevap 1 puan (toplam 3 puan) ile skorlandı.

Soyut Düşünme B. (Benzerlikler)

Bu test soyutlama yetisini değerlendirmede kullanılır. Deneğe somut ve soyut benzerlikleri olan 2 nesne sunulur. Denekten bu ikilinin ne bakımdan birbirine benzediklerini bulması istenir. Çalışmamızda 12 çift kullanıldı, maksimum sonuç 12 puan olarak skorlandı.

Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST)

Bu test sözel öğrenme ve anımsama sırasında kullanılan strateji ve süreçleri değerlendirmek için kullanılır [35]. On iki kelimedenden oluşan bir liste deneğe okunarak, aklında kalan kelimeleri sırasına bakmadan söylemesi istenir. Aynı deneme 6 kez tekrarlanır. Denek 6 tekrardan önce, tüm kelimeleri söylese çalışma sonlandırılır [94].

Kısa Süreli (Anlık) Bellek puanı: İlk denemede söylenen kelime sayısı
Öğrenme puanı: Deneğin 10 denemenin tümünde söylediği kelimelerin toplamı

En yüksek öğrenme puanı: 6 denemenin sonuna kadar 12 kelimeyi öğrenemeyen deneğe hangi denemede en çok kelimeyi söylemişse bu kelime sayısı en yüksek öğrenme puanı olur.

Uzun süreli bellek puanı: 40 dakika sonra deneğin hatırlayarak söylediği kelime sayısı Tanıma puanı: Deneğin hatırlayarak söyleyemediği kelimeler arasından doğru olarak tanıdığı kelime sayısı

Toplam puan: Uzun süreli bellek puanı ile tanıma puanının toplam değeri (maksimum 12 puan)

Saat Çizme Testi

Saat Çizme Testi (SÇT) sistematik olarak ilk kez 1983 yılında Boston Afazi Bataryası'nın bir parçası olarak Goodglass ve Kaplan tarafından kullanılmıştır (275). SÇT entelektüel ve algısal beceriler hakkında genel bilgi verebilen, sağlıklı yetişkinleri bilişsel bozukluğu olanlardan ayırdetmek için yaygın olarak kullanılan, kolaylıkla ve kısa sürede uygulanan bir bilişsel tarama testidir. Testin Türkiye'deki geçerlik ve güvenlik çalışması Cangöz ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [95].

Bizim çalışmada, dairenin içine rakamları doğru konumda olacak şekilde yerleştirmesi istenerek uygulandı, rakamları dairenin içine yerleştirdikten sonra, saatin akrep ve yelkovanını on biri on geçeyi (11:10) gösterecek şekilde çizmesi istendi. Bu araştırma bağlamında dört puan (0-3 puan) yöntemi tercih edilmiştir.

Sözel Akıcılık Testi (Fonemik/Semantik)

Ülkemizde sözel akıcılık testlerinde K, A, S harfleri; semantik akıcılık testi olarak ise hayvan sayma tercih edilmektedir

Fonemik akıcılık: K-A-S Testi: Semantik hafızayı ve karmaşık dikkat işlevlerini değerlendirmek için çok yaygın kullanılan bir testtir. Sözel akıcılık işlevlerinden biri olan konuşma akıcılığını değerlendirir. Çalışmamızda bir dakika içinde K.A.S. harfleriyle başlayan özel isim ve sayı olmayan ve aynı kelime kökünden eklerle üretilmiş olmayan kelimeler söylenmesi istenir . Değerlendirmede her üç harfle başlayan kelimelerin toplamı hesaplanır. Sözel akıcılıkta bozulma frontal hasarlarda görülür.

Semantik akıcılık: Hayvan sayma: Bellek bozukluğu olan hastalarda sözel üretimi incelemek için bir dakikada hayvan isimleri sayması istenir. Deneğin bir dakika içinde saydığı hayvan sayısı kaydedilir.

Tinetti Denge ve Yürüme Testi

Denge ve yürüme ayrı iki bölümde değerlendirilmektedir. Denge testlerinde en yüksek puan 16, yürüme testlerinde ise 12 puandır. Toplam en yüksek puan ise 28 dir. Düşük puanlar yetersiz denge ve yürüme bozukluğunu göstermektedir [96].

Tinetti Düşme Etkinliği Ölçeği

Tinetti ve ark'ları tarafında 90'lı yıllarda kullanıma sunulan, toplam 10 sorudan oluşup, her birinin 0 ile 10 puan arasında değerlendirilmektedir. Hastanın kendisinin cevaplandığı ve yetmiş puan ve üzerinin patolojik olarak değerlendirilir[37].

Zamanlı Kalk ve Yürü Testi

Uygulama hastanın sandalyeden kalkması, 3 m. yürümesi, kendi çevresinde döndükten sonra tekrar sandalyeye kadar yürüyerek oturması şeklinde yapılmıştır. Uygulama 3 m.'lik düzgün bir zeminde yapılmış, telefon kamerası ile kayıt yapılmıştır. Teste "yürü" komutu ile başlanmış test süresi daha sonra video çekimlerinden kronometre kullanılarak kayıt edilmiştir. Test biri deneme iki kez yapıp, son ölçüm kayıt edilmiştir Aşağıdaki şekilde kaydedilir

10 sn. ve altı; hasta bağımsız olarak yürür, düşme riski çok düşüktür. 11-19 sn.; hasta bağımsız yürür, düşük ile orta arası düşme riski vardır. 20-29 sn. arası zaman zaman yardıma gereksinim duyabilir, orta ile yüksek arası düşme riski vardır.30 sn.'nin üstü zaman zaman yardıma gereksinim vardır ve düşme riski yüksektir. [97]

3.3. Plazma ve Eksozomal Alfa- Sinüklein Tayini

3.3.1.Kan örneklerinin toplanması

Hastalardan alınan kan örneği pıhtılaşmayı önlemek amacıyla EDTA'lı tüplere toplandı. Kırmızı kan hücresi rüptürünün önlenmesi amacıyla kan örneğinin aşırı ısıya veya soğuğa maruziyetinden kaçınıldı ve 2 saat içinde plazma ayrıştırıldı.

3.3.2.Plazma izolasyonu

Kan hücrelerinden ve kalıntılarında yoksun plazma eldesi için, EDTA'lı tüplere alınan periferik kanlar 3.500 rpm'de 10 dakika boyunca +4°C'de santrifüjlendi. Santrifüj işleminden sonra üstte ayrılan plazma sıvısı alikotlanarak analiz gününe kadar -20 °C'de muhafaza edildi.

3.3.3. Eksozom izolasyonu

Eksozomlar, ticari Plazma/Serum Eksozom Saflaştırma Mini Kiti'nin (Norgen Biotek Corp., kat. No.57400, Kanada) talimatlarına göre plazmadan (1 mL) izole edildi. Kısaca, -20 °C'de muhafaza edilen plazma örneklerinin kademeli çözdürülmesinin ardından, sıvı plazmalar 2000 rpm'de 2 dakika santrifüjlendi. Berrak plazma süpernatanı, 3 ml nükleaz içermeyen su, kit içinde sağlanan 200 µL Slurry E ve 100 µl ExoC tamponları ile karıştırıldı. Oda sıcaklığında 5 dakika inkübasyondan sonra, tüpler 2000 rpm'de 2 dakika süreyle santrifüjlendi, süpernatanlar atıldı. Peletler 200 µL ExoR tamponu ile yeniden süspansiyon haline getirildi ve 2 dakika boyunca 500 rpm'de santrifüjlendi. Son olarak, süpernatan 2 mL'lik ependorf tübe monte edilmiş Mini Filter Spin kolonun üzerine yavaşça eklenerek 6000 rpm'de 1 dakika süreyle santrifüjlenerek süzüldü. Saflaştırılmış Eksozomlar içeren altta kalan akış yolu toplandı ve -20 ° C'de saklandı.

3.3.4. Alfa-sinüklein tayini

Plazmada ve Eksozomda alfa-sinüklein düzeyleri, ticari olarak temin edilebilen enzim bağlı immnosorbent assay (ELISA) kiti (Elabscience, kat. E-EL-H0983) kullanılarak üreticinin talimatlarına göre belirlendi. Bu kit, Sandwich-ELISA prensibini kullanır. Sandviç ELISA, antijen iki antikor arasında sandviçlendiği için adlandırılır. Kit içinde sağlanan mikro 96 kuyucuklu ELISA plakası, insan alfa-sinükleine özgü bir antikor ile önceden kaplanmıştır. 100 µl standartlar, plazma (numune seyreltme tamponunda 1:50 seyreltilmiş) ve Eksozom örnekleri mikro ELISA plaka kuyucuklarına ilave edildikten sonra 90 dakika 37 °C'de inkübe edilerek spesifik antikor ile birleştirildi. Daha sonra, insan alfa-sinüklein ve avidin-horseradish peroksidaz (HRP) konjugatına özgü biyotinlenmiş bir tespit antikorunu, her mikro plaka kuyusuna art arda 100 µL eklendi ve 60 dakika boyunca 37 °C'de inkübe edildi. Serbest bileşenlerden kurtulmak adına 350 µL yıkama tampon çözeltisi ile 3 kez yıkamanın ardından 100 µL avidin-horseradish peroksidaz (HRP) konjugatı tüm kuyucuklara eklenerek 30 dakika 37 °C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında tüm sıvılar aspire edilerek yıkama işlemi tekrarlandı. Her kuyucuğa 90 µL substrat eklenerek 15 dakika 37 °C'de inkübe edildi. Bu inkübasyon sonrasında sadece insan alfa-sinükleini,

biyotinile tespit antikoru ve avidin-HRP konjugatı içeren kuyucuklar mavi renkte görüldü. Enzim-substrat reaksiyonu, 50 µL durdurma çözeltisi ilave edilerek sona erdirildi, ve renk sarardı. Optik yoğunluk [98] 450 nm dalga boyunda bir mikroplaka okuyucu (Thermo Scientific, MultiScan Go Mikroplaka Spektrofotometresi) kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü. OD değeri insan alfa-sinükleini konsantrasyonu ile orantılıydı. Numunelerin OD'sini standart eğri ile karşılaştırarak numunelerdeki insan alfa-sinükleini konsantrasyonunu hesaplandı. Bu kit, 9.83 pg/mL hassasiyetle, 15.63-1000 pg/mL insan alfa sinüklein arasında bir algılama aralığına sahiptir.

3.4. Veri Analiz Yöntemi

İstatistiksel analizler için IBM-SPSS Windows için versiyon 20.0 (IBM Corp. Armonk, NY, ABD) istatistik paket programı kullanıldı. Tüm değişkenlere öncelikle histogram ve normal olasılık grafikleri ve Shapiro-Wilk testi uygulanarak değişkenlerin dağılımının normal dağılımlı olup olmadığı belirlendi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar olarak median, minimum ve maksimum kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin incelenmesinde Spearman Rank korelasyon katsayısı analizi kullanıldı. Egzersiz öncesi ve sonrası parametrelerin değerlendirilmesinde Wilcoxon testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

Güç analizi: Ölçeğimiz parametreler üzerinde örnek alınan makaledeki (Chang et al.2018)veriler değerlendirildiğinde ortalamalar arasında UPDRS skoru için 4,00 birimlik farkın bulunması ve yine 5,68 birimlik standard sapma ile dağılım gösterdiğinden %95 güven aralığı ve %80 güç için çalışmaya en az 25 vakanın alınması gerektiği belirlenmiştir (<http://powerandsamplesize.com/>).

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmamıza katılan hastaların %53,8'i kadındı. Hastaların ortalama yaşları 56,5 yıl (40 -84) olarak bulundu. Egzersiz öncesi hastaların ortalama kilosu 75,5 kg (52 - 97), boyu 170 cm'dir (140 - 185). (tablo 2)

Katılımcıların medeni durumu değerlendirildiğinde çalışma grubundaki olguların tamamının (% 100) evli olduğu öğrenildi.

Hastaların mesleki durumları incelendiğinde %34,6'sı ev hanımı, %34,2'nin diğer meslekleri icra ettiği öğrenildi. Yine hastaların eğitim düzeyleri değerlendirildiğinde, %69,2'si ilköğretim mezunu olduğu görülmekteydi (tablo 2)

Hastaların %61,5'i ilk başvuru şikayeti olarak elde titreme olduğunu belirtti. Bu 26 hastanın %65,4'ünün beş seneden çok şikayetin devam ettiğini belirttiler. Hastaların başvuru anında ortalama semptom süresi 60 ay (12-204) olduğu öğrenildi. (tablo 2)

Hastaların eşlik eden komorbid hastalık sorgulandığında %11,5'inde lomber diskopati, %7,7'sinde diyabet mellitus, %7,7'sinde kalp yetmezliği, %19,2'sinde hipotiroidi olduğu, %65'inin özgeçmişinde özellik olmadığı öğrenildi. Yine tüm hastaların %11,5'inin aile öyküsü olduğu ve tüm hastaların %96,2'sinde akrabalık olmadığı öğrenildi. Çalışmaya katılan hastalarımızın dominant ekstremiteleri değerlendirildiğinde çalışma grubundaki tüm olguların 25'inin (% 96.2) sağ dominant, 1'sinin (% 3,8) sol dominant olduğu tespit edilmiştir (tablo 3).

Katılımcıların %38,5'i levodopa-benzesarid, %38,5'i Levodopa-karbidopa-entekapon, %38,5'i Rasajilin, %34,6'sı Pramipeksol, %26,9'u Ropirinol, %11,5'i Amantadin ve %15,4'ü Piribedil kullandığı öğrenildi, Levodopa eşdeğerlilik plazma düzeyi ortalama değeri 506 mg'dir (100-1180) (tablo 4, tablo 5).

Hastaların alışkanlıkları sorgulandığında sadece bir kişinin alkol ve 5 kişinin sigara içtiği öğrenildi. Ayrıca hastaların 24'ü çay ve 17'si kahve içmekteydi.

Hastalar premotor semptomları sorgulandığında 12 kişide (%46) koku alamama, 9 kişide (34,6) RUDB olduğu, Non-Motor semptomları sorgulandığında ise 9 kişide (34,6) kabızlık, 11 kişide (42,3%) aşırı terleme, 14 kişide (53,8%) gün içi aşırı uykululuk hali olduğu öğrenildi.

Tablo 3 Nicel parametreler için tanımlayıcı istatistikler

	Ort. ± S. Sapma	Ort. (Min.- Maks.)
Yaş	58,5 ± 11,3	56,5 (40 - 84)
Boy	167,9 ± 12,7	170 (140 - 185)
Kilo	76,2 ± 11,1	75,5 (52 - 97)
Alkol	0,3 ± 1,4	0 (0 - 7)
Çay (g/h)	5,3 ± 2,9	7 (0 - 7)
Kahve g/h)	3,6 ± 3,3	2 (0 - 7)
Sigara paket/yıl	2 ± 4,6	0 (0 - 18)
Tremor Dominant	0,8 ± 0,4	1 (0 - 1)
Rijidite Dominant	0,2 ± 0,4	0 (0 - 1)
Semptom Suresi ay	76,9 ± 53,2	60 (12 - 204)
Egzersiz gecmisi (n/hafta)	0,4 ± 0,5	0 (0 - 1)
Restless leg syndrome	6,1 ± 24,3	0 (0 - 120)
Anosmi (ay)	40,6 ± 51,1	0 (0 - 180)
Kabızlık (ay)	34,2 ± 68	0 (0 - 240)
Fasyal asimetri (ay)	0,5 ± 2,4	0 (0 - 12)
Hiperhidroz (ay)	20,4 ± 38,9	0 (0 - 180)
Mikrografi (ay)	6 ± 14,9	0 (0 - 48)
Gün içi aşırı uykululuk (ay)	20,2 ± 32,3	12 (0 - 120)
Remuykudavranisbozuklugu (ay)	18 ± 48,4	0 (0 - 240)

Dışkınezi (ay)	0,9 ± 4,7	0 (0 - 24)
----------------	-----------	------------

Tablo 4 Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler

	n	%
Cinsiyet*	12	46,2
Erkek	14	53,8
Kadın		
Meslek		
Ev hanımı	9	34,6
Memur	4	15,4
Esnaf	2	7,7
Terzi	2	7,7
Diğer	9	34,2
Eğitim durumu		
İlkokul	18	69,2
Lise	3	11,5
Ortaokul	3	11,5
Önlisans	1	3,8
Yüksek Lisans	1	3,8
Şikayet		

Elde titreme	16	61,5
Yürümede yavaşlama	5	19,2
Elde titreme	3	11,5
Kolda güçsüzlük	1	3,8
Bel ağrısı	1	3,8
Şikayeti olanlar		
Beş seneden çok	17	65,4
Beş seneden az	9	34,6
Lomber diskopati		
Yok	23	88,5
Var	3	11,5
Diyabet mellitus		
Yok	24	92,3
Var	2	7,7
Kalp yetmezliği		
Yok	24	92,3
Var	2	7,7
Hipotiroidi		
Yok	21	80,8
Var	5	19,2
Aile öyküsü		
Yok	23	88,5
Var	3	11,5
Akrabalık		
Yok	25	96,2

Var	1	3,8
-----	---	-----

Tablo 5 Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler(devamı)

	n	%
Dominant el		
Sağ	25	96,2
Sol	1	3,8
Levodopa-benzesarid		
Hayır	16	61,5
Evet	10	38,5
Levedopa-karbidopa-entekapon		
Hayır	16	61,5
Evet	10	38,5
Rasajilin		
Hayır	16	61,5
Evet	10	38,5
Pramipeksol		
Hayır	17	65,4
Evet	9	34,6
Ropirinol		
Hayır	19	73,1
Evet	7	26,9
Amantadin		

Hayır	23	88,5
Evet	3	11,5
Piribedil		
Hayır	22	84,6
Evet	4	15,4

*0; erkek, 1; kadın

Tablo 6 Levodopa Equivalent Plasma Levels (Mg) için tanımlayıcı istatistikler

	N	Ortalama	S.Sapma	Ortanca	Min.	Mak.
LED (mg)	26	571,5385	227,2141	506	100	1180

4.2. Onikinci Hafta Sonunda Bulguların Değerlendirmesi

Tablo 7 Egzersiz öncesi ve sonrası hastaların özürlülük düzeylerinin değerlendirilmesi

	Pre		Post		Test istatistiği	p
	Ort. ± S. Sapma	Ort. (Min.- Maks.)	Ort. ± S. Sapma	Ort. (Min.- Maks.)		

HYR score	1,731 ± 0,724	1,5 (1 - 3)	1,635 ± 0,701	1,5 (1 - 3)	Z=- 1,518	0,129
UPDRS SKORU 1	12,92 ± 5,411	13 (4 - 22)	8,62 ± 6,191	7 (0 - 22)	Z=-3,93	<0,001
UPDRS SKORU 2	6,31 ± 6,553	4 (1 - 27)	6,35 ± 7,354	3,5 (0 - 27)	Z=- 0,445	0,656
UPDRS SKORU 3	26,85 ± 5,641	27 (16 - 38)	20,19 ± 8,546	20 (4 - 37)	t=6,106	<0,001
UPDRS SKORU 4	1,12 ± 2,628	0 (0 - 11)	1,15 ± 2,588	0 (0 - 9)	Z=- 0,071	0,943

Tablo 8 Non-Motor Semptom Ölçeği

	Pre		Post		Test istatistiği	p
	Ort. ± S. Sapma	Ort. (Min.- Maks.)	Ort. ± S. Sapma	Ort. (Min.- Maks.)		
NMSQ-TR	10,35 ± 5,253	10 (2 - 22)	8,28 ± 4,468	8 (1 - 22)	Z=- 2,818	0,00

HYR skoru ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir (p=0,129). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 1,5 iken egzersiz sonrası dönemde 1,5 olarak elde edilmiştir. UPDRS skoru 1. Bölüm ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermektedir (p=0). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 13 iken egzersiz sonrası dönemde 7 olarak elde edilmiştir. UPDRS skoru 2. Bölüm ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir (p=0,656). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 4 iken egzersiz sonrası dönemde 3,5 olarak elde edilmiştir. UPDRS skoru 3. Bölüm ortalama değerleri zamana göre farklılık göstermektedir (p=0). Egzersiz öncesi dönemde ortalama değer 26,85 iken egzersiz sonrası dönemde 20,19

olarak elde edilmiştir. UPDRS skoru 4. Bölüm ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir ($p=0,943$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 0 iken egzersiz sonrası dönemde 0 olarak elde edilmiştir. Non-Motor semptom ölçeği ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermektedir ($p=0,005$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 10 iken egzersiz sonrası dönemde 8 olarak elde edilmiştir.



	Pre		Post		Test istatistiği	p
	Ort. \pm S. Sapma	Ort. (Min.- Maks.)	Ort. \pm S. Sapma	Ort. (Min.- Maks.)		
Genel Aktivite	1,85 \pm 2,618	0 (0 - 9)	1,6 5 \pm 2,529	0 (0 - 8)	Z=- 0,895	0,371
Ruh Durum	1,85 \pm 2,81	0 (0 - 10)	1,7 3 \pm 2,647	0 (0 - 8)	Z=- 0,594	0,552
Yurume	2,15 \pm 3,016	0 (0 - 10)	1,6 5 \pm 2,637	0 (0 - 8)	Z=- 1,596	0,111
Normal Is	2,54 \pm 3,337	0 (0 - 10)	1,6 2 \pm 2,593	0 (0 - 8)	Z=- 2,215	0,027
Insan İlişkileri	1,96 \pm 3,268	0 (0 - 10)	1,6 9 \pm 2,665	0 (0 - 8)	Z=- 0,846	0,397
Uyku	2,04 \pm 3,549	0 (0 - 10)	1,3 5 \pm 2,637	0 (0 - 8)	Z=- 1,476	0,14
Hayattan Zevk Alma	2,42 \pm 3,523	0 (0 - 10)	1,6 2 \pm 2,801	0 (0 - 8)	Z=- 1,663	0,096
En Kotu Ağrı	4,23 \pm 4,283	4 (0 - 10)	3,1 2 \pm 3,266	3 (0 - 10)	Z=- 1,508	0,132
En Az Ağrı	2 \pm 2,912	0 (0 - 10)	1,1 9 \pm 2,227	0 (0 - 10)	Z=- 1,696	0,09
Ort Ağrı	2,81 \pm 3,163	1,5 (0 - 9)	1,7 3 \pm 1,971	1 (0 - 6)	Z=- 1,869	0,062
Suankı Ağrı	2,35 \pm 3,286	0 (0 - 10)	1,2 7 \pm 2,164	0 (0 - 9)	Z=- 1,647	0,099

Tablo 9 Kısa Ağrı İndeksi Skoru değerlendirilmesi

Kısa Ağrı İndeksi genel aktivite ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir ($p=0,371$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 0 iken egzersiz sonrası dönemde 0 olarak elde edilmiştir. Kısa Ağrı İndeksi ruhsal durum ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir ($p=0,552$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 0 iken egzersiz sonrası dönemde 0 olarak elde edilmiştir. Kısa Ağrı İndeksi yürüme fonksiyonları ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir ($p=0,111$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 0 iken, egzersiz sonrası dönemde 0 olarak elde edilmiştir. Kısa Ağrı İndeksi normal işler ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir ($p=0,027$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 0 iken egzersiz sonrası dönemde 0 olarak elde edilmiştir. Kısa Ağrı İndeksi insan ilişkileri ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir ($p=0,397$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 0 iken egzersiz sonrası dönemde 0 olarak elde edilmiştir. Kısa Ağrı İndeksi uyku ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir ($p=0,14$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 0 iken, egzersiz sonrası dönemde 0 olarak elde edilmiştir. Kısa Ağrı İndeksi hayattan zevk alma ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir ($p=0,096$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 0 iken, egzersiz sonrası dönemde 0 olarak elde edilmiştir. Kısa Ağrı İndeksi en kötü ağrı ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir ($p=0,132$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 4 iken, egzersiz sonrası dönemde 3 olarak elde edilmiştir. Kısa Ağrı İndeksi en az ağrı ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir ($p=0,09$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 0 iken, egzersiz sonrası dönemde 0 olarak elde edilmiştir. Kısa Ağrı İndeksi ort ağrı ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir ($p=0,062$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 1,5 iken egzersiz sonrası dönemde 1 olarak elde edilmiştir. Kısa Ağrı İndeksi şuan ki ağrı ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir ($p=0,099$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 0 iken egzersiz sonrası dönemde 0 olarak elde edilmiştir.

	Pre		Post		Test istatistiği	p
	Ort. ± S. Sapma	Ort. (Min.- Maks.)	Ort. ± S. Sapma	Ort. (Min.- Maks.)		
EPWORTH	7,54 ± 4,966	7,5 (0 - 18)	6,27 ± 5,135	5,5 (0 - 18)	Z=- 1,373	0,17
RLS ŞİDDET OLCEGI	7,77 ± 11,483	0 (0 - 32)	5,73 ± 8,924	0 (0 - 29)	Z=- 1,899	0,058
HADS TOTAL	11,77 ± 8,59	11 (0 - 32)	8,42 ± 9,188	6 (0 - 40)	Z=- 2,813	0,005
HADS ANKSİYETE	5,31 ± 5,002	5 (0 - 17)	3,46 ± 3,86	2 (0 - 13)	Z=- 2,06	0,039
HADS DEPRESYON	6,46 ± 4,743	5,5 (0 - 17)	4,96 ± 7,592	3 (0 - 38)	Z=- 2,66	0,008

Tablo 10 Egzersiz öncesi ve sonrası Epworth, RLS Şiddet, HADS skoru değerlendirilmesi

Epworth Uyku Ölçeği ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir ($p=0,17$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 7,5 iken egzersiz sonrası dönemde 5,5 olarak elde edilmiştir. RLS şiddet ölçeği ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir ($p=0,058$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 0 iken egzersiz sonrası dönemde 0 olarak elde edilmiştir. HADS total ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermektedir ($p=0,005$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 11 iken, egzersiz sonrası dönemde 6 olarak elde edilmiştir. HADS anksiyete ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermektedir ($p=0,039$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 5 iken egzersiz sonrası dönemde 2 olarak elde edilmiştir. HADS depresyon ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermektedir ($p=0,008$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 5,5 iken egzersiz sonrası dönemde 3 olarak elde edilmiştir.

	Pre		Post		Test istatistiği	p
	Ort. ± S. Sapma	Ort. (Min.- Maks.)	Ort. ± S. Sapma	Ort. (Min.- Maks.)		
Tinetti Yürüme Denge	27,88 ± 8,496	32 (9 - 35)	29,54 ± 7,223	34 (15 - 35)	Z=- 2,612	0,009
Tinetti Yurume	7,54 ± 2,213	9 (2 - 9)	7,96 ± 1,587	9 (4 - 9)	Z=- 1,91	0,056
Tinetti Denge	20,35 ± 6,627	23,5 (6 - 26)	21,58 ± 5,9	25 (10 - 26)	Z=- 2,653	0,008
Tinetti Dusme Etkinliği	20,81 ± 15,279	13 (10 - 69)	17,15 ± 11,657	10 (10 - 55)	Z=- 2,308	0,021
Zamanlı Kalk Yuru Testi	10,88 ± 3,745	10,5 (5 - 18)	10,19 ± 2,926	9,5 (7 - 20)	Z=- 1,676	0,094

Tablo 11 Parkinson hastalarının egzersiz öncesi ve sonrası fonksiyonel kapasitesinin değerlendirilmesi

Tinetti Yürüme ve Denge Testi ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermektedir ($p=0,009$). Egzersiz Öncesi dönemde ortanca değer 32 iken Egzersiz Sonrası dönemde 34 olarak elde edilmiştir. Tinetti yurume ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir ($p=0,056$). Egzersiz Öncesi dönemde ortanca değer 9 iken egzersiz Sonrası dönemde 9 olarak elde edilmiştir. Tinetti denge testi ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermektedir ($p=0,008$). Egzersiz Öncesi dönemde ortanca değer 23,5 iken Egzersiz Sonrası dönemde 25 olarak elde edilmiştir. Tinetti düşme etkinliği ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermektedir ($p=0,021$). Egzersiz Öncesi dönemde ortanca değer 13 iken Egzersiz Sonrası dönemde 10 olarak elde edilmiştir. Surekli kalk yürü testi ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir ($p=0,094$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 10,5 iken egzersiz sonrası dönemde 9,5 olarak elde edilmiştir.

	Pre		Post		Test istatistiği	P
	Ort. ± S. Sapma	Ort. (Min.- Maks.)	Ort. ± S. Sapma	Ort. (Min.- Maks.)		
Mobilite	20,86 ± 23,97	10 (0 - 75)	15,48 ± 16,49	11,25 (0 - 70)	Z=-1,440	0,15
Gunluk yasam aktiviteleri	13,14 ± 21,33	4,16 (0 - 79)	10,09 ± 9,80	8,33 (0 - 41,67)	Z=-0,242	0,809
Duygudurum	23,39 ± 25,38	18,75 (0 - 83,3)	14,90 ± 13,80	12,5 (0 - 50)	Z=-1,853	0,064
Toplumsal Damga	17,78 ± 22,05	9,37 (0 - 75)	14,18 ± 16,82	6,25 (0 - 50)	Z=-0,895	0.371
Sosyal Destek	29,80 ± 26,37	29,16 (0 - 66,67)	13,78 ± 20,26	8,33 (0 - 66,67)	Z=-2,759	0.006
Bilişsel Durum	28,84 ± 23,45	25 (0 - 87,5)	15,86 ± 17,25	9,37 (0 - 62,5)	Z=-2,655	0.008
İletişim	9,61 ± 17,9	0 (0 - 75)	16,34 ± 21,40	8,33 (0 - 75)	Z=-1,449	0.147
Bedensel ağrı	33,01 ± 33,20	25 (0 - 91,67)	25 ± 23,09	16,66 (0 - 75)	Z=-1,258	0.208
Toplam	22,05 ± 14,25	17,34 (1,56 - 54,43)	15,70 ± 11,66	12,73 (0,63 - 44,69)	Z=-3,594	<0.001

Tablo 12 Hastalık yaşam kalitesinin PDQ-39 ile değerlendirilmesi (egzersiz öncesi ve sonrası sonuçlar)

PDQ-39 mobilite ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir ($p=0,15$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 10 iken egzersiz sonrası dönemde 11,25 olarak elde edilmiştir. PDQ-39 günlük yaşam aktiviteleri ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir ($p=0,809$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 4,16 iken egzersiz sonrası dönemde 8,33 olarak elde edilmiştir. PDQ-39 duygudurum ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir ($p=0,064$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 18,75 iken egzersiz sonrası dönemde 12,5 olarak elde edilmiştir. PDQ-39 toplumsal damga ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir ($p=0,371$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 9,37 iken egzersiz sonrası dönemde 6,25 olarak elde edilmiştir. PDQ-39 sosyal destek ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermektedir ($p=0,006$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 29,16, iken egzersiz sonrası dönemde 8,33 olarak elde edilmiştir. PDQ-39 bilişsel durum ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermektedir ($p=0,008$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 25 iken egzersiz sonrası dönemde 9,37 olarak elde edilmiştir. PDQ-39 iletişim ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir ($p=0,147$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 0 iken egzersiz sonrası dönemde 8,33 olarak elde edilmiştir. PDQ-39 Bedensel ağrı ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir ($p=0,208$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 25 iken egzersiz sonrası dönemde 16,66 olarak elde edilmiştir. PDQ-39 toplam ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermektedir ($<0,001$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 17,34 iken, egzersiz sonrası dönemde 12,73 olarak elde edilmiştir.

Tablo 13 Parkinson hastalarında bilişsel düzeyin egzersiz öncesi ve sonrası değerlendirilmesi

	Pre		Post		Test istatistiği	P
	Ort. \pm S. Sapma	Ort. (Min.- Maks.)	Ort. \pm S. Sapma	Ort. (Min.- Maks.)		
WMS R Düz	6,38 \pm 1,098	6 (5 - 8)	6,12 \pm 1,336	6 (3 - 8)	Z=-1,09	0,276
WMS R Ters	3,12 \pm 1,395	3 (1 - 6)	3,46 \pm 1,272	3 (1 - 6)	Z=-1,23	0,219

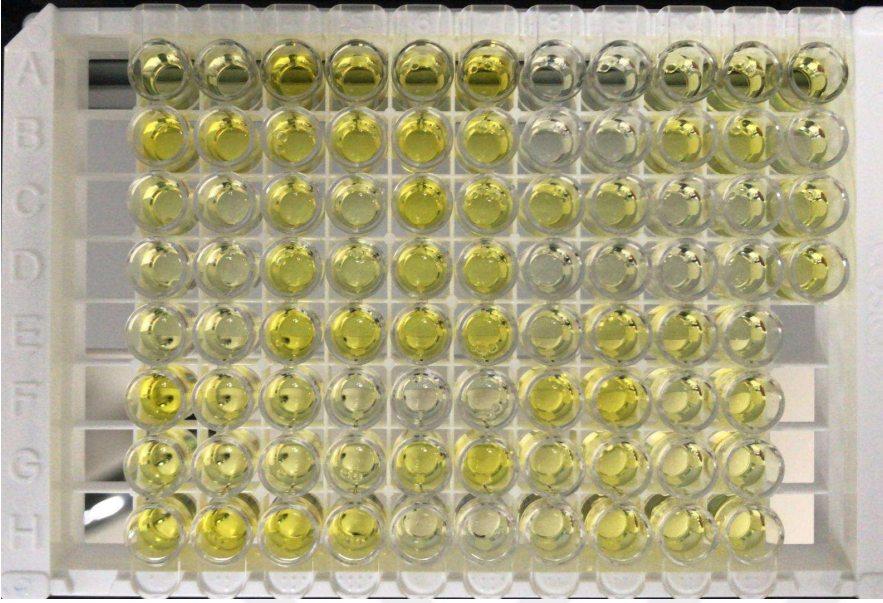
MMSE	29,27 ± 1,116	30 (27 - 30)	29,44 ± 1,158	30 (26 - 30)	Z=- 1,414	0,157
FAB	14,69 ± 1,85	15 (11 - 18)	15,5 ± 2,159	16 (11 - 18)	Z=- 2,086	0,037
Benzerlik	5,54 ± 1,476	5 (3 - 10)	7,31 ± 1,517	7 (4 - 11)	Z=- 3,514	<0,001
Abstraksiyon	1,62 ± 1,203	2 (0 - 3)	2,27 ± 0,827	2 (0 - 3)	Z=- 2,553	0,011
SHT(Kısa Sureli Bellek)	3,65 ± 1,999	4 (0 - 8)	4,96 ± 1,969	5,5 (1 - 10)	t=- 4,183	<0,001
SHT Toplam	39,04 ± 11,609	39 (16 - 60)	43 ± 15,672	47,5 (0 - 65)	t=- 1,609	0,12
SHT (En yüksek öğrenim)	9,08 ± 2,208	9 (5 - 12)	9,19 ± 2,315	9,5 (5 - 12)	Z=- 0,358	0,72
SHT[99]	5,88 ± 3,192	6 (0 - 12)	7,85 ± 4,671	7 (2 - 27)	Z=- 1,973	0,049
SHT(Tanıma)	8,81 ± 2,562	8 (3 - 12)	10,38 ± 2,927	12 (0 - 12)	Z=- 2,863	0,004
Saat Cizme Testi	3,27 ± 0,962	4 (1 - 4)	3,42 ± 0,857	4 (1 - 4)	Z=- 1,414	0,157
Sozel Akıcılık Testi (Fonemik)	18,23 ± 7,926	18 (6 - 43)	22,15 ± 9,599	21,5 (4 - 43)	Z=- 2,775	0,006
Sozel Akıcılık Testi (Semantik)	12,73 ± 3,459	12,5 (8 - 22)	17,08 ± 4,612	16 (8 - 27)	t=- 4,917	<0,001

WMS-R düz sayı menzili testi ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir (p=0,276). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 6 iken, egzersiz sonrası dönemde 6 olarak elde edilmiştir. WMS R ters sayı menzili testi ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir (p=0,219). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 3 iken egzersiz sonrası dönemde 3 olarak elde edilmiştir. MMSE ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir (p=0,157). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 30 iken egzersiz sonrası dönemde 30 olarak elde edilmiştir. FAB ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermektedir (p=0,037). Egzersiz öncesi dönemde

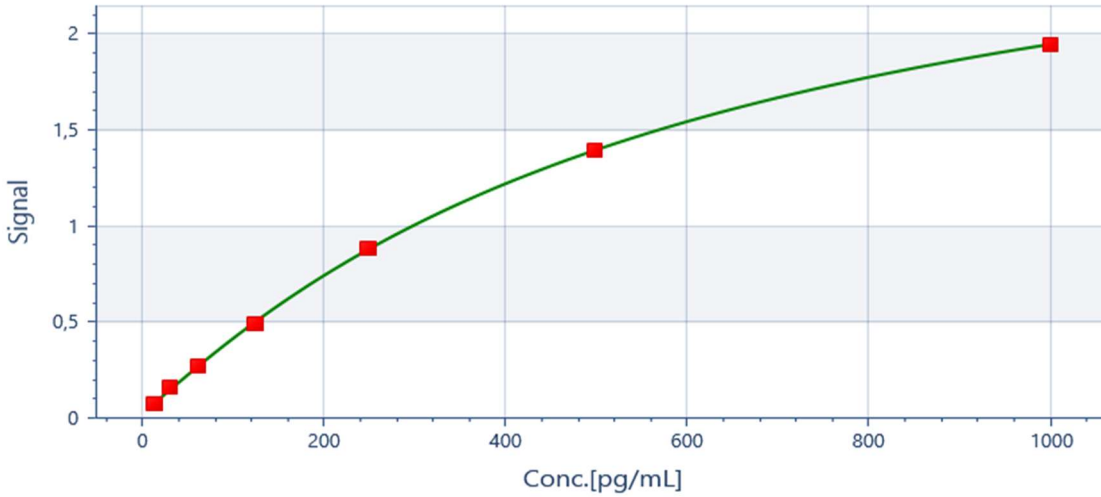
ortanca değer 15 iken egzersiz sonrası dönemde 16 olarak elde edilmiştir. Benzerlik ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermektedir ($p=0$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 5 iken, egzersiz sonrası dönemde 7 olarak elde edilmiştir. Abstraksiyon ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermektedir ($p=0,011$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 2 iken, egzersiz sonrası dönemde 2 olarak elde edilmiştir. Seçici Hatırlama Testi kısa süreli bellek ortalama değerleri zamana göre farklılık göstermektedir ($p=0$). Egzersiz öncesi dönemde ortalama değer 3,65 iken, egzersiz sonrası dönemde 4,96 olarak elde edilmiştir. Seçici Hatırlama testi toplam ortalama değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir ($p=0,12$). Egzersiz öncesi dönemde ortalama değer 39,04 iken egzersiz sonrası dönemde 43 olarak elde edilmiştir. Seçici Hatırlama Testi en yüksek öğrenim ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir ($p=0,72$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 9 iken, egzersiz sonrası dönemde 9,5 olarak elde edilmiştir. Seçici Hatırlama Testi Uzun süreli bellek bölümü 12 ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermektedir ($p=0,049$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 6 iken egzersiz sonrası dönemde 7 olarak elde edilmiştir. Seçici Hatırlama Testi tanıma bölümü ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermektedir ($p=0,004$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 8 iken egzersiz sonrası dönemde 12 olarak elde edilmiştir. Saat Çizme testi ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermemektedir ($p=0,157$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 4 iken, egzersiz sonrası dönemde 4 olarak elde edilmiştir. Sözel Akıcılık Testi Semantik bölümünde ortalama değerleri zamana göre farklılık göstermektedir ($p=0$). Egzersiz öncesi dönemde ortalama değer 12,73 iken, egzersiz sonrası dönemde 17,08 olarak elde edilmiştir. Sözel Akıcılık Testi Fonemik bölümü ortanca değerleri zamana göre farklılık göstermektedir ($p=0,006$). Egzersiz öncesi dönemde ortanca değer 18 iken, egzersiz sonrası dönemde 21,5 olarak elde edilmiştir.

4.3. Plazma ve Plazmadan Türeyen Eksozomal Alfa-Sinuklein Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan hastaların ($n=21$) Egzersiz öncesi ve sonrası periferik kanlarından plazma ayrıştırılmış, bu plazmalardan Eksozom izolasyonu gerçekleştirilmiş, her iki nümunedeki alfa-sinuklein düzeyleri ELISA yöntemiyle tayin edilmiştir.



Şekil 8 Kolorimetrik ELISA Test Sonuçlarının 96 Mikro Plaka Görünümü.



Şekil 9 ELISA Testi Sonuçlarına Göre Oluşturulmuş Standart Eğrisi

(OD:450 nm, $y = 3,03334 + ((0,0300629 - 3,03334) / (1 + (x/589,151)^{1,07865}))$), $R^2: 1$)

	Eksozomal alfa sinüklein (pg/mL)		Plazma total alfa sinüklein (pg/mL)	
	Başlangıç	3.Ay	Başlangıç	3.Ay
Ortalama	240,6	237,8	5597,4	6186,4
Standart sapma	127,6	196,6	4495,9	4076,2
Ortanca	227,0	213,0	4350,0	5350,0
Min.	80,2	66,3	1115,0	1515,0
Mak.	517,0	813,0	21000,0	16200,0
Test İstatistiği	Z= -1,408		Z= -1,199	
p	0,159		0,230	

Z: Wilcoxon test istatistiği

Tablo 14 Hastalardan (N=21) izole edilen plazmadan türetilmiş eksozomal ve plazma total alfa sinüklein değişimlerinin karşılaştırılması

Eksozomal alfa-sinüklein başlangıç ortanca değeri 227 pg/mL iken 3.ay ortanca değeri 213 pg/mL olarak elde edilmiştir, ve bu iki değer arasında istatistiksel olarak fark yoktur (p=0,159). Plazma total alfa sinüklein ortanca değeri başlangıçta 4350 pg/mL iken 3.ayda 5350 pg/mL olarak elde edilmiştir ve elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak fark yoktur (p=0,230).

Spearman Rank korelasyon katsayı analizinde Seçici hatırlama testi alt üniti olan kısa süreli bellik testi ve plazma total alfa-sinüklein düzeylerinin egzersiz sonrası ile öncesinin farkının karşılaştırılmasında orta şiddette istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlendi (p=0.01, r=0.551).

UPDRS Bölüm 3 ile sırasıyla plazma total alfa-sinuklein ($p=0,944$, $r=0,230$) ve Eksozomal alfa-sinuklein ($p=0,658$, $r=-0,103$) arasında anlamlı ilişki saptanmadı.



5. TARTIŞMA

Bu çalışma kapsamında Bezmialem Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları Polikliniğinde takip edilen İPH tanılı ve belirlenmiş kriterleri karşılayan 26 hastaya, spinal esneklik, denge, koordinasyon ve postural kontrol alanlarını içeren 12 haftalık multimodel bir egzersiz programı uygulandı.

Çalışmada egzersiz öncesi ve sonrası dizabilite düzeyi için UPDRS ve hastalık evresi için modifiye HYR, yürütücü işlevleri için Frontal Davranış Bataryası, Sözel Akıcılık Testi, Soyutlama Becerisi Testi, Saat Çizme Testi, dikkati için Sayı Menzili Testi, bellek fonksiyonları için Sözel Bellek Süreçleri Testi, duygudurumu için ise HADS , yaşam kalitesi değerlendirilmesi için PDQ-39, Non-Motor semptomların değerlendirmesi için NMSQ-TR, Epworth Uykululuk Skoru, Kısa Ağrı Endeksi Formu, RLS Şiddet Değerlendirme Ölçeği, hastalık fonksiyonel kapasite için Tinetti yürüme ve denge ve düşme etkinliği ölçeği , ZKYT ile değerlendirildi. Bu hastaların 21’de plazma ve Eksozomal alfa-sinuklein düzeyleri egzersiz öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldı.

Hastaların yapılan ayrıntılı nöropsikolojik incelemesinin Egzersiz öncesi ve sonrası karşılaştırılması:

MMSE ile Saat Çizme Testinde anlamlı bir değişim izlenmedi, bunlardan MMSE skorlarının egzersiz öncesi değerlerinin normale yakın olması sebebiyle anlamlı saptanmadığı ön görüldü. Saat Çizme Testinin ise anlamlı çıkmamasının ana sebebinin, hastaların psikomotor açıdan retard olmasından dolayı olduğu düşünüldü. HADS skorlarında anlamlı fark izlendi. Frontal Davranış Baterisinde anlamlı, sözel akıcılık testinde (hem fonemik, hem de semantik bölümünde) ve soyutlama becerisinde anlamlı fark izlendi. İleri ve geri sayı menzili testlerinde anlamlı fark izlenmedi, temel sebep olarak hastaların eğitim düzeyleri ile bağlı olabileceği düşünüldü. SBST alt tipleri olan Kısa Süreli Bellek, Uzun Süreli Bellek, Tanıma’ da anlamlı fark izlendi. Ancak Toplam ve En Yüksek Öğrenim alt tiplerinde fark izlenmedi. Egzersizin bilişsel beceriler üzerinde pozitif yönde etki sağladığı görüldü. Bu bulgular özellikle prefrontal işlevler ile bellek performansında anlamlı iyileşme izlendi. Ağırlıklı olarak frontal aksa ilişkin sekonder gelişimli bellek disfonksiyonu olduğu saptanan hastaların bellek performansında da post değerlendirilmede prefrontal

işlevlerin olumlu yönde etki sağlanması, bellek performanslarının yükselmesine sebep olmuştur.

Motor ve Non-Motor semptom, hastalık yaşam aktivitesi, fonksiyonel kapasitesi ölçeklerinin egzersiz öncesi ve sonrası karşılaştırılması:

Motor semptomları değerlendirme açısından bakılan UPDRS bölüm 3' de anlamlı fark izlendi. Non-Motor semptomlar değerlendirme açısından bakılan NMSQ-TR, UPDRS bölüm 1 toplam skorlarında anlamlı fark izlendi. RLS Şiddet Değerlendirme Ölçeği ve EDS için bakılan epworth skorlarında anlamlı fark izlenmedi. Kısa Ağrı İndeksinin sadece alt bölümü olan normal işlere etkisinde anlamlı fark izlendi. PDQ-39 ölçeği toplam skoru ile alt bölümlerinden sadece Sosyal Destek ve Bilişsel Durum'da anlamlı fark izlendi. Tinetti Düşme Etkinliği ile Tinetti Toplam skoru ve alt parametresi Denge ölçeğinde anlamlı fark izlendi, ancak ZKYT ölçeğinde fark izlenmedi.

Alfa-Sinuklein Düzeyi, Egzersiz Öncesi ve Sonrası Karşılaştırılması:

Plazma ve Eksozomal alfa-sinuklein düzeyinde anlamlı fark izlenmedi. Spearman Rank korelasyon katsayı analizinde sadece Seçici hatırlama testi alt üniti olan Kısa Süreli Bellik Testi ve Plazma Total Alfa-Sinuklein düzeylerinin egzersiz sonrası ile öncesinin farkının karşılaştırılmasında orta şiddette istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlendi ($p=0.01$, $r=0.551$).

UPDRS Bölüm 3 ile sırasıyla plazma total alfa-sinuklein ($p=0,944$, $r=0,230$) ve Eksozomal alfa-sinuklein ($p=0,658$, $r=-0,103$) arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmanın hipotezlerinde yer alan, Multimodal Egzersiz Programının tüm bilişsel beceriler üzerinde pozitif yönde etki sağladığı görüldü. Bu bulgular özellikle prefrontal işlevler ile bellek performansında anlamlı iyileşme izlendi. Ağırlıklı olarak frontal aksa ilişkin sekonder gelişimli bellek disfonksiyonu olduğu saptanan hastaların bellek performansında da değerlendirmede prefrontal işlevlerin olumlu yönde etki sağladı. Ayrıca beklediğimiz gibi motor semptom ve Non-Motor semptomlar üzerinde yararlı etkisini doğruladık. Ancak, hastaların plazma örneğinden izole edilen alfa-sinuklein düzeylerinde egzersiz öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi ve ayrıca hastalık şiddeti ile korele olmadığı görüldü. İPH erken evrede uygulanan farmakolojik tedaviye iyi yanıt verse de yan etkiler açısından sorunlar yaşanmaktadır [100].

Kolk ve ark. ifade ettiği gibi, denge ve yürüme bozukluklarında medikal ve cerrahi tedaviye daha az cevap verip, egzersizden daha iyi cevap görmesi, buna ek olarak Non-Motor semptomlarda ve immobiliteye sekonder gelişen kardiovasküler ve osteoporoz gibi kemik hastalıklarını önlemede önemi yadsınamazdır [101].

Monteiro ve ark. fiziksel egzersizin etkileri için iki hipotetik mekanizma önermişlerdir. Bunlardan birincisi, nörotransmitterlerin ve nörotrofik faktörlerin sentezinin uyarılması, ikincisi ise mitokondriyal biyogenezin uyarılması ve otofajinin düzenlenmesi yoluyla kronik oksidatif stresin azaltılmasıdır. Bu mekanizmalar nöroplastisite yardımı nörodejenerasyonu yavaşlatıp, nihai olarak İPH'nin motor semptomlarını hafifletebilir [102].

İPH'da egzersizde ana hedef fonksiyonel kapasite ve mobilizasyondur. Aerobik, Dirence dayalı egzersizler, Tango ve Thai chi gibi alternatif ve ev egzersizlerinden oluşabilmektedir [103]. İPH motor bradikinezi, istirahat tremoru, rigidite ve postural instabilite semptomları ile teşhis edilen ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Bu motor semptomlara ek olarak, İPH'li hastalarda otonomik disfonksiyon, bilişsel düşüş, uyku bozuklukları ve depresyon, anksiyete ve psikoz gibi nöropsikiyatrik semptomlar da dahil olmak üzere non-motor semptomlar önemli bir sorundur. Bu Non-Motor semptomlar yaşam kalitesini olumsuz etkiler ve motor semptomların daha da kötüleşmesinde ateşleyici rol alır. Bu semptomları tedavi etmek için kullanılan ilaçlar genellikle yetersiz etkilidir ve istenmeyen yan etkilere neden olabilir. Bu nedenle araştırmacılar, İPH'da motor olmayan semptomları tedavi etmek için farmakolojik olmayan tedavilere ilgi göstermektedirler. Yeni tanı almış İPH hastalarında artmış fiziksel aktivitenin hem motor, hem de non-motor semptomları iyileştirme önemli bir katkı verdiği bilinmektedir.

İPH'da motor semptomlar üzerinde egzersiz uygulamalarının özellikle, yürüme, dans, Thai chi, aerobik, direnç ve Multimodal Egzersizler gibi birçok farklı egzersiz aktivitesinin etkin olduğu bilinmektedir. Yine araştırmalarca, egzersizin aynı zamanda otonomik fonksiyonu iyileştirme, bilişsel gerilemeyi azaltma ve uyku ve gündüz aşırı uyukuluğu iyileştirme potansiyeline sahip olduğu göstermiştir [104]. Yine çalışmalarca grup egzersizlerinin bireysel fizyoterapiye oranla hastalık yaşam aktivitesi, non-motor semptomlar ve fonksiyonelliğinde anlamlı düzelme yaptığı gösterilmiştir[105,80]

5.1. Demografik Özellikler

Çalışmamıza yaşları 40–84 arasında değişen, ortalama yaşı $58,5 \pm 11,3$ olan $53,8\%$ 'ü kadın olan 26 hasta katıldı. Burada çalışmaya kadınların erkeklere oranla daha fazla başvurduğu ve yaş ortalamasının literatüre oranla daha düşük olduğu görülmüştür Bunun olası nedenleri arasında özellikle erkek grupun çalışma çizelgesine uyamama endişesiyle katılmaması ve geriatrik hastaların ulaşım sebebiyle gelememesinden kaynaklandığı düşünmekteyiz [106].

5.2. Motor Semptomlar Üzerine Etkisi

Bizim çalışmada egzersiz ile hastalık şiddeti ve yaşam kalite düzeyinde belirgin düzelmeye izlenmiştir. Literatürde buna benzer örnekler mevcuttur. De Paula ve ark. 14'ü erkek ve 6'sı bayan 20 İPH hastasına hafif germe egzersizleri, gövde ve ekstremitelerin hareketlerini artırıcı egzersizler, güçlendirici egzersizler, yürüme egzersizleri ve gevşeme egzersizlerinden oluşan bir egzersiz programı uygulamışlar. Egzersiz programı 12 hafta boyunca haftada 3 seans uygulanmış ve çalışma sonucunda hastaların yaşam kalitesinde anlamlı bir artış saptamışlardır [107].

Alberts ve ark. 1.grupta normal hızda pedal çeken, 2. grupta %30 defa fazla pedal çeken İPH hastalarını karşılaştırılmış. İkinci grubun diğer gruba oranla motor semptomlarda (rijidite, temör ve bradikinezi) daha fazla yarar gördüğü saptanmıştır. Ayrıca fonksiyonel kranial manyetik rezonans (fKMRI) incelemelerinde bu aerobik egzersizin uygulandığı hastalarda tıpkı antiparkinson ilaçlarının etkisi altında beyinde gözlemlenenlere benzer yanıtlar (kortikal ve subkortikal alanlarda artan aktivite) izlenmiştir [108].

Shulan ve ark. randomize klinik çalışmada, parkinson hastaları için üç tip egzersiz arasındaki farklılıkları test edilmiştir. Çalışmalarında koşu hızı, direnç ve germe egzersizini yürüyüş hızı, gücü ve zindeliği üzerine test etmişler. Düşük yoğunluklu koşu bandı egzersizinin yürüyüş hızında maksimum iyileşme ile sonuçlandığı sonucuna varmışlardır. Ayrıca, hem yüksek hem de düşük yoğunluklu koşu bandı egzersizlerinde kardiyovasküler kondisyon geliştirmiş. Üç egzersizden sadece germe ve direnç egzersizleri kas gücünü geliştirmiş. Sonuç olarak kombine uygulanan egzersizler daha iyi sonuçlar verebileceği kanıtına varılmıştır [109].

Ellis ve ark. 68 İPH hastasına ısınma aktiviteleri, germe egzersizleri, güçlendirici egzersizler, fonksiyonel çalışmalar, düz zeminde ve yürüme bandında yürüme egzersizleri, denge egzersizleri ve gevşeme egzersizlerinden oluşan bir rehabilitasyon programı uygulamışlardır. Program, haftada iki kez olmak üzere altı hafta boyunca sürdürülmüştür. Rehabilitasyon programı sonunda hastaların yaşam kalitesinde ve günlük yaşam aktivitelerinde iyileşme saptanmıştır [110].

Gandolf ve ark. 4 haftalık tek kör gövde egzersizlerine spesifik egzersiz modalite ile 32 haftada sadece hastalık şiddetini değil, hem de postürel dengede de anlamlı düzelme göstermiştir [70].

Cholewa ve ark. İPH'li 70 hastanın haftada iki kez 60 dakikalık rehabilitasyon egzersizlerine katıldığı, hareket aralıklarını, denge gelişimini, hareket çevikliğini ve yürümeyi amaçlayan bir çalışma gerçekleştirdi. Günlük aktivitelerini arttırırken PD'li hastalarda motor semptomların şiddetinin azaldığı sonucuna varmıştır [68].

Park ve ark. uzun vadeli, grup egzersiz programlarının etkileşimi artırdığı ve minimal dropout ile, Parkinson hastalığı popülasyonunda mümkün olduğu sonucuna varmıştır [111].

Schenkman ve ark tarafından icra edilen tek kör randomize kontrollü çalışmada 121 hasta 3 gruba ayrılmış. Birinci grup (FBF) gövde ve ekstremiteler bazlı fleksibilite, denge ve fonksiyonel egzersizler, 2. grupta aerobik egzersizler, kontrol grubunda Dünya Parkinson Derneğinin önerdiği ev program egzersizi (MFC) uygulanmış. Sonuç olarak kısa (4.ay) ve uzun dönem (10 ve 16. ay) etkileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada kısa dönem sonuçlarına göre, FBF grubu fiziksel fonksiyonel performans ölçeği testinde (CS-FBF) hem kontrole, hem de aerobik grubuna oranla anlamlı fark görülmüş. Ancak FBF grubunda beklendiği Fonksiyonel uzama testinde diğer grupla oranla anlamlı fark izlenmemiştir. Aerobik grubu, hem kısa, hem de uzun dönem sonuçlarına göre, yürüyüş testi ölçeğinde diğer 2 gruba oranla anlamlı fark bulunmuştur. UPDRS, Yaşam Kalite Ölçeği testlerinde her üç grup arasında anlamlı fark saptanmamış, ancak uzun dönem sonuçlarına göre her üç grupta UPDRS Motor semptomlar ölçeğinde düzelme izlenmiştir [112].

Dengeye yönelik egzersiz programında genel fizyoterapi alan gruba oranla denge testlerinden Berg denge ölçeğinde anlamlı iyileşme sağlanmıştır [113].

On dört hastada 6 ay boyunca haftada 3 kez denge, koordinasyon ve güçten oluşan ‘‘Multimodal Egzersiz Programı’’ uygulanmış. Hastaların 6.ayda fonksiyonel kapasite komponentlerinden koordinasyon ve direnç komponentlerinde ve hastalık şiddetinde anlamlı artış izlenmiştir [114].

Bizim çalışmada egzersiz ile hastalık şiddeti ve fonksiyonelliğinde özellikle denge testlerinde ve düşme skorlarında anlamlı belirgin iyileşme izlenmiştir. Yine bizim çalışmanın grup olarak yapılması [115] ve kişiye özel çizelgede hastaların devamlılığın kontrolü hem çalışmada hastalar ile eğitmen arasında etkileşimi artırdı, hem de dropout olmadan çalışma tamamlanabildi.

5.3. Non-Motor Semptomlar Üzerine Etkisi

Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile İPH hastalarında, non-motor semptomların da klinikte hastanın yaşam kalitesinde düzenlenmesinde önemli bir payı olduğu bilinmektedir. Ancak gerek klinik şartlarında yoğunluktan, gerekse hastaların kendisini yeterli ifade edememesinden dolayı birçok non-motor semptom gözden kaçmaktadır. Örneğin 1000’den fazla İPH’li hasta üzerinde yapılan çok merkezli bir araştırmada, hemen hemen tüm (%97) hastaların motor semptomların dışında semptomlarının olduğu ve bu hastaların herbirinin ortalama non-motor semptomdan yakındığı bildirilmiştir [50].

Yine bazı İPH hastalarında bazı non-motor semptomlar (örn. Koku alma bozukluğu, kabızlık, depresyon ve hızlı göz hareketi [REM] uyku davranış bozukluğu [RBD]) motor semptomlardan önce ortaya çıkabilir. Bu yüzden bu semptomlar premotor bulgular olarak da ifade edilmektedir [116].

Violante ve ark. yaptığı bir vaka-kontrol (430 İPH-430 Gönüllü), hastaların %24’de anosmi, %34,4 konstipasyon, uyku bozuklukları alt tiplerinden RUDB %22,1, RLS ve Gün İçi Aşırı Uykuluk sırasıyla %1.6, %0,2 olarak bulunmuş, kontrol ile kıyasla anlamlı farklılık saptanmıştır [55].

ONSET-PD çalışmasında 109 yeni tanıli tedavisiz hasta ile 107 kontrol hastasının non-motor semptomları değerlendirilmiştir, bu İPH hastaların %38,5 konstipasyon, %28 Gün İçi Aşırı Uykuluk(EDS), %28 aşırı terleme, %46 anosmi,

%17 RLS, %28 RUDB bozukluğu tespit edilmiş, kontrol ile kıyaslandığında anlamlı fark bulunmuştur [51].

Bizim çalışmada pre-motor semptomları sorgulandığında 12 kişide (%46) Anosmi, 9 kişide (%34,6) RUDB olduğu, 2 kişide (%7,6) RLS, 9 kişide (%34,6) kabızlık, 11 kişide (42,3%) aşırı terleme , 14 kişide (53,8%) gün içi aşırı uykululuk hali olduğu öğrenildi.

Non-motor semptomların tedavisinde kullanılan semptomatik tedavilerin yan etkileri sebebiyle tolerasyonu problem olmasından dolayı nonfarmakolojik tedavilere, özellikle egzersize eğilim artmıştır. Literatürde egzersizin non-motor semptomlar üzerine etkisini gösteren bir çok çalışma mevcuttur [67]. Bizim çalışmamızda bakılan NMSQ-TR ölçeğinde literatürle uyumlu şekilde anlamlı fark bulunmuştur.

Uyku bozukluğu, İPH hastaların % 98'ine kadar etkileyen bir diğer yaygın non-motor semptomdur. Bunlar arasında, uykunun bölünmesi, insomnia, REM uyku davranış bozukluğu, gün içi aşırı uykululuk (EDS), periyodik bacak hareketleri sayılabilir. Bu semptomları günlük yaşam aktivitesini olumsuz etkiler ve sedanter yaşama eğilim yaratır. PH'da bazı uyku şikayetleri için farmakolojik tedaviler mevcuttur, ancak yan etki ve özellikle yaşlılarda çoklu ilaç kullanımı sebebiyle egzersizin burada da önemli katkıları mevcuttur.

Gerek aerobik, gerek direnç egzersizleri, gerekse diğer tamamlayıcı egzersiz modalitelerin uyku kalitesinde anlamlı düzelme yaptığı bir çok çalışmada gösterilmiştir [104, 114, 117]. Nascimento ve ark yaptığı bir çalışmada 42 İPH hastasında (23 egzersiz grubu, 19 kontrol grubu) denge ve aerobik egzersizden oluşan bir multimodalite egzersizinin 6.ay sonuçlarında kontrole oranla uyku kalitesinde(Mini-Uyku testi ile değerlendirilmiştir)anlamlı düzelme saptanmıştır[117].

Batista ve ark. Progressif dirence dayalı egzersizin 2.ayında kontrole oranla uyku kalitesinde anlamlı düzelme saptanmıştır. Başlangıçta İPH'li katılımcılarda sağlıklı kontrol katılımcılarına göre daha kötü uyku kalitesine sahip olmalarına rağmen, direnç eğitimi İPH grubu uyku kalitesinde iyileşme bildirmiş ve müdahalenin sonunda kontrol katılımcılarına göre daha iyi uyku kalitesi skorlarına sahiplermiş. Bu gelişme, kas kuvvetindeki iyileşme ile körele olduğu bildirilmiş [114].

Amara ve ark. tarafından yapılan yüksek yoğunluklu progresif dirence dayalı ağırlık egzersiz modalitesi uygulanan 27 hasta, sadece uyku hijyeni uygulanan hastalar, 16 hafta boyunca hafta 3 kez olmak üzere devam edilmiş. PSG ile değerlendirilmiş. Sonuç olarak hem toplam uyku zamanı, hem de alt parametrelerinde anlamlı kontrole oranla fark saptanmıştır. [104]

Birlikte ele alındığında, bu çalışmalar birçok farklı egzersizin İPH'de subjektif uyku kalitesini artırabildiğini göstermektedir. Bizim çalışmada egzersiz sonrası hastalarında hastaların gün için uykululuğunu ölçmek için kullandığımız Epworth Uyku Ölçeğinde düzelme izlenmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

İPH hastalarında bir diğer önemli non-motor semptom ağrıdır. Bu ağrıların en sık nedeninin ekstremitedeki rijiditeye ve distonik spazma bağlı sekonder ağrılardır. Literatürde farklı çalışmalarda prevalansı %30-80 aralığında değişmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların 12'de (%46) parkinsona bağlı oluşan ağrı semptomu olduğunu ifade etti. İPH hastalarında ağrı çoğu zaman klinik deneylerin azlığı ve karışık nörofizyolojisi gereği, daha az tanınmaktadır. Parkinson hastalarında ağrı, hastalığın şiddetine ve sürecine sekonder gelişmesinin yanısıra, kas ve iskelet sistemi ve nöropatik ağrılara bağlı da oluşabilir. Ağrı geleneksel analjezik ve dopaminerjik ajanların kullanımı ile kontrol altına alınabilir. Egzersizin de ağrının iyileşiminde yadsınamaz bir yararı mevcuttur, özellikle anti-nosiseptif rolü olan dopaminerjik nöronları aktive edebileceğini, dorsal kök gangliyonunda nosiseptif sinyalleri baskılayabildiğini ve rostro-ventralmedulla ağrıyı modüle ettiği ve ayrıca, noradrenerjik, serotonerjik, kolinerjik sistemler gibi ağrıyı inhibe eden yolları aktive ederek ağrıyı azaltabilmektedir [18].

İPH bağlı santral nöropatik ağrılarda hem yüksek dirençli egzersizlerin hem de dirence dayalı egzersizlerin yararı bilinmektedir. Yine hastalık şiddetinin artması ile ağrı sıklığı artmaktadır ve yüksek yoğunlukta egzersizin hastalık şiddeti üzerinde etkisine sekonder ağrıları eşliğini yükselttiği düşünülmektedir [112].

Literatürde Nguy ve ark'nın yaptığı bir çalışmada direnç ve aerobik olacak şekilde iki grupta egzersiz sonrası ağrı eşliğinin yükseldiğini ve gruplar arasında fark olmadığını izlemiş ve düşük sıklıkta yapılmasının da yararlı olduğunu bulmuştur. [118] Bizim çalışmada ağrı sıklığını sadece hastalığın günlük işleri üzerine etkisi üzerinde anlamlı etkisi olmuştur. Burada temel sebebinin çalışmada ölçeğin hastaların

“on” döneminde yapılması ve bu sebeplerden dolayı “off” ağrılarının atlanması olabilir. [119]. Yine sekonder ağrı nedenlerinden olan RLS’in egzersiz öncesi ve sonrası RLS şiddet ölçeğinde azalma izlenmiş, ancak anlamlı fark bulunmamış. Burada muhtemel sebebin hasta grubunun küçük olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

İPH hastalarında genellikle depresyon ve anksiyete sıklığı %30-50 arasında değişmektedir[120]. Tüm egzersiz modalitelerinin duygudurum üzerinde anlamlı fayda yaptığı bilinmekle birlikte, en fazla aerobik bazlı egzersizlerin anlamlı iyileşme yaptığı bilinmektedir [52, 121]. Altman ve ark. yaptığı vaka kontrol bazlı çalışmada Aerobik ve Denge/Esneme gruplarının kontrole oranla depresif şikayetler anlamlı azalma saptamıştır [53]. Ancak bazı çalışmalar farklı sonuçlar elde edilmiştir. Buna örnek olarak, Tanaka ve ark. İPH hastalarında uyguladığı aerobik egzersizin depresyon skorlarında anlamlı düşme izlenmemiştir [122]. Smania ve ark. denge egzersizleri uyguladığı İPH hastalarında, depresyon skorlarında anlamlı düşme izlenmemiştir [113]. Zang ve ark. yüzme, yürüme, thai-chai, dans gibi farklı egzersiz modalitelerinin anksiyete skorları etkisini araştırmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış, ancak herbirinin anksiyete skorlarında anlamlı düzelme saptanmıştır [123]. Yine Mochcovitch ve ark yaptığı bir derlemede yüksek dirence dayalı egzersiz uygulanan hastalarda anksiyete puanlarında anlamlı düzelme saptandığını belirtmiştir [124].

5.4. Egzersizin Bilişsel Semptomlar Üzerine Etkisi

Egzersiz, bilişsel işlevi geliştirebilir ve yaşlı erişkinlerde bilişsel gerilemeyi azaltabilir. Bilişsel bozukluk, İPH’in yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde anlamlı bir gösterge olarak kabul edilmektedir. İPH'deki bilişsel eksiklikler arasında yürütücü işlev bozukluğu, bellek yetersizlikleri, dil bozukluğu, görsel-uzamsal ve görsel-yapıcı yeteneklerle ilgili sorunlar ve hafif bilişsel bozukluk bulunmaktadır. Tanı sırasında, İPH'li hastaların % 40'da bir dereceye kadar bilişsel bozukluk vardır [125]. Murray ve diğ.yaptığı metanalizde egzersizin biliş üzerindeki olumlu etkilerini tartışmış ve yapılan hayvan çalışmalarında nöronal proliferasyon, nöroproteksiyon ve nörojenezin arktivasyonu yoluyla egzersizin insanlarda bilişin geliştirilmesindeki rolünü destekleyen kanıtlar sunulmuştur [126].

Yine hastalığın erken dönemlerinde bilinç düzeyinde kompensasyon mekanizması sayesinde belli bir eşik düzeye kadar yürüme bozukluklarını tolere edebilir. Wu ve ark. yaptığı bir fMRI çalışmasında, yürüme esnasında İPH hastalarında kontrole oranla “Dorsal Prefrontal” alanın daha geniş olduğunu saptamış olması buna bir örnek olabilir [127].

Yine bir çok veri egzersizin motor semptomların yanı sıra non-motor semptomlardan olan bilişsel durum üzerine anlamlı etkisini vurgulamaktadır [2].

Hayvan çalışmalarından baz alınarak egzersizin BNP düzeyinde artış sağlayarak, anjiogenez ve nörojenezi artırdığı ve nigrostriyal yolak üzerinde hücre dışı dopamin salınımını artırdığı bulunmuştur [128].

Northy ve ark. yaptığı bir derlemede egzersizin tüm modalizelerinin bilişsel işlevlerde anlamlı düzelme sağladığını belirtmiştir. Yine bu egzersiz modalitelerinde en fazla etkisini 45-60 dakika düzeyinde sürdürülen orta-ağır düzeyde egzersiz çalışmalarından görüldüğünü ve yine bu hastalarda hipokompal völümde artış sağladığını belirtmiştir. Bu sebeple araştırmacılar, egzersizin nöroprotektif bir etkisinin olabileceğinin öne sürmüşlerdir [129].

Bisiklet egzersizinden oluşan bir aerobik program ile 4 hafta boyunca çalıştırılan hastalarda İz sürme Testi ile bakılan yürütücü işlevlerde anlamlı düzelme görülmüştür [130].

Tanaka ve ark. tarafından ön planda aerobik egzersizden oluşan bir multimodalite egzersizinde (6 ay haftada 3 gün egzersiz) 20 İPH hastalı vaka-kontrol çalışmasında yine yürütücü işlevlerde kontrole oranla anlamlı düzelme görülmüştür[122]. Vitorio ve ark. aerobik, denge ve koordinasyon, esneklik ve kas direncini artıran egzersizlerden oluşan multimodal program 23 hastada uygulanmış, hem bellek ve hem de yürütücü işlevlerde anlamlı iyileşme saptanmıştır [71].

Vaughan ve ark tek kör randomize kontrollü çalışmada Multimodal Egzersiz Programı yapılan grupun, egzersiz yapmayan kontrol grupuna oranla hem yürütücü işlevlerinde anlamlı fark bulmuştur [131].

Chang ve ark. çalışmasında düşük yoğunluklu bisiklet uygulamasının erken dönem parkinson bilişsel iyileşme yaptığını belirtmiştir [132]

David ve ark. tarafından diğerk bir çalışmada Direnç egzersizleri ile Dünya Parkinson derneğininin önerdiği Modifiye Fintes alışmaları ile (MFC) karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada randomize olarak 20 hastaya Progresif yüksek dirençli egzersiz, 18 hastaya MFC egzersiz modalitesi uygulanmıştır. İki sene sonunda her iki egzersiz grubunda da hem bellek, hem de dikkat bölümünde anlamlı düzelme saptanmıştır [133].

Bizim alışmamızda literatür ile uyumlu olarak egzersiz ile İPH' da özellikle prefrontal yürütücü işlevlerde ve ona ikincil olarak bellekte performansında anlamlı düzelmeler izlenmiştir. Sadece Saat izme testinde anlamlı çıkmamasının hastaların görece retard olmasından kaynaklandığı dşnld.

5.5. Egzersizin Alfa-Sinuklein Düzeyi zerine Etkisi

Nusbaum ve ark tarafından 1977 yılında Lewy cisimlerinin ve Lewy parçacıklarının ana bileşeni olan alfa-sinkleinlerde mutasyonlar keşfedilmiştir [33]. Eksozomun son dönemlerinde İPH hastalık ile ilişkisi saptanması ile biyobelirteç açısından umutlandırmıştır. [134]

Hayvan deneyleri çalışmasında farelerde bir çok marker değerlendirilmiş, aerobik egzersiz ile birlikte, kontrole oranla alfa-sinuklein düzeyinde azalma ve BDNF, SERCA düzeyinde artma saptanmıştır [135]. Bizim alışmamızda da İPH hastalarında kullanılan multimodal egzersizin Eksozomal alfa-sinuklein ile ilişkisine bakıldı. Önceden buna benzer çalışma bulunmamaması çalışmanın güçlü taraflarındandır.

Literatüde sağlıklı yaşlılarda alfa-sinukleinin egzersizle ilişkisine bakılan çalışmada egzersizin yaşlı hastalarda serumda total ve oligomerik alfa-sinuklein duzeyini dsrduğn tespit etmiştir

Min shi ve ark. yaptığı kesitsel çalışmada 126 İPH ve 122 sağlıklı erke evre İPH' da ELISA yöntemiyle bakılan total serum Eksozomal alfa-sinuklein düzeyinin anlamlı yüksek ve hastalık şiddeti ile korele olduğu saptanmıştır [9]. Ancak Duran ve ark. yaptığı çalışmada western blot yöntemi ile değerlendirilmiş ve kontrole ile İPH hastaları arasında alfa-sinuklein düzeyinde anlamlı fark bulunmamıştır [136].

Silvia ve ark yaptığı bir çalışmada 39 İPH ve 33 kontrol çalışmasında serum total alfa-sinukleini, eksozomal alfa-sinuklein aktivitesi bakıldığında, plazma

total/eksozomal alfa-sinuklein oranı kontrole oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır [137].

Genel olarak literatürde ELISA yöntemiyle yapılan çalışmalarda daha tutarlı saptanmıştır, kontrole oranla serumda alfa-sinuklein düzeyinde anlamlı yükselme saptanmıştır [138-140].

İPH hastalarında serum alfa-sinuklein düzeyinin hastalık şiddeti ile 22 aylık takipte hastalık şiddeti ile pozitif bir korelasyonun olması, tanı ve klinik takipte prognoz açısından umutlandırmıştır [141].

Başka bir çalışmada ise plazma alfa-sinuklein düzeyinin hastaların kognisyonunda bozulma ile ilişkili olduğu görülmüştür [142]. Güncel literatür derlemelerinde kombine egzersizin İPH hastalarının tedavisinde bir çok faktör aracılığıyla nöroproteksiyon ve nöroplastisiteyi artırdığı (nörotrofik faktörleri ve nörotransmitterlerin sentezini, antioksidan faktörleri aktivasyonu, mitokondrial biogenezi ve otofagositozu artırarak) hayvan deneylerinde kanıtlanmıştır [2, 3].

Yine önceki çalışmalarda motor, non-motor, bilişsel semptomlarda iyileşme yaptığı bilinmektedir [143]. Bu etkilerinin hem kısa hem de uzun dönemde olduğu gösterilmiştir. Hastalık patogenezinde ana rolü olan alfa-sinukleininin serumdaki düzeyi çeşitli çalışmalarda araştırılmış, ancak gerek sonuçların birbiriyle çelişkili olması ve gerekse elde edilen değerlere periferik sinir sistemi kaynaklı alfa-sinukleinlerin de karışması olası olduğundan daha spesifik marker gerekmektedir [144]. Bunlar arasında en önemli adayın bir EVB olan eksozom olduğu düşünülmüştür. Eksozom çapının küçük olması ve kan beyin bariyeri rahatlıkla geçmesi ve hücreler arasında rahatlıkla içerdiği materyali taşınması nedeniyle uygun aday olduğu kanaatine varılmıştır [145]. Güncel çalışmalarda Eksozomal kaynaklı alfa-sinukleininin biyobelirteç ve hastalık şiddeti değerlendirmede yararlı olabileceği düşünülmektedir [9, 140, 146]. Literatürde sadece egzersizin eksozomal alfa-sinuklein ile ilişkisini değerlendirilen tek hayvan çalışması mevcuttur. Bizim çalışmamızda eksozomdan izole edilen alfa-sinukleininin egzersiz ilişkisine bakıldı, izole edilen alfa-sinuklein düzeylerinde fark izlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Plazma ve Eksozomal alfa-sinuklein değerleri ile hastalık şiddeti ve süresi ile korelasyon saptanmadı. Burada temel sebebin, hasta tekniğin pahalı olmasından dolayı, sınırlı hastada yapılması, ayrıca 12 haftalık sürecin nöroplastisite için muhtemel kısa süre

olduğu düşünöldü, daha geniş hasta sayısı ile daha uzun longitudinal çalışmaların yapılması daha anlamlı sonuçlar verebilir.

5.6. Çalışmanın Güçlü ve Eksik Yönleri

Çalışmamızın en güçlü yanı hastalık dizabilite düzeyi, egzersizin motor, non-motor, bilişsel işlevler, fonksiyonel dizabilite derecesi ve plazma eksozomal alfa-sinuklein gibi parametrelerin tümü üzerine etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışma bulunmamasıdır. Ayrıca egzersizin eksozomal alfa-sinuklein ile ilişkisine bakan ilk çalışmadır. Çalışmamızın gönüllü kontrol grubunun olmaması temel eksikliğidir.

Egzersizin daha uzun süreli etkilerini de görmek şansımız olmadı, ancak tez bitimi sonrası için planlandı. Bizim bilgimiz dahilinde, literatürde egzersizin direkt olarak alfa-sinuklein düzeyine olan etkisini değerlendirilen başka bir çalışma olmaması ve bilişsel parametrelerin ayrıntılı incelenmesi çalışmanın güçlü yönüdür. Bizim çalışmada anlamlı fark bulunamamasının temel nedeninin, hasta plazma izolasyon tekniğın pahalı olmasından dolayı sınırlı sayıda hastada yapılması olduğu düşünöldü.

6. SONUÇ

Egzersiz modalitesinden bağımsız olarak İPH hastalarında hem motor ve hem de non-motor semptomlarda (özellikle yaşam kalitesi ve düşme skoru ve hastalık şiddetinde) anlamlı düzelme yapmaktadır. Özellikle erken dönem başlanması daha çok önerilmektedir. Bu nedenle hekimler tarafından hastalara erken dönemde medikal tedavi yanında önerilmelidir

Eksozomal alfa-sinukleinin klinik şiddeti, yaş ve bilişsel işlev ile yakından ilişkili olması sebebiyle klinik biyobelirteç olma yönünde büyük umutlar yaratmaktadır. Serumda bakılabilmesi büyük avantajdır. Egzersiz ile ilişkisine yönelik daha uzun süreli ve vaka kontrol çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Barone, P., et al., The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2009. 24(11): p. 1641-9.
2. LaHue, S.C., C.L. Comella, and C.M. Tanner, The best medicine? The influence of physical activity and inactivity on Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2016. 31(10): p. 1444-1454.
3. Spielman, L.J., J.P. Little, and A. Klegeris, Physical activity and exercise attenuate neuroinflammation in neurological diseases. *Brain Research Bulletin*, 2016. 125: p. 19-29.
4. Gelb, D.J., E. Oliver, and S. Gilman, Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archives of neurology*, 1999. 56(1): p. 33-39.
5. Wakabayashi, K., et al., The Lewy body in Parkinson's disease: Molecules implicated in the formation and degradation of α -synuclein aggregates. *Neuropathology*, 2007. 27(5): p. 494-506.
6. Garner, R.T., et al., Multivesicular body and exosome pathway responses to acute exercise. *Exp Physiol*, 2020. 105(3): p. 511-521.
7. Abbruzzese, G., et al., Rehabilitation for Parkinson's disease: Current outlook and future challenges. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016. 22 Suppl 1: p. S60-4.
8. Feng, Y.S., et al., The benefits and mechanisms of exercise training for Parkinson's disease. *Life Sci*, 2020. 245: p. 117345.
9. Shi, M., et al., Plasma exosomal alpha-synuclein is likely CNS-derived and increased in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 2014. 128(5): p. 639-650.
10. Manyam, B.V., Paralysis agitans and levodopa in "Ayurveda": ancient Indian medical treatise. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 1990. 5(1): p. 47-48.

11. Katzenschlager, R., et al., Mucuna pruriens in Parkinson's disease: a double blind clinical and pharmacological study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2004. 75(12): p. 1672-1677.
12. Hornykiewicz, O., The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain, in *Parkinson's Disease and Related Disorders*. 2006, Springer. p. 9-15.
13. Jankovic, J. and T. Sherer, The future of research in Parkinson disease. *JAMA neurology*, 2014. 71(11): p. 1351-1352.
14. Ünal, B., et al., Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışması. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2013: p. 224-229.
15. Van Den Eeden, S.K., et al., Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *American journal of epidemiology*, 2003. 157(11): p. 1015-1022.
16. Fox, S.H., et al., International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2018. 33(8): p. 1248-1266.
17. De Lau, L.M. and M.M. Breteler, Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 2006. 5(6): p. 525-535.
18. Allen, N.E., et al., The Rationale for Exercise in the Management of Pain in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*, 2015. 5(2): p. 229-39.
19. Gerfen, C.R., Molecular effects of dopamine on striatal-projection pathways. *Trends in neurosciences*, 2000. 23: p. S64-S70.
20. Gatev, P., O. Darbin, and T. Wichmann, Oscillations in the basal ganglia under normal conditions and in movement disorders. *Movement disorders*, 2006. 21(10): p. 1566-1577.
21. Obeso, J.A., et al., Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends in neurosciences*, 2000. 23: p. S8-S19.

22. Huot, P., M. Lévesque, and A. Parent, The fate of striatal dopaminergic neurons in Parkinson's disease and Huntington's chorea. *Brain*, 2007. 130(1): p. 222-232.
23. Porritt, M., et al., Dopaminergic innervation of the human striatum in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 2005. 20(7): p. 810-818.
24. Rudow, G., et al., Morphometry of the human substantia nigra in ageing and Parkinson's disease. *Acta neuropathologica*, 2008. 115(4): p. 461.
25. Akbayır, E., et al., Parkinson hastalığının etyopatogenezi. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 2017. 7(13): p. 1-23.
26. Daniele, S., et al., Epigenetic Modifications of the alpha-Synuclein Gene and Relative Protein Content Are Affected by Ageing and Physical Exercise in Blood from Healthy Subjects. *Oxid Med Cell Longev*, 2018. p. 3740345.
27. Murakami, T., et al., Pael-R is accumulated in Lewy bodies of Parkinson's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 2004. 55(3): p. 439-442.
28. ELİBOL, B., Parkinson Hastalığında Patogenez: Nöron Kaybı Mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri Nöroloji-Özel Konular*, 2008. 1(4): p. 15-22.
29. Thenganatt, M.A. and J. Jankovic, Parkinson disease subtypes. *JAMA neurology*, 2014. 71(4): p. 499-504.
30. Porro, C., et al., The multiple roles of exosomes in Parkinson's disease: an overview. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2019. 41(4): p. 469-476.
31. Popescu, A., et al., Lewy bodies in the amygdala: increase of α -synuclein aggregates in neurodegenerative diseases with tau-based inclusions. *Archives of neurology*, 2004. 61(12): p. 1915-1919.
32. Burke, R.E., W.T. Dauer, and J.P.G. Vonsattel, A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 2008. 64(5): p. 485-491.

33. Yuan, L. and J.-Y. Li, Exosomes in Parkinson's disease: current perspectives and future challenges. *ACS chemical neuroscience*, 2019. 10(2): p. 964-972.
34. Kahraman, T., Exosomes: Natural Nanovesicle Candidates Used in the Diagnosis and Treatment. *Turkish Journal of Immunology*, 2014. 2(2): p. 34-40.
35. Öktem, Ö., Sözel Bellek Süreçleri Testi, Bir Ön Çalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 1992. 29.
36. Barone, P., et al., Pisa syndrome in Parkinson's disease and parkinsonism: clinical features, pathophysiology, and treatment. *The Lancet Neurology*, 2016. 15(10): p. 1063-1074.
37. Ulus, Y., et al., Reliability and validity of the Turkish version of the Falls Efficacy Scale International (FES-I) in community-dwelling older persons. *Archives of gerontology and geriatrics*, 2012. 54(3): p. 429-433.
38. Tofaris, G.K., A Critical Assessment of Exosomes in the Pathogenesis and Stratification of Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*, 2017. 7(4): p. 569-576.
39. Yuan, L. and J.Y. Li, Exosomes in Parkinson's Disease: Current Perspectives and Future Challenges. *ACS Chem Neurosci*, 2019. 10(2): p. 964-972.
40. Gray, W.D., et al., Identification of therapeutic covariant microRNA clusters in hypoxia-treated cardiac progenitor cell exosomes using systems biology. *Circulation research*, 2015. 116(2): p. 255-263.
41. Stuenkel, A., et al., Induction of α -synuclein aggregate formation by CSF exosomes from patients with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Brain*, 2016. 139(2): p. 481-494.
42. Kunadt, M., et al., Extracellular vesicle sorting of α -Synuclein is regulated by sumoylation. *Acta neuropathologica*, 2015. 129(5): p. 695-713.
43. ÇAKMUR, R., Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. *Türkiye klinikleri Nöroloji Dergisi*, 2003. 1(3): p. 160-163.

44. Cano-de-la-Cuerda, R., et al., Axial rigidity and quality of life in patients with Parkinson's disease: a preliminary study. *Qual Life Res*, 2011. 20(6): p. 817-23.
45. Louis, E.D., et al., Clinical correlates of action tremor in Parkinson disease. *Archives of neurology*, 2001. 58(10): p. 1630-1634.
46. Noyce, A.J., et al., Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol*, 2012. 72(6): p. 893-901.
47. Artigas, N.R., et al., Postural instability and falls are more frequent in Parkinson's disease patients with worse trunk mobility. *Arq Neuropsiquiatr*, 2016. 74(7): p. 519-23.
48. Amboni, M., et al., Prevalence and associated features of self-reported freezing of gait in Parkinson disease: The DEEP FOG study. *Parkinsonism & related disorders*, 2015. 21(6): p. 644-649.
49. Rascol, O., et al., A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *New England Journal of Medicine*, 2000. 342(20): p. 1484-1491.
50. Husl, A., K. Seppi, and W. Poewe, Nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2013. 13(6): p. 581-583.
51. Pont-Sunyer, C., et al., The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov Disord*, 2015. 30(2): p. 229-37.
52. Dashtipour, K., et al., Effect of exercise on motor and nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, 2015. 2015: p. 586378.
53. Pei-Ling, W., M. Lee, and T.-T. Huang, Effectiveness of physical activity on patients with depression and Parkinson's disease: A systematic review. *Plos One*, 2017. 12(7): p. e0181515.
54. Wee, N., et al., Depression and anxiety are co-morbid but dissociable in mild Parkinson's disease: a prospective longitudinal study of patterns and predictors. *Parkinsonism & related disorders*, 2016. 23: p. 50-56.

55. Rodriguez-Violante, M., et al., Premotor symptoms and the risk of Parkinson's disease: A case-control study in Mexican population. *Clin Neurol Neurosurg*, 2017. 160: p. 46-49.
56. Menza, M., et al., Sleep disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2010. 25 Suppl 1: p. S117-22.
57. Gjerstad, M., et al., Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2007. 78(5): p. 476-479.
58. Arnulf, I., et al., Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease: a medical hypothesis. *Neurology*, 2000. 55(2): p. 281-288.
59. Poewe, W. and B. Högl, Akathisia, restless legs and periodic limb movements in sleep in Parkinson's disease. *Neurology*, 2004. 63(8 suppl 3): p. S12-S16.
60. Schrempf, W., et al., Sleep disorders in Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 4, 211–221. 2014.
61. Hiorth, Y.H., et al., Orthostatic hypotension in Parkinson disease: A 7-year prospective population-based study. *Neurology*, 2019. 93(16): p. e1526-e1534.
62. Ponsen, M.M., et al., 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): p. 173-181.
63. Goetz, C.G., et al., Pain in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 1986. 1(1): p. 45-49.
64. Karataş, Y., Parkinson hastalığının tedavisi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, 2005. 1(44): p. 67-75.
65. Group, P.S., Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Jama*, 2000. 284(15): p. 1931-1938.
66. Carvalho, A., et al., Comparison of strength training, aerobic training, and additional physical therapy as supplementary treatments for Parkinson's disease: pilot study. *Clin Interv Aging*, 2015. 10: p. 183-91.

67. Amara, A.W. and A.A. Memon, Effects of Exercise on Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Clin Ther*, 2018. 40(1): p. 8-15.
68. Cholewa, J., M. Boczarska-Jedynak, and G. Opala, Influence of physiotherapy on severity of motor symptoms and quality of life in patients with Parkinson disease. *Neurol Neurochir Pol*, 2013. 47(3): p. 256-62.
69. Hubble, R.P., et al., Trunk muscle exercises as a means of improving postural stability in people with Parkinson's disease: a protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*, 2014. 4(12): p. e006095.
70. Gandolfi, M., et al., Four-week trunk-specific exercise program decreases forward trunk flexion in Parkinson's disease: A single-blinded, randomized controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019. 64: p. 268-274.
71. Vitorio, R., et al., Effects of 6-month, Multimodal Exercise Program on Clinical and Gait Parameters of Patients with Idiopathic Parkinson's Disease: A Pilot Study. *ISRN Neurol*, 2011. 2011: p. 714947.
72. Schenkman, M.L., et al., Spinal movement and performance of a standing reach task in participants with and without Parkinson disease. *Physical therapy*, 2001. 81(8): p. 1400-1411.
73. Ellis, T., et al., Barriers to exercise in people with Parkinson disease. *Physical therapy*, 2013. 93(5): p. 628-636.
74. Mak, M.K., et al., Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*, 2017. 13(11): p. 689-703.
75. Suárez-Iglesias, D., et al., Benefits of Pilates in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina*, 2019. 55(8): p. 476.
76. Mollinedo-Cardalda, I., J.M. Cancela-Carral, and M.H. Vila-Suarez, Effect of a Mat Pilates Program with TheraBand on Dynamic Balance in Patients with Parkinson's Disease: Feasibility Study and Randomized Controlled Trial. *Rejuvenation Res*, 2018. 21(5): p. 423-430.
77. Hubble, R.P., et al., Trunk Exercises Improve Gait Symmetry in Parkinson Disease: A Blind Phase II Randomized Controlled Trial. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 2018. 97(3): p. 151-159.

78. Earhart, G.M. and M.J. Falvo, Parkinson disease and exercise. *Compr Physiol*, 2013. 3(2): p. 833-48.
79. Mak, M.K. and I.S. Wong-Yu, Exercise for Parkinson's disease. *International review of neurobiology*, 2019. 147: p. 1-44.
80. King, L.A., et al., Effects of Group, Individual, and Home Exercise in Persons With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *J Neurol Phys Ther*, 2015. 39(4): p. 204-12.
81. Keus, S.H., et al., Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord*, 2007. 22(4): p. 451-60; quiz 600.
82. Goetz, C.G., et al., Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations the Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Movement disorders*, 2004. 19(9): p. 1020-1028.
83. Akbostanci, M.C., 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): p. 54-59.
84. Bulut, B. and E. Tuncer. Validation and reliability study of Turkish version of the Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQ-TR). 2017.
85. Furler, L., Validity and reliability of the pain questionnaire" Brief Pain Inventory". A literature research. *Pflege Zeitschrift*, 2013. 66(9): p. 546.
86. Izci, B., et al., Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep and Breathing*, 2008. 12(2): p. 161-168.
87. Filiz, M.B. and T. Çakır, Güncel Tanı Kriterleri ile Huzursuz Bacak Sendromu. *Turkish Journal of Osteoporosis/Turk Osteoporoz Dergisi*, 2015. 21(2).
88. Dereli, E.E., et al., Turkish Version Study of "Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire"(PDQL). *Nöro Psikiyatri Arşivi*, 2015. 52(2): p. 128.

89. Bjelland, I., et al., The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: an updated literature review. *Journal of psychosomatic research*, 2002. 52(2): p. 69-77.
90. Yildiz, G.B., et al., Validity and reliability studies of Modified Mini Mental State Examination (MMSE-I) for Turkish illiterate patients with diagnosis of alzheimer disease. *Turkish Journal of Psychiatry*, 2016. 27(1): p. 41-46.
91. Güngen, C., et al., Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population. *Türk psikiyatri dergisi= Turkish journal of psychiatry*, 2002. 13(4): p. 273.
92. Wechsler, D., Wechsler memory scale. 1945.
93. Tunçay, N., FAB (Frontal Assessment Battery) Testinin Türk toplumunda geçerlilik ve güvenilirliği. 2009, DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
94. Tanör, Ö.Ö., Öktem sözel bellek süreçleri testi.(Öktem-SBST) el kitabı. 2011, Türk Psikologlar Derneği.
95. Cangöz, B., E. Karakoç, K. Selekler, The norm determination and validity-reliability studies of clock drawing test on Turkish adults and elderlys (ages 50 and over). *Turkish Journal of Geriatrics*, 2006. 9(3).
96. Kegelmeyer, D.A., et al., Reliability and validity of the Tinetti Mobility Test for individuals with Parkinson disease. *Physical Therapy*, 2007. 87(10): p. 1369-1378.
97. Morris, S., M.E. Morris, and R. Ianssek, Reliability of measurements obtained with the Timed "Up & Go" test in people with Parkinson disease. *Physical therapy*, 2001. 81(2): p. 810-818.
98. Li, X., et al., Levels of oligomeric alpha-synuclein in red blood cells are elevated in patients with Parkinson's disease and affected by brain alpha-synuclein expression. *International Journal Of Clinical And Experimental Medicine*, 2019. 12(8): p. 10470-10477.
99. Leentjens, A.F., et al., The contribution of somatic symptoms to the diagnosis of depressive disorder in Parkinson's disease: a discriminant analytic

approach. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 2003. 15(1): p. 74-77.

100. Suchowersky, O., et al., Practice Parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2006. 66(7): p. 976-82.

101. Van der Kolk, N.M. and L.A. King, Effects of exercise on mobility in people with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2013. 28(11): p. 1587-1596.

102. Monteiro-Junior, R.S., et al., We need to move more: Neurobiological hypotheses of physical exercise as a treatment for Parkinson's disease. *Medical hypotheses*, 2015. 85(5): p. 537-541.

103. Xiao, J., *Physical Exercise for Human Health*. 2020: Springer.

104. Amara, A.W., et al., Randomized, Controlled Trial of Exercise on Objective and Subjective Sleep in Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 2020. 35(6): p. 947-958.

105. Combs, S.A., et al., Community-based group exercise for persons with Parkinson disease: a randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation*, 2013. 32(1): p. 117-24.

106. Pringsheim, T., et al., The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement disorders*, 2014. 29(13): p. 1583-1590.

107. Rodrigues de Paula, F., et al., Impact of an exercise program on physical, emotional, and social aspects of quality of life of individuals with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 2006. 21(8): p. 1073-1077.

108. Alberts, J.L., et al., It is not about the bike, it is about the pedaling: forced exercise and Parkinson's disease. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 2011. 39(4): p. 177-186.

109. Shulman, L.M., et al., Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease. *JAMA Neurol*, 2013. 70(2): p. 183-90.

110. Ellis, T., et al., Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*, 2005. 86(4): p. 626-32.
111. Park, A., et al., Effects of a formal exercise program on Parkinson's disease: a pilot study using a delayed start design. *Parkinsonism & related disorders*, 2014. 20(1): p. 106-111.
112. Schenkman, M., et al., Exercise for people in early-or mid-stage Parkinson disease: a 16-month randomized controlled trial. *Physical therapy*, 2012. 92(11): p. 1395-1410.
113. Smania, N., et al., Effect of balance training on postural instability in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2010. 24(9): p. 826-834.
114. Silva-Batista, C., et al., Resistance training improves sleep quality in subjects with moderate Parkinson's disease. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 2017. 31(8): p. 2270-2277.
115. Gobbi, L.T.B., et al., Effect of different exercise programs on the psychological and cognitive functions of people with Parkinson's disease. *Motriz: Revista de Educação Física*, 2013. 19(3): p. 597-604.
116. Langston, J.W., The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol*, 2006. 59(4): p. 591-6.
117. Nascimento, C.M.C., et al., Effect of a multimodal exercise program on sleep disturbances and instrumental activities of daily living performance on Parkinson's and Alzheimer's disease patients. *Geriatrics & gerontology international*, 2014. 14(2): p. 259-266.
118. Nguy, V., et al., The Associations Between Physical Activity, Sleep, and Mood with Pain in People with Parkinson's Disease: An Observational Cross-Sectional Study. *J Parkinsons Dis*, 2020.
119. Sung, S., et al., Pain sensitivity in Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & related disorders*, 2018. 48: p. 17-27.

120. Goldman, J.G. and C.M. Guerra, Treatment of Nonmotor Symptoms Associated with Parkinson Disease. *Neurologic Clinics*, 2020. 38(2): p. 269-292.
121. Mak, M.K.Y. and I.S.K. Wong-Yu, Exercise for Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol*, 2019. 147: p. 1-44.
122. Tanaka, K., et al., Benefits of physical exercise on executive functions in older people with Parkinson's disease. *Brain Cogn*, 2009. 69(2): p. 435-41.
123. Zhang, T.Y., et al., Effects of Tai Chi and Multimodal Exercise Training on Movement and Balance Function in Mild to Moderate Idiopathic Parkinson Disease. *Am J Phys Med Rehabil*, 2015. 94(10 Suppl 1): p. 921-9.
124. Mochcovitch, M.D., et al., The effects of regular physical activity on anxiety symptoms in healthy older adults: a systematic review. *Braz J Psychiatry*, 2016. 38(3): p. 255-61.
125. Domellöf, M.E., et al., Cognitive function in the early phase of Parkinson's disease, a five-year follow-up. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2015. 132(2): p. 79-88.
126. Murray, D.K., et al., The effects of exercise on cognition in Parkinson's disease: a systematic review. *Translational neurodegeneration*, 2014. 3(1): p. 5.
127. Wu, T. and M. Hallett, A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. *Brain*, 2005. 128(10): p. 2250-2259.
128. Ahlskog, J.E., Aerobic Exercise: Evidence for a Direct Brain Effect to Slow Parkinson Disease Progression. *Mayo Clin Proc*, 2018. 93(3): p. 360-372.
129. Northey, J.M., et al., Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 2018. 52(3): p. 154-160.
130. Ridgel, A.L., et al., Changes in executive function after acute bouts of passive cycling in Parkinson's disease. *Journal of aging and physical activity*, 2011. 19(2): p. 87-98.

131. Vaughan, S., et al., The effects of multimodal exercise on cognitive and physical functioning and brain-derived neurotrophic factor in older women: a randomised controlled trial. *Age Ageing*, 2014. 43(5): p. 623-9.
132. Chang, H.C., et al., An 8-Week Low-Intensity Progressive Cycling Training Improves Motor Functions in Patients with Early-Stage Parkinson's Disease. *J Clin Neurol*, 2018. 14(2): p. 225-233.
133. David, F.J., et al., Exercise improves cognition in Parkinson's disease: The PRET-PD randomized, clinical trial. *Movement Disorders*, 2015. 30(12): p. 1657-1663.
134. Wu, X., T. Zheng, and B. Zhang, Exosomes in Parkinson's Disease. *Neurosci Bull*, 2017. 33(3): p. 331-338.
135. Tuon, T., et al., Physical training exerts neuroprotective effects in the regulation of neurochemical factors in an animal model of Parkinson's disease. *Neuroscience*, 2012. 227: p. 305-12.
136. Duran, R., et al., Plasma α -synuclein in patients with Parkinson's disease with and without treatment. *Movement disorders*, 2010. 25(4): p. 489-493.
137. Cerri, S., et al., The Exosomal/Total alpha-Synuclein Ratio in Plasma Is Associated With Glucocerebrosidase Activity and Correlates With Measures of Disease Severity in PD Patients. *Front Cell Neurosci*, 2018. 12: p. 125.
138. Lee, P., et al., The plasma alpha-synuclein levels in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Journal of neural transmission*, 2006. 113(10): p. 1435-1439.
139. Foulds, P.G., et al., Phosphorylated alpha-synuclein can be detected in blood plasma and is potentially a useful biomarker for Parkinson's disease. *FASEB J*, 2011. 25(12): p. 4127-37.
140. Ohmichi, T., et al., Quantification of brain-derived extracellular vesicles in plasma as a biomarker to diagnose Parkinson's and related diseases. *Parkinsonism & related disorders*, 2019. 61: p. 82-87.

141. Niu, M., et al., A longitudinal study on alpha-synuclein in plasma neuronal exosomes as a biomarker for Parkinson's disease development and progression. *Eur J Neurol*, 2020. 27(6): p. 967-974.
142. Lin, C.-H., et al., Plasma α -synuclein predicts cognitive decline in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017. 88(10): p. 818-824.
143. Cusso, M.E., K.J. Donald, and T.K. Khoo, The impact of physical activity on non-motor symptoms in Parkinson's disease: a systematic review. *Frontiers in medicine*, 2016. 3: p. 35.
144. Si, X., et al., Central nervous system-derived exosomal alpha-synuclein in serum may be a biomarker in Parkinson's disease. *Neuroscience*, 2019. 413: p. 308-316.
145. Fauré, J., et al., Exosomes are released by cultured cortical neurones. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 2006. 31(4): p. 642-648.
146. Winston, C.N., et al., Prediction of conversion from mild cognitive impairment to dementia with neuronally derived blood exosome protein profile. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 2016. 3: p. 63-72.

8. EKLER

Ek A: Çalışma Formu

Ek B: Ölçek Takip Çizelgesi

Ek A: Çalışma Formu

ÇALIŞMA FORMU

ADI:
SOYADI:
CİNSİYET:
DOĞUM TARİHİ
YAŞ:
DOĞUM YERİ
MESLEK:
BOY:
KİLO:
TELEFON KENDİ
YAKINI
EĞİTİM DURUMU:
ALKOL KULLANIMI: VAR YOK
SİGARA KULLANIMI: VAR YOK
ŞİKAYET:
SEMPATOM SÜRESİ (AY):
ÖZGEÇMİŞ:
SOYGEÇMİŞ:
AKRABALIK:
EGZERSİZ ALIŞKANLIĞI: YOK 1-3/HF ≥3/HF
DOMİNANT EL:
ÖYKÜ:
MOOD :
UYKU :
ŞANRI :
RLS:
UNUTKANLIK :
HIPOSMİ/ANOSMI/ZAMAN:
KONSTİPASYON/ZAMAN: ____/____
RUID/ZAMAN: /
FASYAL ASİMETRİ /ZAMAN: ____/____
HİPERHİDROZ/ZAMAN: ____/____
MİKROGRAFI :
Başlama Tarafı:
Ağrı:
Varsanı:
Diskinezi:
Gün İci Asiri Uykululuk :
Kullandığı ilaçlar/Çalışma Öncesi

Ek B: Ölçek Takip Çizelgesi

Ölçekler	PRE	POST
HYR		
UPDRS		
Nonmotor semptomlar ölçeği		
Kısa ağrı endeksi		
Epworth Uykululuk Ölçeği:		
Hbs Şiddet Ölçeği:		
Hastalık anksiyete depresyon ölçeği		
PDQ-39 Yaşam kalite skoru		
Nonmotor semptomlar ölçeği		
Minimental testi (MMS)		
Frontal değerlendirme bataryası		
Seçici hatırlama testi		
Saat çizme testi		
Sözel Akıcılık testi-Semantik		
Sözel Akıcılık testi-Fonemik		
Sayı Menzili testi(WMS-R)		
Tinetti Yürüme ve denge ölçeği		
Sürekli Kalk Yürü testi		
Uluslararası Düşme Etkinlik ölçeği (FES-1)		