

# Parkinson Hastalığında Motor Olmayan Belirtilerin Tanı ve Tedavisi

## Diagnosis and Treatment of Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease

Dursun AYGÜN, Yakup TÜRKEK, Musa Kazım ONAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Parkinson hastalarının büyük çoğunluğunda rastlanabilen ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen motor olmayan belirtiler (MOB), Parkinson hastalığı (PH)-patolojisinin, dopaminerjik nigrostriyatal sistem dışındaki sinir sistemi yapılarını tutması sonucu gelişmektedir. Parkinson hastalığındaki MOB'ler sıklıkla gözden kaçıyor olabilir. Semptomatik tedavi MOB'lerin önemli bir kısmında başarılıdır. Bu nedenle PH'de MOB'lerin erken tanınması ve onların uygun olarak tedavi edilmesi çok önemlidir. Bizim bu yazıdaki amacımız Parkinson hastalarında MOB'nin erken tanınmasının önemini vurgulamak ve onların tanı ve semptomatik tedavisini güncel literatür eşliğinde tartışmaktır. Motor olmayan belirtilerin bir kısmı PH'nin motor belirti ve bulgularından önce, diğerleri de hastalığın seyri sırasında ortaya çıkabilir. Ayrıca PH'nin seyri sırasında MOB'lerin şiddeti ve sıklığı değişebilir. Motor olmayan belirtilerin tedavi edilmesi için bu belirtilerin erken tanınması gerekir. Bu nedenle nörologlar Parkinson hastalarının muayenesi sırasında MOB'lerin incelenmesine özel önem vermelidirler.

**Anahtar Sözcükler:** Tanı; motor olmayan belirtiler; Parkinson hastalığı; derleme; tedavi.

Non-motor symptoms (NMSs) are observed in most of the patients with Parkinson's disease (PD) and affect negatively the quality of life. These are a result of the pathological involvement of the neurological system outside of the non-nigrostriatal dopaminergic system. The NMSs in Parkinson's disease may often be overlooked. In most cases of NMSs, symptomatic treatment is successful. For these reasons, it is very important to recognize the NMSs early and to treat them appropriately. Our aim is to emphasize the importance of the early recognition of NMSs and to discuss their diagnosis and symptomatic treatment under the light of the literature. While some NMSs appear before motor symptoms, others may develop in the course of the disease. Besides, the frequency and severity of NMSs may change throughout the disease. In order to treat the NMSs, these symptoms need to be recognized early. Therefore, the NMSs should be questioned cautiously by the neurologists when examining a PD patient.

**Key Words:** Diagnosis; non-motor symptoma; Parkinson's disease; review; treatment.

Parkinson hastalığı (PH) ilerleyici bir hareket bozukluğudur.<sup>[1]</sup> İlk defa 1817 yılında James Parkinson tarafından tanımlanan PH, esas olarak nigrostriyatal dopaminerjik nöronların hara-

biyeti sonucu gelişmektedir.<sup>[2]</sup> Parkinson hastalığında nöron harabiyetinden farklı mekanizmalar sorumludur. Bununla birlikte etiyolojik nedenlerin hastalığa yol açma mekanizmaları benzerdir.

*İletişim adresi: / Correspondence:* Dr. Dursun Aygün. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 55139 Kurupelit, Samsun, Türkiye.

Tel: +90 362 - 312 19 19 / 3243 Faks (Fax): +90 362 - 457 60 41 e-posta (e-mail): daygun@omu.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 21 Eylül 2009 Kabul tarihi: / Accepted: 21 Ekim 2009

Parkinson hastalığının etiyolojik açıdan otozomal dominant ve resesif olarak kalıtım özelliği gösteren ailevi ve sporadik alt tipleri vardır.<sup>[3]</sup> Sporadik PH'de çevresel toksinler, enfeksiyöz ajanlar (1917'de postensefalitik parkinsonizm), travma, yaşlanma ve genetik yatkınlık (çevresel faktörlere hassasiyette artma ve  $\alpha$ -sinüklein ve endojen toksisite ile ilişkide artma) hastalığın hücre ölüm mekanizmalarından sorumlu tutulmaktadır.<sup>[3,4]</sup> Son zamanlarda yayınlanan bir derlemede genetik mutasyonların, yanlış katlanmış proteinlerin ubiquitin-proteazom ve otofajilozozomal sistemler tarafından anormal işlenmesi, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, enflamasyon ve diğer patojenik mekanizmalarla Parkinson hastalarının beyinlerinde dopaminerjik ve non-dopaminerjik hücrelerin ölümüne neden olduğu bildirilmektedir. Nigrostriyatal dopaminerjik nöronların tutulumu hastalığın motor belirtileri ile ilişkilidir.<sup>[2]</sup> Bu belirtilerin en sık görülenleri istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve denge bozukluğudur (postural insitabilite).<sup>[2,3]</sup> Bununla birlikte Parkinson hastalarının büyük çoğunluğunda rastlanabilen motor olmayan belirtiler (MOB) de vardır ve bunlar PH patolojisinin dopaminerjik nigrostriyatal sistem dışındaki sinir sistemi yapılarını tutmasıyla ilişkilidir.<sup>[5]</sup> Motor olmayan belirtiler hastalığın seyri boyunca giderek daha sık ve daha belirgin hale gelirler.<sup>[5]</sup> Gjerstad ve ark.<sup>[6]</sup> Parkinson hastalığı'nda REM (rapid eye movement) uykusu davranış bozukluğunun (RDB) zaman içinde ortaya çıkışını ve klinik ilişkilerini sekiz yıl süre ile uzunlamasına yaptıkları çalışmalarında incelemişler ve RDB'nin sıklığının zaman içinde değiştiğini ortaya koymuşlardır.

Parkinson hastalığındaki MOB'ler sıklıkla gözden kaçıyor olabilir. Bunun nedenleri bu belirtileri; hastaların PH ile ilişkilendirememelerinden veya motor belirtileri kadar önemsememelerinden ya da hekimin yeterince sorgulamamasından kaynaklanıyor olabilir. Oysa MOB'lerin morbiditeye neden olduğu ve yaşam kalitesinde anlamlı bozulmaya yol açtığı bilinmektedir.<sup>[5]</sup> Üstelik MOB'lerin önemli bir kısmında başarılı olan semptomatik tedavinin yaşam kalitesini artıracığı açıktır. Bu nedenlerden dolayı PH'de MOB'lerin erken tanınması ve uygun olarak tedavi edilmesi çok önemlidir.

Bizim bu yazıdaki amacımız Parkinson hastalarında önemli oranda morbidite nedeni olan ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen MOB'lerin erken tanınmasının önemini vurgulamak ve onların tanı ve semptomatik tedavisini güncel literatür eşliğinde tartışmaktır.

### MOTOR OLMAYAN BELİRTİLERİN YELPAZESİ

Motor olmayan belirtiler PH'nin aşikar hareket bozukluğu (motor) belirti ve bulgularından önce ortaya çıkabilir.<sup>[5,7]</sup> Örneğin olfaktör işlev bozukluğunun bu nedenle tarama testi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.<sup>[5]</sup> Benzer olarak ağrı, RDB ve psikiyatrik bozukluklar da motor belirtilerden önce ortaya çıkabilmektedir.<sup>[5-7]</sup> Bununla birlikte otonomik işlev bozuklukları hem erken evrede (konstipasyon) hem de motor belirtilerden sonra (ortostatik hipotansiyon, idrar yapma kusurları gibi diğer belirtiler) tabloya eşlik etmektedir (Tablo 1).<sup>[5-7]</sup>

### PATOGENEZ

Motor olmayan belirtilerin PH-patolojisinin dopaminerjik nigrostriyatal sistem dışındaki sinir sistemi yapılarını tutmasıyla ilişkili olarak geliştiği bildirilmiştir.<sup>[5-7]</sup> Bu yapılar vagusun dorsal motor çekirdeği, lokus seruleus (LC), beyin sapı rafe çekirdekleri, Meynert'in bazal çekirdeği, bulbus olfaktoryus, hipotalamus, limbik korteks, neokorteksin motor kontrolle doğrudan ilişkili olmayan bölümleri, omuriliğin intermediyolateral kolonu, substansiya innominata, sempatik gangliyonlar, kardiyak sempatik eferentler ve bağırsak miyenterik pleksusunu içermektedir.<sup>[3,5]</sup> Bu patolojik süreç alt beyin sapı yapılarından başlamakta ve sırası ile anterior olfaktör çekirdekler, hipotalamus ve talamusun limbik sistemiyle ilişkili bölümleri, limbik sistem ve neokortikal tutulum izlemektedir. Parkinson hastalığının bu gelişim süreci Braak evrelemesi ile uyum göstermektedir. Parkinsonizm nörodejenerasyonunun bulbustan başlayarak yukarı doğru yayıldığı, böylece bu patolojik özelliğin bazı MOB'lerin motor belirtilerden yıllar önce gelişebileceği (RDB, koku alma bozukluğu) Braak evrelemesine göre açıklanabilir.<sup>[6,8-10]</sup> Son bir yazıda, RDB'nin, Braak evrelemesi 2'ye uyan, muhtemelen pons, özellikle de lokus seruleus kompleksi, retiküler ve pedinkülopontin çekirdeklerde

**Tablo 1.** Parkinson hastalığının motor belirtilerine eşlik eden motor olmayan belirtileri<sup>[5,7]</sup>

Motor belirtiler	Motor olmayan belirtiler
Duyusal belirtiler*	Uyku bozuklukları*
Olfaktör işlev bozukluğu	Uyku bölünmesi
Hissizlik (duyu kaybı)	Uykusuzluk
Gerilme hissi	Hızlı göz hareketleri uykusu davranış bozukluğu (RDB)
Karıncalanma (parestezi)	Huzursuz bacak sendromu
Yanma-üşüme	Uykuda periyodik uzuv hareketleri
Ağrı-acı	Gün içi aşırı uykululuk
Oral ağrı	Değişmiş uyku-uyanıklık döngüsü
Genital ağrı	
Ekstremitte ağrısı	
Akatizi	
Anormal duyular (tanımlanamayan)	
Otonom işlev bozukluğu**	Psikiyatrik bozukluklar*
Ortostatik hipotansiyon**	Duygu durum bozuklukları
Bradikardi	Depresyon
Aritmi	Anksiyete (obsesif-kompulsif bozukluk sık)
Kabızlık*	Apati
Fekal inkontinens	Kişilik değişikliği
İdrar yapma kusurları**	Korkaklık, kendine güvenememe, kararsızlık
Cinsel işlev bozuklukları**	Kompleks davranış bozukluğu
Terlemede artma	Dopamin disregülasyon sendromu
Ciltte yağlanma artışı	Amaçsızca tekrarlanan uğraşlar
Sıcak veya soğuk intoleransı	Psikoz
Zihinsel işlev bozukluğu**	Diğer
Bilişsel işlev bozukluğu	Kilo kaybı
Demans	Yorgunluk veya çabuk yorulma (%50)
Davranış bozukluğu	

\*: Hastalığın erken evresinde veya motor belirtilerden önce görülür; \*\*: Hastalığın ilerleyen evrelerinde görülür; OKB: Obsesif-kompulsif bozukluk.

harabiyeti gösterdiği bildirilmiştir.<sup>[10]</sup> Parkinson hastalığının motor belirtiler öncesi bir MOB olduğu kabul edilen olfaktör işlev bozukluğunun olfaktör sistemde  $\alpha$ -sinüklein patolojisi ile birlikte Lewy cisimciklerinin oluşması ve kortikomedial amigdalaadaki nöron kaybının bir sonucu olarak gelişebildiği bildirilmektedir.<sup>[5,8]</sup> Huisman ve ark.<sup>[11]</sup> olfaktör bulbusdaki dopamin nöronlarındaki nispi artışın aşırı inhibitör dopaminerjik sinaptik aktiviteye ve böylece olfaktör işlemede yetersizliğe yol açtığını öne sürmektedir. Ağrının ortaya çıkmasında dorsal horn sinapslarına inen inhibitör dopaminerjik ve noradrenerjik nöron kaybının yanı sıra santral ağrı işleme merkezlerin (singulat girus, insular korteks, amigdala ve hipotalamus) bozukluğunun da sorumlu olduğu bildirilmiştir.<sup>[5]</sup> Medullar vagal sistem tutulumu ve postgangliyonik kardiyak sempatik denervasyonun (Lewy cisimcikleri ile ilişki içinde) ortostatik hipotansiyon gibi otonomik yetmezliğin gelişmesinde önemli mekanizmalar olduğu bildirilmektedir.<sup>[7,12,13]</sup> Metaiyodobenzilguanidin

(MIBG) ile postgangliyonik işaretleme çalışmaları, ortostatik hipotansiyonu olan olgularda bu noradrenalin analogunun kardiyak alınımında azalmayı göstermektedir.<sup>[13]</sup> Diğer yandan Lewy cisimciklerinin neokortikal ve limbik yapılara yayılımı ile periferik otonomik sinir sistemi tutulumu arasında bir ilişkinin olabileceği öne sürülmektedir.<sup>[5]</sup>

Ayrıca kolinerjik, monoaminerjik ve serotonerjik çekirdeklerin harabiyetinin, santral otonomik ağ içindeki modülatör etkilerin bozulmasına yol açtığı öne sürülmektedir.<sup>[14]</sup> Braak ve ark.<sup>[15]</sup> vagusun distal motor terminallerinin yer aldığı midenin enterik pleksusunda Lewy patolojisini göstermişlerdir. Bir premotor belirti olan kabızlığın gelişmesinin de periferik otonomik sinir sistemindeki Lewy cisimcikleri ve miyenterik pleksustaki kolonik sempatik denervasyon ile ilişkili olduğu görülmektedir. Depresyon gelişimi dopaminerjik mezokortikolimbik projeksiyon kaybı (ventral tegmental

alan ve takiben orbitofrontal dopaminerjik hücre kaybı) ve mezokortikal monoaminerjik multipl transmitter eksiklikleri (Rafe çekirdeğindeki serotonerjik hücre kaybı) ile ilişkili olabilir.<sup>[16,17]</sup> Parkinson hastalığı demansında medial substansiya nigra'da dopaminerjik hücre kaybının yanı sıra kortikal-subkortikal ve limbik bölgelerde, özellikle talamusun limbik loba ait kısımlarında LC patolojisinin varlığı ve ilişkili olarak hücre kaybının önemli olduğu bildirilmiştir.<sup>[18,19]</sup> Hastaların yaklaşık yarısında Alzheimer tipi patolojinin eşlik ettiği bildirilmiştir.<sup>[3]</sup> Bir çalışmada uyku anormalliklerinin hipokretin (oreksin) nöronlarının %50 kaybı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.<sup>[20]</sup>

İlave olarak motor belirtilerin kendileri veya tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri olarak da MOB'ler gelişebilmektedir. En iyi bilinenleri ortostatik hipotansiyon (sıklıkla dopaminerjik ilaç dozuyla da ilişkili) ve psikotik tablolarıdır. Yine L-Dopaya bağlı motor dalgalanmalar da (kapalı dönemde ortaya çıkan) ağrı belirtisinin oluşmasının mekanizmasında rol alabilmektedir. Dopaminerjik ilaçların, özellikle dopamin agonistlerinin gün içi aşırı uykuluğu (GIAU) yol açabileceği bildirilmiştir.<sup>[21]</sup> Uykusuzluğun motor belirtiler ve diğer MOB ile yaygın ilişkisi vardır. Örneğin uyku bölünmesi motor anormallikler (tremor, nokturnal akinezi, kapalı dönem distonisi), huzursuz bacak sendromu, uykuda periyodik uzuv hareketleri ve gece sık idrar yapma ile de ilişkili olabilmektedir.<sup>[2,22]</sup> Eşlik eden depresyon, varsanım gibi psikolojik durumlar hastaların uykuya dalmasında zorluğa veya gece huzursuzluğuna yol açabilir.<sup>[22]</sup> Yavaş dalga uykusunun azalması ve REM uykusunun hafiflemesi de Parkinson hastalarında uyku bozukluğunun gelişmesine katkıda bulunabilir.

### TANI

Parkinson hastalığında görülen MOB'lerin tanısı esas olarak klinik özelliklere dayanır. Bunun da ilk basamağı öyküde bu belirtilerin sorgulanmasıdır. Çünkü hastalar bu belirtilerin PH ile olan ilişkisini anlamayabilir ya da bu belirtileri anlatmanın gerekliliğini kavrayamayabilirler. Bu nedenle bu belirtilerin sorgulanması hastanın kontrol başvurularında da tekrarlanmalıdır. Öyküde her bir belirti ayrı

ayrı ele alınmalı ve var olan belirtilerin sıklığı, şiddeti ve ayırt edici alt grup özellikleri mutlaka kaydedilmelidir. Bu özellikle tedavi için gerekli olabilir. Örneğin idrar yapma kusurunun alt tipi belirlenemezse uygun semptomatik tedavi planlanamaz. Bazen hastanın eşi veya yakınlarından da öykü almak gerekebilir (RDB'nin şiddetinin belirlenmesinde olduğu gibi). Literatürde sıklıkla RDB'nin tanısında American Academy of Sleep Medicine International Classification of Sleep Disorders (ICSD) tarafından tanımlanan RDB için tanı ölçütleri kullanılmaktadır.<sup>[23]</sup> Diğer yandan pozisyonla ortaya çıkan presenkopal belirtiler ve geçirilmiş senkop öyküsü otonom yetmezlik (ortostatik hipotansiyon) tanısı için mutlaka sorgulanması gerekmektedir.

Tanıda fizik ve nörolojik muayene tamamlayıcıdır. Örneğin ortostatik hipotansiyon için yatar pozisyonda ve ayakta 3. dakikada ölçülen kan basıncının değerleri arasındaki anlamlı fark uyarıcı olmalıdır (sistolik >20 / diastolik >10 mmHg azalması).<sup>[24]</sup> Anozmi için bazı özel kokular (kekik kokusu) kullanılabilir. Parkinson hastalığı demansının ortaya konulması için dikkat, yönelim, yürütücü işlevler, görsel uzaysal işlevler ve kelime akıcılığı başta olmak üzere tam bir mental durum muayenesi yapmak gerekeceği açıktır.

Tamamlayıcı tanısal çalışmalar gerekebilir. Örneğin ortostatik hipotansiyon için kalp-damar laboratuvar araştırmaları (tilt-table testi vb.), sudomotor fonksiyon için kantitatif sudomotor akson refleksi testi, mesane disfonksiyonu için üro dinamik testler ve sistometri, sempatik deri yanıtı ve pilokarpin ile pupil fonksiyon testi önerilmektedir.<sup>[17]</sup> Yine uyku bozukluğunun tipinin belirlenmesi için polisomnografi çalışmaları gerekebilir.<sup>[23]</sup>

Son olarak bu belirtilerin PH'nin dışında farklı nedenlerle de olabileceği akılda tutulmalı ve gerektiğinde bu nedenlere yönelik araştırmalar yapılmalıdır. Örneğin sfinkter işlev bozukluğu olan erkek hastalarda prostat hastalığı dışlanmalıdır.

### DUYUSAL BELİRTİLER

Duyusal belirtiler hastaların %40-50'sinde görülmektedir.<sup>[5]</sup> Sıklıkla hastalığın motor

belirtilerinin ortaya çıkmasından önce belirirlerse de genel olarak PH ile ilişkisi geç anlaşılmaktadır. Bu nedenle duyuşsal belirtileri olan çoğu hasta nörologlardan önce diğer uzman doktorlar, örneğin ağrı belirtisi için ortopedi veya fizik tedavi uzmanları, tarafından tedavi edilir.

### Olfaktör işlev bozukluğu

Olfaktör işlev bozukluğu belirtilerinin sıklıkla motor belirtilerden önce görüldüğü ve tüm Parkinson hastalarının %90'ını etkilediği bildirilmiştir.<sup>[5]</sup> Bu nedenle olfaktör işlev bozukluğunun tarama testi olarak kullanılması önerilmektedir.<sup>[2,5]</sup> Bununla birlikte bir çalışmada Parkin gen mutasyonu ile ilişkili erken başlangıçlı Parkinson hastalarında olfaktör işlev test puanlarının normalden farklı olmadığı ve böylece olfaktör işlev bozukluğu olmamasının bu hasta grubunun bir özelliği olduğu öne sürülmüştür.<sup>[25]</sup>

### Ağrı

Parkinson hastalarının yaklaşık dörtte üçünde ağrı yakınması olabilir. Karakter olarak kramp benzeri (yaygın ve iyi lokalize edilemeyen-aralıklı) olabildiği gibi nevralkjik ya da yanma, acıma, üşüme ve sızlama (nöropatik form) şeklinde de karşımıza çıkabilir.<sup>[17,26]</sup> Omuz ve uzuv ağrısı ilk olarak ve daha ciddi etkilenmiş motor belirtilerin olduğu tarafta belirgin olma eğilimindedir. Parkinson hastalığındaki ağrının tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar kadar fizik önlemler de önemlidir. Aspirin gibi analjeziklerin yanı sıra ağrının nöropatik özellikli formunun tedavisinde gabapentin yararlı olabilir. Eğer ağrı levodopanin bir komplikasyonu olarak "kapanma" dönemleri sırasında ortaya çıkıyorsa dopaminerjik tedavinin düzenlenmesi ağrıyı da ortadan kaldırabilir. Sıcak uygulama, masaj, duruş biçimini düzeltme çabası gibi fizik önlemler ağrının giderilmesinde yararlı olabilir.

### OTONOM İŞLEV BOZUKLUğU

Parkinson hastalarının yarısından fazlasında otonom yetmezliğe rastlanmaktadır.<sup>[22]</sup> Bir çalışmada hastaların %47'sinde otonom işlev bozukluğu olduğu bildirilmiştir.<sup>[27]</sup>

### Ortostatik hipotansiyon

Ortostatik hipotansiyon, sıklıkla Parkinson hastalığının geç döneminde ortaya çıkar ve

olguların %30-47'sinde semptomatiktir.<sup>[5,27]</sup> Ortostatik hipotansiyonda pozisyonla ilişkili olarak baş dönmesi, yorgunluk ve fenalık hissi ortaya çıkabilir.<sup>[7]</sup> Ortostatik hipotansiyon tedavisi Tablo 2'de verilmiştir.<sup>[5,7,28]</sup>

### Konstipasyon

Parkinson hastalarının %20-36'sında konstipasyon gelişmektedir.<sup>[5]</sup> Konstipasyon tedavisinde öncelikle bazı ilaç dışı önlemler denemelidir. Eğer sorun giderilemezse ilaç tedavisi ile hasta rahatlatılmalıdır. Tüm bu önlem ve tedavilere rağmen konstipasyon engellenemezse puborektalis kası içine botulinum enjeksiyonu denenebilir.<sup>[29]</sup> Kabızlığın ilaç dışı önlemleri antikolinergiklerin azaltılması ya da kesilmesi, egzersiz, lifli besinlerden zengin gıda alınması, erik-kayısı gibi meyve tüketiminin artması ve günlük su alımının artırılmasını içerir.<sup>[5,28]</sup> İlaç tedavisi seçenekleri arasında laksatif, laktüloz, polietilen glikol, sisaprid (potansiyel olarak kardiyotoksiktir), apomorfine ve lavman yer almaktadır.<sup>[28]</sup> Eğer konstipasyon kapalı dönemlerde sınırlı kalıyorsa dopaminerjik tedavinin düzenlenmesi yararlıdır.<sup>[28]</sup>

### Üriner sistemin otonomik bozuklukları

Hastaların %71'inde üriner sistem otonomik bozuklukları ortaya çıkmaktadır.<sup>[30]</sup> İdrar yapma kusurları oluş mekanizmasına göre sık idrara çıkma/yetişememe, idrar retansiyonu ve stres inkontinans şeklinde sınıflandırılabilir.

**Tablo 2.** Ortostatik hipotansiyon tedavisi<sup>[5,7,28]</sup>

Genel önlemler	
Almakta olduğu antihipertansifler azaltılır veya kesilir	
Günlük alınan tuz (120 mmol/gün) artırılır	
Sıvı miktarı alımı artırılır	
Diz altı yüksek basınçlı elastik çorap giyilmesi önerilir	
Yatağın başı 45 derece yükseltilir*	
Farmakolojik	
İndometazin 3x50 mg/gün	
Fludrokortizon (böbrekten Na alımı ve K salınımı):	
0.1 mg/gün başlangıç dozu olup 0.3 mg/gün'e artırılabilir	
Midodrin (kardiyak olmadan periferik $\alpha$ -adrenerjik)	
2.5-10 mg/gün	
Etilefrin 15-25 mg/gün	
Domperidon (30-60 mg/gün)	
Desmopressin	
Okreotid	
Yohimbin ( $\alpha$ 2-adrenerjik antagonisti)	

\*: Gece böbrekten Na kaybını azaltır; Na: Sodyum; K: Potasyum.

Sık idrara çıkma/yetişememe hiperaktif mesane (detrusor hiperrefleksi) sonucu olarak ortaya çıkarken idrar retansiyonu hipoaktif mesane (detrusor hipoaktivitesi) ve paradoksal olarak üretral sfinkter ve detrusor kasın birlikte kasılması ile ilişkilidir.<sup>[5,31]</sup> Stres inkontinans ise sfinkter işlev kaybını gösterir.<sup>[28]</sup> Taşma inkontinansı PH'nin ileri evresinin bir belirtisidir.<sup>[5]</sup> Her ne kadar üriner sistem otonomik bozuklukları PH'nin sık görülen belirtilerinden ise de erkek hastada prostat hastalığı dışlanmalıdır. İdrar yapma kusurlarının tedavisi anormalliğin tipine göre belirlenmelidir. Hiperaktif mesane için oksibütinin (5-15 mg/gün), tolterodin (2-4 mg/gün), trospiyum klorid (20-40 mg/gün) ve propantelin gibi antimuskarinik ilaçlar verilebilir. Trospiyum klorid hariç bu ilaçlar bilişsel işlev bozukluğu olan hastalarda konfüzyona yol açabilir. Hipoaktif mesane (retansiyon) için betanekol (25-75 mg/gün) gibi muskarinik reseptör agonistleri verilebilir. Noktürnal poliürinin bakımında aralıklı kendi kendine kateterizasyon uygulaması önerilebilir. Desmopressin sprey (10 mcg/gece) de noktürnal poliüri tedavisinde verilebilir.<sup>[5]</sup> Desmopressin hiponatremi ve su tutulumuna neden olabilir.<sup>[28]</sup> Stres inkontinansını azaltmak için  $\alpha$ -agonistler tercih edilebilir.<sup>[29]</sup>

### Cinsel işlevlerde bozukluk

Cinsel işlev bozukluğu Parkinson hastalarında otonomik bozukluğun bir parçası olarak ortaya çıkabilirse de hastalığın motor sorunları ile de ilişkili olabilir.<sup>[28]</sup> Ayrıca PH'de depresyon için kullanılan antidepresanlar da bu sorunları başlatabilir. Erektile işlev bozukluğunun tedavisinden önce prostat sorunları, depresyon, alkol ve diyabetes mellitus gibi diğer olabilecek nedenler araştırılmalıdır. Tedavide levodopa ve dopamin agonistleri, özellikle motor sorunlarla ilişkili olduğu düşünülüyorsa, önerilebilir. Dopaminerjik ilaçlar cinsel isteği artırabilirler; örneğin apomorfin 3 mg dilaltı veya cilt altı yeterli olabilir.<sup>[5,28]</sup> Ortostatik hipotansiyon ve ciddi bir kalp hastalığı yoksa sildenafil (50 mg/gün) ve diğer fosfodiesteraz inhibitörleri verilebilir.<sup>[28]</sup> Dopaminerjik ilaçlarla ilişkili hiperseksüalite veya anormal cinsel davranış (dopamin disregülasyon sendromunun bir parçası olarak) bildirilmektedir.<sup>[28]</sup>

### Ciltte yağlanma ve terleme artışı

Ciltte yağlanma ciltteki yağ bezlerinin işlevinin artmasına bağlı olabilir ve kızarıklık, kaşıntı veya pullanmaya "seboreik dermatit" yol açabilir. Terleme artışı, ter bezlerinin kontrolünün zayıflaması ya da Parkinson tedavisinin yetersizliği sonucu olabilir. Terleme bir alanda ya da yaygın olabilir. Bir çalışma aşırı terlemenin hastalığın şiddeti ile arttığını ortaya koymaktadır.<sup>[32]</sup> Tedavide kapanma dönemleri ve diskinezi ile ilgili aşırı terlemede dopaminerjik tedavinin düzenlenmesi yeterli olurken, otonomik nedenli olanlarda beta blokerler (propranolol) yararlı olabilir.<sup>[33]</sup> Fokal olan aşırı terlemede botulinium toksin enjeksiyonunun yararlı olduğu bildirilmiştir.<sup>[33]</sup>

### Gastroparezi

Parkinson hastalığının ileri evre sorunlarından biri olan gastroparezi, hastalığın tedavisiyle ilişkili ya da ilişkisiz olarak gelişebilir.<sup>[34]</sup> Gastrik boşalmanın gecikmesine yol açan gastroparezili olgular, bulantı ve şişkinlik hissinden yakınır. Bu durum levodopanin dolaşıma geçmesini geciktirerek "gecikmiş açılma" yanıtına neden olabilir. Tedavide domperidon yararlıdır.<sup>[34]</sup>

### Disfaji

Parkinson hastaların yarısından fazlasının tanımladığı yutma gücünü bukkal ve lingual kaslarda tremor, bradikinezi, ve rijidite ile ilişkili olabilir.<sup>[34]</sup> Ayrıca farengial ve özofageal kasların ve özofageal sfinkterin etkilenmesi de yutma gücünün nedeni olabilir.<sup>[34]</sup> Bu yakınmalar sıklıkla "kapanma" döneminde olur.<sup>[34]</sup> Tedavide "açılma" dönemi süresinin artırılması, yemek öğün saatlerini "açılma" dönemine göre ayarlanması ve yumuşak gıdalar alınması önerilmektedir.<sup>[34]</sup> Gastrostomi ise son seçenek olmalıdır.

## PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR

### Depresyon

Hastaların yaklaşık %40'ında depresyon görülebilmekle birlikte majör depresyona %4-70 oranında rastlanmaktadır.<sup>[28]</sup> Parkinson hastalığındaki depresyon, daha hafif şiddette olup kendini suçlama, suçluluk ve başarısızlık hissi daha azdır. Bununla birlikte kendine

güven kaybı, anksiyete ve irritabilite belirlenir. İfade olarak ilgi ve inisiyatif kaybı da eşlik edebilir.<sup>[5]</sup> Depresyonun tedavisinde antidepresanlar kullanılmakla birlikte dopamin agonistlerin de (pramipeksol) antidepresan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>[28]</sup> Bir çalışmada levodopaya ilave edilen pramipeksolün tek başına levodopadan daha fazla depresyonda iyileşme gösterdiği ortaya konmuştur.<sup>[35]</sup> Elektrokonvülfik tedavinin tıbbi tedaviye dirençli depresyonlu PH'de seçeneğe olabileceği öne sürülmektedir.<sup>[28]</sup>

### **Psikoz**

Parkinson hastalığındaki psikozun, hastalığın tanısından 10 yıl sonraya kadar geciktiği ve erken ortaya çıkması durumunda yaygın Lewy cisimcikli demansı, Alzheimer hastalığı veya önceden olan bir psikiyatrik tanıyı gösterdiği bildirilmektedir.<sup>[36]</sup> Psikozlu Parkinson hastaları halüsinasyon (en sık görsel) ve delüzyonlardan (en sık paranoid-şüphecilik) yakınrlar. Psikoz, oryantasyon, kognisyon ve temel belleğin korunması ile PH'de yaygın olarak görülebilen deliryumdan (sıklıkla komorbid durumlar ve çoklu ilaçlarla ilişkili) ayrılır.<sup>[36]</sup> Tedavi PH-demansı bölümünde verilmiştir.

### **Dürtü kontrol bozuklukları-dopamin disregülasyon sendromu**

Dopamin disregülasyon sendromu, dopaminin yüksek ve uygunsuz dozlarına maruz kalma sonucu görülür ve şiddetli diskinezi, sıklıkla ruhsal bozuklukları (hipomani veya manik psikoz) ve sosyal ve mesleki iş görme bozukluğu şeklinde kendini gösterir.<sup>[36]</sup> Dürtü kontrol bozukluğu hastalığın ilerlemesi ve antiparkinson ilaçların artması ile ortaya çıkan ve karşı konulması zor cinsel istek, para harcama veya kumar oynama isteği gibi bazı hoş olmayan-zarar verici davranışlar ve aşırı antiparkinson ilaçlar kullanma davranışı ile kendini gösterir. Yakınmalar sıklıkla antiparkinson ilaçların azaltılması veya kesilmesi ile geriler. Ancak bazen seretonin geri alım inhibitörleri, ketiadin gibi ilaçlarla ek tedavi gerekebilir.<sup>[36]</sup>

### **KOGNİTİF İŞLEV BOZUKLUĞU**

#### **Parkinson hastalığı demansı (PH-D)**

Emre ve ark.nın<sup>[37]</sup> derleme yazısında, yapılan çalışmalarda Parkinson hastalığı demansının prevalansının %16-48 arasında değiştiği bildirilmiştir. Yazarlar her yıl hastaların yaklaşık %10'unun demans geliştirebileceğini öne sürmüşlerdir. Parkinson hastalarında demans gelişimini artıran risk faktörleri ileri yaş (<50 yaş %0; ≥80 yaş %69), tremor geri planda başlangıç, RDB, şiddetli motor özürülük/ağır hastalık durumu (özellikle rijidite), simetrik tutulum, postüral dengesizlik ve yürüme bozukluğu, L-Dopa tedavisi sırasında gelişen akut konfüzyonel durum, dopaminergik tedaviye yetersiz yanıt, erken otonomik disfonksiyon, depresyon, sigara, temelde hafif bilişsel işlev bozukluğu ve GİAU'yu içermektedir.<sup>[37-39]</sup>

Parkinson hastalığı demansının klinik özellikleri dikkat kaybı (gün içinde ve günden-güne dalgalanma gösterebilir), yürütücü işlev bozukluğu, bellek bozukluğu (yeni bilgi depolama-öğrenme ve bilgiye erişim), görsel uzaysal işlev bozukluğu (erken ve belirgin olup algılama, oryante olma ve anlam verme-yapabilme bileşenlerini içerir), karmaşık cümleleri anlamada bozulma, kelime bulma ve akıcılık da azalma ve eşlik eden davranış bozukluğu (apati-kendiliğinden katılımlarda azalma-motivasyon azlığı, halüsinasyon, delüzyon ve depresyon) olarak bildirilmektedir.<sup>[5,37,39]</sup> Bilgiye erişimi ya da son olayları serbest çağırmaı kolaylaştırmak için yapılandırılmış veya çoktan seçmeli ipuçları verilmelidir.<sup>[39]</sup> Yürütücü işlevler dorsolateral prefrontal alan tutulumunu gösterir ve amaca yönelik davranış sergileme, planlama-yapılandırma, sorun çözme, kavram oluşturma, soyutlama, kural bulma, incelleme işleme, akıl yürütme-yargılama, dikkat alan kaydırma, organizasyon, çalışma belleği (çok yakın süreli-dikkat gerektirir), uygunsuz yanıtı baskılama, bradifreni (bilişsel-düşünme hızında yavaşlama) ve mental esnekliği içerir.<sup>[37,39]</sup> Parkinson hastalığında praksi ve gnozi daha nadir olarak etkilenmektedir.<sup>[40]</sup> Parkinson hastalığı demansındaki bilişsel işlev bozukluklarının hasta başında test etme yöntemleri Tablo 3'de verilmiştir.<sup>[19]</sup>

Parkinson hastalığı demansı olan olgularda yapılan nörogörüntülemeler bazı özel bulguları ortaya koymuştur. Pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarından florodeoksiglukoz ile yapılan incelemelerde temporoparietal bölgelerde daha ağır metabolik

**Tablo 3.** Parkinson hastalığı demansındaki bilişsel işlev bozuklukları ve hasta başında test etme yöntemleri<sup>[19]</sup>

Kognitif fonksiyon	Test
Dikkat	Basit: İleri doğru sayı menzili, Karmaşık: Geriye doğru sayma
Planlama	Saat çizme
Soyutlama	Atasözü yorumlama, benzer çiftler arasında benzerlik? (köpek-arслан)
Uyumsuz yanıt baskılama	Luria'nın ardışık el hareketleri dizisi testi (sıralama)
Yargılama	İlk yardım sorulabilir
Görsel uzaysal işlevler	Şekil kopyalama, çizgi bölme, saat çizme, plan çizdirme, resim analizi
Bellek (verbal)	Çalışma belleği (ÇKSB): Sayı menzili Yeni bilgi depolama/bilgiye erişim: Üç kelime
Bellek (görsel)	Baktırılan resmi hayalen çizme
Praksi	Asker selamı verme/çekiçle çivi çakıyor gibi yapma
Lisan	Akıcılık: Verilen bir harfle başlayan sözcükler Kelime bulma: Ünlü yüzler testi

ÇKSB: Çok kısa süreli bellek.

anormallik ve 18-florodopa ile yapılan incelemelerde ise kaudat ve frontal kortekste flurodopa alımında azalma (kelime akıcılığı, çalışma belleği ve dikkati ölçen testler ile ilişkili), SPECT (tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi) çalışmalarında temporo-parietal kortikal hipometabolizma ve MRG incelemelerinde de talamus ve oksipital lob ağırlıklı olmak üzere yaygın kortikal atrofi saptanmıştır.<sup>[39]</sup> Parkinson hastalığı demansının tedavisinde bellek bozukluğu için asetilkolinesteraz inhibitörlerinin (rivastigmin 4.5-6 mg/gün, donepezil 10 mg/gün ve galantamin 16 mg/gün) yararlı olduğu bildirilmiştir.<sup>[5,28,39]</sup> Halüsinasyon gibi eşlik eden psikotik belirtilerin tedavisi için öncelikle varsa enfeksiyonun tedavisi, sıvı-elektrolit ve metabolik bozuklukların düzeltilmesi, sedatif, antidepresan, anksiyolitik ilaçların kesilmesi, antiparkinsonizm ilaçların azaltılması (sırasıyla antikolinerjikler, amantadin, monoamin oksidaz-B (MAO-B) inhibitörleri, dopamin agonistleri, levodopa) gerekmektedir.<sup>[5]</sup> Semptomatik olarak da atipik antipsikotikler verilebilir.<sup>[5,28,39]</sup> Klozapin ve ketiapinin PH'nin motor belirtilerini kötüleştirmeden psikoza düzelttiği öne sürülmektedir.<sup>[41]</sup> Antipsikotikler etkisiz kaldığı zaman kolinesteraz inhibitörlerinin yararlı olduğu bildirilmektedir.<sup>[5,39]</sup>

## UYKU BOZUKLUKLARI

### Uykusuzluk

Uykusuzluk uykuya dalmada zorluk veya uyku bölünmesi şeklinde olabilir. Uykusuzluk,

özellikle uyku bölünmesi hastalar arasında oldukça yaygındır (>%50).<sup>[2]</sup>

### REM uykusu davranış bozukluğu

RDB, REM uykusu sırasında atoni olmaması ve onunla ilişkili olarak rüyada sıçrama veya bazen şiddetli uzuv ve vücut hareketleri, bağırma ve küfretme olarak tanımlanır.<sup>[2,22]</sup> RDB PH'nin motor belirtilerinden önce geliştiği ve RDB'si olan hastaların yaklaşık yarısının daha sonra PH geliştirdiği bildirilmektedir.<sup>[2,22,42,43]</sup> Yoritaka ve ark.<sup>[44]</sup> 150 Parkinson hastasının yarısından fazlasında (%54) RDB olduğunu ortaya koymuşlardır. Sonradan demans gelişen Parkinson hastalarında daha sık geliştiği bildirilmektedir.<sup>[39]</sup> Motor anormallikler (kapalı dönem distonisi, nokturnal akinezi) ve diğer uyku bozuklukları (huzursuz bacak sendromu) RDB'yi uyarabilir.

### Gün içi aşırı uykululuk

Gün içi aşırı uykululuk yaygın bir MOB'dir ve hastaların çoğunda görülen yorgunluğa ilaveten, gece uykusunun kaybı, kötü uyku hijyeninden dolayı bozulmuş uyku siklusunu gösterir.<sup>[7]</sup> Bu uyku bozukluğunda uyanıklıktan evre II uykuya saniyeler içinde geçiş olduğu polisomnografik çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>[45]</sup>

### Huzursuz bacak sendromu ve periyodik bacak hareketleri

Parkinson hastalığı huzursuz bacak sendromunun nedeni olabilir ve bu sendrom sıklıkla uykuda periyodik bacak hareketleri ile kendini



gösterir. Periyodik bacak hareketleri gece uyku bölünmelerine yol açtığından dolayı gündüz fazla uyumanın nedeni olabilir. Bu hareketler hastanın sık sık uyanmasına neden olursa tedavi gerekebilir.<sup>[46]</sup>

### Uyku bozukluklarının tedavisi

Uykusuzluk tedavisinde ilk olarak altta yatan mekanizmalara yönelik düzenlemeler yapılmalıdır: Dopaminerjik tedavinin ayarlanması (selejinin alınımının geceye bırakılmaması, levodopaya bağlı ise gece geç saate levodopa konmaması) ve motor belirtilerin tedavisinde düzenleme yapılması (gece uzun etkili levodopa veya agonist verilmesi, tremor belirgin genç hastalara antikolinerjikler verilmesi) yararlı olabilir.<sup>[7]</sup> Uykusuzluğun nedeni diğer MOB'ler ise (depresyon için antidepressanlar, gece sık idrara çıkma için antikolinerjikler ilave edilir) onların tedavisi yeterli olabilir. Uykusuzluk tedavisindeki ikinci basamak, uygun farmakolojik tedavi vermektir: Bu amaçla ketiapin, zolpidem, benzodiazepin (temezepam) ve mirtazapin verilebilir.<sup>[42]</sup> REM uykusu davranış bozukluğunda dopaminerjik tedavi düzelme yapabilir ancak, klonazepamın (0.5-3 mg/gün) da etkin olduğu gösterilmiştir.<sup>[7,42]</sup> Gündüz aşırı uykululuk halinin tedavisi için ilk olarak hastanın gece uykusu zamanını düzeltme ile bozulmuş uyku siklusunu normale döndürme (uyku hijyenini düzeltme), dopaminerjik ilaçların zamanlamasını ayarlama ve diğer MOB'leri tedavi etme ve bununla yeterli yarar sağlanamazsa sabahları kafein, modafinil (100-200 mg/gün) veya selejinin verilme şeklinde olabilir.<sup>[7,42]</sup>

Sonuç olarak, PH'de MOB görülmesi seyrek değildir ve hastalığın tüm evrelerinde ortaya çıkabilir. Ayrıca MOB'lerin PH'nin seyri sırasında şiddeti ve sıklığı değişebilir. Parkinson hastalığındaki MOB'lerin semptomatik tedavisi, bu hastaların yaşam kalitesinin artırılmasına katkıda bulunacağı açıktır. Motor olmayan belirtilerin uygun olarak tedavi edilmesi için bu belirtilerin erken tanınması gerekir. Bu nedenle nörologların PH'de MOB'lerin ortaya çıkarılmasında uyanık olmalıdır. Bunun için tüm Parkinson hastalarının öyküsünde MOB'lerin sorgulanması yer almaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Hilker R, Schweitzer K, Coburger S, Ghaemi M, Weisenbach S, Jacobs AH, et al. Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F 18 activity. *Arch Neurol* 2005;62:378-82.
2. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:368-76.
3. Jankovic J, Shannon KM. Movement disorders. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, editors. *Neurology in Clinical Practice*. Chapter 75. 5th ed. Philadelphia: Butterworth-Heinemann; 2008. p. 2081-122.
4. Przedborski S. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 77-92.
5. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 67-76.
6. Gjerstad MD, Boeve B, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:387-91.
7. Hou I-GG, Lai EC. Non-motor symptoms of parkinson's disease. *International Journal of Gerontology* 2007;1:53-64.
8. Tolosa E, Gaig C, Santamaría J, Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology* 2009;72(7 Suppl):S12-20.
9. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
10. Hawkes CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Mov Disord* 2008;23:1799-807.
11. Huisman E, Uylings HB, Hoogland PV. A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:687-92.
12. Goldstein DS, Holmes CS, Dendi R, Bruce SR, Li ST. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;58:1247-55.
13. Taki J, Yoshita M, Yamada M, Tonami N. Significance of 123I-MIBG scintigraphy as a pathophysiological indicator in the assessment of

- Parkinson's disease and related disorders: it can be a specific marker for Lewy body disease. *Ann Nucl Med* 2004;18:453-61.
14. Benarroch EE. Central neurotransmitters and neuromodulators in cardiovascular regulation. In: Mathias CJ, Bannister R, editors. *Autonomic Failure*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 1999. p. 37-44.
  15. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006;396:67-72.
  16. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005;128:1314-22.
  17. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH; National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235-45.
  18. Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J, Ewbank D, Schmidt ML, Lee VM, et al. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54:1916-21.
  19. DeKosky ST, Kaufer DI, Hamilton RL, Wolk DA, Lopez OL. The dementias. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, editors. *Neurology in Clinical Practice*. Philadelphia: Butterworth and Heinemann; 2008. p. 1855-907.
  20. Fronczek R, Overeem S, Lee SY, Hegeman IM, van Pelt J, van Duinen SG, et al. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130:1577-85.
  21. Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease? *Neurology* 2006;67:853-8.
  22. Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res* 2005;15:76-82.
  23. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders, Revised (ICSD-R): Diagnostic and Coding Manual*. Diagnostic Classification Steering Committee: American Sleep Disorders Association, Rochester; 2001.
  24. Robertson D. Disorders of the autonomic nervous system. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, editors. *Neurology in Clinical Practice*. Philadelphia: Butterworth and Heinemann; 2008. p. 2357-81.
  25. Khan NL, Katzenschlager R, Watt H, Bhatia KP, Wood NW, Quinn N, et al. Olfaction differentiates parkin disease from early-onset parkinsonism and Parkinson disease. *Neurology* 2004; 62:1224-6.
  26. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998;5:63-72.
  27. Allcock LM, Ulliyart K, Kenny RA, Burn DJ. Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:1470-1.
  28. Tolosa E, Katzenschlager R. Pharmacological management of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 110-45.
  29. Albanese A, Maria G, Bentivoglio AR, Brisinda G, Cassetta E, Tonali P. Severe constipation in Parkinson's disease relieved by botulinum toxin. *Mov Disord* 1997;12:764-6.
  30. Zesiewicz TA, Baker MJ, Wahba M, Hauser RA. Autonomic nervous system dysfunction in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol* 2003;5:149-160.
  31. Fowler CJ. Investigation and treatment of bladder and sexual dysfunction in diseases affecting the autonomic nervous system. In: Mathias CJ, Bannister R, editors. *Autonomic Failure. A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1999. p. 296-306.
  32. Turkka JT, Myllylä VV. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1987;26:1-7.
  33. Dewey RB. Autonomic dysfunction and management. In: Pahwa R, Lyons KE, editors. *Handbook of Parkinson's Disease*. New York: Marcel Dekker; 2003. p. 77-90.
  34. Demirkıran M. Parkinson hastalığında disotonomi ve tedavisi. *T Klin Nöroloji* 2003;1:195-9.
  35. Möller JC, Oertel WH, Köster J, Pezzoli G, Provinciali L. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Mov Disord* 2005;20:602-10.
  36. Stacy M. Medical treatment of Parkinson disease. *Neurol Clin* 2009;27:605-31.
  37. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1689-707.
  38. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R, Marsden CD, Quinn N. Young-onset Parkinson's disease revisited-clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord* 1998;13:885-94.
  39. Emre M. Dementia associated with Parkinson's diseases: features and management. In: Jankovic

- J, Tolosa E, editors. Parkinson's Disease and Movement Disorders. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 152-60.
40. Gürvit H. Parkinson hastalığının kognitif ve davranışsal belirtileri. Emre M, editör. Parkinson Hastalığı İçerisinde. Ankara: Güneş Kitabevi; 2009. s. 160-3.
41. Morgante L, Epifanio A, Spina E, Zappia M, Di Rosa AE, Marconi R, et al. Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. Clin Neuropharmacol 2004; 27:153-6.
42. Monderer R, Thorpy M. Sleep disorders and daytime sleepiness in Parkinson's disease. Curr Neurol Neurosci Rep 2009;9:173-80.
43. Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. Neurology 2006;66:845-51.
44. Yoritaka A, Ohizumi H, Tanaka S, Hattori N. Parkinson's disease with and without REM sleep behaviour disorder: are there any clinical differences? Eur Neurol 2009;61:164-70.
45. Rye DB. Excessive daytime sleepiness and unintended sleep in Parkinson's disease. Curr Neurol Neurosci Rep 2006;6:169-76.
46. Günal Dİ. Parkinson hastalığı ve uyku bozuklukları. T Klin Nöroloji 2003;1:218-22.