İSTANBUL
MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

PARKİNSON HASTALIĞINDA CİNSEL FONKSİYON BOZUKLUKLARININ SERUM OKSİTOSİN DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Ümit GÖREN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Ağustos, 2020

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

PARKİNSON HASTALIĞINDA CİNSEL FONKSİYON BOZUKLUKLARININ SERUM OKSİTOSİN DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Ümit GÖREN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Fatma Betül ÖZDİLEK TOMBUL

İSTANBUL

Ağustos, 2020

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Ümit GÖREN'nin hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "PARKİNSON HASTALIĞINDA CİNSEL FONKSİYON BOZUKLUKLARININ SERUM OKSİTOSİN DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

Unvan, Ad, Soyad
Kurumu

Jüri Üyeleri **İMZA**

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Fatma Betül ÖZDİLEK TOMBUL
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üyeler

Prof. Dr. Temel TOMBUL
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Doç. Dr. Mehmet Güney ŞENOL
İstanbul Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Tez Savunma Tarihi: 20.08.2020

Yazar Bildirimi

"PARKİNSON HASTALIĞINDA CİNSEL FONKSİYON BOZUKLUKLARININ SERUM OKSİTOSİN DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ" isimli uzmanlık tezinde

Dr. Ümit GÖREN

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ağustos 2020 Dr. Ümit GÖREN

İmza: _____

Bilgilendirme

Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Ümit GÖREN

Teşekkür

Tez yazım sürecindeki fikirleri ve destekleri ile tez danışmanım Doç. Dr. Fatma Betül Özdilek Tombul'a; tecrübeleri ile bana yol gösteren Prof. Dr. Temel Tombul, Doç. Dr. Asuman Orhan Varoğlu ve Doç. Dr. Hasan Hüseyin Karadeli'ye; klinik becerimi arttırmada örnek aldığım sevgili uzmanlarım Dr. İlknur Aydın Cantürk, Dr. Özlem Seyfi, Dr. Bahar Çalışkan, Dr. Fatma Candan, Dr. Elif Aktuğ, Dr. Barış Kıran'a; klinikte çalışmaya başladığım ilk günden itibaren benden desteğini hiç esirgemeyen bir ömür dost kalacağımız sevgili kıdemlim Dr. Zarife Tuğçe USLU'ya; kliniğimizde beraber çalıştığımız, güzel ilişkiler kurduğumuz asistan arkadaşlarıma; tecrübe ve desteklerinden faydalandığım hemşire ve personel arkadaşlarıma; bugün geldiğim noktanın mimarları olan, beni sevgi, saygı ve sabır ile büyüten ve destekleyen aileme ve her daim iyi ki varsın dediğim biricik eşime teşekkür ederim.

Dr. Ümit GÖREN

Özet

PARKİNSON HASTALIĞINDA CİNSEL FONKSİYON BOZUKLUKLARININ SERUM OKSİTOSİN DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Bu çalışmada Parkinson Hastalığı (PH) tanılı hastalarda cinsel fonksiyon bozukluğu sıklığını, tipini, ilişkili olduğu faktörleri ve serum oksitosin düzeyi ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu prospektif karşılaştırmalı vaka serisi çalışması İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hareket Bozuklukları Polikliniği'nde PH tanısı ile takip ve tedavi edilen 40-75 yaş arasında 60 erkek hastadan yüzyüze görüşmeyle elde edilen veriler ile yapıldı. Demans veya depresyon tanısı olan ve tedavi kullanan hastalar ile Mini-Mental Durum Testinde <24 ve Geriatrik Depresyon Ölçeğinde <11 puan alanlar çalışmaya dahil edilmediler. Hastaların demografik özellikleri, muayene bulguları, klinik özellikleri, cinsel fonksiyonları ve serum oksitosin düzeyleri incelendi. Parkinson hastalığının klinik evrelendirmesi Hoehn ve Yahr (HY) ölçeği ile, şiddeti ve tedavinin istenmeyen yan etkileri Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (UPDRS) ile, motor olmayan belirtileri Parkinson Hastalığı Non-Motor Semptom Ölçeği (PHNMS) kullanılarak tespit edildi. Cinsel fonksiyon değerlendirmesi için Uluslararası Erektil İşlev Formu (UEİF), Erkek Cinsel Sağlığı Ejakülatör Disfonksiyon Sorgulama Formu (EDSF) ve Prematür Ejekülasyon Değerlendirme Anketi (PEDA) kullanıldı. 50 hastadan sabah saatlerinde venöz kan alınıp santrifüj edildi. Serum örnekleri ELİSA yöntemi ile oksitosin analizine kadar -80°C'de saklandı.

Bulgular: Çalışmaya alınan stabil cinsel partnere sahip 60 erkek Parkinson hastasında cinsel fonksiyon bozukluklarının prevalansı; erektil disfonksiyon %76.7, orgazmik disfonksiyon %58.3, boşalma zorluğu %48.3, prematür ejakülasyon %26.7, cinsel istek azlığı %23.3, cinsellikte zorlanma %46.7, seksüel inaktiflik %28.3, hiperseksüalite %11.7 saptanmıştır. Serum oksitosin düzeyi ile PHNMS, UPDRS, HY ölçeği, UEİF, EDSF ve PEDA puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Cinsel fonksiyon bozukluğu bulunan Parkinson hastalarında serum oksitosin düzey

ortalaması, cinsel fonksiyon bozukluğu bulunmayan hastalara göre düşük saptandı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diskinezi bulunan hastaların bulunmayanlara göre ve UPDRS bölüm I'den puan alan hastaların puan almayanlara göre serum oksitosin düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı azalış vardı.

Sonuç: Cinsel fonksiyon bozukluğu olan Parkinson hastalarında serum oksitosin düzeylerinde anlamlı azalış saptanmadı. Diskinezisi ve UPDRS bölüm I'de motor olmayan bulguları baskın olan hastaların serum oksitosin düzeyi anlamlı düşük saptandı.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, cinsel fonksiyon bozukluğu, oksitosin

Abstract

SEXUAL FUNCTION DISORDERS and RELATIONSHIP BETWEEN SERUM OXYTOSIN LEVELS IN PARKINSON'S DISEASE

Objectives: The aim of this study was to investigate the frequency, type, related factors of sexual dysfunction and its relationship with serum oxytocin level in patients with Parkinson's Disease (PD).

Materials and Methods: This prospective comparative case series study was conducted with data obtained from 60 male patients with PD between the ages of 40-75 who were followed and treated with PD at Istanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital, Clinic of Movement Disorders. Patients whom diagnoses were dementia and depression and also patients, whom scores were under 24 points in the Mini-Mental State Examination and under 11 points in the Geriatric Depression Scale, were not included in the study. Demographic characteristics, examination findings, clinical features, sexual functions and serum oxytocin levels of the patients were examined. The clinical staging of PD was determined by using the Hoehn Yahr (HY) scale, the severity and side effects of treatment using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), and non-motor symptoms using the Parkinson's Disease Non-Motor Symptom Scale (PDNMS). International Index of Erectile Function (IIEF), Male Sexual Health Questionnaire Ejaculatory Dysfunction Short Form (MSHQ-EjD-SF) and Premature Ejaculation Diagnostic Tool (PEDT) were used for sexual function evaluation. Venous blood samples were taken in the morning, then centrifuged. Obtained serum samples were stored at -80°C until analysis of oxytocin by ELISA method.

Results: The prevalence of sexual dysfunction in male PD patients with stable sexual partners included in the study; erectile dysfunction 76.7%, orgasmic dysfunction 58.3%, difficulty ejaculation 48.3%, premature ejaculation 26.7%, low sexual desire 23.3%, sexual difficulty 46.7%, sexual inactivity 28.3%, hypersexuality was observed as 11.7%. No significant correlation was found between serum oxytocin levels and the scores of PDNMS, UPDRS, HY scale, IIEF, MSHQ-EjD-SF and PEDT. The mean of

serum oxytocin level in PD patients with sexual dysfunction was lower than without sexual dysfunction, but the difference was not statistically significant ($p > 0.05$). There was a statistically significant decrease in the means of serum oxytocin levels of the patients who had dyskinesia and higher scores in the UPDRS section I.

Conclusion: There was no significant decrease in serum oxytocin levels of PD patients with sexual dysfunction. Serum oxytocin levels were found significantly low in PD patients with dyskinesia and non-motor findings predominant in UPDRS.

Keywords: Parkinson's disease, sexual dysfunction, oxytocin

İçindekiler

Şekil Listesi xii

Tablo Listesi xii

1. GİRİŞ ve AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

2.1. PARKİNSONİZM 2
2.2. PARKİNSON HASTALIĞI 4
2.2.1. Tanım ve Tarihçe 4
2.2.2. Epidemiyoloji 5
2.2.3. Etiyoloji 6
2.2.4. Risk Faktörleri 7
2.2.4.1. Genetik risk faktörleri 7
2.2.4.2. Çevresel etkenler 7
2.3. BAZAL GANGLİA 8
2.3.1. Anatomisi 8
2.3.2. İşlevsel Organizasyonu 10
2.3.3. Patofizyolojisi 12
2.4. PARKİNSON HASTALIĞI KLİNİK ÖZELLİKLERİ 14
2.4.1. Başlangıç ve Seyri 14
2.4.2. Belirti ve Bulgular 15
2.4.2.1. Kardinal motor bulgular 17
2.4.2.2. Diğer motor bulgular 19
2.4.2.3. Motor olmayan bulgular 19
2.4.3. Tanı ve Ayırıcı Tanı 22
2.4.4. Tedavi 25
2.4.4.1. Motor bulguların medikal tedavisi 25
2.4.4.2. Motor olmayan bulguların medikal tedavi 26
2.4.4.3. Cihaz destekli tedaviler 27
2.4.4.4. Egzersiz/Fizyoterapi 28
2.5. CİNSEL FONKSİYON BOZUKLUĞU 29

2.5.1. Cinsellik tanımı 29
2.5.2. Erkek Cinsel Fonksiyon Bozuklukları 30
2.5.2.1. Erektil disfonksiyon 30
2.5.2.2. Prematür ejakülasyon 31
2.5.2.3. Gecikmiş ejakülasyon 31
2.5.2.4. Hipoaktif cinsel arzu bozuklukları 31
2.5.2.5. Hiperaktif arzu bozuklukları 32
2.5.3. Parkinson Hastalığında Cinsellik 32
2.6. OKSİTOSİN 36
2.6.1. Oksitosin 36
2.6.2. Dopamin ve Oksitosin Etkileşimleri 37
2.6.3. Erkek Cinsel Fonksiyonları ve oksitosin 39

3. GEREÇ ve YÖNTEM 45

3.1. ÇALIŞMA 45
3.2. UYGULANAN ÖLÇEKLER VE ANKETLER 47
3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER 50

4. BULGULAR 52

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER 52
4.2. KLİNİK VERİLER 53
4.3. CİNSEL FONKSİYON DEĞERLENDİRME VERİLERİ 54
4.4. SERUM OKSİTOSİN DÜZEYİ VERİLERİ 57
4.5. KORELASYON VERİLERİ 57
4.6. GRUP ANALİZLERİ 60

TARTIŞMA ve SONUÇ 66

5.1. TARTIŞMA 66
5.2. TEZİN KISITLILIKLARI 70
5.3. SONUÇ 70

Kaynaklar **71**

Ekler **85**

Etik Kurul Onay Formu **99**

Şekil Listesi

2.1 Parkinson hastalığı kilometre taşları 5

2.2 Bazal gangliyonların beyindeki yerleşimi 9

2.3 Bazal ganglia çekirdekleri, afferent ve efferent bağlantılarının şematik çizimi 10

2.4 Normal insanda ve Parkinson hastalığında bazal ganglia-talamus-korteks bağlantılarının aktivite durumu 13

2.5 İnsan cinsel yanıt döngüsü 30

2.6 Erotik video izletilerek cinsel uyarılma sağlanan hastalarda eş zamanlı aktive olan beyin bölgelerinin MR görüntüleri..... 32

2.7 Dopamin yolakları ve oksitosinerjik nöronlarla ilişkisi 39

2.8 Erkek üreme sisteminde oksitosinin parakrin ve otokrin fonksiyonları 43

Tablo Listesi

2.1. Parkinsonizm sınıflandırması 3

2.2. Parkinson hastalığı ilişkili genler..... 7

2.3. Parkinson hastalığını etkileyen çevresel faktörler 8

2.4. Parkinson hastalığı belirti ve bulguları 17

2.5. Birleşik Krallık PH Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri..... 23

2.6. Hareket Bozuklukları Cemiyeti Klinik Tanı Kriterleri..... 24

2.7. Motor olmayan semptomlar için farmakolojik tedaviler..... 27

4.1. Parkinson hastalarının sosyodemografik özellikleri..... 52

4.2. Parkinson hastalarının MMDT, GDÖ, PHNMS, UPDRS toplam puanı ve alt bölüm puanları ortalamaları 53

4.3. Parkinson hastalarında cinsel istek değişimi ve cinsel zorlanma, DKB ve hiperseksüalite varlığının sayı ve yüzdeleri 54

4.4. Parkinson hastalarının UEİF, EDSF, PEDA toplam puan ve alt bölüm puanları ortalamaları 56

4.5. Hasta değerlendirme ölçeklerinin birbiri ve oksitosin ile korelasyonu 58

4.6. Hasta değerlendirme ölçeklerinin hastalık süresine göre karşılaştırması ve p değerleri 60

4.7.Hasta değerlendirme ölçeklerinin HY evresine göre karşılaştırması ve p değerleri 61

4.8.Yaş, hasta değerlendirme ölçekleri ve oksitosin düzeyinin cinsel istek değişimi ve cinsel zorlanmaya göre karşılaştırması ve p değerleri 62

4.9.Hastaların cinsel fonksiyon bozukluğu prevalansı..... 64

4.10.Parkinson hastalarında oksitosin düzeyinin UPDRS bölüm I puanı ve diskinezi varlığına göre karşılaştırması ve p değerleri 65

4.11.Cinsel fonksiyon bozukluğu varlığının oksitosin düzeyinin göre karşılaştırması ve p değerleri 65

ABD.....Amerika Birleşik Devletleri
Ark.....Arkadaşları
BG .....Bazal ganglia
BOS .....Beyin omurilik sıvısı
DBS .....Derin beyin stimülasyonu
DKB.....Dürtü kontrol bozukluğu
DSM.....Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
EDSF .....Erkek Cinsel Sağlığı Ejakülatör Disfonksiyon Sorgulama Formu
ELISA .....Enzyme-linked immunosorbent assay
GDÖ .....Geriatrik Depresyon Ölçeği
GP .....Globus pallidus
GPi .....Globus pallidus internus
GPe .....Globus pallidus eksternus
HY.....Hoehn-Yahr
Hz .....Hertz
MAO-B .....Monoaminooksidaz-B
MDS .....Hareket Bozuklukları Cemiyeti
MMDT.....Mini Mental Durum Testi
mmHg .....milimetre civa
MPOA .....Medial preoptik alan
MR .....Manyetik resonans
MPTP 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin
NAC .....Nucleus accumbens
NSAİİ.....Nonsteroid anti-inflamatuar ilaç
OÇDÇN .....Orta çaplı dikensi çıkıntılı nöron
PDE5 .....Fosfodiesteraz-5
PEDA.....Prematür Ejakülasyon Değerlendirme Anketi
PET .....Pozitron emisyon tomografi
PH .....Parkinson hastalığı
PHNMS .....Parkinson Hastalığı Non-Motor Semptom Ölçeği
PVN .....Paraventriküler nükleus
REM .....Rapid eye movements

SN .....Substantia nigra
SNc .....Substantia nigra pars compacta
SNr .....Substantia nigra pars reticulata
SON .....Supraoptik nükleus
SPECT .....Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
SS .....Standart sapma
STN .....Subtalamik nükleus
UPDRS .....Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği
UEİF .....Uluslararası Erektil İşlev Formu
UK .....Birleşik Krallık
VKİ .....Vücut kitle indeksi
VTA .....Ventral tegmental alan

BÖLÜM 1

GİRİŞ ve AMAÇ

Parkinson hastalığı (PH), dünya genelinde en yaygın ikinci nörodejeneratif hastalıktır. 65 yaş üzerinde sıklığı artarak her 100 kişinin birinde görülür. Ortalama yaşam süresinin artması ile hastalıktan etkilenen birey sayısının da artacağı öngörülmektedir. Hastalığın ilerleyici, engellik yaratıcı ve çoklu sistem etkilenimi ile giden seyri düşünüldüğünde ciddi bir sağlık problemi olarak karşımızda durmaktadır.

Hastalığın ilk tarifinin üzerinden geçen iki yüzyıldan fazla süre içinde yapılan çok sayıda çalışma ile hastalığın pek çok özelliğine dair bilgi edinilmiş ve çeşitli tedavi yöntemleri geliştirilmiştir ancak hastalığın motor olmayan semptomları yeterince araştırılmamıştır. 2006 yılında geliştirilen PH Non-motor Semptom Anketi (PHNMS) ile hastalar genelde ifade edemedikleri ve tedavi edilmeyen semptomlarını uzmanlara bildirme imkânı elde etmiştir. Cinsel sağlık Parkinson hastalarında sıklıkla bozulur ve yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Cinsel fonksiyon bozukluklarının saptanması, özelliklerinin anlaşılması ve yol açan mekanizmaların tanınması tedavi gelişimi açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada PH tanılı hastalarda cinsel fonksiyon bozukluğu sıklığını, tipini ve serum oksitosin düzeyi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1. PARKİNSONİZM

Hipokinetik hareket bozuklukları veya parkinsonizm temel olarak kuvvet kaybı veya spastisite olmaksızın istemli ve otomatik hareketlerde ortaya çıkan hareket azlığı ile giden nörolojik tabloları tanımlar. Parkinsonizm Hareket Bozuklukları Cemiyeti (Movement Disorders Society-MDS) tanı kriterlerine göre üç adet kardinal belirtinin değişik kombinasyonları ile tanımlanır; bradikinezi, rijidite ve istirahat tremoru (1). Birleşik Krallık (UK) Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası tanı kriterlerinde görsel, vestibüler, serebellar veya propriyoseptif nedenli olmayan postüral instabilite dördüncü kardinal belirtidir (2). Her iki kriter için de parkinsonizm tanısı için bu kardinal belirtilerden birinin bradikinezi olması şartı ile en az ikisi gerekir.

Bradikinezi hareketleri başlatmakta güçlük, uygulamada yavaşlık ve zorluk, genel olarak hareketlerin fakirleşmesi olarak tanımlanır. Kelime itibariyle akinezi hareketleri hiç yapamama, hipokinezi hareket amplitüdlerinde azalma olarak tanımlanır. Rijidite agonist ve antagonist kasların eşzamanlı olarak kasılmalarına bağlı olarak ortaya çıkan, o bölgenin pasif hareketi esnasında bir kurşun boruyu bükercesine devamlı bir direnme şeklinde kendini gösteren kas tonusundaki artışı ifade eder. Parkinsonizm tablosunda görülen tremor tipik olarak istirahat halinde ortaya çıkan, tutulan ekstremitenin kullanılmasıyla geçici de olsa kaybolan, belli bir postürün korunması esnasında tekrar ortaya çıkan, yavaş frekanslı (4-6 Hz) kaba bir tremordur. Sıklıkla başparmak ve işaret parmağının birbirlerine ritmik sürtmesi olarak izlenir ve bu niteliğiyle hap yapma veya para sayma tremoru olarak da adlandırılır. Postüral instabilite ayakta veya otururken normalde otomatik olarak devreye giren ve alınan vücut pozisyonun devamını sağlayan postüral reflekslerin bozulması veya kaybıdır. Postüral instabilite sonucu hastalar oturdukları yerden desteksiz kalkmada zorluk

çekerler, otururken veya ayakta spontan veya hafif itmeler, tökezlemeler sonucu öne, arkaya veya yana düşme eğilimindedir.

Parkinsonizm tanısı koymak için tüm bu belirtilerin bir arada olması gerekmez. Bazı hastalarda sadece bradikinezi ve rijidite saptanıp akinetik-rijid sendrom tanısı konurken diğer hastalarda buna tremor veya postüral instabilite ya da her ikisi eklenebilir, bazı hastalarda ise tabloya tremor hakim olabilir (3). Doğru tanımlama için hareketin tüm özelliklerinin (ritmisitesi, zamansal düzeni, aksiyonla ilişkisi, belli bir patern oluşturup oluşturmadığı, hızı, gücü, amplitüdü, ne derecede bastırılabildiği, duysal belirtilerle ilişkisi, kompleksite derecesi gibi) gözden geçirilmesi, etkilenen vücut bölgelerinin belirlenmesi gerekir (4). Tanı yalnızca klinik bulgulara bağlı olduğundan, muayenenin tüm kardinal belirtiler için dikkatle yapılması gerekir. Parkinsonizm nedenleri Tablo 2.1'de görülmektedir (3).

Tablo 2.1 Parkinsonizm sınıflandırması

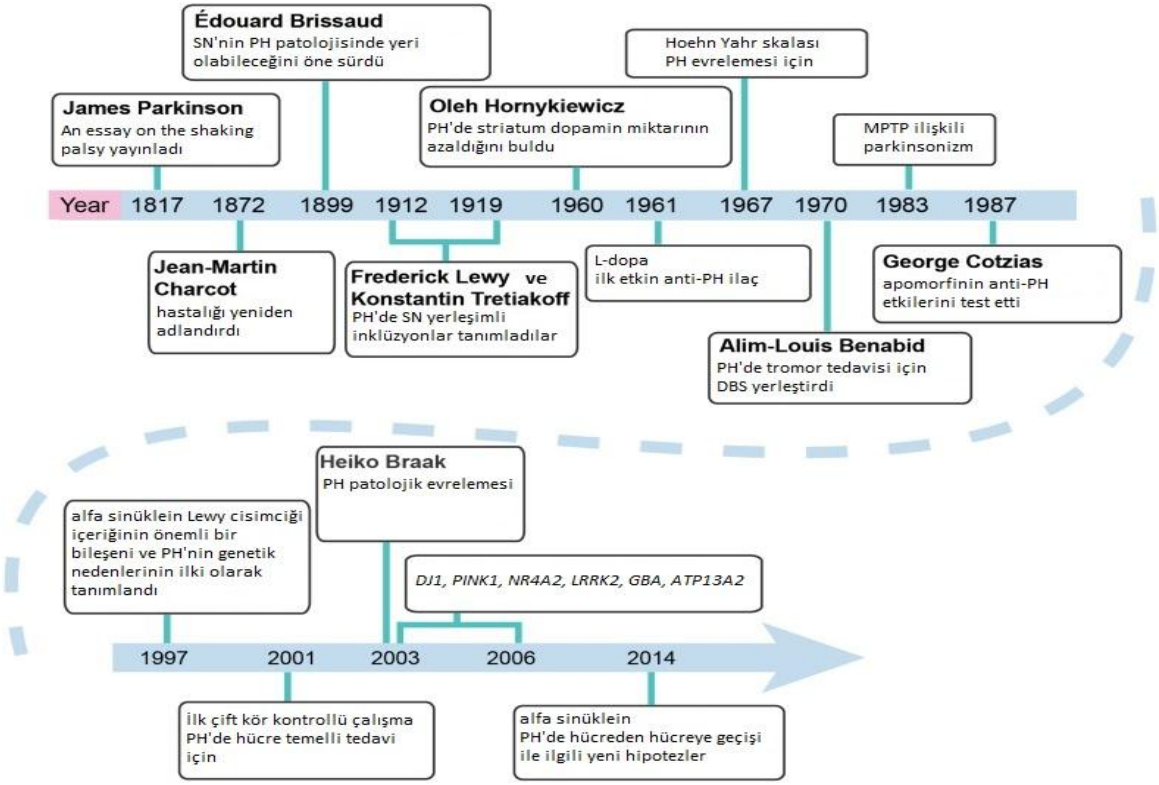
1.	**Parkinson hastalığı**
2.	**Parkinsonizm artı sendromları** • Multisistem atrofi • Progresif supranükleer felç • Kortikobazal dejenerasyon • Lewy cisimcikli demans
3.	**Parkinsonizmin eşlik ettiği heredodejeneratif hastalıklar** • Spinoserebellar ataksi • Huntington hastalığı • Striopallidodentat kalsinozis (Fahr Hastalığı) • Hemiparkinson-hemiatrofi sendromu • Frontotemporal demans-parkinsonizm kompleksi • Dentatorubropallidolusiyan atrofi • Nöronal intranükleer inklüzyon hastalığı • Pallidal dejenerasyonlar • Striatal nekrozla giden mitokondriyal hastalıklar • Beyinde demir birikimi ile giden nörodejeneratif hastalıklar (Pantotenatkinaza eşlik eden nörodejenerasyon ve diğerleri) • Beyinde manganez birikimi ile giden nörodejeneratif hastalık • Nöroakantositoz
4.	**Sekonder Parkinsonizm** • Vasküler (küçük damar hastalığına bağlı subkortikal ensefalopati, multi-lakünler, bazal ganglia ve beyinsapının hemorajileri ve infarktları, kavernomlar, arteriovenöz malformasyonlar) • Normal basınçlı hidrosefali • Yer kaplayıcı lezyonlar • İlaç ve toksin nedenli (dopamin reseptör blokerleri, dopamin boşaltıcı ilaçlar, kalsiyum kanal blokerleri, valproik asit, lityum, flunarizin) (karbon monoksit, manganez, potasyum permanganat/efedrin kötü kullanımı, cıva ve diğer ağır metaller, organik çözücüler, tiner, karbon disulfid, MPTP], siyanid, metanol) • İnfeksiyonlar (ensefalitler, prion hastalıkları, nörosifiliz, toksoplazmoz AIDS) • Metabolik nedenler (hipoksi, hipoparatiroidizm, ekstrapontin miyelinolizis, kronik karaciğer hastalığı, Wilson hastalığı) • Kafa travması • Demiyelinizan hastalıklar • Fonksiyonel parkinsonizm

2.2. PARKİNSON HASTALIĞI

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

Parkinson Hastalığı (PH) sinsi başlangıçlı ve yavaş ilerleyici seyirli, parkinsonizme ait bulguların farklı kombinasyonlarda görüldüğü nörodejeneratif bir hastalıktır. En yaygın parkinsonizm nedeni (%80'den fazla) olmasına ek olarak, Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır (3,5). Hastalığa neden olan temel patolojik değişiklik substantia nigra pars compacta (SNc) yerleşimli melanin içeren dopaminerjik nöronların kaybıdır.

İlk olarak 1817 yılında hekim ve jeolog olan Dr. James Parkinson tarafından altı hastaya ait gözlemlerini kaleme aldığı 'An Essay on the Shaking Palsy' isimli makalede detaylı olarak tanımlanmıştır (6). Son derece zeki bir gözlemci olan Dr. Parkinson, hastalığın sinsi başlangıçlı, ilerleyici ve engelleyici seyrini tanımlamıştır. Olgularında istirahat tremoru, öne eğik duruş ve öne doğru giderek hızlanarak yürümeden bahsetmiştir. Bradikinezi ve rijiditeyi hesaba katmamış, felç terimine uygun olarak hastaların güçsüzlüğüne dikkat etmiş ancak bu güçsüzlüğün genel bir güçsüzlüğe bağlı değil, etkilenen bölgelere olan sinir akışının kesilmesine bağlı olduğunu kabul etmiştir (7). Sonraki yıllarda bir nörolog olan Jean-Martin Charcot 1888 yılında bir konferansta meslektaşlarına bir parkinsonizm olgusu sunarak Dr. Parkinson'un gözlemlerine kapsamlı ayrıntılar ekledi, bradikinezi ve rijiditeyi hastalığın temel özellikleri olarak tanımladı. Titremenin tipik olduğunu ancak başlıca tanısal özelliği olmadığını kabul etti ve hastalar belirgin şekilde güçsüz olmadığı için "felç" tanımını kullanmayı tartışmaya açtı. Doğru isimlendirmenin PH olması gerektiğini önerdi (8). PH kilometre taşları Şekil 2.1'de gösterilmiştir (9).



Şekil 2.1 Parkinson hastalığı kilometre taşları

2.2.2. Epidemiyoloji

Parkinson hastalığına ait çalışmalar incelendiğinde tüm yaş grupları için ortalama insidans oranı 100000'de 1.5 ile 22 arasındadır. 55 ya da 65 yaş üzeri hasta popülasyonlarının incelendiği çalışmalarda ortalama insidans oranı 100000'de 410 ile 529 arasında saptanmıştır. PH insidansının farklı etnik gruplar arasında değişik oranlarda olması değişen çevresel maruziyet ve duyarlılık genleri gibi etiyoloji hakkında ipuçları vermektedir. İnsidans çalışmalarının en fazla yapıldığı Avrupa ülkeleri için ortalama insidans oranı 100000'de 9 ile 22 arasında, Kuzey Amerika kaynaklı çalışmalarda ortalama 100000'de 11 ile 13 arası sonuçlanmıştır (9). PH insidansının erkek kadın oranı 1.49'dur (10). Türkiye için insidans çalışması bulunmamaktadır. PH için kapıdan kapıya çalışmalarda saptanan ortalama prevalans 100000'de 167 ile 5703 arasındadır (9). 2011 yılında Başkale,

Türkiye'de kapıdan kapıya yapılan bir çalışmada 26991 kişinin 19'unda PH saptanmış ve Türkiye geneli için PH'nin yaş standardize prevalansı 100000'de 202 hesaplanmıştır (11).

Hastalığın başlangıç yaşı ortalama 50-60 yaş aralığındadır (3). PH insidansı ve prevalansı yaşla birlikte artış gösterir. 40 yaşın altında oldukça düşüktür ve 60 yaşın üstünde ise ciddi artış gösterir (9). Öyle ki toplumda 55 yaşın üstünde her yüz kişiden birinde PH görülür. Altı Avrupa ülkesi kaynaklı prevalans çalışmasından elde edilen verilerden 2005 yılında dünya üzerinde 50 yaş üstü Parkinson hastası bireylerin sayısının 4.1-4.6 milyon arasında olduğu hesaplanmıştır. 2030 yılında bu sayının iki kattan fazla artış göstererek 8.7-9.3 milyon olacağı tahmin edilmektedir (12).

PH genel popülasyona göre iki kat artmış ölüm oranına sahiptir (9). Yaşam beklentisi genel popülasyona göre hastalık başlangıcı 40-64 yaş arasında olanlarda 21 yıla 31 yıl, 65 yaş üstü olanlarda 5 yıla 9 yıl olarak saptanmıştır (13). PH'ye demans eşlik etmesi, demansı olmayanlara göre iki kat daha fazla ölüm oranı ile ilişkili bulunmuştur (14).

2.2.3. Etiyoloji

Parkinson hastalığının kardinal motor özellikleri SNc'deki pigmentli dopaminerjik nöronların kaybı ve buna bağlı bazal ganglia (BG), talamus ve kortekse motor girdilerin azalması sonucu ortaya çıkar. Beyinde birçok bölgede alfa-sinükleinden zengin protein yapıda Lewy cisimciği ve diğer protein birikimlerinin olduğu inklüzyon cisimcikleri mevcuttur (7). Semptomların ortaya çıkması için nigral nöron kaybının %50-60'a ve striatal dopamin kaybının %80-85'e ulaşması gereklidir (15). Hastalık patofizyolojisi üzerine yapılan bütün çalışmalar tek başlarına etiyolojiyi açıklamakta yetersiz kalmıştır. Nedensellik ilişkisi kesin olarak saptanmış tek faktör yaştır (16).

1983'te Amerika Kaliforniya eyaletinde 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) isimli sentetik uyuşturucu madde kullanan birkaç gençte selektif dopaminerjik nöron harabiyetine bağlı parkinsonizm bulguları gelişmesi, araştırmacıları hastalık etiyolojisinde çevresel faktörleri araştırmaya yoğunlaştırmıştır (17). Erken patolojik değişikliklerin bağırsak ve koku sisteminde başladığının gözlenmesi etiyolojide infeksiyöz ajanların

tetikleyici olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (7). 1997 yılında PH'nin monogenik formu için tanımlanan ilk gen alfa-sinüklein yani SNCA geni olmuştur (18). Şu an hakim olan görüş PH'nin genetik yatkınlık taşıyan insanlarda çeşitli çevresel faktörlerin etkisi sonucu ortaya çıktığıdır (3).

2.2.4. Risk Faktörleri

2.2.4.1. Genetik risk faktörleri

Parkinson hastaları ile yapılan aile öyküsü, tek yumurta/çift yumurta ikizi ve ailevi formlara yönelik çalışmalar, genetik faktörlerin hastalık gelişimi üzerinde rol oynadığına dair pek çok kanıt sağlamıştır. Genetik sebepler (Tablo 2.2) hastaların sadece %10'luk kesiminde saptanabilmiştir (9).

Tablo 2.2 Parkinson Hastalığı ilişkili genler

Gen/Lokus	**Kromozomal yerleşim**	**Kalıtım**	**Farklı klinik özellikler**
SNCA (PARK1/PARK4)	4q21	Dominant	Görece erken başlangıç, tremor az, hızlı progresyon
Parkin (PARK2)	6q25	Resesif	Erken-jüvenil başlangıç, diskinezi, distoni, yavaş progresyon
PARK3	2p13	Dominant	Demans
UCH-L1 (PARK5)	4p14	Dominant	-
PINK1 (PARK6)	1p35-36	Resesif	Erken başlangıç, yavaş progresyon
DJ-1 (PARK7)	1p36	Resesif	Erken başlangıç, distoni, psikiyatrik bulgular
LRRK2 (PARK8)	12q12	Dominant	-
ATP13A2 (PARK9)	1p36	Resesif	Erken başlangıç, hızlı progresyon, piramidal bulgular, demans
PARK10	1p32	-	-
GIGYF2 (PARK11)	2q36-37	-	-
PARK12	Xq21-25	-	-
Omi/HtrA2 (PARK13)	2p12	Dominant	-
PLA2G6 (PARK14)	22q12-13	Resesif	Erken başlangıç, distoni, piramidal bulgular
FBXO7 (PARK15)	22q12-13	Resesif	Erken başlangıç, piramidal bulgular
PARK16	1q32	-	-

2.2.4.2. Çevresel etkenler

Parkinson hastalığı gelişimi üzerine çevresel etkenleri araştıran pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların derlendiği analizler değerlendirildiğinde farklı çalışmalarda aynı tip etken için farklı sonuçların ortaya çıktığı görülmektedir. Bunun nedeni veri seçiminde taraf tutma, uygun kontrol

grubu eksikliği, örneklem büyüklüğünün değerlendirme için küçük olması, karıştırıcı değişkenlerin varlığı (incelenen faktör ile PH arasında korelasyon olduğu ancak nedenselliğin olmadığı durum), veri toplama sırasında ortaya çıkan eksiklikler gibi metodolojik sınırlamalardır. PH'yi etkileyen çevresel etkenler Tablo 2.3'te görülmektedir (10).

Tablo 2.3 Parkinson Hastalığını etkileyen çevresel faktörler

Mesleki ve çevresel maruziyet	**Yaşam sitili**	**Tıbbi özgeçmiş**
Tarım ilaçları	Sigara	Koku duyusu bozukluğu
Çiftçilik, kırsal yaşam, kuyu suyu kullanımı	Alkol	REM uyku davranış bozuklukları
Toksik metal (manganez, kurşun, civa, demir)	Fiziksel aktivite	İnflamasyon (NSAİİ kullanımı)
Organik çözücüler	Vücut kitle indeksi	Depresyon ve anksiyete
Kimyasallar (metanol, toluen, siyanid, petrol ürünleri)	Diyet	Demans
Manyetik alan, elektrik mesleği	Çay kahve	Esansiyel tremor
	Süt ve süt ürünleri	Kanser (melanom)
	Antioksidan (E vitamini)	Kafa travması
		Diyabet
		Vasküler hastalıklar
		Östrojen
		Gut ve ürik asit

Sigara ve kahve tüketiminin hastalıktan koruyucu etkisi yüksek kanıt düzeyine sahiptir. Alkol kullanımı, fiziksel aktivite, diyetle alınan antioksidanlar ve kanda ürik asit yüksekliği sınırlı kanıt düzeyine sahip koruyucu faktörlerken, böcek öldürücü tarım ilaçları ve süt ürünleri tüketimi sınırlı kanıt düzeyine sahip risk faktörleridir (9).

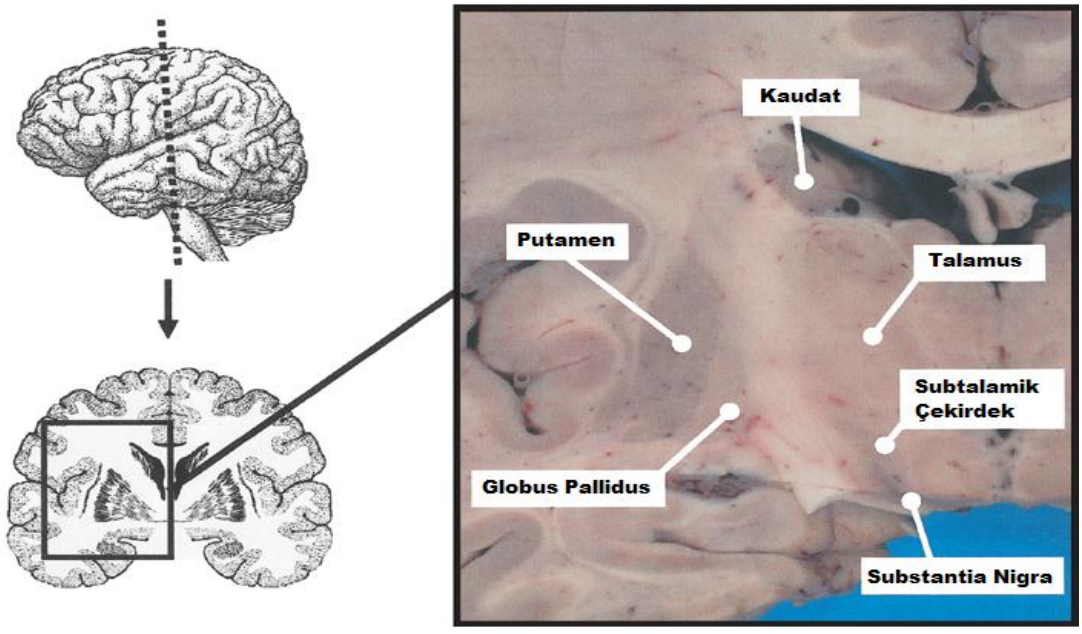
2.3. BAZAL GANGLİA

Bazal ganglionlar ekstrapiramidal sistemin temel yapısını oluşturur. Beynin derin bölgeleri ve mesensefalonda simetrik yerleşimli çekirdeklerden oluşur (Şekil 2.2). Bu çekirdek grupları kendi aralarında eksite edici ve inhibe edici bağlantılar sayesinde bir bütün olarak çalışır. Ana görevi korteksten gelen bilgiye yönelik oluşturulacak motor hareketi düzenlemektir.

2.3.1. Anatomisi

Kaudat nükleus ve putamen birlikte striatum olarak adlandırılır ve serebral korteks ile SN'den gelen projeksiyonların ana hedefini oluşturur. Lentiküler

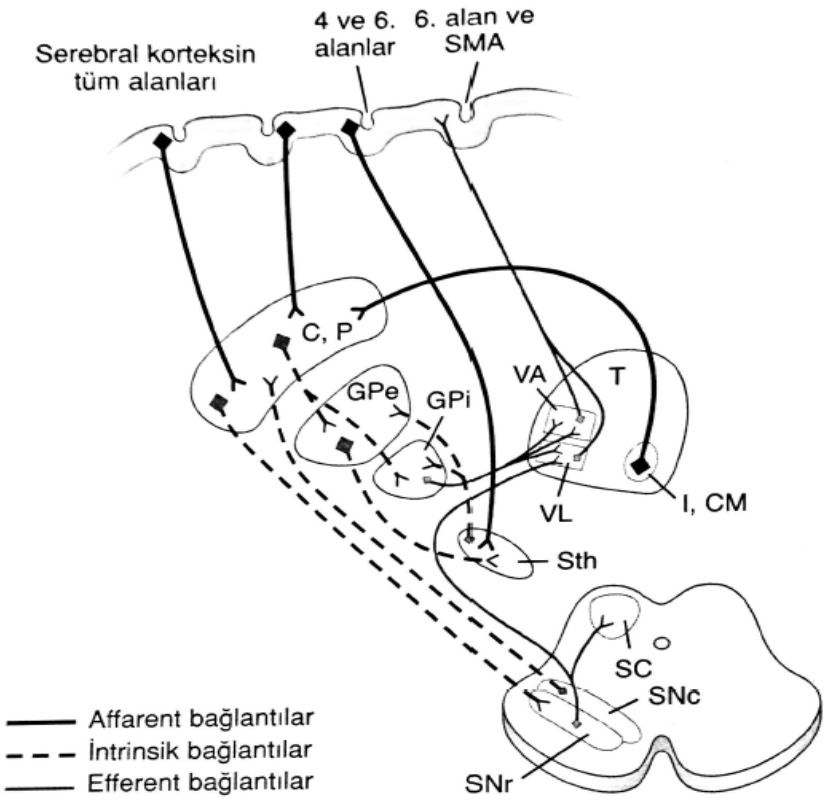
nükleus, putamen ve globus pallidusun (GP) birlikte oluşturduğu insulanın derininde yerleşmiş kama şekilli yapıdır. Kaudat nükleus, lateral ventikülün dış yan duvarında yerleşmiş 'C' şeklini andıran kavisli yapıda olup BG'ların en büyüğüdür. Baş, gövde ve kuyruk olarak üç bölüme ayrılır. Baş ve kuyruk bölümünde putamen ile devamlılık gösterir. Putamen lentiküler nükleusun dış bölümünde yer alır. Globus pallidus eksternus (GPe) lentiküler nükleusun iç bölümünün lateral kısmını oluşturur. Globus pallidus internus (GPi) lentiküler nükleusun iç bölümünün medial kısmını oluşturur.SN mezensefalonda yerleşmiş en büyük gri madde yapısını oluşturur. İçerdiği melanin nedeniyle pigmentli bir yapıya sahiptir. Dopaminerjik nöronlar içeren dorsal bölümü pars reticulata (SNr), GABAerjik nöronlar içeren ventral bölümü pars compacta (SNc) olarak adlandırılır. Subtalamik nükleus (STN) serebrum ve beyin sapı arasındaki sınırda ve koronal planda talamusun altında yerleşmiş lens şekilli bir yapıdır. Talamus ventral nükleus, talamusun dış yan bölümünde bulunur. BG'den ve serebellumdan propriosepsiyon ve motor işlevlere ait afferent lifler alır ve efferent lifleri motor kortekse gider.



Şekil 2.2 Bazal gangliyonların beyindeki yerleşimi

2.3.2. İşlevsel Organizasyon

Bazal ganglia çekirdekleri fonksiyonel olarak girdi, çıktı ve ara çekirdekler olarak kategorize edilebilir. Striatum ana girdi çekirdeğidir. Serebral korteks, talamus ve nigral çekirdeklerinden afferent girdiler alır. Çıktı çekirdekleri, GPi ve SNr içerir. Bu çıktı çekirdeklerinden kaynaklı efferent projeksiyonlar talamusu kontrol eder ve talamustan da motor ve premotor kortekse projekte olur, böylece kortiko-bazal ganglia-talamo-kortikal döngü tamamlanır (Şekil 2.3) (19). Ara çekirdekler, girdi ve çıktı çekirdekleri haricinde kalan diğer tüm çekirdekleri içerir, bunlar GPe, STN ve SNc'dir (20).



Şekil 2.3 Bazal ganglia çekirdekleri, afferent ve efferent bağlantılarının şematik çizimi

BG'ler yoğun ara bağlantılara sahiptir. Beş adet birbirinden ayrı kapalı döngü varlığından söz edilir. Bunlardan motor ve okülomotor döngü motor işlevlerle, dorsolateral prefrontal ve lateral orbitofrontal döngü bilişsel işlevlerle, limbik döngü de emosyonel işlevlerle ilişkilidir. Korteksin geniş

alanlarından gelen motor girdiler putamende, bilişsel girdiler dorsal kaudat nükleusda, emosyonel girdiler ventral striatumda işlenir (5).

BG girdisinden sorumlu striatumda iki farklı tipte sinir hücresi bulunur: projeksiyon nöronu (orta çaplı dikensi çıkıntılı nöron) ve internöron. Striatal nöronların %90'ını oluşturan projeksiyon nöronu GABAerjik sinir hücreleridir ve ekstitatör kortikal efferentler alırlar. İçerdikleri D1 ve D2 dopamin reseptörleri ile gelen uyaranlara farklı yanıtlar oluştururlar (20). Her bir devre striatal aktiviteyi pallidal çıktıya dönüştüren iki yol barındırır; direkt ve indirekt yol. Projeksiyon nöronu D1 reseptörü içeriyorsa adenilat siklaz aktivasyonu üzerinden direkt yol aktive olur. Direkt yolda striatal çıktı doğrudan GPi ve SNr'ye inhibitör uyaranlar gönderir. GPi ve SNr de talamusa inhibitör çıktı gönderir. Direkt yolaktaki aktivite talamusu disinhibe ederek eksitatör talamokortikal yolu kolaylaştırır ve hedefteki motor kortekslerdeki aktivite artar. Böylece direkt yol süregiden motor aktivitenin devamı için işlev görür. Projeksiyon nöronu D2 reseptörü içeriyorsa adenilat siklaz inhibisyonu üzerinden indirekt yol aktive olur. İndirekt yolda striatal çıktı önce GPe'ye inhibitör uyaran gönderir ve GPe'de STN'ye inhibitör uyaran gönderir. STN bu uyaranlar ile disinhibe olur. STN, GPi ve SNr'ye ekstitatör çıktı gönderir. İndirekt yoldaki aktiviteyi GPi ve SNr eksite eder ve talamokortikal yol inhibe olur. Yani indirekt yoldaki aktivitenin net etkisi korteksin inhibisyonudur (5).Striatum aynı zamanda SNc'dan da düzenleyici dopaminerjik girdiler almaktadır. Bu girdiler D1 reseptör üzerinden direkt yolu aktive edip kolaylaştırır, D2 reseptör üzerinden indirekt yoldaki aktiviteyi ise inhibe eder. Direkt yol hareketin başlatılması ve sürdürülmesinde önemli iken indirekt yol amaç dışı hareketin baskılanmasında rol oynar (5).

GPi ve SNr, BG'nin çıktı çekirdekleridir ve immünhistomkimyasal olarak birbirlerine benzer şekilde tonik aktif GABAerjik nöronlar içermektedirler. Talamik (ventral anterior ve intralaminar çekirdek) ve beyin sapı (pendünkülopontin çekirdek ve süperior kollikulus) çekirdekleri üzerinde sürekli inhibisyon uygularlar (21). Aynı zamanda talamusun intralaminar çekirdeği üzerinden birbirleri ile de bağlantılıdırlar (22). GPi ve SNr inhibe edici uyaranlar D1 reseptör barındıran GABAerjik striatal orta çaplı dikensi çıkıntılı nöronlardan kaynaklanırken, eksite edici uyaranlar vGlut-2

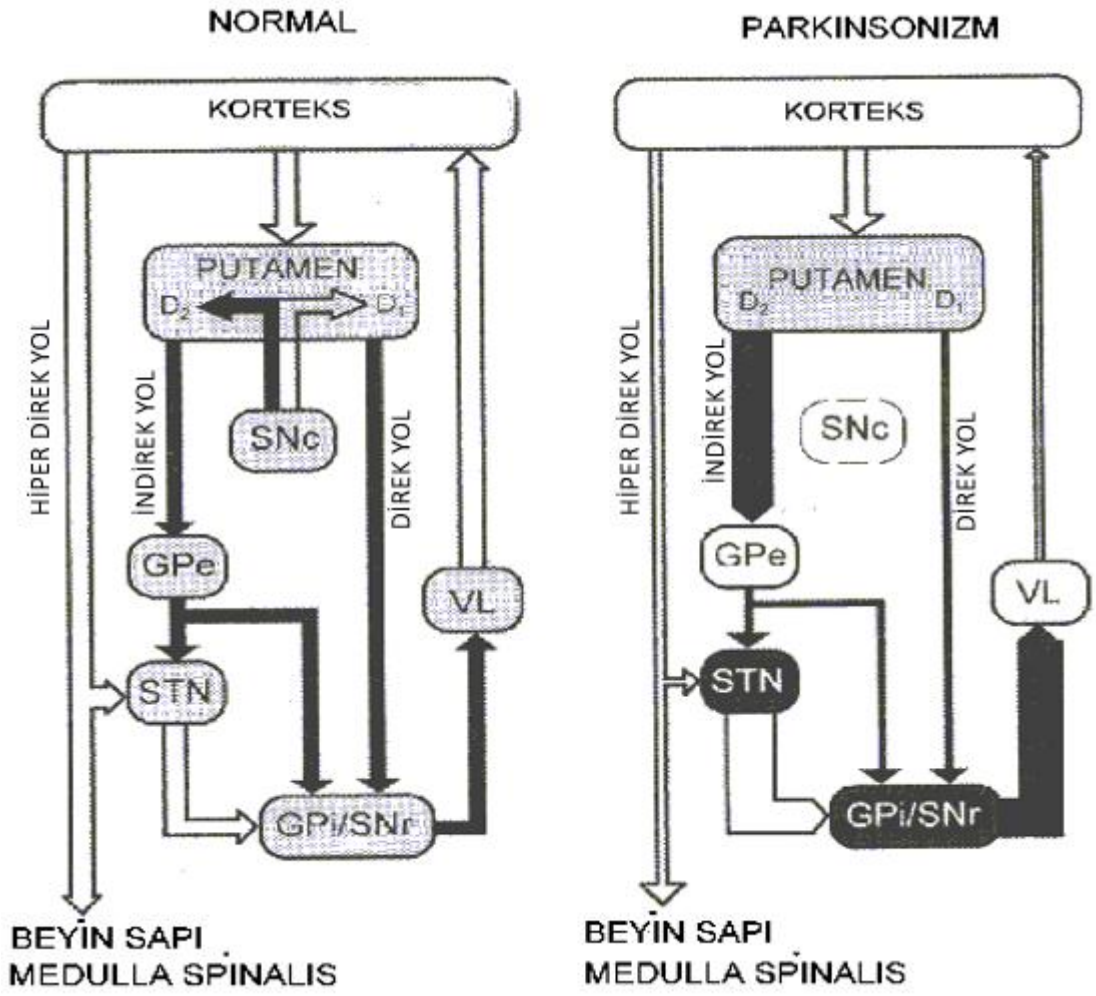
barındıran subtalamik glutaminerjik nöronlardan kaynaklanır (23). Subtalamik eksite edici uyaranlar indirekt yolun bir parçası kabul edilen hiperdirekt yol ile BG'ye gelir ve BG'nin inhibitör çıktı cevabını arttırır.

BG'nin ara bağlantı çekirdekleri STN, GPe ve SNc'dir. GPe indirekt yolun bir parçası olarak görev yapar. Striatal D2 reseptör barındıran orta çaplı dikensi çıkıntılı GABAerjik nöronlardan inhibe edici uyaranlar alırken, STN ile de resiprokal bağlantıya sahiptir (20). STN, PH'de derin beyin stimülasyonunun ana hedefidir (24). GPe'den indirekt yol üzerinden GABAerjik bağlantılar alır, diğer bütün BG çıktı çekirdeklerine glutaminerjik bağlantılar verir. Ancak STN'ye gelen girdinin ana kaynağı, BG girdi çekirdeklerini pas geçip direkt olarak frontal serebral korteksten gelen motor uyaranlardır. SNc, BG'nin dopaminerjik uyarımının ana kaynağıdır. (20). Dopamin direkt yolu uyarıp indirekt yolu baskılayarak talamokortikal çıktı uyaranlarını her iki yoldan arttırır ve korteks aktive olur (3). Alfa-sinüklein birikimine bağlı SNc'deki dopaminerjik nöron kaybı PH'nin motor belirtilerine yol açar.

2.3.3. Patofizyolojisi

Parkinson hastalığındaki akinetik ve rijid hareket bozukluğunda BG'nin rolünün olduğu yüz yıldır bilinmektedir. Klasik modele göre SNc dopaminerjik nöron kaybına bağlı indirekt yolun aktivitesinin artması motor talamokortikal döngülerin daha fazla inhibe olmasına neden olur. Bu da hem istemli hem de otomatik hareketlerin hızının yavaşlamasına ve genliğinin azalması yani bradikinezi ve hipokinezi ile sonuçlanır. Bununla birlikte ortaya atıldığı tarihten beri klasik model PH'nin diğer iki kardinal bulgusu olan tremor ve rijiditeye açıklık getirememiştir (25). Dopamin azalmasına bağlı kortiko-bazal ganglia-talamo-kortikal döngüdeki değişiklikler ve serebellar tutulum tremor oluşumunda rol oynar. Rijidite için de periferik etyolojileri sorumlu tutar (20). Normalde direkt ve indirekt yollardaki aktivite dengedeyken nigrostriatal yollardaki (SNc'den putamane giden yollar) dejenerasyon sonucu direkt yoldaki aktivite azalırken indirekt yoldaki artar. Bu değişikliğin net etkisi BG'den talamusa ulaşan baskılayıcı sinyallerin artması şeklindedir. Bu değişiklikler Şekil 2.4'te gösterilmiştir.

Parkinson hastalarının beyinlerinde ubikuitin immünpozitif Lewy cisimciklerinin varlığı ve SN'da bozulmuş proteozomal fonksiyon gözlemlenmiştir (26). Yaşlanma, eksojen stres, mitokondriyal değişim ve PH ilişkili gen (parkin, UCHL1 ve α-sinüklein) mutasyonları ubikuitin proteozom sisteminin bozulmasına yol açar ve sonuçta nöronal hasara yol açan anormal proteinlerin birikmesine neden olur. Hücrenin anormal proteinleri ayırma girişiminin sonucu olarak Lewy cisimlerinin oluştuğu düşünülmektedir (27).



Şekil 2.4 Normal insanda ve Parkinson hastalığında bazal ganglia-talamus-korteks bağlantılarının aktivite durumu

2.4. PARKİNSON HASTALIĞI KLİNİK ÖZELLİKLERİ

2.4.1. Başlangıç ve Seyri

Parkinson hastalığının ana klinik belirtileri bradikinezi, rijidite ve tremordur. PH tanısının konulabilmesi için mutlaka bradikinezinin olması gerekir. Ek olarak istirahat tremoru veya rijiditeden birinin bradikineziye eşlik etmesi gereklidir. Hastalık hemen her zaman asimetrik olarak vücudun bir yarısında başlar. İlk belirtiler sıklıkla bir ekstremitede istirahat tremoru, bir elin özellikle ince hareketlerde beceriksizleşmesi, tutuklaşması, yavaşlaması ya da tüm hareketlerin, özellikle yürümenin yavaşlaması, vücudun öne doğru eğilmesi şeklindedir.

Hastalar spontan olarak ya da sorulduğunda yazılarının değişip küçüldüğünü, düğme iliklemek ya da açmak gibi ince işlerde zorluk çektiklerini, gece yatakta dönmenin, yerlerinden kalkmanın güçleştiğini, hareketlerinin, yürümelerinin yavaşladığını, ayaklarını sürterek yürüdüklerini ve harekete başlamada güçlük çektiklerini buna karşın kaba kas kuvveti gerektiren işlerde güçsüzlük fark etmediklerini söylerler. Hasta yakınları yüzün donuklaştığını, sesin hafif çıktığını ve konuşmanın anlaşılmasının güçleştiğini bildirirler (3). Postüral instabilite sıklıkla PH geç döneminde ortaya çıkan bir bulgudur, eğer erken dönemdeki bir hastada saptanırsa parkinsonizm yapan diğer hastalıkları düşünmek gerekir. Bu belirtiler kural olarak sinsi başlayıp yavaş ilerlerler, zamanla hastalık vücudun diğer yarısına da geçer. Hastaların hemen hepsinde, hastalığın seyri boyunca ilk semptomun başladığı tarafta daha belirgin olmak üzere asimetrik tutulum korunur. PH hastadan hastaya değişen klinik bulguların olduğu heterojen bir bozukluktur. Tremorla başlayan tip, bradikineziyle başlayan tipe göre daha yavaş seyir gösterir, keza genç yaşlarda başlayan hastalık, ileri yaşlarda başlayanlara göre daha yavaş seyirlidir.

PH'nin motor bulgularının başlamasından yıllarca önce premotor evrede çoğu hastada motor olmayan bulgular görülür. Premotor evrede çıkan motor olmayan bulgulardan REM (Rapid eye movements) uyku davranış bozukluğu (uykunun rüya safhası olan REM uyku sırasında canlı rüyalara bağlı olarak konuşma, bağırma, tekme atma, sıçrama, çırpınma şeklinde hareketler), koku duyusunun kaybı (anosmi), konstipasyon ve depresyon

hastaların çoğunda görülür (3). Bu semptomlar her hastada görülmeyebilir veya şiddeti değişken olabilir. Motor semptomların da tümü her hastada bir arada görülmeyebilir.

PH'nin klinik evrelendirmesi için Hoehn Yahr (HY) ölçeği kullanılır. HY ölçeğindeki evre 1 ve 2, PH'de erken evreler olarak kabul edilir. Semptomlar hafif derecededir, sıkıntı verir ama özürlülüğe sebep olmaz. Bu evrelerdeki hastalar antiparkinson ilaçlardan yarar görürler ve günlük işlerinde bağımsızdırlar. Birçok hasta evre 2'de senelerce kalabilir. Hastalığın ilerlediği evre 3'e ulaşan hastalarda semptomların şiddetinin artmasının yanı sıra, postüral reflekslerin bozulmasına bağlı olarak düşmeler başlar. Semptomların daha da ağırlaşmış olduğu evre 4 hastalar basit işlerde dahi başkalarının yardımına ihtiyaç duyarlar. İleri evrelerdeki hastalarda semptomların ağırlaşmasına ek olarak, levodopaya bağlı çeşitli komplikasyonların gelişmesiyle özürlülük hali daha da artar. Terminal dönem olan evre 5 hastalar ise tamamen yatağa bağımlı duruma gelirler, artık tamamen pasif ve apatiktirler. Sürekli hemşirelik düzeyinde bakıma ihtiyaçları vardır.

2.4.2. Belirti ve Bulgular

Parkinson hastalığında karşılaşılan belirti ve bulgular motor ve motor olmayan bulgular olarak ikiye ayrılır (Tablo 2.4).

Muayenede bradikinezinin ifadesi olarak maske yüz, hipofonik, zor anlaşılan bir konuşma, ardısıra veya tekrarlayıcı el, ayak hareketlerini başlatmada güçlük, yavaşlama, beceriksizlik, hareketin amplitüdünde azalma ve değişkenlik saptanır; ekstremite bulguları sıklıkla asimetriktir. Hasta özellikle alçak sandalyelerden güçlükle kalkar, yürümeyi başlatmada güçlük çekebilir, yürümesi küçük adımlarla, yavaş, gövde öne doğru eğiktir, ayaklarını sürüyebilir ve bir ya da her iki kolunu sallamaz. Kas gücü normal sınırlardadır ve piramidal bulgulara rastlanmaz.

Hastada düşük frekanslı, kaba bir istirahat tremoru görülebilir, bu tremor tipik olarak istemli hareketler esnasında kaybolur, belli bir postürün korunması esnasında tekrar ortaya çıkabilir, genelde hastanın işlevselliğini bozmaz. Tremor tek taraflı ya da bir tarafta baskın olabileceği gibi bacak ve çeneyi tutmak üzere yaygın da olabilir.

Tutulan ekstremitelerin eklem hareketini yaptıran kaslarda pasif hareket esnasında dişli çark belirtisi veya kurşun boruyu bükercesine sürekli rijidite gözlenir. Dişli çark bulgusunda el bilekten itibaren yukarı aşağı hareket ettirildiğinde birbirini döndüren iki dişli çarkın her dişlisinin atlayışında görülen kesik kesik bir direnç hissinin alınmasıdır. Benzer bir duyguyu rijidite olmadan, muayene edilen elde mevcut olan bir istirahat tremoru da verebilir. Rijidite karşı ekstremitenin kuvvetle innerve edilmesi (örneğin karşı eli yumruk yapma) esnasında artar.

Postüral instabilite mevcutsa hasta spontan olarak, özellikle yokuş veya merdiven çıkarken ya da inerken düşebilir. Muayene esnasında ayaklar hafif ayrık şekilde dururken hafiçe öne, arkaya veya yana doğru itelendiğinde de kendisini yakalamakta güçlük çeker, tutulmazsa blok halinde itilen yöne doğru yıkılabilir.

Diğer nörolojik muayene bulguları arasında baskılanamayan nazopalpebral refleks (burun köküne vurulduğunda refleks olarak oluşan göz kırpmanın istemli olarak baskılanamaması), artmış “snout” refleksi (dudakların üzerine vurulduğunda dudakların öne doğru büzülmesi), pozitif palmomental refleks (avuç içi kuvvetle çizildiğinde o taraf submental bölgenin kasılması) gibi canlı yüz refleksleri sayılabilir (3).

Geleneksel olarak iyi bilinen bu motor bulgular yanında özellikle son yıllarda motor olmayan bulgular, hem hastalığın premotor evresinde öncü belirtiler olması hem de her evrede özürlülüğe ciddi katkı yapması nedeniyle önem kazanmaktadır.

Tablo 2.4 Parkinson Hastalığı belirti ve bulguları

Motor belirti ve bulgular	**Motor olmayan belirti ve bulgular**
• Kardinal bulgular	• Bilişsel/nöropsikiyatrik
Bradikinezi, hipokinezi, akinezi	Demans
Rijidite	Depresyon
İstirahat tremoru	Anksiyete
Postüral insitabilite	Panik ataklar
• Diğer bulgular	Bradifreni
Postür bozukluğu	Uyku bozuklukları
Yürüyüş bozukluğu	Psikoz
Festinasyon	Yorgunluk
Donma	• Otonomik bozukluklar
Asosiye hareketlerin kaybı	Konstipasyon
Paradoksal hiperkinezi	Ortostatik hipotansiyon
Hipomimi	Terleme artışı
Glabellar refleks artışı	Cinsel fonksiyon bozukluğu
Distoni	Üriner fonksiyon bozukluğu
Mikrografi	• Ağrı ve duysal bozukluklar
Konuşma bozukluğu	Kramplar
Hipofoni	Ağrı
Yatakta dönme güçlüğü	Parestezi/dizestezi
Disfaji	• Olfaktör disfonksiyon
Siyalore	• Seboroid dermatit
Periferal ödem	
Solunumsal problemler	
Nörooftalmolojik bulgular	
Dopaminerjik tedavi ile bağlantılı motor bulgular	

2.4.2.1. Kardinal motor bulgular

Bradikinezi, PH'de BG fonksiyon bozukluğunun en karakteristik semptomudur. Bradikinezi sıklıkla hareketin başlatılmasında gecikme, hareketin amplitüdünün küçülmesi, bir hareketten diğerine geçememe, aynı anda iki hareketi yapamama, hareket fakirliği (hipokinezi) ve hareket edememe (akinezi) anlamında da kullanılır (28). Bradikinezinin manifestasyonları arasında yüzün ifadesiz bir görünüm alması (bradimimi, maske yüz), göz kırpmada azalma, yazının küçülmesi (mikrografi), hipokinetik monoton dizartri, yutma işlevinin yavaşlamasına bağlı yutmada zorlanma (disfaji) ve ağızda salya birikip akması (siyalore), yürüme sırasında otomatik kol hareketlerinin azalması ve kaybolması (assosiye hareketlerin kaybı) sayılabilir. Paradoksal hiperkinezi, hareketsiz bir hastanın ani bir emosyonel tepki ile hızlı hareketler yapabilmesi örneğin üzerine gelen bir topu yakalayabilmesidir (29).

İstirahat tremoru olguların 50-75'inde ilk motor bulgu olarak ortaya çıkar. Klinik izlem boyunca hafiften belirgine kadar değişik ölçülerde tremor saptanma sıklığı %85'e ulaşır. PH'de klasik hap yuvarlama veya para sayar tarzda 4-6 Hz frekanslı istirahat tremoruna ek olarak olguların %40-60'ında daha hızlı frekanslı (5-8 Hz) postüral kinetik tremor tabloya eşlik eder (29). Postüral tremorun ayırt edici özelliği kolların ileriye uzatılması ile tremorun ortaya çıkması arasında saniyeler ile bir dakikaya kadar süren bir latent evrenin olmasıdır. Bu fenomene "re-emergent (tekrar beliren) tremor" adı verilmektedir (30). Tremor en sık ellerde, bazen de ayaklarda, dil, çene ya da dudakta olabilir. PH'de ses tremoru görülmez ve baş tremoru enderdir. Tremorun şiddeti ve amplitüdü stres ile, mental aktivite sırasında, yürürken, diğer ekstremitenin motor hareketi sırasında artar. Tremorlu ekstremitenin harekete başlamasıyla ve uyku sırasında kaybolur (29). Hastalığın ileri evrelerinde ağır bradikinezi ve postüral dengesizliğin ön plana çıkmasıyla tremorun şiddetinde azalma dikkati çeker.

Rijidite, agonist ve antagonist kaslarda eş zamanlı olarak tonusun artmasıdır. Hastalık ilerledikçe neredeyse hastaların tamamında rastlanır. Proksimal ve distal yerleşimli olabilir. Rijidite sıklıkla el bileğinde pasif rotasyon hareketleri ve dirsekte fleksiyon-ekstansiyon hareketleri ile değerlendirilir. Hafif olgularda rijiditeyi ortaya çıkarmak ancak karşı ekstremiteye tekrarlayıcı hareketler (elin açılıp kapatılması, parmakların sayılması, havada kare çizilmesi gibi) yaptırmakla mümkün olabilir. Muayenede pasif hareketlere karşı gelişmiş bir direnç olarak değerlendirilir. PH için tanıyı destekleyen bir bulgu olan dişli çark bulgusu rijiditenin ritmik kesintilerle bölünmesidir. Hastalar rijiditeyi sertlik veya katılık şeklinde tanımlayabilir. Rijidite kaynaklı ağrılara ortopedik olarak yanlış tanılar konulabilir. Sıklıkla boyun ve gövdede antefleksiyon, kamptokormi gibi omurga deformitesi olmadan postüral deformitelerle birliktedir (29). Şiddetli olgularda zamanla omurga ve ekstremite deformiteleri gelişir.

Postüral instabilite, diğer kardinal bulgulara göre PH için daha az spesifik ancak düşmelere neden olarak en fazla özürlülük yapan bulgusudur (31). Postüral refleks kaybının görsel, vestibüler veya duysal bir nedene bağlı olmaması gerekir. Postüral reflekslerin kaybına bağlı denge bozukluğu şeklinde genellikle hastalığın geç evrelerinde ortaya çıkar. Çekme 'pull' testi

ile değerlendirilir. Bu testte hastanın arkasından omuzlarına uygulanan ani bir çekmeye verdiği postüral yanıta bakılır. Normal yanıt hastanın birkaç adım geriye giderek dengesini sağlamasıdır ancak sağlayamaz ve arkaya doğru düşerse postüral reflekslerin bozulduğu anlaşılır. Postüral instabilitesi olan olgularda özellikle gövdede fleksiyon postürü varlığında giderek hızlanan yürüyüş ortaya çıkar buna festinasyon denir. Burada hasta adeta düşmemek için ağırlık merkezini yakalamaya çalışır şekilde hızlanarak yürür ve durmakta güçlük çeker (29).

2.4.2.2. Diğer motor bulgular

Yürüme bozukluğunda hastanın adım sayısı azalır, ayaklarını sürüyerek ve küçük adımlarla yürümeye başlar. Dönüşler yavaşlamış, çok adımlı ve blok şeklindedir (32). Motor bloklar ve donma (freezing), hareketi başlatmada güçlük, hareketi başlatamama ve yürürken donma şeklinde olabilir. Bu durum genellikle kısa sürelidir. Hasta düzgün biçimde yürürken aniden ayakları yere yapışmış gibi kalakalır. Özellikle yürüme başlangıcında veya kapı eşiği gibi dar mekanlarda ya da dönüşler sırasında donma olur (32). Parkinson hastalarında hipofonik ve hipokinetik bir konuşma bozukluğu gelişir. Konuşma monotondur, vurgulama pek olmaz ve bazen kelimeler iç içe girmişçesine konuşma anlaşılmaz hale gelebilir (32). Disfaji, yutma hızının azalması ve çiğneme hareketinin yavaşlaması sonucu olur. Genellikle ileri evrede ortaya çıkan bir durumdur (32). Distoni, hastalığı erken yaşta başlayanlarda ve özellikle genetik geçişli PH olan bireylerde bazen ilk semptom olabilir. Hastalığın orta ve ileri evrelerinde özellikle dopaminerjik ilaç etkisinin azaldığı veya kaybolduğu zamanlarda örneğin sabahın erken saatlerinde distoni görülebilir (32).

2.4.2.3. Motor olmayan bulgular

Ağrı PH'nin en erken klinik belirtisi olabilir. Özellikle ilk semptomun başladığı ekstremitede ağrı sıkça tanımlanır. Etkilenen ekstremitede olan omuz ağrısı pek çok hastanın yakındığı bir semptomdur. Parkinson hastalarında farklı nedenlerle ağrı yakınması olabilir. Bunlar rijidite ve akineziye bağlı olan ağrılar, kas-iskelet ağrısı, radiküler veya nöropatik ağrı, distoniye ilişkin ağrı ve santral ağrıdır (32). Parestezi Parkinson hastalarında motor defisitlerin şiddetiyle ilişkisiz olarak uyuşma, yanma

veya karıncalanma hissi şeklinde tanımlanabilir. Kimisi el ve/veya ayaklarında üşüme hissinden yakınır. Hastalar yaz-kış eldiven ve çorap giyme gereksinimi duyarlar (32).

PH'de nörodejeneratif süreç kalp ve vasküler sistemin çalışmasını düzenleyen otonom sinir sistemini etkilediğinde hastalarda uzun süre yattıktan sonra hızla ayağa kalktıklarında göz kararması, baş dönmesi ve sersemlik hissinin eşlik ettiği ortostatik hipotansiyon bulguları ortaya çıkar. Hasta yatar durumdayken ölçülen kan basıncı değerlerinin, ayakta üç dakika durduktan sonraki ölçümde sistolik tansiyonda en az 20mmHg düşme ortostatik hipotansiyon olarak kabul edilir (32). Konstipasyon hastaların motor bulgularından önce ve sonra oldukça sık görülen semptomlardan birisidir (32). Üriner inkontinans ve noktüri özellikle ileri evrelerde daha sık görülür. Hastaların kapalı dönemlerinde üriner semptomlar daha sıktır. Noktüri, pollaküri ve yetişememe tarzında inkontinans görülebilir (32). Cinsel işlev bozukluğu, libido azalması ve empotans şeklinde görülebilir. Hastalık sürecinin kendisine bağlı olarak gelişebildiği gibi depresyondan da kaynaklanabilir (32). Siyalore orta ve ileri evren Parkinson hastalarında daha sık görülür. Disfajisi olan hastalarda belirgindir. Esas olarak yutma hızının yavaşlamasından kaynaklanır. Tükürük salgı bezlerini innerve eden parasempatik aşırı aktivasyon sonucu da olabilir. Sosyal problemlere sebebiyet verebilir (32). Aşırı terleme hastalarda ter bezlerinin otonomik kontrolünün bozulması sonucu gelişir. Normal ısıdaki bir ortamda bile sıkıntı veren epizodik terleme atakları olabilir. Lokal veya yaygın görülebilir (32). Ciltte yağlanmanın artması terlemeyle beraber kişiye büyük rahatsızlık hissi verebilir. Bazı hastalarda yüz ve alında parlak bir görünüme neden olabilir. Seboreik dermatite bağlı olarak oluşan aşırı yağ salgısı ciltte kızarıklık, kaşıntı ve pullanmaya sebebiyet verebilir (32). Hiposmi, hastaların büyük kısmında premotor evreden itibaren görülür. Ancak hastaların sadece %25'i bunu fark ederler (34).

PH'de premotor evre dahil her hastalık evresinde psikiyatrik bozukluklar sıklıkla görülmektedir. Depresyon hastaların %40-60'ında bildirilmiştir. Depresyon dopaminerjik, serotoninerjik ve noradrenerjik sistemlerin etkilenmesi nedeniyle olduğu gibi reaktif olarak da ortaya çıkabilir (32).

Psikoz PH'de esas olarak kullanılan ilaçlarla ilişkilidir ve çoğunlukla dopaminerjik ilaçlardan kaynaklanır. Ayrıca sistemik hastalıklar, enfeksiyon veya cerrahi de Parkinson hastalarında psikoza neden olabilir. En sık görülen psikotik semptom görsel halüsinasyonlardır. Daha az sıklıkta diğer modalitelere ait halüsinasyonlar ve hezeyanlar görülür (32).

Demans özellikle ileri yaş Parkinson hastalarında daha sık görülür. Hastaların yaklaşık %30'unda demans görülürken hafif kognitif bozukluk daha da sıktır. Muayene ve nöropsikolojik testlerde dikkat ve bellek bozuklukları, yürütücü işlevlerde bozulma, zihin karışıklığı, görsel-mekansal bozukluk, düşünmede ve soruları yanıtlamada yavaşlama (bradifreni) saptanır (32).

Uyku bozuklukları hastaların çoğunda orta ve ileri evrelerde daha sık olmak üzere görülmektedir. Uykuya dalma güçlüğü, sık uyanma ve parçalı uyku görülebilir (32). REM uyku davranış bozukluğu hastalığın motor bulgularının başlamasından yıllarca önce ortaya çıkabilir. Bazı Parkinson hastaları REM uyku dönemi esnasında kas atonisi olmadığı için rüyalarını canlı yaşarlar. Sıklıkla kâbus içerikli olan rüyalar sırasında, rüyanın içeriği ile uyumlu olarak gördükleri kişilerle dövüşme, yumruk veya tekme atma gibi hareketler yaparlar ve o esnada bağırır veya konuşurlar. Erkek hastalarda REM uyku davranış bozukluğu daha sık görülmektedir (32). Huzursuz bacak sendromu, hastaların bir kısmında kliniğe eşlik edebilir. Hastalar bacaklarında karıncalanma, yanma, ağrı veya uyuşma şeklinde tarif eder. Uykuda periyodik bacak hareketleri de bazı hastalarda görülebilir (32). Gündüz uyuklama, özellikle gece uykusu kaliteli olmayan hastalarda görülür. Bunun dışında başta dopamin agonisti grubu ilaçlar olmak üzere diğer antiparkinson ilaçlar da buna neden olabilir. Ani uyku atakları özellikle dopamin agonisti kullanan hastalarda bildirilmiştir (34).

Dürtü kontrol bozukluğu, libido artması ve agresif hiperseksüalite, kompulsif yemek yeme, kumar oynama ve gereğinden fazla para harcama şeklinde olup sıklıkla dopamin disregülasyon sendromu ve amaçsız stereotipik davranışlar ile birlikte rastlanır. Başta dopamin agonistleri olmak üzere hastaların sosyal ve meslek yaşamlarını olumsuz yönde etkileyen bu tür davranış bozukluklarına yol açabilir (32).

2.4.3. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Parkinson hastalığının tanısı klinik bulgulara göre konur. Postmortem klinikopatolojik çalışmalar, yaşam boyunca PH tanısı ile takip edilen hastaların dörtte birinde parkinsonizm yapan başka bir neden (atipik parkinsonizm, Alzheimer tipi patoloji veya vasküler değişiklikler) olduğunu göstermiştir (33). Bazen sadece başlangıçta konan PH tanısı ile hareket edilirse yanlış tanı ihtimalinde artış gözlenir, çünkü PH tanısının doğruluğu hasta takip edildikçe zamanla artış gösterir (34).

PH kesin tanısının sadece nöropatoloji yoluyla konulabileceği göz önüne alındığında, doğru tanıyı kolaylaştırmak ve tedavi etkinliğini arttırmak için son otuz yılda bir dizi kriter ve kılavuz önerilmiştir. Bu kriterlerler dünya çapında hem klinik çalışmalarda hem de rutin klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (35). UK Beyin Bankası PH için ilk resmi tanı kriterlerini önermiştir (Tablo 2.5). Bu tanı kriteri üç aşamalı bir süreçten oluşur: 1. adım, parkinsonizm tanısı; 2. Adım, PH için dışlama kriterleri ve 3. Adım, PH için destekleyici kriterler. Bu kriterlere göre temel semptom olan bradikineziye rijidite, istirahat tremoru veya postüral instabiliteden en az birinin mutlak eşlik etmesi koşulu yanında en az 3 veya daha fazla destekleyici kriterin varlığı ve dışlayıcı kriterlerin olmaması gerekmektedir (36). Bu kriterlerin uygulayıcılar için en sınırlayıcı özelliği sadece motor özelliklere odaklanmasıdır. Biliyoruz ki PH'nin levodopaya az ya da çok yanıt veren sayısız motor olmayan özelliği bulunmaktadır (37).

Tablo 2.5 Birleşik krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri

Dahil etme kriterleri	**Dışlama kriterleri**	**Destekleyici kriterler**
Kesin olmalı: -Bradikinezi	Parkinsonizm bulguların basamaklı ilerlemesi ile tekrarlayıcı inme öyküsü	Kesin PH tanısı için 3 veya daha fazlası gerekir:
En az biri eşlik etmeli: -Rijidite -İstirahat tremoru -Postüral dengesizlik (vizüel, vestibüler, serebellar veya proprioseptif disfonksiyona bağlı olmamalı)	Tekrarlayan kafa travması öyküsü	Unilateral başlangıç
	Kesin ensefalit öyküsü	İstirahat tremoru varlığı
	Okülojirik krizler	Progressif seyir
	Semptomların başlangıcında nöroleptik tedavi öyküsü	Başlayan tarafta belirgin olmak üzere kalıcı asimetri
	Hastalığın birden fazla akrabada bulunması	Levodopaya çok iyi yanıt (%70-100)
	Sürekli remisyon	Levodopa ilişkili ağır kore
	3 yıldan sonra bulguların hala unilateral olması	Levodopa yanıtının 5 yıl veya daha uzun sürmesi
	Supranükleer bakış felci	Klinik seyrin 10 yıl veya daha uzun sürmesi
	Serebellar bulgular	
	Erken evrede ağır otonomik tutulum	
	Erken evrede bellek, konuşma ve praksi bozukluklarının bulunduğu ağır demans	
	Babinski bulgusu	
	BT'de beyin tümörü veya komünikan tip hidrosefali olması	
	Yüksek dozda levodopaya negatif yanıt (malabsopsiyon dışlanmalı)	
	MPTP maruziyeti	

2015 yılında MDS PH için yeni klinik tanı kriterleri önerdi. Bu kriterler araştırmalarda kullanılmak üzere özel olarak tasarlanmıştır, ancak rutin bir ortamda PH'nin klinik tanısı için genel bir rehber olarak da benimsenebilir (Tablo 2.6) (1). Tüm kardinal bulguların incelenmesi MDS-UPDRS'de açıklandığı gibi yapılmalıdır (38).

MDS PH kriterlerinde temel kriter parkinsonizm varlığıdır ve parkinsonizm için bradikinezi yanında istirahat tremoru ya da rijiditeden en az birinin bulunması gerekmektedir. Dikkat edileceği şekilde UK Beyin Bankası kriterlerinde yer alan postüral instabilite temel bulgulardan çıkarılmıştır. Motor sendromun klasik belirtileri hastalığın temel özellikleri olmaya devam etmektedir. Bunun yanında hastalığın klinik prezentasyonuna hâkim olan birçok motor olmayan bulgular tanı kriterlerine dahil edilmiştir. PH'nin gerçek bir başlangıç aşamasını temsil ettiği düşünülen yeni bir tanı kategorisi prodromal PH oluşturulmuştur (39). MDS PH kriterleri, PH tanısı için üç aşamalı bir süreci içerir. 1. adımda parkinsonizm tanımlanır, eğer kriterler karşılanmazsa, prodromal PH veya klinik olmayan PH

düşünülebilir. Parkinsonizm teşhis edildiğinde bunun PH'ye atfedilebilirliğini tanımlayan diğer kriterlere geçilir yani 2. adımda mutlak dışlama kriterleri olmaması ve 3. adımda kırmızı bayrakların destekleyici özelliklerle sağlanmasıdır (1).

Tablo 2.6 Hareket Bozuklukları Cemiyeti Parkinson Hastalığı Klinik Tanı Kriterleri

<table>
<tr>
<td>Klinik Kesin Parkinson Hastalığı tanısı
1.Kesin dışlama kriterlerinin olmaması
2.En az iki destekleyici kriterin olması
3.Kırmızı bayrakların olmaması
Klinik Olası Parkinson Hastalığı tanısı
1.Kesin dışlama kriterlerinin olmaması
2.Destekleyici bulgularla dengelenen kırmızı bayrakların olması
 Eğer 1 kırmızı bayrak varsa, mutlaka en az 1 destekleyici bulgu olması gerekmektedir
 Eğer 2 kırmızı bayrak varsa, en az 2 destekleyici bulgu olması gerekmektedir
 İkiden fazla kırmızı bayrak varsa bu kategoriye uygun kabul edilmemektedir.</td>
<td rowspan="2">Destekleyici kriterler
1. Dopaminerjik tedaviye dramatik cevap olması
Tedaviye başlangıç döneminde hastanın fonksiyonel olarak normale ya da normale yakın düzeye dönmesi.
Eğer başlangıç tedavisine cevap hakkında yeterli bilgi yoksa dramatik cevap aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:
a) Doz artışları ile belirgin düzelme ya da doz azaltımı ile belirgin kötüleşme. Bu objektif (tedavi ile MDS-UPDRS III>%30 değişim) ya da subjektif (güvenilir hasta ya da hasta yakınından belirgin değişiklik olduğuna dair dökümante bilgi olması) olarak belirtilmelidir.
b) Tahmin edilebilir doz sonu kötüleşmeleri gibi net ya da belirgin açık/kapalı dönem dalgalanmaları olması.
2. Levodopa ilişkili diskinezinin olması
3. Klinik muayenede ekstremitede istirahat tremoru olması
4. Koku duyusunun kaybı ya da MIBG sintigrafide kardiyak sempatik denervasyonun gösterilmesi</td>
</tr>
<tr>
<td>Kesin Dışlama Kriterleri
Herhangi birinin varlığı Parkinson hastalığı tanısını dışlamaktadır.
1. Serebellar bulguların olması
2. Aşağı bakışta vertikal supranükleer bakış paralizisi veya seçici olarak aşağı bakış vertikal sakkadlarda yavaşlama
3. Hastalığın ilk beş senesi içinde olası davranışsal varyant frontotemporal demans ya da primer progresif afazi tanısının olması
4. Alt ekstremitelere sınırlı parkinsoniyen bulguların 3 seneden uzun sürmesi
5. İlaçla ilişkili parkinsonizmle dopamin reseptör blokörü ya da dopamin tüketen ilaç kullanılmış olunması
6. Ilımlı hastalığa rağmen yüksek doz levodopaya gözle görülür bir cevap olmaması
7. Belirgin kortikal duyu kusuru, belirgin ekstremitede ideomotor apraksi veya progresif afazi olması
8. Presinaptik dopaminerjik sistemin normal fonksiyonel nörogörüntülemesi
9. Parkinsonizm yapan başka alternatif durum olması</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="2">Kırmızı Bayraklar
1.Başlangıçtan sonraki ilk 5 sene içerisinde yürüme bozukluğunun olması
2.Hastalığın motor bulgularının 5 yıl ya da daha fazla süre boyunca ilerleme göstermemesi
3.Erken bulber disfonksiyon
4.İnspiratuar solunum disfonksiyonu
5.Hastalığın ilk 5 yılında ileri otonomik bozukluk olması
a) Ortostatik hipotansiyon
b) Hastalığın ilk 5 yılında ileri üriner retansiyon ya da üriner inkontinans olması
6.Hastalık başlangıcının ilk 3 yılında düşmelerin olması
7.Hastalık başlangıcının ilk 10 yılında orantısız anterokollis ya da ellerde-ayaklarda kontraktür olması
8.Beş yıllık hastalık sürecine rağmen sık görülen non-motor bulguların olmaması
9.Açıklanamayan piramidal güçsüzlük veya patolojik refleks artışı gibi piramidal bulguların olması
10.Bilateral simetrik parkinsonizm</td>
</tr>
</table>

PH'nin atipik parkinsonizmler ve diğer parkinsonizm nedenlerinden ayırt edilmesi; tedavi yanıtı, tedavi seçenekleri ve prognoz açısından büyük öneme sahiptir. Bazı parkinsonizm yapan hastalıklar erken evrede PH'nı taklit edebilmektedir. Özellikle orta ve ileri evre tedavi seçenekleri için aday olan hastalarda ayırıcı tanı titizlikle yapılmalıdır. Manyetik rezonans (MR)

görüntüleme, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) and pozitron emisyon tomografi (PET) gibi inceleme tetkikleri özellikle ayırıcı tanıda atipik parkinsonizm veya sekonder parkinsonizm göz önünde bulundurulduğunda yararlıdır (40).

2.4.4. Tedavi

Kanıta dayalı veriler açısından bakıldığında bugün için hastalığın ilerlemesini durduran ya da yavaşlatan herhangi bir tedavi bulunmamaktadır, kullanılan ilaçlar semptomatik olarak etkilidir. PH'de birçok motor semptom striatal dopamin eksikliğine bağlı olduğundan hastalığın tedavisinde temel medikal yaklaşım dopaminerjik etkinliğin arttırılmasıdır (32). PH için semptomatik tedaviler dopamin yerine koyma prensibine dayanmaktadır (41).

2.4.4.1. Motor bulguların medikal tedavisi

Levodopa PH için en etkili tedavidir. Dopamin kan-beyin bariyerinden geçemediğinden tedavide kan-beyin bariyerinden geçebilecek ve dopamine dönüşebilecek olan levodopa kullanılır. Karbidopa veya benserazid bir dekarboksilaz inhibitörü olarak ve katekol-O-metil transferaz (COMT) inhibitörleri periferde dopamin oluşumunu engelleyerek daha fazla levodopa molekülünün merkezi sinir sisteminde (MSS) aktif dopamine dönüşmesine izin verir (42). Bu tedaviler hem levodopa hem de dopamin metabolizmasını etkileyerek etkisini uzatırlar (48). Levodopa, doz sonu kötüleşmesi ve diskinezi başlangıcı ile ilişkili olduğundan, genç hastalarda ilaç tercihi monoaminooksidaz-B (MAO-B) inhibitörleri ve dopamin agonistleri lehine yapılır (42).

Levodopa, farmakokinetik ve farmakodinamik açılardan sıkıntılı bir tedavi seçeneğidir. Farmakokinetik sorunların temelinde levodopanın nötral bir aminoasit olması yatar. Bu nedenle hem bağırsak emilimi aşamasında hem de kan-beyin bariyeri geçişi sırasında diğer aminoasitlerle yarışmaya girer. Eğer proteinli gıdalar ile birlikte alınırsa beyne geçen miktar azalır ve dolayısıyla klinik etkinlik zayıflar. Levodopa için en iyi etkinlik aç karnına alındığında sağlanır (32). Hastalığın ileri evrelerinde levodopanın hem doz miktarı hem de sıklığı artar. Bu dozlar arttıkça halüsinasyonlar, sanrılar, motor komplikasyonlar ve ortostatik hipotansiyon gibi diğer yan etkiler

daha yaygın hale gelir (42). COMT inhibitörleri aynı mekanizmayla levodopa ilişkili yan etkileri arttırırlar. COMT inhibitörü olan entakapon, karbidopa ve levodopa ile birlikte kombinasyon şeklinde mevcuttur. Hastalara entakaponun idrarda zararsız renk değişikliğine neden olduğu hakkında bilgi verilmelidir.

Dopamin agonistleri, dopamin reseptörlerini dopamin gibi uyararak etki ederler. Pramipeksol ve ropinirolün uzun etkili preparatları kullanılırsa günde tek doz ile tedavi etkinliğini sağlayabilme imkânı verir. Rotigotinin transdermal olarak sürekli salınım için yama formu bulunmaktadır (42). Dopamin agonistlerinin erken kullanımları levodopa ihtiyacını erteler ve levodopa kaynaklı motor dalgalanmalar ve diskinezi başlangıcını geciktirir (43). Levodopa yerine ve levodopaya ek olarak kullanılabilirler. Bir diğer dopamin agonisti olan apomorfin, 7-20 dakika arası etki başlangıcı ve 90 dakikalık etki süresi ve subkutan uygulanabilirliği ile doz sonu kötüleşmesi olan hastalarda akut kurtarıcı tedavi olarak kullanılır (44). Periferik ödem, dürtü kontrol bozukluğu (DKB), cilt döküntüsü, uyku hali, çekilme sendromu ve psikoz gibi yan etkileri özellikle yaşlı hasta grubunda kullanımını sınırlar (45).

MAO-B inhibitörleri selejilin, rasagilin ve safinamid içerir. Bu ilaçlar dopamin metabolizmasını etkileyerek, monoterapi olarak kullanıldığında levodopa başlanmasını geciktirir ve levodopaya eklendiğinde doz sonu kötüleşmesini azaltır (42).

Amantadin tedavisinin antiparkinson etkisi hafiftir, etkinin süresi ve uygun doz tartışmaya konu olmasına rağmen, sıklıkla levodopa kaynaklı diskineziyi azaltmak için kullanılır (46). Yan etkiler arasında psikoz, ödem, kabızlık ve livedo retikularis bulunur. Triheksifenidil, levodopaya dirençli tremoru olan ve antikolinerjik yan etkileri tolere edebilen hastalarda tremorun tedavisinde kullanılır. Yaşlı hastalar hafıza bozukluğu, konfüzyon ve halüsinasyonlar nedeniyle antikolinerjik etkili ajanları tolere edemez (42).

2.4.4.2. Motor olmayan bulguların medikal tedavisi

Motor olmayan bulgular PH patogenezine bağlı oluşabileceği gibi dopaminerjik ve cerrahi tedaviye bağlı da oluşabilir. Bazı motor olmayan bulgular dopaminerjik tedavi ile kısmen düzelme eğilimindedir. Bununla

birlikte psikiyatrik belirtiler, uyku bozuklukları, otonom disfonksiyon ve yorgunluk gibi motor olmayan bulguların kontrol altına alınması veya engelliliğin iyileştirilmesi için çeşitli tedaviler mevcuttur (47). Bu tedaviler Tablo 2.7'de özetlenmiştir.

Tablo 2.7 Motor olmayan semptomlar için farmakolojik tedaviler

Semptomlar	**İlaç sınıfı**	**Etken madde**
Demans	Asetilkolinesteraz inh.	Rivastigmin
Depresyon	Dopamin agonist	Pramipeksol
	Serotonin gerialım inh.	Sitalopram, Essitalopram, Fluoksetin, Paroksetin, Sertralin
	Serotonin ve NA gerialım inh.	Venlafaksin
Depresyon	Trisiklik antidepresan	Desipramin, Nortriptilin
	Atipik antipsikotik	Klozapin, Ketiapin
	Asetilkolinesteraz inh.	Rivastigmin
REM uyku davranış bozukluğu	Benzodiazepin	Klonazepam
	Hormon	Melatonin
Kabızlık	Osmotik laksatif	
	Klor kanal aktivatörü	
Gastrointestinal motilite	Periferik dopamin antagosist	Domperidon
Ortostatik hipotansiyon	Periferik dopamin antagonist	Domperidon
	Mineralokortikoid	Fludrokortizon
	Vasopressör	Midodrin
	Asetilkolinesteraz inh	Piridostigmin
	Noradrenalin ön ilaç	Droksidopa
Siyalore	Antikolinerjik	Atropin damla, Glikopirolat
	Nörotoksin	Botulinum toksin
Yorgunluk	Stimülan	Metilfenidat, Modafinil

2.4.4.3. Cihaz destekli tedaviler

Cihaz destekli tedaviler oral tedavi seçeneklerinin motor komplikasyonları kontrol etmede yetersiz kaldığı ya da artık motor bulguların standart oral tedaviye cevap vermediği durumlarda tercih edilir (48).

Apomorfin infüzyonu pompa, tüp ve iğneden oluşan küçük bir cihaz ile apomorfinin gündüz 16 saat boyunca sürekli subkutan infüzyon yoluyla verilmesidir. Bazı merkezler sürekli apomorfin infüzyonundan önce tedavi cevabını ölçmek, yan etki oluşumunu değerlendirmek ve tedaviye uyumun artırılması için apomorfin deneme testi yapar (48). En az invazif yöntemdir. İnfüzyon bölgesinde cilt reaksiyonları en yaygın yan etkisidir (49). Sürekli apomorfin infüzyonu motor dalgalanmaları ve diskineziler üzerine güvenli

ve etkilidir ancak ilk dört yılda hastaların dörtte üçü azalan terapötik etki nedeni ile tedaviyi bırakırlar (50).

Levodopa karbidopa intestinal jel infüzyonu cerrahi olarak implante edilmiş bir jejunostomi yoluyla, doğrudan levodopa emiliminin maksimum olduğu proksimal jejunum içine levodopa ve dekarboksilaz inhibitörü karbidopa içeren jeli infüze eden bir pompa içermektedir. Bu tedavinin faydası gecikmiş mide boşalması sorunu atlanarak daha sürekli bir ilaç uygulaması ile sağlanır (42). İnfüzyon pompası boyna ya da bele asılan küçük bir çantada taşınır ve jel içeren dolu bir kartuşla beraber ağırlığı yaklaşık 500 gramdır (48). Prosedürü başlatmadan önce, tedavi yanıtı bir nazoduodenal tüp ile değerlendirilir (51). Çalışmalar standart levodopa oral kullanımına kıyasla günlük off zamanında yaklaşık 2 saat azalmanın yanı sıra diskinezide de azalma göstermiştir (52). Yan etkileri sıklıkla cerrahi ve cihaz ilişkilidir. Levodopa karbidopa intestinal jel infüzyonu ileri evre PH'de yüksek etkinlik ve nispeten düşük bırakma oranına sahip bir tedavidir (49).

Derin beyin stimülasyonu (DBS) distal elektrotlar içeren ince tellerin beyne yerleştirilmesinden oluşur, bu tellerin diğer uçları deri altından ilerleyen kablolar ile bir impuls jeneratörüne bağlıdır. İmpuls jeneratörü cilt altında köprücük kemiği altına veya karın içi bölgeye yerleştirilir. Programlama klinikte yapılır. Beyindeki en yaygın iki hedef STN ve GPi'dur. Eş zamanlı ciddi bilişsel, tıbbi ve psikiyatrik hastalıkları bulunan hastalar, bu cerrahi yöntem için uygun değillerdir (42). İmplant enfeksiyonu prosedür sonrası Parkinson hastalarının %5.6'sında görülen en sık problemdir (53). Farklı çalışmalarda vakaların %0-1.3'ünde ameliyat öncesi veya sonrası semptomatik intraserebral hematomlar bildirilmiştir (54). Ancak ciddi yan etkiler nadirdir.

2.4.4.4. Egzersiz/Fizyoterapi

Fizyoterapi gibi farmakolojik olmayan müdahalelerin özellikle yürüyüş, yer değiştirme ve denge üzerindeki pozitif etkisine yönelik kanıtlar artmaktadır. Hem yeni tanı almış hem de geç dönemdeki hastalar için çeşitli yaklaşımlar bulunmaktadır. Fizyoterapi erken evrede egzersiz ve öz yönetim konusunda tavsiyeleri içerir, geç evrede fizyoterapi ihtiyacı duyulan nedenler hareket ve yer değiştirme zorlukları, fizik kapasitede düşme, ağrı, yürüyüş (donma

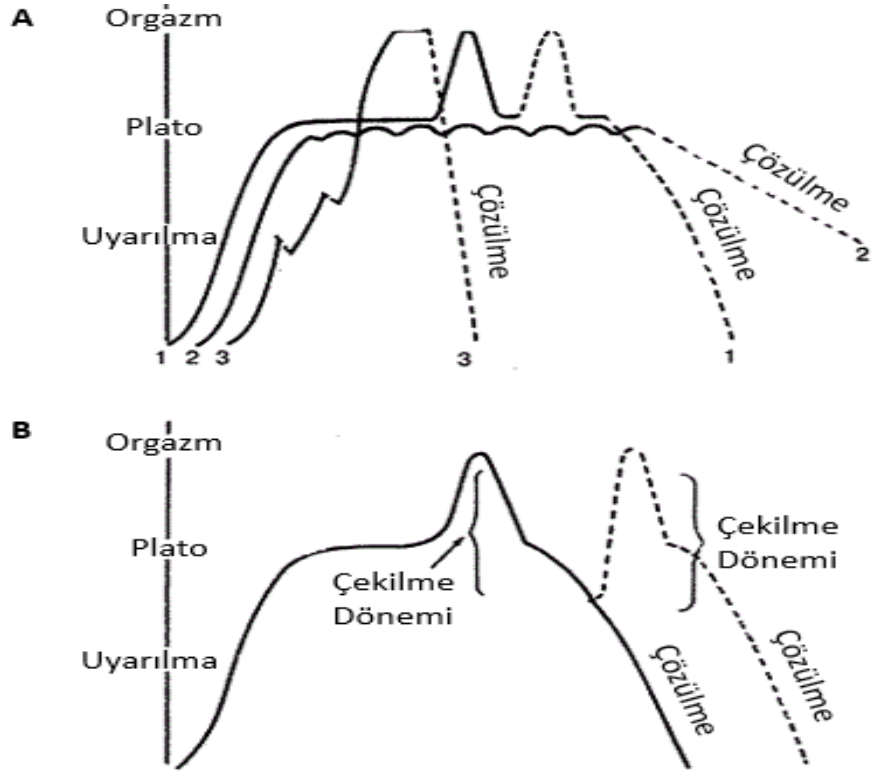
dahil), denge bozukluğu ve düşmedir. Önemli aktif psikiyatrik sorunları olan hastalar, fizyoterapiyi kesintiye uğratacak kırmızı bayrakların varlığı, fizyoterapi yönlendirmelerine doğru katılma becerisi olmayan hastalar gibi belli hasta gruplarını egzersiz/fizyoterapi uygulanması için yönlendirmemek gereklidir (55).

2.5. CİNSEL FONKSİYON BOZUKLUĞU

2.5.1. Cinsellik Tanımı

Cinsellik her insanın davranış ve kişiliğinin temel ilişki gereksinimleri, yakınlık, duygusal ifade, haz, hassasiyet ve aşkı içeren önemli durumlarından biridir. Cinsel fonksiyon kişinin dilediğinde değişik şekillerde cinsel bir ilişkiye katılma becerisi olarak tanımlanır. Cinsel fonksiyon nörolojik, vasküler, kas-iskelet sistemi ve endokrin sistemlere bağlı ve çeşitli psikososyal faktörlerden etkilenen karmaşık bir süreçtir (56).

İnsan cinsel yanıt döngüsü cinsel istek, uyarılma, orgazm, çözülme olarak 4 evreden oluşmaktadır (Şekil 2.5) (57). Cinsel fonksiyon bozukluğu bu evrelerden bir veya birkaçında anatomik, fizyolojik veya psikolojik nedenlerle kişisel haz ve zevki engelleyerek sağlıklı cinsel yanıtın oluşamamasıdır. İnsan cinsel fizyolojisi, cinsel uyarılma ve orgazmı oluşturmak üzere sinir sistemi, endokrin ve vasküler sistemlerin karşılıklı etkileşimlerini içerir.



Şekil 2.5 İnsan cinsel yanıt döngüsü

Cinsel fonksiyon bozukluklarının tanımlanması cinsel yanıt döngüsündeki basamaklardan hangisinde bozulma varsa ona göre yapılmaktadır. Bu çalışmada erkek bireyler incelendiğinden kadın cinsel fonksiyon bozukluklarına değinilmeyecektir.

2.5.2. Erkek Cinsel Fonksiyon Bozuklukları

Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5 (DSM) tanı kriterlerine göre erkek cinsel fonksiyon bozuklukları şunlardır (58):

2.5.2.1. Erektil disfonksiyon

Erektil disfonksiyonun temel özelliği eşli cinsel aktiviteler sırasında ereksiyon elde etmek veya sürdürmek için tekrarlanan başarısızlıktır bu durum kişide ve kişiler arası ilişkilerde sorun teşkil eder. Aşağıdaki üç semptomdan en az biri cinsel aktivite durumlarının hemen hemen hepsinde görülmelidir.

1. Cinsel aktivite sırasında ereksiyon elde etmede belirgin zorluk,
2. Cinsel aktivitenin tamamlanmasına kadar ereksiyonu sürdürmede belirgin zorluk,
3. Erektil sertlikte belirgin azalma.

2.5.2.2. Prematür (Erken) ejakülasyon

Eşli cinsel aktivite sırasında vajinal penetrasyonu takip eden yaklaşık 1 dakika içinde ve birey bunu istemeden önce meydana gelen kalıcı veya tekrarlayan bir boşalma şeklidir. Vajinal olmayan cinsel faaliyetlerde bulunan kişilere prematür ejakülasyon teşhisi konulabilsede, bu faaliyetler için belirli süre kriterleri belirlenmemiştir. 60 saniyelik bir intravajinal boşalma süresi, yaşam boyu heteroseksüel erkeklerde prematür ejakülasyon teşhisi için uygun bir eşik değerdir.

2.5.2.3. Gecikmiş ejakülasyon

Gecikmeli boşalmanın ayırt edici özelliği boşalmada belirgin bir gecikme veya yetersizliktir. Erkek yeterli cinsel uyarana ve boşalma arzusuna rağmen boşalamama veya boşalma güçlüğü çektiğini bildirir. Aşağıdaki belirtilerden herhangi biri hemen hemen hepsinde bireysel arzu azalması olmadan eşli cinsel aktivitelerde yaşanmalıdır.

1. Boşalmada belirgin gecikme,
2. Belirgin seyreklik veya boşalma yokluğu.

2.5.2.4. Hipoaktif Cinsel Arzu Bozuklukları

DSM-5 sınıflandırma sistemine göre azalmış cinsel istek “sürekli ya da yineleyici olarak cinsel fantazilerin ve cinsel etkinlikte bulunma isteğinin az oluşu ya da hiç olmaması” olarak tanımlanır. Erkek hipoaktif cinsel istek bozukluğu için bir değerlendirme yapılırken kişiler arası şartlar dikkate alınmalıdır. Bir erkeğin cinsel aktivite için eşinden daha düşük bir arzusu olduğu bir "arzu uyuşmazlığı" erkek hipoaktif cinsel istek bozukluğunu teşhis etmek için yeterli değildir. Hastalığın teşhisi için hem düşük veya eksik cinsel istek hem de yetersiz veya eksik cinsel düşünceler veya fanteziler gereklidir.

2.5.2.5. Hiperaktif Arzu Bozuklukları

Hiperseksüel davranış pek çok araştırıcı tarafından kadın ya da erkekte aşırı cinsel istek olarak tanımlanmıştır. Hiperseksüalite DSM-5 çalışma grubuna göre en az 6 aydır devam eden tekrarlayıcı, yoğun cinsel fanteziler, cinsel dürtüler ve takip eden 5 kriterin 4 ya da daha fazlasının görüldüğü cinsel davranışlardır. Bu kriterler;

1. Cinsel fantezi, dürtü ya da cinsel davranış için büyük miktarda zaman tüketimi,
2. Tekrarlayıcı cinsel fantezi ve dürtülerde anksiyete, depresyon ve irritabilite gibi disforik ruhsal değişiklikleri,
3. Tekrarlayıcı cinsel fantezi, dürtü ve davranışlarda stresli yaşam kanıtları,
4. Cinsel fantezi, dürtü ve davranışları önlemek için tekrarlayıcı fakat başarısız çabalar,
5. Kendisi ya da başkalarına fiziksel ya da emosyonel zarar verdiğini kabul etmeksizin tekrarlayıcı cinsel davranışlardır.

Cinsel fantezi, dürtü ve davranışlar herhangi bir medikasyona ya da ilaç suistimaline bağlı değildir. Aşırı mastürbasyon, pornografi kullanımı, rıza gösteren erişkinlerle cinsel davranışlar, siberseks, telefon seksi, striptiz kulüpleri ve diğer benzer davranışlar hiperseksüel bozuklukların subtiplerindendir.

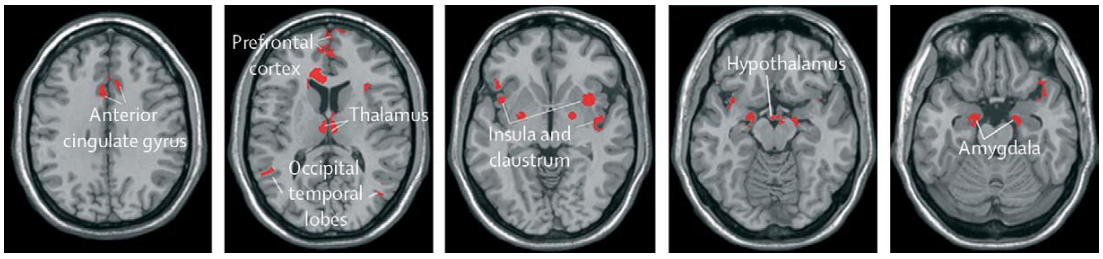
2.5.3. Parkinson Hastalığında Cinsellik

Parkinson hastalığı genellikle cinsel fonksiyon bozukluğu ile birliktelik gösteren multisistem bir hastalıktır. Cinsel fonksiyon bozukluğu, PH'nin premotor dönemine ait bir özellik olarak kabul edilmektedir (59). Sağlıklı bir cinsel hayat iyilik hissinin önemli bir bileşeni olmasına rağmen sadece çok az kişi cinsel kaygıları için yardım alır (60).

Çoğu nörolog PH'nin motor bulgularına daha fazla öncelik verdiğinden cinsel fonksiyon bozukluğu değerlendirmesi oldukça sınırlı kalmaktadır. Hastaların büyük kısmı cinsel konulardan bahsetmeyi utanç verici bulmaktadır (61). Hastanın cinsel yaşam kalitesini desteklemek için cinsel

değerlendirme nörolojik değerlendirmenin bütünleyici bir parçası olmalıdır. Bunu yaparken tedavi planlamasına hastanın eşi de dâhil edilmelidir (56). Rijidite, tremor ve donukluk gibi motor bozukluklar haz ve cinsel uyarılma için gereken yakın teması bozabilir. Genç Parkinson hastalarının yarısı rijiditelerini cinsel fonksiyon bozukluğunu açıklayan neden olarak hissetmektedir. Değişmiş görünüm, aşırı terleme, ağızdan salya akması ve yürüyüş bozuklukları hastaları daha az çekici kılar. Benzer şekilde maske yüz ifadesi cinsel istek yokluğu olarak yorumlanabilir. Motor bozukluklar hastanın cinsel olarak daha pasif olmasına sebep olur ve eşe daha aktif bir rol yükler. Uyku bozuklukları, ayrı yataklarda yatılmasına neden olarak yakın temas fırsatlarını azaltır. Depresyon, yorgunluk ve stres de cinsel fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunur (60).

Cinsellik beyinde başlar. İlk bilgiler 1960'lı yıllarda DBS ile amigdala, mezensefalik tegmentum ve septal çekirdekler gibi ödül merkezlerinin uyarımı ile zevk veren cinsel duyguların bir dizi insanda deneyimlenmesi ile başlamıştır. 2000'li yıllarda PET, MR ve fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin kullanılmaya başlamasıyla cinsel yanıt sırasında aktive olan beyin bölgeleri tespit edilmeye başlanmıştır (62). Fonksiyonel MR görüntüleme çalışmasında görsel cinsel ipuçlarına maruz kalmayla hiperseksüalite bulunan PH grubunda cinsel arzu ve hedonik yanıtlarda kontrol grubuna göre önemli ölçüde artış saptanmıştır. Bu davranış değişiklikleri duygusal, bilişsel, otonomik, görsel ve motivasyonel süreçlerin işlendiği limbik, paralimbik, temporal, oksipital, somatosensoriyel ve prefrontal kortekslerde kan oksijen seviyesini ölçen sinyal değişikliklerine neden olmuştur. Fonksiyonel görüntüleme verileri, hiperseksüalite hastalarında artmış cinsel arzunun ventral striatum, singulat ve orbitofrontal kortekslerde artmış aktivasyonlar ile korele olduğunu göstermiştir (63). Çalışmalar hipotalamustaki (özellikle medial preoptik alanın) dopaminin libido, uyarılma ve ereksiyon gibi cinsel davranışların düzenlenmesinde rol oynadığını göstermiştir. Bununla birlikte PH'deki hipotalamik alandaki kusurların cinsel fonksiyon bozukluğu ile ilişkisi yeterince araştırılmamıştır (64).



Şekil 2.6 Erotik video izletilerek cinsel uyarılma sağlanan hastalarda eş zamanlı aktive olan beyin bölgelerinin MR görüntüleri (62). Bölgeler bu alanda yapılmış 4 fonksiyonel MR görüntüleme çalışmasından (65–68) özel bilgisayar programı kullanılarak elde edilmiştir. Aktive olan bölgeler: anterior singulat girus, prefrontal korteks, insula, hipotalamus ve amigdala.

Çoğunlukla Parkinson hastaları 60 yaşın üzerindedir ve yaş nedeniyle cinsel aktif olmadıkları şeklinde algılanabilirler. Genel popülasyonda 75-95 yaş aralığındaki erkeklerin yarısı cinselliğin önemli olduğunu ve üçte biri cinsel olarak aktif olduğunu bildirmiştir (72). Parkinson hastalarının %34.4'ü cinselliğe olan ilgilerinde herhangi bir değişiklik olmadığını, %27.8'i eskiden olduğundan daha az ilgilendiklerini, %11.1'i çok daha az ilgilendiklerini ve %26.7'si ilgisini tamamen kaybettiğini bildirmiştir. Aynı zamanda erkeklerin %59.2'sinde düşük cinsel arzu bozukluğu saptanmıştır (69). Başka bir çalışmada libido kaybı sıklığı %65.6 tespit edilmiş ve erkeklerin %42.6'sı erektil disfonksiyondan şikayet etmiştir (69).

Erkek Parkinson hastalarında erektil disfonksiyon, erken boşalma, orgazm güçlüğü ve libido azalması %44 ila %79 arasında bildirilmiştir. Erektil disfonksiyon sıklığı yüksektir (%54-79) ve yaşa göre eşleştirilmiş kontrollere göre erektil disfonksiyon neredeyse iki katı sık (%60 ve %37.5) bulunmaktadır (70). Sakakibara ve ark. 46 erkek Parkinson hastası (35-70 yaş) ve 258 sağlıklı erkek kontrol grubunun (30-70 yaş) cinsel işlevini analiz etmişlerdir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Parkinson hastalarında cinsel fonksiyon bozukluğu sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Bu çalışmada hastalarda libido azalması %84, cinsel ilişkide azalma %55, orgazm azalması %87 ve ereksiyon azalması %79 ve ejakülasyon zorluğu %79 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle, PH'de cinsel işlev bozukluğu önemlidir (71). Bronner ve ark. erkek Parkinson hastalarında cinsel fonksiyon bozukluğunu inceledikleri çalışmasında erektil disfonksiyon %68.4, cinsel tatminsizlik %65.1, erken boşalma %40.6 ve orgazma

ulaşmada güçlükleri %39.5 oranında bildirmiştir (72). Türk Parkinson hastalarının incelendiği bir çalışmada, hastalarda erektil disfonksiyon %56, orgazm bozukluğu %52.4, orgazm tatmini %47.6, cinsel arzuda azalma %40.5 saptanmıştır (73). 3090 Parkinson hastasında DKB'nin değerlendirildiği bir çalışmada hiperseksüalite sıklığı %3.5 saptanmış ve dopamin agonisti tedavisinin DKB'nin ortaya çıkışını 2 ila 3.5 kat arttırdığı bulunmuştur (74).

PH'de depresyon ve anksiyetenin genel popülasyonda beklenenden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (75). Depresyon ve anksiyete cinsel işlevleri etkileyen bozukluklardır. Hastaların %49'unda depresyon ve anksiyete birlikteliği görülmüş. PH'de depresyonun orgazm memnuniyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (73). Komorbid depresyon için kullanılan seçici serotonin geri alım inhibitör tedavisi ve ileri evre PH kliniğinin erektil disfonksiyon gelişimine katkıda bulunduğu raporlanmıştır (72). Testosteron eksikliği erkek Parkinson hastalarında bildirilmiştir (76). Testosteron eksikliği depresyon, yorgunluk, libido azalması, erektil disfonksiyon ve iş performansında azalmanın iyi belgelenmiş nedenidir (77).

PH tedavisi için kullanılan ilaçların cinsel fonksiyon üzerine önemli bir etkisi vardır ve azalmış libido, anorgazmi, prematür ejakülasyon, gecikmiş ejakülasyon ve hiperseksüaliteye neden olabilir (60). Levodopa ve diğer antiparkinson ilaçlar PH'de cinsel işlevi etkileyebilmesi mümkündür. Bununla birlikte levodopanın PH'de cinsel işlev bozukluğunu ne ölçüde iyileştirdiği tam olarak açık değildir. Subkutan apomorfin enjeksiyonu PH semptomlarındaki dalgalanmayı iyileştirmek için kullanılır. Genel popülasyonda erektil disfonksiyon tedavisinde de kullanılmaktadır. Apomorfinin D2 dopamin reseptörlerini uyararak paraventriküler çekirdekteki oksitosinerjik nöronları aktive ettiği düşünülmektedir. Kabergolin ve pergolidin PH'deki cinsel fonksiyon bozukluğuna iyi geldiği bildirilmiştir. Bu dopamin agonistleri dopamin disregülasyon sendromunun bir parçası olarak patolojik hiperseksüalite neden olabilir (64). STN DBS Parkinson hastalarında cinsel işleve iyi geldiği veya hiperseksüalitenin eşlik ettiği geçici mani ortaya çıkardığı bilinmektedir (64).

Dopaminerjik ilaçların cinsel fonksiyon bozukluğu tedavisinde etkisiz kaldığı durumda sildenafil, vardenafil gibi fosfodiesteraz-5 (PDE5)

inhibitörleri tedavide ilk basamaktır. Bu ilaçlar nitrik oksidi inhibe eder ve kavernöz dokuda düz kas gevşemesini kolaylaştırır. Postüral hipotansiyonu olan Parkinson hastalarını tedavi ederken bu ilaçların aşırı kullanılmamasına dikkat edilmelidir (64). Sildenafilin en yaygın yan etkileri baş ağrısı, flashing ve dispepsidir. PDE5 inhibitörlerinin nitro ve nitrik oksit tipi vazodilatör ilaçlarla birlikte kullanımı kontrendikedir. Ayrıca retinitis pigmentozası ve priapizm öyküsü olan erkeklerde kullanılmamalıdır. 100mg'dan daha yüksek dozlarda geçici görsel semptomlar (esasen renkli görme bozuklukları) ortaya çıkabilir (78).

2.6. OKSİTOSİN

2.6.1 Oksitosin

Oksitosin bir nörohipofizyal endokrin hormondur. Uzun yıllardır oksitosinin etkisi sadece doğum sırasında uterus kasılmalarının uyarılması ve emzirme döneminde süt ejeksiyonu ile sınırlandırılmıştır. Ancak oksitosinin her iki cinsiyetin nörohipofiz ve plazmasında eşdeğer konsantrasyonlarda bulunması her iki cinsiyette daha fazla fizyolojik fonksiyona sahip olduğunu düşündürmüş ve son 30 yıl içinde hem kadın hem de erkek beyninde geniş bir yelpazede santral etkilerinin olduğu ortaya çıkmıştır (79,80).

Oksitosin öncelikle supraoptik nükleus (SON) ve paraventriküler nükleusdaki (PVN) hipotalamik magnoselüler nörosekretuar hücrelerde prepropeptid olarak sentezlenir ve ardından nörohipofize taşınır. Taşıyıcı molekülü nörofizine bağlı olarak salınımını sağlayan nöral uyarıya kadar akson terminallerinde depolanır ve kana salınır (79). Nörofizin küçük disülfür açısından zengin protein yapıdadır ve ana işlevi doğru hedefleme, paketleme ve kan dolaşımına serbest bırakılmadan önce oksitosinin granül içinde depolanmasıdır (80). Magnoselüler nöronlardakine benzer şekilde oksitosin PVN'deki parvoselüler nöronlarda da üretilir ve bu nöronların uzantıları MSS'nin hipotalamus dışı bölgelerine uzanarak çeşitli otonomik fonksiyonlara aracılık eder (81,82). PVN'de iki oksitosin sentezleyen nöron topluluğu tanımlanmıştır. Magnoselüler oksitosin arka hipofiz üzerinden hormon olarak sistemik dolaşıma salınır. Parvoselüler oksitosin ise hipotalamus dışı MSS alanlarına nörotransmitter olarak salınır. Bu iki

farklı salınım davranış yanıtları oluşturmak için sinerjistik etki gösterir (79). Oksitosinerjik lifler sadece hipotalamus ile sınırlı değildir, aynı zamanda hipokampus, korteks, SN, beyin sapı dahil diğer beyin bölgeleri ve omuriliğe uzanır (80). Bu yaygın nöroendokrin dağılım sayesinde annelik ve bağlanma gibi bir dizi sosyo-cinsel davranışı yönetir (83,84).

Oksitosin reseptör geni insan genomunda tek kopya halinde ve 3p25-3p26.2 gen lokusunda bulunur. Gen 17 kb uzunluğundadır, 3 intron ve 4 ekzon içerir (80). Oksitosin reseptörü 389-amino asitten oluşan yedi transmembran bölgeye sahip polipeptit yapıda ve G proteini bağlı reseptör ailesinin bir üyesidir (79). Beyinde SON ve PVN'ye ek olarak oksitosin reseptörleri korteks, hipokampus, limbik sistem, BG, medial preoptik alan (MPOA), olfaktör bulbus, amigdala ve beyin sapında bulunur (85,86). Sıçanlarda periferik yerleşimli oksitosin reseptörleri dişi ve erkek üreme yollarında ve meme dokusundaki miyoepitelyal hücrelerde bulunmaktadır (87).

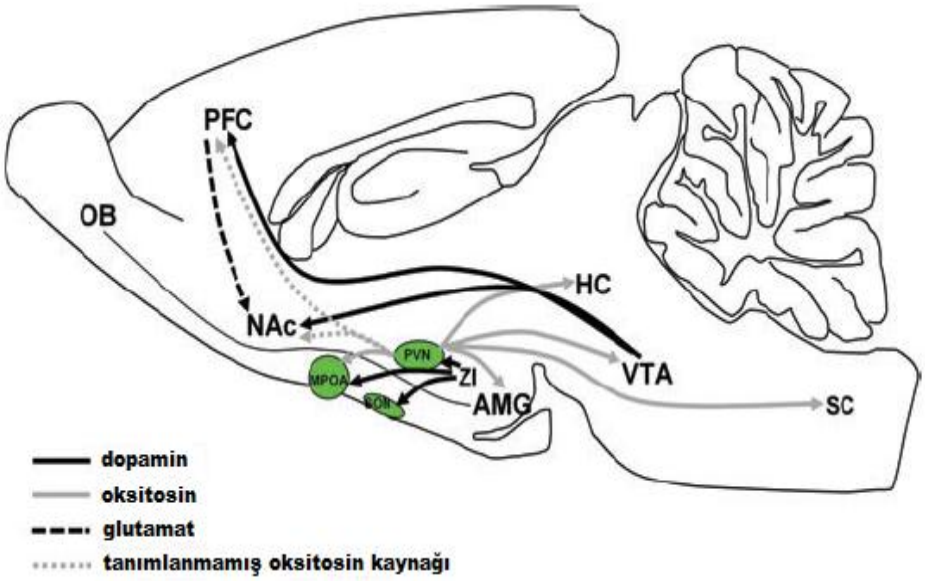
Oksitosinin üremede hayati bir rolü vardır. Doğum sırasında uterusun kasılmasına etki ederek içeriğin doğumunda ve sonrasında yavrunun süt ile beslenmesinde görev alır (88). Endokrin fonksiyonunun ötesinde oksitosin sosyal bağlanma, ebeveyn davranışı ve cinsel ilişki gibi sosyal davranışlar ve stres, kaygı, saldırganlık gibi sosyal olmayan davranışlar için anahtar bir substrat olarak beyni etkilemektedir (89).

2.6.2. Dopamin ve Oksitosin Etkileşimleri

Oksitosin sosyal ilişki, bağlanma ve cinsel davranış üzerine önemli bir role sahiptir. Son yıllarda dopamin bağımlı bozuklukları olan bazı hastalarda periferik ve santral oksitosin düzeylerinde düzensizlikler olduğu bildirilmiştir. Bu noktadan hareketle, oksitosinin merkezi dopamin sistemleri ile etkileşime giren önemli bir nöral substrat olabileceği önerilmiştir (79). Cinsel ve sosyal davranışın incelendiği bazı klinik öncesi çalışmalarda santral dopamin ve oksitosin ilişkisine yönelik bilgiler bulunmuştur (90,91). Dopamin bilişsel, cinsel davranış, süt üretimi, cinsel uyarılma, ödül ve koordinasyon dahil bir dizi alanda nörokimyasal ve nörohormonal kilit bir role sahiptir (79).

SN, hipotalamus, ventral tegmental alan (VTA), arkuat çekirdek ve zona insertada yerleşmiş dopaminerjik nöronlar çeşitli beyin yapılarıyla altı ana yolak vasıtasıyla etkileşim içindedir. Bu yolaklar nigrostriatal yolak, mezolimbik yolak, mezokortikal dopamin lifleri, tüberoinfundibular dopamin sistemi, hipotalamus kaynaklı insertohipotalamik dopamin yolağı ve diensefalospinal dopamin sistemidir. Hipotalamus kaynaklı insertohipotalamik dopamin yolağı SON ve PVN'nin bulunduğu dorsal anterior hipotalamusu ve endokrin düzenleme ve cinsel davranış üzerine rolü olduğu düşünülen lateral septal çekirdeği uyarır. Diensefalik spinal dopamin sistemi hipotalamus kökenlidir. Torasik ve lumbar spinal korda projekte olur. Kaşınma refleksi ve penil ereksiyonun spinal kontrolüne katkıda bulunur (79).

Beş dopamin reseptörü D1 benzeri (D1 ve D5) ve D2 benzeri (D2, D3 ve D4) olarak iki reseptör alt grubunu oluşturur. D1 benzeri reseptörler uyarıcı, D2 benzeri reseptörler inhibe edici etkiye sahiptir (79). Santral dopamin ve oksitosin yolaklarının uyarılması ile cinsel davranış ve eşleşme üzerine benzer etkiler ortaya çıkmaktadır (92). Ayrıca hipotalamik oksitosin hücrelerinin dopamin reseptörlerini eksprese ettiği gösterildi (93). Erkek sıçanlarda cinsel davranışı düzenleme üzerine hem dopamin hem de oksitosin aktivitesi aynı beyin bölgelerinde artmaktadır (94). Deney hayvanlarında dopaminin ereksiyon ve çiftleşme davranışlarını kolaylaştırdığı bilinmektedir. MPOA ve PVN nigral dopaminerjik nöronlardan girdiler alır. Bir başka çalışmada MPOA'da dopamin konsantrasyonunun cinsel uyarılma ile arttığı saptanmıştır. Hipotalamustaki D1 ve D2 dopamin reseptörleri ereksiyona katılırken, ejakülasyona sadece D2 reseptörlerinin katıldığı bildirilmiştir (64). Dopaminerjik nöronlar oksitosinerjik nöronları uyarırken prolaktinerjik nöronları inhibe ederler. Prolaktinerjik nöronların cinsel fonksiyonları olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Orgazm sonrası sağlıklı erkekte serum prolaktin seviyesi artar. Ayrıca prolaktin üreten hipofiz tümörlerinin erkekte erektil disfonksiyon ve jinekomastiye neden olduğu bilinmektedir (64). Merkezi sinir sisteminde dopamin ve oksitosin arasındaki etkileşim Şekil 2.7'de gösterilmiştir (79).



Şekil 2.7 Sıçan beyninde dopamin yolakları ve oksitosinerjik nöronlarla ilişkisi.

2.6.3. Erkek Cinsel Fonksiyonlar ve Oksitosin

Oksitosin geleneksel olarak doğum ve süt ejeksiyonundaki rolü nedeniyle kadın nörohipofiz hormonu olarak düşünülmektedir. Bununla birlikte, erkek üremesinde endokrin ve parakrin etkilere sahip olduğu anlaşılmıştır (95).

Sosyo-cinsel davranışlara aracılık eden beyin bölgeleri MPOA, SON, PVN, amigdala, nükleus akumbens ve VTA'dır (79). MPOA, SON ve PVN ilk olarak erkek kemirgenlerde incelenmiş, penil ereksiyon ve çiftleşmenin düzenlenmesinde rolleri olduğu anlaşılmıştır (96,97). Bu oksitosin bakımından zengin çekirdekler zona incertada bulunan insertohipotalamik sistem kaynaklı dopaminerjik lifler tarafından innerve edilir ve bu liflerin D2 benzeri dopamin reseptörler ihtiva ettiği bilinmektedir ki bu da hipotalamik oksitosinin doğrudan dopamin ile düzenlendiğini düşündürür (79). Magnoselüler nöron dentritlerinden lokal oksitosin salınımıyla PVN yaygın etkilerini oksitosin aracılığıyla diğer önemli beyin bölgeleri üzerine özellikle hipokampus, amigdala, VTA ve omuriliğe cinsel davranış bileşenlerine aracılık etmek için uygular. Limbik sistemin parçası olan hipokampus ve amigdala sosyal duyguları ve hafızayı işlemede, nükleus akumbens de cinsel uyarılma, motivasyon ve ödül üzerine anahtar bölgedir. VTA, hipokampus ve amigdala tüm oksitosin girdisini PVN'den alır (79).

Deney hayvanlarında MPOA ve PVN'nin elektriksel veya kimyasal olarak uyarılması ereksiyon ve çiftleşme davranışını başlatmış ve bu alanların tahrip edilmesi ise bu davranışları sonlandırmıştır. Genital organlardan gelen somatosensoriyel uyaranlar anterior spinal kordda yükselir ve talamik çekirdekler yoluyla MPOA ve PVN'ye ulaşır. Retinadan gelen erotik görsel girdilerin mamiller cisim yoluyla MPOA'ya ulaştığı düşünülmektedir (64). Son yıllarda beyin görüntüleme çalışmaları penil uyaranların veya pornografi izlemenin insanlarda MPOA ve PVN'yi aktive ettiğini göstermiştir (98). Ortaya atılan teoride MPOA'nın olasılıkla cinsel davranışlar için gerekli duyusal ve hormonal girdileri birleştirici bir merkez olarak görev aldığı ve bu sinyalleri hipotalamik ve beyin sapındaki PVN gibi erektil kontrolde görev alan yapılara ilettiği dile getirilmektedir (99).

Libido ve ereksiyonun hipotalamus tarafından özellikle MPOA ve PVN tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (100). Hipotalamik PVN'deki oksitosinerjik nöronların doğrudan sakral kordu ayrıca orta beyin periakuaduktal gri cevher ve Barrington çekirdeğini (pontin işeme merkezi) uyararak ereksiyonu kolaylaştırdığı düşünülmektedir (64). Kanıtlar birlikte ele alındığında penil ereksiyon sırasında PVN, VTA, hipokampus ve amigdala arasında çalışan oksitosin-dopamin devresinin varlığından söz edilebilir. Cinsel uyarılma sırasında VTA, hipokampus ve amigdaladan salınan oksitosin yoluyla mezolimbik dopamin sisteminin uyarılması ile insertohipotalamik dopamin lifleri sırayla hipotalamusta bulunan MPOA, SON ve PVN'yi aktive eder. Bu noktada hipotalamusta limbik beyin bölgelerinde ve omurilikte mezolimbik dopamin ödül yolları aktivasyonunda doruğa ulaşması penil ereksiyon ile sonuçlanır. Uygun dokunma, görsel ve işitsel uyaran üzerine PVN kaynaklı supraspinal ve periferal yolaklar spinal proerektil merkezde birleşir ve penise nöronal efferentler sağlayan kavernöz sinirdeki otonomik lifleri aktive eder. Spinal korddan gelen entegre ve koordineli girdi sinyalleri penisin kan ile genişlemesini ve penil sertliği sağlar (79).

Sağlıklı erkeklerde kan dolaşımındaki oksitosin seviyeleri cinsel uyarılma, penil ereksiyon ve ejakülasyon sırasında yükselir. Penis sertleşmesi sırasında kavernöz kandaki oksitosin seviyesinin giderek arttığı ancak sistemik kanda değişmediği ölçülmüştür. Bununla birlikte penil

ereksiyonun sonlanması sırasında kavernöz kandaki oksitosin seviyeleri azalırken sistemik kandaki seviyeler artmıştır (101). Serum oksitosin konsantrasyonu mastürbasyon sırasında da artar (64). Erkek sıçanlarda periferik veya intraserebroventriküler ya da amigdala, hipokampus, VTA, PVN ve lumbar spinal korda mikroenjeksiyon ile oksitosin uygulaması penil ereksiyon ve çiftleşme ile sonuçlanır (102).

Dopamin oksitosine benzer şekilde cinsel davranışın ortaya çıkmasını sağlayan yolakları aktive etmektedir. Dopamin agonistlerin insanlarda erektojenik etkiler gösterdiği klinik çalışmalarda gösterilmiştir (103). Dopamin agonistinin neden olduğu penil ereksiyon, oksitosin reseptör blokajı ile inhibe olur; ancak oksitosin tarafından ortaya çıkan penis ereksiyonu, dopamin reseptör blokajı ile inhibe olmaz (79).

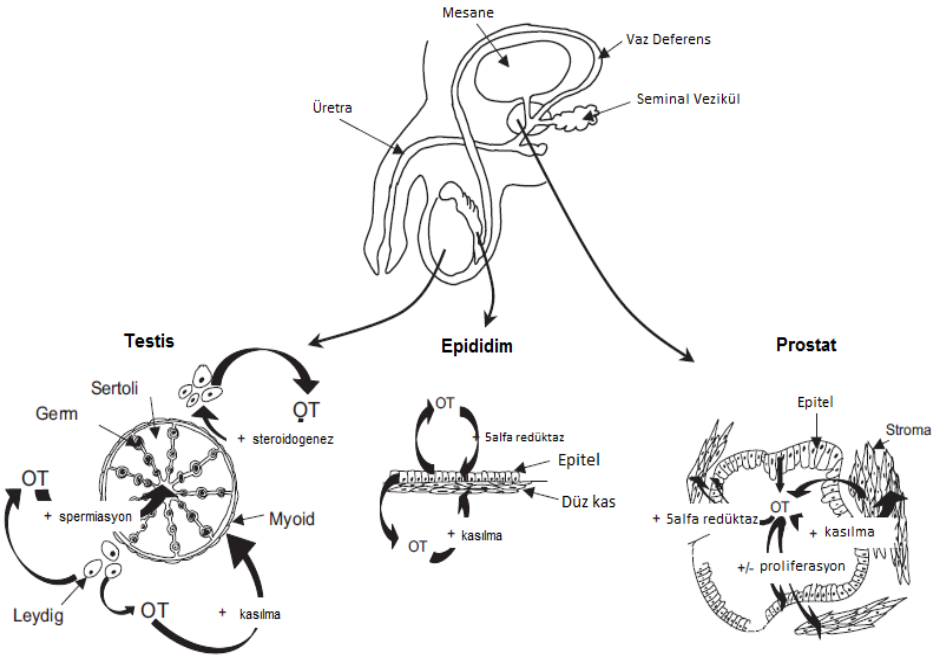
PDE-5 inhibitörleri periferik etkilidir ve sadece cinsel uyarılma başlatabilecek hastalarda penil ereksiyon sağlar, cinsel uyarılma sağlayamayan düşük arzulu hastalarda penil ereksiyona neden olamazlar. Bu nedenle psikojenik faktörlerin olduğu hastalarda tedavinin hedefi psikiyatrik olmalıdır. Depresyon ve anksiyete gibi psikolojik rahatsızlıklarda veya PH gibi nörolojik hastalıklarda merkezi dopamin yolaklarında ciddi bozulma ve muhtemelen oksitosin nörotransmisyonunda da bozulma mevcuttur ve bu hastalarda erektil disfonksiyon sıklıkla saptanmaktadır. Oksitosin agonistinin güçlü erektojenik etkisi klinik öncesi çalışmalarda gösterilse de şu an için erektil disfonksiyonda klinik kullanımı yoktur (79). İntranazal oksitosin verilmesinin insanda antidepresan etkili olduğu gösterilmiştir (104). İntranazal yolla oksitosin uygulanması santral etki oluşması için bir seçenek olabilir. Erektil disfonksiyonun daha güvenli ve etkin tedavisi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Ejakülasyon ve orgazm iki ayrı olay olmasına rağmen genellikle aynı anda ortaya çıkmaktadır. Ejakülasyon genital organlarda olurken orgazm serebral bir olaydır. Kadında orgazm subjektif bir duyum olarak algılanırken, erkekte ejakülasyon gibi genital belirtiler olabilen bir duyum olarak tanımlanmaktadır (99). Ejakülasyon sırasında nörohipofizden sistemik dolaşıma büyük miktarda oksitosin salınır ve bunun amacı üreme sistemi kanallarına sperm salınımına yardımcı kasılmaları uyarmaktır. Beyin omurilik sıvısında (BOS) oksitosin konsantrasyonu ejakülasyondan 5

dakika sonra ikiye katlanır ve 20 dakika sonra bazal seviyesinin üç katına çıkar (95). Ejakülasyon sırasında ortalama plazma oksitosin miktarı yükselerek yaklaşık beş kat artar ve 30 dakika içinde bazal seviyesine geri düşer (105). Santral (beyin ve spinal kord) ve periferik oksitosin reseptör uyarımı ejakülasyonu hızlandırmaktadır. Oksitosinin erkek ratlarda serebral ventriküle verilmesinin ejakülasyonu hızlandırdığı, ejakülasyon süresini ve postejakülator refraktör periyodu kısalttığı gösterilmiştir (99). Sistemik oksitosin salınımının baskılanmasının ejakülasyonu engellediği bulunmamıştır, bu da ejakülasyonun oksitosin tarafından kontrol edilmediğini gösterir (106). Bununla birlikte sistemik oksitosin salınımının nalokson tarafından bastırılmasında erkek gönüllülerde orgazmda azalan uyarılma ve zevk hissi bildirmiştir (107). Hem erkeklerde hem de kadınlarda orgazm yoğunluğunun serum oksitosin seviyeleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (108). Ejakülasyon sırasında oksitosin salınımının cinsel tatminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Oksitosin ejakülasyonu doğrudan etkilemese de periferik genital organlar üzerine merkezi bir etkisi vardır (95).

Oksitosin reseptörleri üreme yolu dokularında tanımlanmış ve lokalize edilmiştir. Bu, oksitosinin erkek üreme fonksiyonunun anahtar bir parakrin düzenleyici olarak kabul edilmesi için ön koşuldur. Memeli testis, epididim ve prostatında oksitosin sentezlenir ve üreme kanalları içinde peptidin lokal etkili olmasını sağlayan oksitosin reseptör varlığına dair kesin kanıtlar vardır (95). İn vitro çalışmalar insan düz kas penil hücreleri üzerinde de oksitosin reseptör varlığını göstermiştir (109). Oksitosin seminifer tübüllerin, epididim ve prostat bezinin kontraktilitesini uyarmada parakrin bir role sahiptir (95). Oksitosin olgun spermatidin Sertoli hücresinden seminifer tübül içerisine atılmasını ve spermin epididimise taşınmasını destekler. Kauda epididimisten salınan sperm sayısını, ejakülattaki sıvı hacmini ve sperm konsantrasyonunu arttırır. Oksitosin Leydig hücreleri tarafından da lokal olarak üretilir. Bu üretim Luteinleştirici hormon ve lipoproteinlerin kontrolü altındadır ve testosteronun ise kontrol üzerine etkisi yoktur (110). İki taraflı olarak PVN'nin kimyasal harabiyetinin ejakülattaki seminal içeriğin ağırlığını üçte bir oranında azalttığı gösterilmiştir (111). İlginç şekilde oksitosin erkek üreme yollarındaki dokularda 5-

alfa-redüktazı indükleyerek testosteronun dihidrotestostona dönüşümünü arttırmakta ve androjen seviyelerini yükseltmektedir (95). Oksitosin hem prostat tonusunun korunmasını hem de prostatın boşalma sırasında koordineli kasılmalarını düzenlemektedir (112). Aslında oksitosinin adrenerjik agonistlerden daha güçlü bir kasılma aktivitesi indükleyicisi olduğu bulunmuştur (113). Oksitosinin erkek üreme sistemindeki etkileri Şekil 2.8'de gösterilmiştir (95).



Şekil 2.8 Erkek üreme sisteminde oksitosinin parakrin ve otokrin işlevleri

Patoloji çalışmaları PH'de hipotalamusun etkilendiğini göstermiştir (64). PH'de hipotalamusun PVN'sinde oksitosin-immünoreaktif nöron sayısının azaldığı bildirilmiştir (114). Rotenon uygulanarak PH modeli oluşturulan bir çalışmada sıçanlar iki gruba ayrılmış. Bir gruba salin, diğer gruba oksitosin 21 gün boyunca uygulanarak histolojik inceleme ile striatal hücre sayısı ve tirozin hidroksilaz miktarı ölçülmüş. Oksitosin uygulanan grupta saline kıyasla striatal hücre kaybının anlamlı ölçüde azaldığı saptanmış. Benzer şekilde, oksitosin uygulamasının tirozin hidroksilaz içeren nöron kaybını salin grubuna göre anlamlı olarak azalttığı görülmüş. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, oksitosin antienflamatuar, antiapoptotik, antioksidan ve trofik özellikleri sayesinde nöroprotektif bir ajan olarak etki ederek

striatumdaki hücre ölümünü azalttığı saptanmıştır. Tüm bu bulgular beraber değerlendirildiğinde, hasarlı dopaminerjik nöronlar striatumda abartılı nöronal osilasyonlar üretir ve oksitosinin PH'de anormal nöronal aktivite üzerine bazı inhibe edici etkileri olabilir. Striatal aktivitenin oksitosin tarafından nasıl değiştirildiğinin incelenmesi PH tedavi yaklaşımlarına yeni bir alternatif olabilir (115).

BÖLÜM 3

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA

Bu prospektif çalışmada İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Hareket Bozuklukları Polikliniği'nde Hareket Bozuklukları Cemiyeti klinik tanı kriterlerine göre PH tanısı ile uygun tedavi altında takip edilen HY evre 1 ila 3, 40-75 yaş arasında erkek hastalar hastane veri sisteminde taranarak belirlendi. İletişim bilgileri üzerinden irtibat sağlanarak hastalar ile yüz yüze görüşüldü. Görüşmede ilk olarak çalışma hakkında bilgi verilerek çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul ettiklerine dair sözlü ve yazılı onay alındı.

Özgeçmişinde cinsel fonksiyon bozukluğuna sebep olabilecek diyabet, kontrolsüz hipertansiyon, iki ve üstü antihipertansif ilaç kullanımı, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, böbrek yetmezliği, kronik tıkayıcı akciğer hastalığı, endokrin bozukluklar gibi sistemik hastalıklar, PH dışında başka nörolojik hastalık, nöroşirujikal, genitoüriner veya pelvik bölge ameliyatı, prostat veya penil hastalık bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. MMDT 24 ve altında puan alan ve demans tanısı ile tedavi kullanan hastalar, psikiyatrik hastalık varlığı ve tedavi öyküsü, GDÖ 11 ve üzeri puan almış olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışma kriterlerine uygun olan Parkinson hastalarının sosyodemografik verileri, hastalık başlangıç yaşı, süresi, alt tipi, şikayetlerin baskın olduğu taraf, tedavi süresi, kullandığı ilaçlar ve dozları hasta takip formuna kaydedildi. PH klinik özellikleri ve muayene bulguları HY ölçeği, UPDRS ve PHNMS ölçeği kullanılarak belirlendi. HY ölçeği ile hastalığın klinik evrelemesi yapıldı. UPDRS ile bilişsel etkilenim, günlük yaşam aktivitesi, motor bulgular, diskinezi ve motor dalgalanmalar değerlendirildi. PHNMS ölçeği ile motor olmayan bulgular değerlendirildi.

Yarı yapılandırılmış cinsellik görüşme formunda hastaların cinsel partnerleri ile günlük hayattaki ilişkilerini, cinsel hayatlarını ve memnuniyetlerini, cinsel birliktelik sıklıklarını, cinsellikten bahsederken doktor muayenesindeki tutumlarını ve hissettiklerini, herhangi bir reçete dışı ilaç ve/veya ürün kullanımını ve PH'nin cinselliklerine etkilerini bildirmelerini istedik. Hastalardaki cinsel fonksiyonların değerlendirilmesi için Uluslararası Erektil İşlev Formu (UEİF), Erkek Cinsel Sağlığı Ejakülatör Disfonksiyon Sorgulama Formu (EDSF), Prematür Ejakülasyon Değerlendirme Anketi (PEDA) ve hiperseksüel bozukluk tanı kriterleri kullanıldı. UEİF ile hastaların son 1 ay içindeki cinsel ilişki sayısı, cinsel istek, arzu ve memnuniyetleri, ereksiyon, boşalma ve orgazm değerlendirmesi yapıldı. EDSF ile hastaların ejakülasyon fonksiyonları değerlendirildi. PEDA ile erken boşalma varlığı sorgulandı. Son olarak bir DKB olan ve Parkinson tedavisinde kullanılan ilaçlarla da ortaya çıkabilen hiperseksüel bozukluk varlığı sorgulandı.

Hastaların cinsel fonksiyonlarının değerlendirilmesi UEİF, EDSF, PEDA yapılarak elde edilen puanlara göre belirlenmiştir. UEİF'de erektil fonksiyon 0-30 puan aralığında, orgazm fonksiyonu 0-10 puan aralığında, cinsel istek 2-10 puan aralığında, cinsel memnuniyet 0-15 puan aralığında ve genel memnuniyet 0-10 puan aralığında değerlendirilmiştir. UEİF erektil fonksiyon alanında 25 puan ve altında olan hastalar erektil fonksiyon bozukluğu olan gruba alınırken, puanı 26 ve üzeri olan hastalarda erektil fonksiyon bozukluğu olmadığı kabul edilmiştir. Orgazm fonksiyonu bölüm puanı 9 ve altında olan hastalar orgazmik disfonksiyon grubuna alınırken, puanı 10 olan hastalarda orgazmik fonksiyonların normal olduğu kabul edilmiştir. EDSF boşalma fonksiyonunu 1-20 puan aralığında değerlendirilmiştir. Boşalma fonksiyonu 1-15 puan aralığında, boşalma zorluğu ise 0-5 puan aralığında değerlendirilmiştir. Boşalma zorluğu 4 puan ve altında olan hastalar boşalma zorluğu olan gruba alınırken, puanı 5 olan hastalarda boşalma zorluğu olmadığı kabul edilmiştir. Prematür ejakülasyon varlığının tespiti için yapılan ankette PEDA 9 puan ve üstünde olan muhtemel ve kesin prematür ejakülasyona sahip hastalar erken boşalma sorunu olan gruba alınırken, 8 puan ve altında olan hastaların

erken boşalma sorunu olmadığı kabul edilmiştir. Cinsel istek değişikliklerine ve cinsel zorlanmaya ait veriler PHNMS ölçeği 18. ve 19. sorulara verilen cevaplardan elde edilmiştir. Hiperseksüalite varlığı için DSM-5 tanı kriterleri kullanılmıştır.

Hastalarda oksitosin düzeyi saptanması için sabah saat 8-9 arasında jelli tüpe 3ml venöz kan örneği alındı. Örnekler tüpe alındıktan sonra 30 dakika içerisinde 2-8°C'de 1000×g'de 15 dakika santrifüjlendi. Tüpün üst kısmındaki süpernatant toplandı ve soğutularak hazır olarak bekletilen eppendorf tüplerine aktarıldı ve analizine kadar -80°C'de muhafaza edildiler. Tüm numuneler alındıktan sonraki 1 ay içinde Oxytocin ELISA kit (Elabscience Biotechnology Inc, ELISA, Catalog No: E-EL-0029, Teksas, ABD) kullanılarak analiz edildi.

Etik kurul onayı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alındı (Ek 1). Türkçe güvenirlik ve geçerliği olan tüm ölçekler, aynı klinisyen tarafından Parkinson hastalarına yüz yüze görüşme yoluyla doldurulmuştur. Çalışma için hastalar "Katılımcılar için Bilgi ve Olur Formu"nu (Ek 2) okuyup, kabul edip imzaladılar.

3.2. UYGULANAN ÖLÇEKLER VE ANKETLER

Mini Mental Durum Testi (MMDT): İlk kez Folstein ve ark. tarafından 1975 yılında yayınlanmıştır (116). Yaşlıların, özellikle de deliryumda olan ve/veya demanslı yaşlıların muayenesinde uygulaması kısa süren bir bilişsel değerlendirme aracı olarak üretilmiştir. Test, klinik sendromların ayrılması açısından sınırlı bir özgüllüğe sahip olmakla birlikte, global olarak bilişsel düzeyin saptanmasında kullanılabilecek, kısa, kullanışlı ve standardize bir metottur. Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmış on bir maddeden oluşmakta ve toplam puan olan 30 üzerinden değerlendirilmektedir. Ülkemizde hafif ve orta düzeyde demans için kesme puanı 24 olarak hesaplanmıştır (117) (Ek 3).

Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ): Ölçek 1983 yılında Yesavage ve ark. tarafından geliştirilmiş olup Türkçe geçerlik ve güvenirliği 1997 yılında

Ertan ve ark. ve Sağduyu tarafından yapılmıştır (118,119). Otuz maddeden oluşan ölçekte yanıtlar evet-hayır şeklinde öz bildirim olarak verilmektedir ve kesme puanı 13/14'tür. 0-11 arası puanlar "depresyon yok"; 11-14 arası puanlar "olası depresyon"; 14 ve üzeri puanlar "kesin depresyon" olarak kabul edilmektedir. Ölçekteki maddeler duygulanımda azalma, benlik algısında zayıflama, motivasyon azlığı, gelecek yerine geçmişe ilgi, bilişsel sorunlar, obsesif özellikler ve ajitasyon gibi başlıklar altında nitelendirilebilir (120) (Ek 4).

Hoehn ve Yahr (HY) Ölçeği: İlk olarak 1967 yılında PH ilerleyişini 5 evrede incelemek üzere yayınlanmıştır (121). Günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Evre 1: Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postural dengesizlik. Semptomlar hafiftir.

Evre 2: İki taraflı tremor, rijidite, akinezi veya bradimimi, yutma güçlükleri, aksiyel rijidite, öne eğilmiş postür, yavaş veya ayağını sürüyerek yürüme ve genel katılık gibi aksiyal bulgularla birlikte veya tek başına postural anormallikler. Minimal özürlülük bulunabilir.

Evre 3: Hastada denge bozuklukları vardır, ancak hasta tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir. Orta düzeyde fonksiyon bozukluğu mevcuttur.

Evre 4: Hasta günlük aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardıma ihtiyaç duyar. Ciddi semptomlar ve belirgin özürlülük.

Evre 5: Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı durumdadır.

Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (Unified PD Rating Scale-UPDRS): İlk olarak Fahn ve ark. tarafından 1987'de geliştirilmiştir (122). PH için en yaygın kullanılan klinik derecelendirme ölçeği haline gelmiştir. Hastalık şiddeti, ilaç tedavisi veya yaştan bağımsız olarak tüm hastalarda kullanılabilecek kapsamlı, pratik ve uygulaması kolay bir ölçektir. UPDRS ölçeği yıllardır çeşitli tıbbi kuruluşlar tarafından değiştirilmiştir. UPDRS güncellenmiş versiyonu MDS tarafından hazırlanmış ve 4 bölümden oluşmaktadır: Bölüm I: düşünce, davranış, duygulanım gibi motor olmayan bulguları (muayene ile değerlendirilen 6 madde ve hastanın kendisini değerlendirdiği 7 madde); bölüm II: günlük yaşam deneyimlerinin motor yönleri (hastanın kendisini değerlendirdiği 13

madde); bölüm III: motor muayenesi (konum ve lateralizasyona göre 18 madde); bölüm IV: motor komplikasyonlar (diskinezi için 3 madde ve motor dalgalanma için 3 madde) (123). Her bir madde 0 (semptom ya da bulgu yok) ile 4 (semptom ya da bulgu olabilecek en şiddetli halinde) arasında değerlendirilir. Ölçekte alınan puan arttıkça dizabilite artar (Ek 5).

Parkinson hastalığı Non-Motor Semptom Ölçeği (PHNMS): PH'nin motor olmayan bulgularını sorgulayan bir ölçektir. 30 sorudan ve 9 alt bölümden oluşmaktadır. Ölçekteki sorulara evet ve hayır olarak iki şekilde yanıt verilebilmektedir. Alt bölümleri gastrointestinal, üriner, cinsel fonksiyon, kardiyovasküler/düşme, dikkat/bellek, algı problemleri, duygudurum, uyku ve diğerden oluşmaktadır. Puan aralığı 0-30 olup NMS yok (0 puan), hafif (1-5 puan), orta (6-9 puan), ağır (10-13 puan), çok ağır (≥14 puan) olarak değerlendirilir (Ek 6).

Uluslararası Erektil İşlev Formu (UEİF): Rosen tarafından geliştirilen bir sorgulama anketidir (124). Bu anket ile katılımcıların erektil fonksiyon, orgazmik fonksiyon, cinsel istek, cinsel ilişki doyumu ve genel memnuniyet durumunu belirleyen 15 soru sorulur ve alınan cevaplara göre bu 5 farklı cinsel fonksiyon bölümü puanlanmıştır. UEİF'nin Türkçe'ye tercüme edilmesi ve validasyonu 2002 yılında Androloji Derneği tarafından yapılmıştır (125). Bu anketin erektil fonksiyonu sorgulayan 1, 2, 3, 4, 5 ve 15. sorularına verilen cevaplar ile elde edilen erektil fonksiyon bölüm puanına göre ciddi (0-10 puan), orta (11-16 puan), hafif-orta (17-21 puan), hafif (22-25 puan), erektil disfonksiyon yok (26-30 puan) olarak beş kategoride incelenir (Ek 7).

Erkek Cinsel Sağlığı Ejakülatör Disfonksiyon Sorgulama Formu (EDSF): 2007 yılında Rosen ve ark. tarafından 25 maddelik Erkek Cinsel Sağlık Anketinden kısaltılarak 4 sorudan oluşan EDSF oluşturulmuştur. Bu anket son 4 hafta içinde erkeğin boşalması ile ilgili 3 soru (1-15 puan) ve boşalmaktan aldığı zevkle ilgili 1 soru (0-5 puan) içermektedir. Bu ölçekten alınan yanıtlarla ejakülasyon fonksiyonları değerlendirilebilir (126) (Ek 8).

Prematür Ejakülasyon Değerlendirme Anketi (PEDA): Bu kısa anket klinik çalışmalarda prematür ejakülasyon tanısını standartlaştırmak için

2007 yılında Symonds ve ark. tarafından geliştirilmiş ve doğrulanmıştır (127). Türkçe tercümesi ve validasyonu Şerefoğlu ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu 5 sorudan oluşan form, cinsel faaliyet sırasında çok çabuk boşalma sorunu yaşıyor olabilecek erkekleri ayırt edebilmeye yardımcı olan bir tarama testidir (128). Sorulara verilen cevaplardan elde edilen puana göre prematür ejakülasyon yok (0-8 puan), muhtemelen prematür ejakülasyon (9-10 puan), prematür ejakülasyon var (11-20 puan) üç kategoride incelenir (Ek 9).

Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA): Bu tanı yönteminde duvarları ilgili antijene karşı özgül antikorla kaplı plastik mikrotitrasyon plakları kullanılır. Hasta serumu bu plakların çukurcuklarına inkübe edilir ve serumda antijen varsa çukurcukların duvarındaki antikora bağlanır. Plaklardaki çukurlar yıkanarak bağlı olmayan antikorlar uzaklaştırılır ardından antijenin farklı bir epitopu için enzimle işaretli ilk antikordan farklı ikinci bir antikor ilave edilir. İnkübasyondan sonra çukurlar tekrar yıkanarak tüm bağlanmamış antikorlar uzaklaştırılır. İkinci antikora substratı ortamda bulunduğunda renkli bir ürün oluşturan bir enzim bağlanır. Rengin yoğunluğu bağlanan antijenin miktarıyla orantılıdır (129). Oluşan rengin yoğunluğu spektrofotometrik olarak ölçülür. Oksitosin için 450nm dalga boyu kullanılır. Numuneler içindeki oksitosin konsantrasyonu daha sonra numunelerin optik yoğunluk standart eğrisi ile karşılaştırılarak belirlenir.

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 25 (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA) ile yapıldı. Normal dağılım varlığı Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, normal dağılan sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan sürekli değişkenler içinse ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak sunuldu. Çapraz tablolarda kategorik değişkenlerin dağılımı Ki-kare ya da Fisher kesin-kikare testleri ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenlerin iki bağımsız grup arası karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t testi ya da Mann-Whitney U

testi, çoklu bağımsız grup arası karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda Kruskal Wallis testi, bağımlı grupta karşılaştırılmasında ise bağımlı gruplarda t testi ya da Wilcoxon testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. İki yönlü olarak p değerinin <0.05 olduğu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BÖLÜM 4

BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER

Parkinson hastalığı tanısı ile takip ve tedavi edilen, stabil cinsel partnere sahip 60 erkek hastanın yaş ortalaması 61.53 ± 8.23 yıldı. Hastaların medeni durumu; 1'i (%1.7) bekar, 1'inin (%1.7) eşi ölmüş, 1'i (%1.7) nişanlı, 57'si (%95) evliydi. 59 hastanın 31'i (%52.5) görücü usulü ile, 28'i (%47.5) aşk evliliği ile evlenmişti. Hastaların eğitim süresi ortalaması 8.68 ± 4.53 yıldı. Hastaların 17'si (%28.3) yüksek, 27'si (%45) orta, 16'sı (%26.7) düşük sosyoekonomik duruma sahipti. Hastaların 42'si (%70) emekli, 10'u (%16.7) tam gün, 7'si (%11.7) yarım gün çalışırken, 1'i (%1.7) herhangi bir işte çalışmıyordu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Parkinson hastalarının sosyodemografik özellikleri

Değişkenler	***Parkinson hastaları (n=60)***
Erkek cinsiyet[a]	60 (%100)
Yaş (yıl)[b]	61.53 ± 8.23
Sağ el dominansı[a]	57 (%95)
Eğitim süresi (yıl)[b]	8.68 ± 4.53
Medeni hal[a]	
Evli	57 (%95)
Bekar	1 (%1.7)
Dul	1 (%1.7)
Nişanlı	1 (%1.7)
Evlenme şekli[a]	
Görücü usulü	31 (%52.5)
Aşk evliliği	28 (%47.5)
Sosyoekonomik durum[a]	
Düşük	16 (%26.7)
Orta	27 (%45)
Yüksek	17 (%28.3)
Çalışma durumu[a]	
Tam gün	10 (%16.7)
Yarım gün	7 (%11.7)
Emekli	42 (%70)
Çalışmıyor	1 (%1.7)
Vücut kitle indeksi[b]	27.87 ± 3.89

[a] n (%)
[b] ortalama ± SS
Kısaltmalar: VKİ, vücut kitle indeksi

4.2. KLİNİK VERİLER

Çalışmaya dahil olan hastaların hastalık başlangıç yaş ortalaması 53.17 ± 9.61 yıldı. Hastalık süresi ortalaması 8.55 ± 5.08 yıl iken tedavi süresi ortalaması 7.88 ± 5.11 yıl saptandı. 28 (%46.7) hasta tremor baskın kliniğe sahipken 32 (%53.3) hastada akinetik rijid tip başlangıçlıydı. Şikayet baskın taraf; 35 (%58.3) sağ, 25 (%41.7) soldu. Günlük levodopa eşdeğer doz ortalaması 874.18 ± 465.17 mg hesaplandı (130). Dopamin agonisti tedavisi kullanan 51 (%85) hasta mevcuttu. 2 (%3.3) hastada antiparkinson ilaç kullanımı yoktu. 5 (%8.3) hastada DBS mevcuttu. Hastaların HY evrelemesi; 31 (%51.7) evre 1, 20 (%33.3) evre 2, 9 (%15) evre 3'tü.

Tablo 4.2 Parkinson hastalarının MMDT, GDÖ, PHNMS, UPDRS toplam puan ve alt bölüm puanları ortalamaları

Değişkenler	***Parkinson hastaları (n=60)***
MMDT puan[a]	27.93 ± 1.90
Oryantasyon	9.82 ± 0.50
Kayıt hafizası	2.98 ± 0.13
Dikkat ve hesaplama	4.53 ± 0.79
Hatırlama	2.05 ± 0.91
Lisan	8.57 ± 0.50
PHNMS ölçek puan[a]	7.9 ± 4.22
Gastrointestinal	1.97 ± 1.31
Üriner	0.85 ± 0.73
Cinsel fonksiyon	1 ± 0.78
Kardiyovasküler/düşme	0.37 ± 0.58
Dikkat/bellek	0.58 ± 0.79
Algı problemleri	0.08 ± 0.28
Duygudurum	0.45 ± 0.56
Uyku	1.68 ± 1.11
Diğer	0.92 ± 0.83
PHNMS ölçek şiddet[b]	
Yok (0)	1 (%1.7)
Hafif (1-5)	19 (%31.7)
Orta (6-9)	21 (%35)
Ağır (10-13)	12 (%20)
Çok ağır (≥14)	7 (%11.7)
UPDRS toplam puan[a]	17.12 ± 10.66
UPDRS bölüm I	1.63 ± 1.71
UPDRS bölüm II	4.13 ± 2.96
UPDRS bölüm III	10.38 ± 7.07
UPDRS bölüm IV	0.92 ± 2.34

[a] ortalama ± SS
[b] n (%)

Kısaltmalar: MMDT, Mini-Mental durum testi; PHNMS, PH nonmotor semptom ölçeği; UPDRS, Birleşik PH değerlendirme ölçeği

Parkinson hastalarının MMDT puan ortalaması 27.93 ± 1.90 saptandı. MMDT şekil kopyalama 34 (%56,7) hastada başarılı, 26 (%43.3) hastada başarısızdı. GDÖ puan ortalaması 5.27 ± 3.54 saptandı. PHNMS ölçeği puan ortalaması 7.9 ± 4.22, cinsel fonksiyon bölüm ortalaması 1 ± 0.78 saptandı. UPDRS toplam puan ortalaması 17.12 ± 10.66 saptandı (Tablo 4.2).

4.3. CİNSEL FONKSİYON DEĞERLENDİRME VERİLERİ

Çalışmaya katılan hastaların 18'i (%30) cinsel istekte artış, 14'ü (%23.3) cinsel istekte azalma, 28'i (%46.7) cinsel istekte değişim olmadığını bildirdi. Cinsel ilişkiye girmekte zorlanma 28 (%46.7) hastada vardı. Çalışmanın yapıldığı sırada 7 (%11.7) hastada hiperseksüalite saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Parkinson hastalarında cinsel istek değişimi ve cinsel zorlanma, dürtü kontrol bozukluğu ve hiperseksüalite varlığının sayı ve yüzdeleri

Değişkenler, n (%)	***Parkinson hastaları (n=60)***
Cinsel istekte değişim	
Değişim yok	28 (%46.7)
İstek artışı	18 (%30)
İstek azalması	14 (%23.3)
Cinsel zorlanma	
Var	28 (%46.7)
Yok	32 (%53.3)
DKB öyküsü	15 (%25)
DKB öyküsü tipi	
Hiperseksüalite	12 (%20)
Alışveriş	4 (%6.7)
Kumar	1 (%1.7)
Balık yakalama	1 (%1.7)
Hiperseksüalite	7 (%11.7)

Kısaltmalar: DKB, dürtü kontrol bozukluğu

Çalışmaya katılan 60 erkek Parkinson hastasının tamamının stabil cinsel partneri vardı. 37 (%61.7) hasta partnerleriyle günlük hayatta anlaşmalarını iyi, 22 (%36.7) hasta orta, 1 (%1.7) hasta kötü olarak değerlendirirken, cinsel hayatlarını 13 (%21.7) hasta iyi, 27 (%45) hasta orta, 20 (%33.3) hasta kötü olarak değerlendirmiştir. 30 (%50) hasta son bir

haftada içerisinde partneri ile cinsel birliktelik yaşarken 18 (%30) hastanın son cinsel birlikteliğinin üzerinden bir aydan fazla süre geçmişti. Cinsel ilişki sıklığı; 11 (%18.4) hastada haftada birden fazla, 32 (%53.3) hastada haftada bir veya birden az, 17 (%28.3) hastada ayda sıfır bulunmuştur. Muayene sırasında doktor tarafından sorgulanmazsa cinsellik ile ilgili şikayetimi "anlatmam" diyen 20 (%33.3) hasta iken doktor tarafından sorgulansa da "anlatmam" diyen 1 (%1.7) hasta saptanmıştır. Hastaların 16'sı (%26.7) muayene sırasında cinsellik ile ilgili şikayetinden bahsederken kendini rahatsız hissettiğini bildirmiştir. Muayene eden doktorun kadın olması cinsellik ile ilgili şikayetinizi anlatmanızı etkiler mi sorusuna hastaların 27'si (%45) "evet etkiler" cevabını vermiştir. 27 (%45) hasta partneriyle cinsel birliktelik sırasında sıkıntı çektiğini bildirmiştir. 28 (%46.7) hasta partnerinin cinsel sorunu olduğunu bildirmiştir. 13 (%21.7) hasta cinsellik için reçete dışı ilaç ya da ürün kullandığını, 26 (%43.3) hasta PH tanısı aldıktan sonra herhangi bir dönemde cinsel arzu ve davranışlarında artma olduğunu bildirmiştir. 24 (%40) hasta cinsel ilişkisini etkileyen PH kaynaklı durum olmadığını bildirirken, 18 (%30) hasta hareket yavaşlığının, 14 (%23.3) hasta kas eklem sertliğinin, 9 (%15) hasta titremenin, 9 (%15) hasta isteksizliğin, 7 (%11.7) hasta motivasyon azlığının, 4 (%6.7) hasta konsantrasyon güçlüğünün, 3 (%5) hasta dengesizliğin, 2 (%3.3) hasta salya akmasının, terlemenin, inkontinansın, 1 (%1.7) hasta baş dönmesinin, donmanın, uyuyakalmanın cinsel ilişkisini etkilediğini bildirmiştir.

Parkinson hastalarının UEİF alt bölüm puan ortalamaları; erektil fonksiyon 19.05 ± 6.61, orgazm fonksiyonu 8.25 ± 2.38, cinsel istek 7.23 ± 2.07, cinsel memnuniyet 8.17 ± 3.56, genel memnnuniyet 5.90 ± 2.30 saptandı. UEİF puanına göre 14 (%23.3) hastanın erektil disfonksiyonu yoktu, 8 (%13.3) hastanın hafif, 16 (%26.7) hastanın hafif-orta, 17 (%28.3) hastanın orta, 5 (%8.3) hastanın ciddi şiddette erektil disfonksiyonu saptandı. EDSF toplam puan ortalaması 15.52 ± 4.06 saptandı. EDSF alt bölüm puan ortalamaları; boşalma fonksiyonu 11.50 ± 3.21, boşalma zorluğu 4.02 ± 1.27 saptandı. EDSF'de 20 tam puan alan ve boşalma fonksiyonunda herhangi bir problem belirtmeyen 10 (%16.7) hasta mevcuttu. PEDA puan ortalaması 5.75 ± 4.35 saptandı. PEDA puanına göre 44 (%73.3) hastanın

erken boşalması yoktu, 7 (%11.7) hastada muhtemel erken boşalma, 9 (%15) hastada kesin erken boşalma saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Parkinson hastalarının UEİF, EDSF, PEDA toplam puan ve alt bölüm puanları ortalamaları

Değişkenler	***Parkinson hastaları (n=60)***
UEİF toplam[a]	51.75 ± 15.32
UEİF erektil fonksiyon[a]	19.05 ± 6.61
UEİF orgazm fonksiyonu[a]	8.25 ± 2.38
UEİF cinsel istek[a]	7.23 ± 2.07
UEİF cinsel memnuniyet[a]	8.17 ± 3.56
UEİF genel memnuniyet[a]	5.90 ± 2.30
UEİF erektil disfonksiyon şiddeti[b]	
Yok (26-30)	14 (%23.3)
Hafif (22-25)	8 (%13.3)
Hafif-orta (17-21)	16 (%26.7)
Orta (11-16)	17 (%28.3)
Ciddi (0-10)	5 (%8.3)
EDSF toplam[a]	15.52 ± 4.06
EDSF toplam boşalma problemi[b]	
Var (1-19/20)	50 (%83.3)
Yok (20/20)	10 (%16.7)
EDSF boşalma fonksiyonu[a]	11.50 ± 3.21
EDSF boşalma fonksiyonu problemi[b]	
Var (1-14/15)	49 (%81.7)
Yok (15/15)	11 (%18.3)
EDSF boşalma zorluğu[a]	4.02±1.27
EDSF boşalma zorluğu problemi[b]	
Var (0-4/5)	29 (%48,3)
Yok (5/5)	31 (%51.7)
PEDA[a]	5.75 ± 4.35
PEDA erken boşalma varlığı[b]	
Erken boşalma Yok (0-8)	44 (%73.3)
Erken boşalma Muhtemel (9-10)	7 (%11.7)
Erken boşalma Var (11-20)	9 (%15)

[a] ortalama ± SS
[b] n (%)

Kısaltmalar: UEİF, Uluslararası erektil işlev formu; EDSF, Erkek cinsel sağlığı ejakülatör disfonksiyon sorgulama formu; PEDA, Prematür ejakülasyon değerlendirme anketi

4.4. SERUM OKSİTOSİN DÜZEYİ VERİLERİ

Çalışmaya katılan ve kan örneği vermeyi kabul eden 50 hastanın serum oksitosin düzeyi ortalaması 798.06 ± 428 pg/mL; ortanca değeri 707.46; minimum ve maksimum değeri 265.41-2454.92; 1. ve 3. çeyreklik değeri 507.89-903.15 hesaplandı.

4.5. KORELASYON VERİLERİ

Korelasyon analizlerinde hastalık başlangıç yaşıyla EDSF boşalma zorluğu bölüm puanı arasında pozitif yönde zayıf derecede anlamlı korelasyon vardı (*r=0.322*, *p*=0.012). Hastalık süresiyle EDSF toplam puan arasında zayıf derecede, boşalma zorluğu bölüm puanı arasında orta derecede anlamlı negatif yönde korelasyon vardı (sırasıyla *r=-0.321*, *p*=0.012; *r=-0.441*, *p*<0.001). Günlük levodopa eşdeğer doz ile EDSF boşalma zorluğu bölüm puanı arasında negatif yönde zayıf derecede anlamlı korelasyon vardı (*r=-0.344*, *p*=0.007).

PHNMS ölçeği toplam puanıyla UEİF erektil fonksiyon, orgazm fonksiyonu, cinsel memnuniyet puanları arasında zayıf derecede; EDSF toplam puan arasında negatif yönde orta derecede anlamlı korelasyon vardı (sırasıyla *r=-0.290*, *p*=0.025; *r=-0.321*, *p*=0.012; *r=-0.275*, *p*=0.033; *r=-0.404*, *p*=0.001). PHNMS ölçeği cinsel fonksiyon bölüm puanı ile UEİF orgazm fonksiyonu, cinsel istek, genel memnuniyet puanları arasında zayıf derecede; erektil fonksiyon ve cinsel memnuniyet puanları arasında orta derecede anlamlı negatif yönde korelasyon vardı. PHNMS cinsel fonksiyon bölümü ile PEDA puanı arasında pozitif yönde zayıf derecede anlamlı korelasyon vardı (sırasıyla *r=-0.346*, *p*=0.007; *r=-0.262, p*=0.043; *r=-0.378*, *p*=0.003; *r=-0.433*, *p*<0.001; *r=-0.458*, *p*<0.001; *r=0.334*, *p*=0.009) (Tablo 4.5).

UPDRS toplam puanıyla EDSF toplam puanı arasında negatif yönde zayıf derecede anlamlı korelasyon vardı (*r=-0.264*, *p*=0.041). UPDRS bölüm I puanıyla UEİF genel memnuniyet puanı arasında negatif yönde zayıf derecede anlamlı korelasyon vardı (*r=-0.260*, *p*=0.045). UPDRS bölüm II puanıyla UEİF orgazm fonksiyonu puanı, EDSF toplam puanı arasında

negatif yönde zayıf derecede anlamlı korelasyon vardı (sırasıyla *r=-0.269*, *p*=0.038; *r=-0.295*, *p*=0.022) (Tablo 4.5).

Korelasyon analizlerinde serum oksitosin düzeyi ile PHNMS, UPDRS, HY ölçeği, UEİF, EDSF ve PEDA puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Hasta değerlendirme ölçeklerinin birbiri ve oksitosin ile korelasyonu

	NMS	NMS cinsel	UPDRS toplam	UPDRS I	UPDRS II	UPDRS III	UPDRS IV	UEİF I	UEİF II	UEİF III	UEİF IV	UEİF V	EDSF	PEDA	OT
NMS	1														
NMS cinsel	.267 *	1													
UPDRS toplam	.431 **	-.022	1												
UPDRS I	.752 **	.127	.491 **	1											
UPDRS II	.481 **	.037	.834 **	.382 **	1										
UPDRS III	.236	-.037	.897 **	.283 *	.610 **	1									
UPDRS IV	.094	-.102	.438 **	.145	.435 **	.109	1								
UEİF I	-.290 *	-.443 **	-.042	-.165	-.116	.022	-.013	1							
UEİF II	-.321 *	-.346 **	-.195	-.194	-.269 *	-.113	-.075	.702 **	1						
UEİF III	-.085	-.262 *	-.118	-.081	-.036	-.165	.057	.326 *	.325 *	1					
UEİF IV	-.275 *	-.458 **	-.137	-.199	-.197	-.110	.083	.772 **	.595 **	.441 **	1				
UEİF V	-.246	-.378 **	-.178	-.260 *	-.080	-.146	-.068	.617 **	.522 **	.493 **	.761 **	1			
EDSF	-.404 **	-.241	-.264 *	-.222	-.295 *	-.171	-.154	.654 **	.805 **	.282 *	.461 **	.437 **	1		
PEDA	.167	.334 **	.027	.143	.045	-.009	.010	-.470 **	-.378 **	-.253	-.390 **	-.374 **	-.287 *	1	
OT	-.179	-.074	.013	-.144	.029	.123	-.234	.227	.065	-.012	.120	.121	.157	-.146	1

*p<0.05

**p<0.01

Kısaltmalar: NMS, PH non-motor semptom ölçeği; NMS cinsel, PH non-motor semptom ölçeği cinsel fonksiyon bölümü; UPDRS, Birleşik PH değerlendirme ölçeği; UPDRS toplam, Birleşik PH değerlendirme ölçeği toplam puan; UEİF I, erektil; UEİF II, orgasm; UEİF III, cinsel istek; UEİF IV, cinsel memnuniyet; UEİF V, genel memnuniyet; EDSF, Erkek cinsel sağlığı ejakülatör disfonksiyon sorgulama formu; PEDA, Prematür ejakülasyon değerlendirme anketi; OT, oksitosin

4.6. GRUP ANALİZLERİ

Parkinson hastaları hastalık süresine göre incelendiğinde UPDRS toplam puanı ve HY ölçeği ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla p=0.027; p=0.025). Hasta değerlendirilmesinde kullanılan cinsel fonksiyon değerlendirme ölçek puanları ve serum oksitosin düzeyi arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Hasta değerlendirme ölçeklerinin hastalık süresine göre karşılaştırması ve p değerleri

	Hastalık süresi (yıl)			
Değişkenler	***0-5 yıl*** n=23	***6-10 yıl*** n=19	***≥11 yıl*** n=18	***P***
MMDT	28 (27-29)	28 (27-30)	29 (26.5-30)	0.585
GDÖ	5 (3-8)	5 (3-7)	4 (1-9)	0.925
PHNMS	6 (5-8)	6 (5-11)	10 (5.75-13.25)	0.091
UPDRS	12 (6-19)	14 (8-22)	22,5 (12-33.25)	**0.027***
HYS	1 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-3)	**0.025***
UEİF I	19 (18-26)	16 (12-26)	19 (14.75-22.25)	0.364
UEİF II	9 (8-10)	10 (8-10)	8 (6-9)	0.097
UEİF III	7 (6-9)	8 (7-9)	8 (4.75-9.25)	0.786
UEİF IV	10 (8-11)	10 (6-11)	7 (6-9.5)	0.351
UEİF V	7 (4-8)	7 (4-8)	5 (3.75-8)	0.261
EDSF	18 (15-19)	16 (14-18)	15.5 (9.75-18.25)	0.473
PEDA	4 (2-8)	5 (2-9)	6 (3-10.25)	0.434

Kısaltmalar: MMDT, Mini-Mental durum testi; GDÖ, Geriatrik depresyon ölçeği; PHNMS, PH nonmotor semptom ölçeği; UPDRS, Birleşik PH değerlendirme ölçeği; HYS, Hoehn ve Yahr ölçeği; UEİF I, erektil; UEİF II, orgasm; UEİF III, cinsel istek; UEİF IV, cinsel memnuniyet; UEİF V, genel memnuniyet; EDSF, Erkek cinsel sağlığı ejakülatör disfonksiyon sorgulama formu; PEDA, Prematür ejakülasyon değerlendirme anketi

Muayene bulguları tek taraflı olan 31 (%51.7) hasta ile muayene bulguları çift taraflı olan 29 (%48.3) hasta grupları karşılaştırıldığında PHNMS puanı, UPDRS puanı, UEİF orgazm fonksiyonu puanı, UEİF genel memnuniyet puanı ve EDSF toplam puanı arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır. Çift taraflı bulguları olan hastalarda ortanca PHNMS puanı ve UPDRS puanı daha yüksek; UEİF orgazm fonksiyonu puanı, UEİF genel

memnuniyet puanı ve EDSF toplam puanı daha düşük bulunmuştur (sırasıyla p=0.007, p<0.001, p=0.03, p=0.042, p=0.028) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Hasta değerlendirme ölçeklerinin HY evresine göre karşılaştırması ve p değerleri

Değişkenler n=60	***Tek taraflı bulgu (evre 1)*** n=31	***Çift taraflı bulgu (evre 2-3)*** n=29	***P***
MMDT	28 (28-30)	28 (25-29.5)	0.190
GDÖ	4 (2-6)	5 (3-8)	0.173
PHNMS	6 (4-8)	9 (6-12)	**0.007**
UPDRS	9 (6-13)	23 (19-33.5)	**<0.001**
UEİF I	20 (15-26)	17 (14.5-22.5)	0.152
UEİF II	10 (8-10)	8 (6.5-10)	**0.03**
UEİF III	8 (6-9)	7 (5-8.5)	0.23
UEİF IV	9 (7-11)	8 (5.5-10)	0.058
UEİF V	8 (4-8)	5 (3.5-7.5)	**0.042**
EDSF	18 (15-19)	16 (12-18)	**0.028**
PEDA	5 (2-8)	5 (2.5-10.5)	0.313

Kısaltmalar: MMDT, Mini-Mental durum testi; GDÖ, Geriatrik depresyon ölçeği; PHNMS, PH nonmotor semptom ölçeği; UPDRS, Birleşik PH değerlendirme ölçeği; HYS, Hoehn ve Yahr ölçeği; UEİF I, erektil; UEİF II, orgasm; UEİF III, cinsel istek; UEİF IV, cinsel memnuniyet; UEİF V, genel memnuniyet; EDSF, Erkek cinsel sağlığı ejakülatör disfonksiyon sorgulama formu; PEDA, Prematür ejakülasyon değerlendirme anketi

Dopamin agonisti kullanan hastaların %13,7'sinde (n=7) hiperseksüalite saptanırken, kullanmayan hastalarda hiperseksüalite saptanmamıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.58).

Hastalar cinsel istek değişimine göre incelendiğinde MMDT puanı, UEİF erektil fonksiyon puanı, UEİF orgazm fonksiyonu puanı, UEİF cinsel istek puanı, UEİF cinsel memnuniyet puanı, UEİF genel memnuniyet puanı, PEDA puanı, erektil disfonksiyon varlığı ve prematür ejakülasyon varlığı için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla p=0.008, p=0.032, p=0.049, p<0.001, p=0.04, p=0.018, p=0.015, p=0.043, p=0.001) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Yaş, hasta değerlendirme ölçekleri ve oksitosin düzeyinin cinsel istek değişimi ve cinsel zorlanmaya göre karşılaştırması ve *p* değerleri

	Cinsel istek değişim				***Cinsel zorlanma***		
Değişkenler n=60	***Yok*** n=28	***Azalma*** n=14	***Artma*** n=18	***P***	***Yok*** n=32	***Var*** n=28	***P***
Yaş	62 (58-67.75)	63,5 (56-71.25)	59,5 (54.25-67)	0.413	60 (57-68)	63 (56.5-66)	0.598
MMDT	28 (26.25-30)	27 (26.5-28)	29 (28-30)	**0.008**	29 (27.25-30)	28 (27-29)	0.118
GDÖ	5 (2.25-7.75)	5 (1.75-7.5)	5 (2.5-8.25)	0.997	4.5 (1.25-7)	5.5 (3-8.75)	0.136
PHNMS	6 (4.25-8.75)	7 (5-14)	8 (5.75-10.25)	0.309	7 (4.25-8)	8 (5-12)	0.166
UPDRS	16,5 (8-21.75)	13,5 (7.5-22.5)	16 (11.25-25.25)	0.955	16 (8-22.75)	15 (8.25-23.5)	0.964
HYS	1 (1-2)	2 (1-2)	1.5 (1-2.25)	0.369	1 (1-2)	2 (1-2)	0.457
UEİF I	22 (15-26)	16 (13.75-18.25)	19.5 (14.5-26.25)	**0.032**	23.5 (17.5-27)	16 (12-19)	**<0.001**
UEİF II	10 (8-10)	8 (6-9.25)	9 (7.75-10)	**0.049**	10 (9-10)	8 (6-9)	**<0.001**
UEİF III	7.5 (6.25-8.75)	5,5 (3-6.25)	9 (8-10)	**<0.001**	8 (7-9)	6 (5-8)	**0.001**
UEİF IV	10 (8-11)	6 (5.25-9)	8,5 (6.75-12)	**0.040**	10.5 (9-12)	6 (5-8.75)	**<0.001**
UEİF V	6 (3-8)	4 (3-5.5)	8 (4.75-8)	**0.018**	8 (6-8)	4 (3-5.75)	**<0.001**
EDSF	17 (14.25-18)	14 (10.75-18)	17,5 (14-20)	0.167	18 (15-20)	15.5 (11.25-17.75)	**0.005**
PEDA	3,5 (2-6)	9 (4.75-11)	5,5 (2-8.25)	**0.015**	3 (2-8)	6.5 (3.25-10.5)	**0.039**
ED var	19 (%67.9)	14 (%100)	13 (%72.2)	**0.043**	18 (%56.3)	28 (%100)	**<0.001**
PE var	3 (%10.7)	9 (%64.3)	4 (%22.2)	**0,001**	6 (%18.8)	10 (%35.7)	0.138
Oksitosin* (pg/ml)	709.8 (507.2-910.3)	689.7 (452.9-1084.8)	705.1 (511.5-786.8)	0.986	689.2 (484.9-1091.6)	717.1 (589.7-806.6)	0.930

Kısaltmalar: MMDT, Mini-Mental durum testi; GDÖ, Geriatrik depresyon ölçeği; PHNMS, PH nonmotor semptom ölçeği; UPDRS, Birleşik PH değerlendirme ölçeği; HYS, Hoehn ve Yahr ölçeği; UEİF I, erektil; UEİF II, orgasm; UEİF III, cinsel istek; UEİF IV, cinsel memnuniyet; UEİF V, genel memnuniyet; EDSF, Erkek cinsel sağlığı ejakülatör disfonksiyon sorgulama formu; PEDA, Prematür ejakülasyon değerlendirme anketi; ED, erektil disfonksiyon; PE, prematür ejakülasyon, *n=50

Hastalar cinsel zorlanmaya göre incelendiğinde UEİF erektil fonksiyon puanı, UEİF orgazm fonksiyonu puanı, UEİF cinsel istek puanı, UEİF cinsel memnuniyet puanı, UEİF genel memnuniyet puanı, EDSF toplam puanı, PEDA puanı ve erektil disfonksiyon varlığı için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.005$, $p=0.039$, $p<0.001$) (Tablo 4.8).

Cinsel hayatı iyi olan hastaların %92.3'ünde (n=12) partneri ile günlük hayattaki anlaşması iyi iken, cinsel hayatı kötü olan hastaların %45'inde (n=9) partneri ile günlük hayattaki anlaşması iyidir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.026$).

Cinsellik ile ilgili şikayetinden bahsederken kendini rahatsız ve çekingen hissetmeyen hastaların %34.1'i (n=15) doktorunun kadın olmasının cinsellik ile ilgili şikayetini anlatmasını etkileyeceğini belirtirken, kendini rahatsız hisseden hastaların %75'i (n=12) doktorunun kadın olmasının cinsellikle ilgili şikayetini anlatmasını etkileyeceğini belirtmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.005$).

PH tanısı aldıktan sonraki herhangi bir dönemde cinsel arzu ve davranışlarında artma olan hastaların %34.6'sı (n=9) cinsellik ile ilgili reçete dışı tıbbi ilaç, bitkisel ilaç veya besleyici ürün kullandığını belirtirken, cinsel arzu ve davranışlarında artma olmayan hastaların %11.8'i (n=4) kullandığını belirtmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.033$).

Partnerinde cinsel sorun bulunan hastaların %50'si (n=14) cinsel birliktelik sırasında sıkıntı yaşadığını belirtirken, partnerinde cinsel sorun bulunmayanların %40.6'sı (n=13) cinsel birliktelik sırasında sıkıntı yaşadığını belirtmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.466$).

Çalışmamızda erkek Parkinson hastalarının cinsel fonksiyon bozukluğu prevalansı; erektil disfonksiyon %76.7, orgazmik disfonksiyon %58.3, boşalma zorluğu %48.3, prematür ejakülasyon %26.7, cinsel istek azlığı

%23.3, cinsellikte zorlanma %46.7, seksüel inaktiflik (seks yapmayı bırakma) %28.3, hiperseksüalite %11.7 olarak saptanmıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9 Hastaların cinsel fonksiyon bozukluğu prevalansı

Değişkenler, n (%)		***Parkinson hastaları, n=60***
Erektil disfonksiyon	Var	46 (%76.7)
	Yok	14 (%23.3)
Orgazmik disfonksiyon	Var	35 (%58.3)
	Yok	25 (%41.7)
Boşalma zorluğu	Var	29 (%48.3)
	Yok	31 (%51.7)
Prematür ejakülasyon	Var	16 (%26.7)
	Yok	44 (%73.3)
Cinsel istek azlığı	Var	14 (%23.3)
	Yok	46 (%76.7)
Hiperseksüalite	Var	7 (%11.7)
	Yok	53 (%88.3)

Diskinezisi olan hastaların serum oksitosin düzeyi 572.4 (484.9-650.8) pg/ml, diskinezisi olmayan hastaların serum oksitosin düzeyine 778.6 (518.2-1064.3) pg/ml göre düşük saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.012) (Tablo 4.10).

UPDRS bölüm I en az 1 puan alan hastaların serum oksitosin düzeyi 647.7 (505.7-768.8) pg/ml, hiç puan almayan hastaların serum oksitosin düzeyine 803.7 (627.5-1132.5) pg/ml göre düşük saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.029) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10 Parkinson hastalarında oksitosin düzeyinin UPDRS bölüm I puanı ve diskinezi varlığına göre karşılaştırması ve p değerleri

	n=50	***Oksitosin (pg/ml)****	***P***
Diskinezi	Var (n=12)	572.4 (484.9-650.8)	0.012
	Yok (n=38)	778.6 (518.2-1064.3)	
UPDRS I	Var (n=19)	647.7 (505.7-768.8)	0.029
	Yok (n=31)	803.7 (627.5-1132.5)	

*ortanca (1.-3. çeyreklik)

Parkinson hastalarında cinsel fonksiyon bozukluklarının varlığına göre serum oksitosin düzeyleri karşılaştırıldığında erektil disfonksiyon (p=0.261), orgazmik disfonksiyon (p=0.875), boşalma zorluğu (p=0.285), prematür ejakülasyon (p=0.433), cinsel istek azlığı (p=0.865) ve hiperseksüalite (p=0.698) saptanan hastaların serum oksitosin düzeyi saptanmayan hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11 Cinsel fonksiyon bozukluğu varlığının oksitosin düzeyine göre karşılaştırması ve *p* değerleri

Değişkenler n=50	***(n)***	***Oksitosin (pg/ml)****	***P***
Erektil disfonksiyon	Var (n=38)	689.2 (510.1-806.6)	0.261
	Yok (n=12)	851.6 (506.4-1395.7)	
Orgazmik disfonksiyon	Var (n=29)	673.3 (516-849.5)	0.875
	Yok (n=21)	724.3 (491.8-1050.7)	
Boşalma zorluğu	Var (n=24)	650.4 (505.7-863.7)	0.285
	Yok (n=26)	742 (572.4-987.1)	
Prematür ejakülasyon	Var (n=11)	668.9 (437.9-883.7)	0.433
	Yok (n=39)	724.3 (508.6-961.4)	
Cinsel istek azlığı	Var (n=10)	689.7 (452.9-1084.8)	0.865
	Yok (n=40)	707.5 (509.3-851.6)	
Hiperseksüalite	Var (n=5)	705.1 (648.2-874.1)	0.698
	Yok (n=45)	709.8 (505.7-926.3)	

*ortanca (1.-3. çeyreklik)

BÖLÜM 5

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Parkinson hastalığında motor olmayan bulgulara çok sık ve her evrede rastlanır ve hastalarda motor bulgulardan daha çok dizabilite yaratabilir (131). Koku almada bozukluk, kabızlık, REM uyku davranış bozukluğu ve depresyon motor bulguların başlangıcından yıllar öncesinde ortaya çıkabilir (132). Geniş bir yelpazeye dağılmış motor olmayan bulgular hastalar tarafından daha az bilindiğinden PH ile ilişkisi kurulamaz ve sıklıkla rutin muayeneler sırasında bildirilmezler. Bu da yaşam kalitesinin bozulmasına katkıda bulunur (133). PH'de sık görülen motor olmayan bulgulardan biri de cinsel fonksiyon bozukluğudur. Hem PH'nin kendisi hem de motor ve diğer motor olmayan durumlar, psikolojik ve tedavi ilişkili faktörler cinsel fonksiyonları etkilemektedir. Bu amaçla çalışmamızda PH'de cinsel fonksiyon bozukluğu ve serum oksitosin düzeyi ile ilişkisi araştırıldı.

Hastalar cinsel ve genel yaşamdan memnuniyetsizlik, cinsel istekte ve cinsel işlevlerde azalma ve sonuç olarak cinsel aktivitede azalma bildirirler (70,134,135). Cinsellik konusunda hastaların utangaç ve çekingen olmaları ayrıntılı incelemeyi olumsuz etkileyerek yaşam kalitesinin daha da azalmasına neden olur (136). Erkek PH hastalarında cinsel fonksiyon bozukluğu yaşa göre eşleştirilmiş kontrollere kıyasla iki kat daha sık saptamıştır (72). Gao ve ark. yapmış olduğu çalışmada erektil disfonksiyona sahip kişilerin iyi erektil fonksiyonları olanlara göre PH geliştirme olasılığının 3.8 kat fazla olduğunu saptamışlardır (59).

Yapılan çalışmalar dopaminin cinsel davranışları pro-seksüel nörotransmitter gibi yönettiğini ortaya koymuştur (83,100,137). Dopaminerjik tedavi cinsel davranışları MPOA yerleşmiş D2 reseptörlerini

doğrudan uyararak ayrıca prolaktin salgılanmasını inhibe edip, serum oksitosin seviyesini arttırarak lumbosakral korddaki erektojenik etkileri başlatıyor olabilir (135). Nöropatolojik çalışmalar PH'de otonom etkilenimde hipotalamus, sempatik ve parasempatik sistem, adrenal medulla ve iç organları innerve eden nöral pleksuslarda hücre kaybı ve Lewy cisimcikleri birikimini göstermiştir (138–140).

Guo ve ark. erken başlangıçlı PH'de PHNMS ölçeği cinsel istek değişimi ve cinsel zorlanmayı hem sıklık hem de puan olarak geç başlangıçlılara kıyasla daha yaygın ve yüksek olduğunu bulmuştur ($p \leq 0.005$) (141). Aksine Spica ve ark. ise geç başlangıçlı PH'de erken başlangıçlılara kıyasla PHNMS cinsel fonksiyon bölüm puanı daha yüksek, cinsel istek değişimi ve cinsel zorlanmayı daha sık bulmuştur ($p \leq 0.05$) (142). Çalışmamızda hastalık başlama yaşını literatüre uygun şekilde erken başlangıçlı ≤50 yaş ve geç başlangıçlı >50 yaş olarak sınıflandırdık (143,144) ve bu iki grup arasında PHNMS ölçeği cinsel fonksiyon bölüm puanı ve puan varlığı, cinsel istek değişimi ve cinsel zorlanma için anlamlı fark saptanmadı. PHNMS ölçeği cinsel fonksiyon bölüm puanı ve sorulara verilen cevaplar incelendiğinde çalışmamıza katılan erkek hastaların en az 1 puan alan %70, cinsel istek değişimi %53.3, cinsel zorlanma %46.7 saptanmıştır. Bu sonuçlar sırasıyla Guo ve ark. tarafından %25.3, %20.9, %17.2; Martinez-Martin ve ark. tarafından %42.1, %32.6, %28.8 saptanmıştır (141,145).

Szewczyk-Krolikowski ve ark. yaptıkları çalışmada erkek PH hastalarında 65 yaş ve altında erektil disfonksiyon sıklığını %33.7, 65-75 yaş arası erektil disfonksiyon sıklığını %56.8 saptamış ve aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (146). Wüllner ve ark. 3414 Parkinson hastasını değerlendirdikleri çalışmasında erektil disfonksiyon ile hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (147). Bizim çalışmamızda 65 yaş altı grupta erektil disfonksiyon sıklığı %74.3, 65-75 yaş arası %80 saptanmış ve aradaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0.606$). Erektil disfonksiyon ile hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda erkek Parkisnon hastalarında cinsel fonksiyon bozukluğu prevalansı; erektil disfonksiyon %76.7, orgazmik disfonksiyon %58.3, boşalma zorluğu %48.3, prematür ejakülasyon %26.7, cinsel istek azlığı %23.3, cinsellikte zorlanma %46.7, seksüel inaktiflik (seks yapmayı bırakma) %28.3, hiperseksüalite %11.7 olarak saptanmıştır. Literatüre baktığımızda erkek hastalardaki cinsel fonksiyon bozukluğu sıklığının değişen oranlarda saptandığını görüyoruz. Erektil disfonksiyon %54-79 (71,72,148), orgazmik disfonksiyon %23.8-87 (71,72,148,149), prematür ejakülasyon %18.7-51.4 (72,150,151), cinsel memnuniyetsizlik %31.8-65.1 (72,151–153), cinsel istek azlığı %23.3-84 (69,71,72,148,154), seksüel inaktiflik %29.4-33 (151,155), hiperseksüalite %3.9-5.2 (74,156) saptanmıştır.

Ferrucci ve ark. 70 erkek Parkinson hastasında UEİF toplam ve alt bölüm ortalamalarını; UEİF toplam 44.15 ± 20.06, erektil 17.07 ± 9.95, orgazm 6.47 ± 3.43, cinsel istek 6.29 ± 2.28, cinsel memnuniyet 7.81 ± 4.98, genel memnuniyet 6.54 ± 2.54 saptamıştır (157). Shalash ve ark. 40 erkek Parkinson hastasında UEİF toplam ve alt bölüm ortalamalarını; UEİF toplam 43.18 ± 18.1, erektil 17.73 ± 8.56, orgazm 6.18 ± 3.08, cinsel istek 6.13 ± 2.53, cinsel memnuniyet 7.2±4.28, genel memnuniyet 5.95 ± 2.94 saptamıştır. Hastaların %70'inde erektil disfonksiyon (%22.5 ciddi, %22.5 orta, %17.5 hafif-orta, %7.5 hafif) tespit etmiştir (158). Kotkova ve ark. Parkinson hastalarına uyguladıkları UEİF puanlarında hastaların en iyi puanı cinsel istek bölümünde aldıklarını, en düşük puanı cinsel memnuniyet bölümünde aldıklarını saptamıştır (159). Çalışmamızda 60 erkek Parkinson hastasının UEİF puan ortalaması; UEİF toplam 51.75 ± 15.32, erektil 19.05 ± 6.61, orgazm 8.25 ± 2.38, cinsel istek 7.23 ± 2.07, cinsel memnuniyet 8.17 ± 3.56, genel memnuniyet 5.9 ± 2.3 saptamıştır. Hastaların %76.7'sinde erektil disfonksiyon (%8.3 ciddi, %28.3 orta, %26.7 hafif-orta, %13.3 hafif) tespit edilmiştir. Hastalarda en yüksek puanlar orgazm bölümünde, ek az puanlar cinsel memnuniyet bölümünde görülmüştür.

PH'de EDSF boşalma ölçeğinin kullanıldığı bir çalışma literatürde bulunamadı. Rosen ve ark. tarafından geliştirilen EDSF ölçeğinin geçerlilik

ve güvenirlik çalışmasında 56 hastadan oluşan kontrol grubunun EDSF boşalma puan ortalaması 16.9 ± 4.1 saptanmıştır (160). Biz çalışmamızda 60 Parkinson hastasında EDSF boşalma puan ortalalamasını 15.52 ± 4.06 saptadık.

Lindau ve ark. 57-85 yaş arası erkeklerde yaptıkları çalışmada erkeklerin %14'ünün cinsel işlevi iyileştirici ilaç yada ürün kullandığını saptamıştır. Çalışmamıza katılan hastaların %21.7'sinde cinsel işlevi iyileştirici reçete dışı tıbbi ilaç ve/veya ürün kullanımı olduğu saptandı (161). PH tanısı aldıktan sonraki dönemde cinsel arzuda artış belirten hastaların belirtmeyenlere kıyasla cinsel ilaç ve/veya ürün kullanımı anlamlı olarak artmıştı (p=0.033).

Pek çok hayvan çalışmasında oksitosinin sosyal ve cinsel davranış üzerine etkileri olduğu bulunmuştur (162–165). Bu etkilerin ortaya çıkmasında santral dopaminerjik ve oksitosinerjik yolaklar çift yönlü ve sıkı bir ilişki içerisindedir (93,96,166). İnsanlarda da oksitosinin cinsel davranışlar, ereksiyon ve ejakülasyon ile ilişkisine yönelik çalışmalar mevcuttur (167–170). Dopamin bağımlı bozukluklar olan (majör depresyon, anksiyete, şizofreni, madde bağımlılığı, anoreksia/bulimiya, otizm, cinsel fonksiyon bozukluğu) hastalıklarda yapılan çalışmalarda periferik ve santral oksitosin düzeylerinde bozukluklar olduğu ortaya çıkmıştır (79,89). Bu çalışmada dopamin bağımlı bir nörodejeneratif hastalık olan PH'de serum oksitosin düzeyinin hastalıkla ve hastalardaki cinsel fonksiyonlarla ilişkisini araştırdık. Cinsel fonksiyon bozukluğu bulunan Parkinson hastalarında serum oksitosin düzeyi ortalaması, cinsel fonksiyon bozukluğu bulunmayan hastalara göre düşük saptandı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p \geq 0.05$).

Diskinezisi bulunan Parkinson hastalarının serum oksitosin düzeyi ortalaması diskinezisi olmayan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.012$). UPDRS bölüm I puanı 1 ve üzerinde olan hastaların serum oksitosin düzeyi ortalaması hiç puan almayan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.029$).

5.2. TEZİN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bu, nispeten küçük bir örneklem büyüklüğüne sahip tek bir üniversite hastanesinde yapılan bir çalışmaydı. Sınırlı örneklem boyutu istatistiksel analizler için değişken taramaya yönelik bir sınırlama olabilir. Prospektif olarak tasarlanan bu çalışmada kontrol grubu yoktu. Kullanılan 9 ölçeği doldurmak görece fazla zaman aldığından kimi hastaların dikkatinin dağılmasına neden oldu. Depresyon, motor olmayan bulgular, cinsel fonksiyonlar ve hiperseksüalite sorgulaması sadece hasta ile yapıldı, hastanın partneri ile görüşülmedi. Kan örneklerinin toplanması için hastaların hastaneye ikinci kez çağrılması örneklem sayısında azalmaya neden oldu.

5.3. SONUÇ

Bu çalışmada Parkinson hastalarının cinsel fonksiyon bozukluğu prevalansı; erektil disfonksiyon %76.7, orgazmik disfonksiyon %58.3, boşalma zorluğu %48.3, prematür ejakülasyon %26.7, cinsel istek azlığı %23.3, cinsellikte zorlanma %46.7, seksüel inaktiflik %28.3, hiperseksüalite %11.7 saptanmıştır. Serum oksitosin düzeyi ile PHNMS ölçeği, UPDRS, HY evresi, UEİF, EDSF ve PEDA puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Cinsel fonksiyon bozukluğu olan Parkinson hastalarında serum oksitosin düzeyi ortalaması bulunmayan hastalara göre düşük saptandı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diskinezi bulunan hastaların bulunmayanlara göre ve UPDRS bölüm I puan alan hastaların puan almayanlara göre serum oksitosin düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı azalış saptandı.

KAYNAKLAR

1. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, vd. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease: MDS-PD Clinical Diagnostic Criteria. Mov Disord. Ekim 2015;30(12):1591-601.

2. Clarke CE, Patel S, Ives N, Rick CE, Woolley R, Wheatley K, vd. UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Diagnostic Criteria. NIHR Journals Library; 2016 [a.yer 19 Ocak 2020].

3. Öge E, Baykan B, editörler. İTF Nöroloji. İstanbul; 833 s.

4. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Principles and Practice of Movement Disorders E-Book. Elsevier Health Sciences; 2011. 558 s.

5. Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, editörler. Bradley's neurology in clinical practice. Seventh edition. London New York Oxford Philadelphia St Louis Sydney Toronto: Elsevier; 2016.

6. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2002;14(2):223-36; discussion 222.

7. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, Poewe W, Lang AE, Weintraub D, vd. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy: The Shaking Palsy: Past, Present and Future. Mov Disord. Eylül 2017;32(9):1264-310.

8. Lectures on the Diseases of the Nervous System: Delivered at La Salpêtrière - Jean Martin Charcot. [a.yer 19 Ocak 2020].

9. Wirdefeldt K, Adami H-O, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. Eur J Epidemiol. Haziran 2011;26(S1):1-58.

10. Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, Lee JK, Patrie J. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? J Neurol Neurosurg Psychiatry. Nisan 2004;75(4):637-9.

11. Durmus H, Gokalp MA, Hanagasi HA. Prevalence of Parkinson's disease in Baskale, Turkey: a population based study. Neurol Sci. Mart 2015;36(3):411-3.

12. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, vd. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. Neurology. 30 Ocak 2007;68(5):384-6.

13. Ishihara LS, Cheesbrough A, Brayne C, Schrag A. Estimated life expectancy of Parkinson's patients compared with the UK population. J Neurol Neurosurg Psychiatry. Aralık 2007;78(12):1304-9.

14. Louis ED, Marder K, Cote L, Tang M, Mayeux R. Mortality From Parkinson Disease. Arch Neurol. 01 Mart 1997;54(3):260-4.

15. Marsden CD, Donaldson I, editörler. Marsden's book of movement disorders. Oxford: Oxford University Press; 2012. 1497 s.

16. Kieburtz K, Wunderle KB. Parkinson's disease: evidence for environmental risk factors. Mov Disord. Ocak 2013;28(1):8-13.

17. Langston J, Ballard P, Tetrud J, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. Science. 25 Şubat 1983;219(4587):979-80.

18. Polymeropoulos MH. Mutation in the -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease. Science. 27 Haziran 1997;276(5321):2045-7.

19. Bradley WG, editör. Neurology in clinical practice. 5th ed. Philadelphia, PA: Butterworth-Heinemann/Elsevier; 2008. 2 s.

20. Fazl A, Fleisher J. Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. Seminars in Pediatric Neurology. Nisan 2018;25:2-9.

21. Gallay MN, Jeanmonod D, Liu J, Morel A. Human pallidothalamic and cerebellothalamic tracts: anatomical basis for functional stereotactic neurosurgery. Brain Struct Funct. Ağustos 2008;212(6):443-63.

22. Sidibé M, Paré J-F, Smith Y. Nigral and pallidal inputs to functionally segregated thalamostriatal neurons in the centromedian/parafascicular intralaminar nuclear complex in monkey: Nigral and Pallidal Inputs to CM/Pf. J Comp Neurol. 03 Haziran 2002;447(3):286-99.

23. Hisano S. Vesicular glutamate transporters in the brain. Anat Sci Int. Aralık 2003;78(4):191-204.

24. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto J-L, Pollak P, Rehncrona S, vd. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. Brain. 01 Ekim 2005;128(10):2240-9.

25. Bergman H, Deuschl G. Pathophysiology of Parkinson's disease: From clinical neurology to basic neuroscience and back. Mov Disord. Mart 2002;17(S3):S28-40.

26. Zheng Q, Huang T, Zhang L, Zhou Y, Luo H, Xu H, vd. Dysregulation of Ubiquitin-Proteasome System in Neurodegenerative Diseases. Front Aging Neurosci. 15 Aralık 2016 [a.yer 08 Ağustos 2020];8.

27. Lim K-L, Tan JM. Role of the ubiquitin proteasome system in Parkinson's disease. BMC Biochem. 2007;8(Suppl 1):S13.

28. Berardelli A. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. Brain. 01 Kasım 2001;124(11):2131-46.

29. Emre M. Nöroloji temel kitabı. 2013.

30. Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 01 Kasım 1999;67(5):646-50.

31. Shahed J, Jankovic J. Motor symptoms in Parkinson's disease. Içinde: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 2007 [a.yer 26 Ocak 2020]. s. 329-42.

32. TND Hareket Bozuklukları Çalışma Grubu, Türkiye Parkinson Hastalığı Derneği. Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberi. Çakmur R, editör.

33. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 01 Mart 1992;55(3):181-4.

34. Felicio AC, Shih MC, Godeiro-Junior C, Andrade LAF, Bressan RA, Ferraz HB. Molecular Imaging Studies in Parkinson Disease: Reducing Diagnostic Uncertainty. The Neurologist. Ocak 2009;15(1):6-16.

35. Marsili L, Rizzo G, Colosimo C. Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease: From James Parkinson to the Concept of Prodromal Disease. Front Neurol. 23 Mart 2018;9:156.

36. Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. :8.

37. Adler CH, Beach TG, Hentz JG, Shill HA, Caviness JN, Driver-Dunckley E, vd. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: Clinicopathologic study. Neurology. 29 Temmuz 2014;83(5):406-12.

38. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, vd. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. Mov Disord. 15 Kasım 2008;23(15):2129-70.

39. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, vd. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease: MDS Criteria for Prodromal PD. Mov Disord. Ekim 2015;30(12):1600-11.

40. Pagano G, Niccolini F, Politis M. Imaging in Parkinson's disease. 2014;5.

41. Kulisevsky J, Oliveira L, Fox SH. Update in therapeutic strategies for Parkinson's disease: Current Opinion in Neurology. Ağustos 2018;31(4):439-47.

42. Reich SG, Savitt JM. Parkinson's Disease. Medical Clinics of North America. Mart 2019;103(2):337-50.

43. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological Treatment of Parkinson Disease: A Review. JAMA. 23 Nisan 2014;311(16):1670.

44. Stacy M. Apomorphine. Neurology. 23 Mart 2004;62(6 suppl 4):S18.

45. Julius A, Longfellow K. Movement Disorders: A Brief Guide in Medication Management. Medical Clinics of North America. 01 Temmuz 2016;100(4):733-61.

46. Isaacson SH, Fahn S, Pahwa R, Tanner CM, Espay AJ, Trenkwalder C, vd. Parkinson's Patients with Dyskinesia Switched from Immediate Release Amantadine to Open-label ADS-5102. Movement Disorders Clinical Practice. 2018;5(2):183-90.

47. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. The Lancet. Ağustos 2015;386(9996):896-912.

48. Fabbri M, Rosa MM, Ferreira JJ. Adjunctive Therapies in Parkinson's Disease: How to Choose the Best Treatment Strategy Approach. Drugs Aging. Aralık 2018;35(12):1041-54.

49. Dietrichs E, Odin P. Algorithms for the treatment of motor problems in Parkinson's disease. Acta Neurol Scand. Kasım 2017;136(5):378-85.

50. Borgemeester RWK, Drent M, van Laar T. Motor and non-motor outcomes of continuous apomorphine infusion in 125 Parkinson's disease patients. Parkinsonism & Related Disorders. Şubat 2016;23:17-22.

51. Timpka J, Nitu B, Datieva V, Odin P, Antonini A. Device-Aided Treatment Strategies in Advanced Parkinson's Disease. Içinde: International Review of Neurobiology. Elsevier; 2017 [a.yer 08 Şubat 2020]. s. 453-74.

52. Seeberger LC, Hauser RA. Carbidopa levodopa enteral suspension. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 12 Aralık 2015;16(18):2807-17.

53. Bjerknes S, Skogseid IM, Sæhle T, Dietrichs E, Toft M. Surgical Site Infections after Deep Brain Stimulation Surgery: Frequency, Characteristics and Management in a 10-Year Period. Gross RE, editör. PLoS ONE. 14 Ağustos 2014;9(8):e105288.

54. Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT, Volkmann J, Dietrichs E, Martinez-Martin P, vd. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. Parkinsonism & Related Disorders. Ekim 2015;21(10):1133-44.

55. Domingos J, Keus SHJ, Dean J, Vries NM de, Ferreira JJ, Bloem BR. The European Physiotherapy Guideline for Parkinson's Disease: Implications for Neurologists. Journal of Parkinson's Disease. 17 Ekim 2018;(4):499–502.

56. Nusbaum MRH, Hill C, Carolina N, Hamilton C, Lenahan P. Chronic Illness and Sexual Functioning. 2003;67(2):8.

57. Pines M. "Human Sexual Response"--A discussion of the work of Masters and Johnson. J Psychosom Res. Haziran 1968;12(1):39-49.

58. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editörler. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 s.

59. Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Glasser DB, Logroscino G, Rimm EB, vd. Erectile Function and Risk of Parkinson's Disease. American Journal of Epidemiology. 06 Eylül 2007;166(12):1446-50.

60. Chaudhuri KR, editör. Non-motor symptoms of Parkinson's disease. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2009. 393 s.

61. Bhidayasiri R, Brenden N, Viwattanakulvanid P, Jitkritsadakul O, Tabucanon R, Jagota P, vd. Identifying gaps in knowledge about Parkinson disease among medical professionals in Thailand. Neurology. 17 Haziran 2014;82(24):2238-40.

62. Rees PM, Fowler CJ, Maas CP. Sexual function in men and women with neurological disorders. The Lancet. Şubat 2007;369(9560):512-25.

63. Politis M, Loane C, Wu K, O'Sullivan SS, Woodhead Z, Kiferle L, vd. Neural response to visual sexual cues in dopamine treatment-linked hypersexuality in Parkinson's disease. Brain. Şubat 2013;136(2):400-11.

64. Sakakibara R, Kishi M, Ogawa E, Tateno F, Uchiyama T, Yamamoto T, vd. Bladder, Bowel, and Sexual Dysfunction in Parkinson's Disease. Parkinson's Disease. 2011;2011:1-21.

65. Park K, Seo J, Kang H, Ryu S, Kim H, Jeong G. A new potential of blood oxygenation level dependent (BOLD) functional MRI for evaluating cerebral centers of penile erection. Int J Impot Res. Nisan 2001;13(2):73-81.

66. Arnow BA, Desmond JE, Banner LL, Glover GH, Solomon A, Polan ML, vd. Brain activation and sexual arousal in healthy, heterosexual males. Brain. Mayıs 2002;125(5):1014-23.

67. Mouras H, Stoléru S, Bittoun J, Glutron D, Pélégrini-Issac M, Paradis A-L, vd. Brain processing of visual sexual stimuli in healthy men: a functional magnetic resonance imaging study. NeuroImage. Ekim 2003;20(2):855-69.

68. Hamann S, Herman RA, Nolan CL, Wallen K. Men and women differ in amygdala response to visual sexual stimuli. Nat Neurosci. Nisan 2004;7(4):411-6.

69. Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL. Loss of Libido in Parkinson's Disease. The Journal of Sexual Medicine. Nisan 2009;6(4):1024-31.

70. Bronner G. Sexual problems in Parkinson's disease: The multidimensional nature of the problem and of the intervention. Journal of the Neurological Sciences. Kasım 2011;310(1-2):139-43.

71. Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, Sakuma M, Kashiwado M, Yoshiyama M, vd. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. Autonomic Neuroscience. Eylül 2001;92(1-2):76-85.

72. Bronner G, Royter V, Korczyn AD, Giladi N. Sexual Dysfunction in Parkinson's Disease. Journal of Sex & Marital Therapy. Mart 2004;30(2):95-105.

73. Özcan T, Benli E, Demir EY, Özer F, Kaya Y, Haytan CE. The relation of sexual dysfunction to depression and anxiety in patients with Parkinson's disease. Acta Neuropsychiatr. Şubat 2015;27(1):33-7.

74. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, vd. Impulse Control Disorders in Parkinson Disease: A Cross-Sectional Study of 3090 Patients. Arch Neurol. 01 Mayıs 2010 [a.yer 13 Şubat 2020];67(5).

75. Rojo A, Aguilar M, Garolera MT, Cubo E, Navas I, Quintana S. Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome. Parkinsonism & Related Disorders. Ekim 2003;10(1):23-8.

76. Ready RE. Testosterone deficiency and apathy in Parkinson's disease: a pilot study. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 01 Eylül 2004;75(9):1323-6.

77. Okun MS, Walter BL, McDonald WM, Tenover JL, Green J, Juncos JL, vd. Beneficial Effects of Testosterone Replacement for the Nonmotor Symptoms of Parkinson Disease. Arch Neurol. 01 Kasım 2002;59(11):1750.

78. Bronner G, Vodušek DB. Management of sexual dysfunction in Parkinson's disease. Ther Adv Neurol Disord. Kasım 2011;4(6):375-83.

79. Baskerville TA, Douglas AJ. Dopamine and Oxytocin Interactions Underlying Behaviors: Potential Contributions to Behavioral Disorders: Dopamine and Oxytocin Interactions Underlying Behaviors. CNS Neuroscience & Therapeutics. 06 Mayıs 2010;16(3):e92-123.

80. Gimpl G, Fahrenholz F. The Oxytocin Receptor System: Structure, Function, and Regulation. Physiological Reviews. 01 Nisan 2001;81(2):629-83.

81. Tang Y, Rampin O, Calas A, Facchinetti P, Giuliano F. Oxytocinergic and serotonergic innervation of identified lumbosacral nuclei controlling penile erection in the male rat. Neuroscience. Eylül 1997;82(1):241-54.

82. Badoer E. Proceedings of the Australian Physiological and Pharmacological Society Symposium: The Hypothalamus hypothalamıc paraventrıcular nucleus and cardıovascular regulatıon. Clin Exp Pharmacol Physiol. Ocak 2001;28(1-2):95-9.

83. Argiolas A, Melis MR. The role of oxytocin and the paraventricular nucleus in the sexual behaviour of male mammals. Physiology & Behavior. Kasım 2004;83(2):309-17.

84. Kendrick KeithM. Oxytocin, motherhood and bonding. Experimental Physiology. Mart 2000;85(s1):111s-24s.

85. Yoshimura R, Kiyama H, Kimura T, Araki T, Maeno H, Tanizawa O, vd. Localization of oxytocin receptor messenger ribonucleic acid in the rat brain. (3):8.

86. Freund-Mercier MJ, Stoeckel ME, Klein MJ. Oxytocin receptors on oxytocin neurones: histoautoradiographic detection in the lactating rat. The Journal of Physiology. 01 Ekim 1994;480(1):155-61.

87. Zhang XH. Identification, localization and functional in vitro and in vivo activity of oxytocin receptor in the rat penis. Journal of Endocrinology. 01 Mart 2005;184(3):567-76.

88. Russell JA, Leng G, Douglas AJ. The magnocellular oxytocin system, the fount of maternity: adaptations in pregnancy. Frontiers in Neuroendocrinology. Ocak 2003;24(1):27-61.

89. Lee H-J, Macbeth AH, Pagani J, Young WS. Oxytocin: The Great Facilitator of Life. Progress in Neurobiology. 10 Nisan 2009.

90. Argiolas A, Melis MR. Central control of penile erection: Role of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. Progress in Neurobiology. Mayıs 2005;76(1):1-21.

91. Skuse DH, Gallagher L. Dopaminergic-neuropeptide interactions in the social brain. Trends in Cognitive Sciences. Ocak 2009;13(1):27-35.

92. Baskerville T, Douglas A. Interactions between dopamine and oxytocin in the control of sexual behaviour. Içinde: Progress in Brain Research. Elsevier; 2008 [a.yer 22 Şubat 2020]. s. 277-90.

93. Baskerville TA, Allard J, Wayman C, Douglas AJ. Dopamine–oxytocin interactions in penile erection. European Journal of Neuroscience. Aralık 2009;30(11):2151-64.

94. Melis MR, Succu S, Mascia MS, Cortis L, Argiolas A. Extra-cellular dopamine increases in the paraventricular nucleus of male rats during sexual activity: Paraventricular dopamine and sexual activity. European Journal of Neuroscience. Mart 2003;17(6):1266-72.

95. Thackare H, Nicholson HD, Whittington K. Oxytocin—its role in male reproduction and new potential therapeutic uses. Human Reproduction Update. 01 Ağustos 2006;12(4):437-48.

96. Paredes RG, Ågmo A. Has dopamine a physiological role in the control of sexual behavior? Progress in Neurobiology. Haziran 2004;73(3):179-225.

97. Pattij T, de Jong TR, Uitterdijk A, Waldinger MD, Veening JG, Cools AR, vd. Individual differences in male rat ejaculatory behaviour: searching for models to study ejaculation disorders. European Journal of Neuroscience. Ağustos 2005;22(3):724-34.

98. Tsujimura A, Miyagawa Y, Fujita K, Matsuoka Y, Takahashi T, Takao T, vd. Brain Processing of Audiovisual Sexual Stimuli Inducing Penile Erection: A Positron Emission Tomography Study. Journal of Urology. Ağustos 2006;176(2):679-83.

99. Resim S, Kadıoğlu A, editörler. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı. Sisli - Istanbul: Türk Üroloji Dernegi/ Turkish Association of Urology; 2016.

100. Dominguez J, Hull E. Dopamine, the medial preoptic area, and male sexual behavior. Physiology & Behavior. 15 Ekim 2005;86(3):356-68.

101. Ückert S, Becker AJ, Ness BO, Stief CG, Scheller F, Knapp WH, vd. Oxytocin plasma levels in the systemic and cavernous blood of healthy males during different penile conditions. World J Urol. Mayıs 2003;20(6):323-6.

102. Martino B, Hsieh GC, Hollingsworth PR, Mikusa JP, Moreland RB, Bitner RS. Central oxytocinergic and dopaminergic mechanisms regulating penile erection in conscious rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior. Ağustos 2005;81(4):797-804.

103. Miner MM, Seftel AD. Centrally Acting Mechanisms for the Treatment of Male Sexual Dysfunction. Urologic Clinics of North America. Kasım 2007;34(4):483-96.

104. Di Simplicio M, Massey-Chase R, Cowen P, Harmer C. Oxytocin enhances processing of positive versus negative emotional information in healthy male volunteers. J Psychopharmacol. Mayıs 2009;23(3):241-8.

105. Murphy MR, Seckl JR, Burton S, Checkley SA, Lightman SL. Changes In Oxytocin and Vasopressin Secretion During Sexual Activity in Men. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Ekim 1987;65(4):738-41.

106. Marshall I, Burt RP, Green GM, Hussain MB, Chapple CR. Different subtypes of (xlA-adrenoceptor mediating contraction of rat epididymal vas deferens, rat hepatic portal vein and human prostate distinguished by the antagonist RS 17053. :9.

107. Murphy MR, Checkley SA, Seckl JR, Lightman SL. Naloxone Inhibits Oxytocin Release at Orgasm in Man. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Ekim 1990;71(4):1056-8.

108. Carmichael MS, Warburton VL, Dixen J, Davidson JM. Relationships among cardiovascular, muscular, and oxytocin responses during human sexual activity. Arch Sex Behav. Şubat 1994;23(1):59-79.

109. Vignozzi L, Vannelli GB, Morelli A, Mancina R, Marini M, Ferruzzi P, vd. Identification, characterization and biological activity of oxytocin receptor in the developing human penis. MHR: Basic science of reproductive medicine. 01 Şubat 2005;11(2):99-106.

110. Assinder SJ, Carey M, Parkinson T, Nicholson HD. Oxytocin and Vasopressin Expression in the Ovine Testis and Epididymis: Changes with the Onset of Spermatogenesis1. Biology of Reproduction. 01 Ağustos 2000;63(2):448-56.

111. Giuliano F, Clement P. Neuroanatomy and physiology of ejaculation. Annu Rev Sex Res. 2005;16:190-216.

112. Bodanszky M, Sharaf H, Roy JB, Said SI. Contractile activity of vasotocin, oxytocin, and vasopressin on mammalian prostate. European Journal of Pharmacology. Haziran 1992;216(2):311-3.

113. Caine M, Raz S, Zeigler M. Adrenergic and Cholinergic Receptors in the Human Prostate, Prostatic Capsule and Bladder Neck. British Journal of Urology. Nisan 1975;47(2):193-202.

114. Purba JS, Hofman MA, Swaab DF. Decreased number of oxytocin-immunoreactive neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in Parkinson's disease. Neurology. Ocak 1994;44(1):84-9.

115. Erbas O, Oltulu F, Taskiran D. Suppression of exaggerated neuronal oscillations by oxytocin in a rat model of Parkinson's disease. gpb. 2013;32(04):517-25.

116. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". Journal of Psychiatric Research. Kasım 1975;12(3):189-98.

117. Ertan T. Standardize Mini Mental Test'in Türk Toplumunda Hafif Demans Tanısında Geçerlik ve Güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi. 2002;13(4):273-81.

118. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, vd. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. Journal of Psychiatric Research. Ocak 1982;17(1):37-49.

119. Ertan T, Eker E, Şar V. Geriatrik depresyon ölçeği ile kendini değerlendirme depresyon ölçeğinin 60 yaş üzeri türk popülasyonunda geçerlilik ve güvenilirlik incelemesi. 32. Ulusal Psikiyatri Kongresi Bildiri Özet Kitapçığı, Ankara. 1996;139.

120. Taycan SE, Kaya FD, Taycan O. Psikiyatri Polikliniğine Başvuran Bir Grup Yaşlıda Huzurevi ya da Aile ile Kalmanın Depresyon ve Anksiyete Düzeyine Etkisi. Klinik Psikiyatri. 2014;(17):73-82.

121. Hoehn MM. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. :17.

122. UPDRS - Parkinson's Disease Research, Education and Clinical Centers. [a.yer 10 Ağustos 2020].

123. Martinez–Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Forjaz MJ. Rating Scales in Movement Disorders. Içinde: Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology. Elsevier; 2017 [a.yer 02 Mart 2020].

124. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology. Haziran 1997;49(6):822-30.

125. Bayraktar Z. Uluslararası erektil fonksiyon indeksi (IIEF) Türkçe versiyonunun güvenilirliği: Literatür incelemesi. :8.

126. Rosen RC, Catania JA, Althof SE, Pollack LM, O'Leary M, Seftel AD, vd. Development and Validation of Four-Item Version of Male Sexual Health Questionnaire to Assess Ejaculatory Dysfunction. Urology. Mayıs 2007;69(5):805-9.

127. Symonds T, Perelman MA, Althof S, Giuliano F, Martin M, May K, vd. Development and Validation of a Premature Ejaculation Diagnostic Tool. European Urology. Ağustos 2007;52(2):565-73.

128. Serefoglu EC, Cimen HI, Ozdemir AT, Symonds T, Berktas M, Balbay MD. Turkish validation of the premature ejaculation diagnostic tool and its association with intravaginal ejaculatory latency time. Int J Impot Res. Mart 2009;21(2):139-44.

129. Strohl WA, Rouse H, Fisher BD, Harvey RA, Champe PC, Anğ Ö. Mikrobiyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2006.

130. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease: Systematic Review of LED Reporting in PD. Mov Disord. 15 Kasım 2010;25(15):2649-53.

131. Kim H-J, Park S-Y, Cho Y-J, Hong K-S, Cho J-Y, Seo S-Y, vd. Nonmotor symptoms in de novo Parkinson disease before and after dopaminergic treatment. Journal of the Neurological Sciences. Aralık 2009;287(1-2):200-4.

132. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. The Lancet Neurology. Mayıs 2009;8(5):464-74.

133. Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, vd. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: An international study using the nonmotor symptoms questionnaire. Mov Disord. 30 Nisan 2010;25(6):704-9.

134. Moore O, Gurevich T, Korczyn AD, Anca M, Shabtai H, Giladi N. Quality of sexual life in Parkinson's disease. Parkinsonism & Related Disorders. Mart 2002;8(4):243-6.

135. Meco G, Rubino A, Caravona N, Valente M. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. Parkinsonism & Related Disorders. Ağustos 2008;14(6):451-6.

136. Zhao S, Wang J, Xie Q, Luo L, Zhu Z, Liu Y, vd. Parkinson's Disease Is Associated with Risk of Sexual Dysfunction in Men but Not in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. The Journal of Sexual Medicine. Mart 2019;16(3):434-46.

137. Witt DM, Insel TR. Increased Fos Expression in Oxytocin Neurons Following Masculine Sexual Behavior. J Neuroendocrinol. Şubat 1994;6(1):13-8.

138. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. Neurology. 24 Temmuz 2007;69(4):333-41.

139. Jost WH. Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. J Neurol. Şubat 2003;250(S1):i28-30.

140. Micieli G, Tosi P, Marcheselli S, Cavallini A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. :3.

141. Guo X, Song W, Chen K, Chen X, Zheng Z, Cao B, vd. Gender and onset age-related features of non-motor symptoms of patients with Parkinson's disease – A study from Southwest China. Parkinsonism & Related Disorders. Kasım 2013;19(11):961-5.

142. Špica V, Pekmezović T, Svetel M, Kostić VS. Prevalence of non-motor symptoms in young-onset versus late-onset Parkinson's disease. J Neurol. Ocak 2013;260(1):131-7.

143. Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. The Lancet Neurology. Nisan 2006;5(4):355-63.

144. Schrag A, Hovris A, Morley D, Quinn N, Jahanshahi M. Young- versus older-onset Parkinson's disease: Impact of disease and psychosocial consequences. Mov Disord. Kasım 2003;18(11):1250-6.

145. Martinez-Martin P, Falup Pecurariu C, Odin P, Hilten JJ, Antonini A, Rojo-Abuin JM, vd. Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. J Neurol. Ağustos 2012;259(8):1639-47.

146. Szewczyk-Krolikowski K, Tomlinson P, Nithi K, Wade-Martins R, Talbot K, Ben-Shlomo Y, vd. The influence of age and gender on motor and non-motor features of early Parkinson's disease: Initial findings from the Oxford Parkinson Disease Center (OPDC) discovery cohort. Parkinsonism & Related Disorders. Ocak 2014;20(1):99-105.

147. Wüllner U, Schmitz-Hübsch T, Antony G, Fimmers R, Spottke A, Oertel WH, vd. Autonomic dysfunction in 3414 Parkinson's disease patients enrolled in the German Network on Parkinson's disease (KNP e.V.): the effect of ageing: Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. European Journal of Neurology. Aralık 2007;14(12):1405-8.

148. Koller W, Vetere-Overfield B, Williamson A. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. Clinical Neuropharmacology. Ekim 1990;13(5):461-3.

149. Basson R. Sexuality and parkinson's disease. Parkinsonism & Related Disorders. 01 Ekim 1996;2(4):177-85.

150. Jitkritsadakul O, Jagota P, Bhidayasiri R. Postural instability, the absence of sexual intercourse in the past month, and loss of libido are predictors of sexual dysfunction in Parkinson's disease. Parkinsonism & Related Disorders. Ocak 2015;21(1):61-7.

151. Picillo M, Palladino R, Erro R, Colosimo C, Marconi R, Antonini A, vd. The PRIAMO study: active sexual life is associated with better motor and non-motor outcomes in men with early Parkinson's disease. Eur J Neurol. Ekim 2019;26(10):1327-33.

152. Brown RG, Jahanshahi M, Quinn N, Marsden CD. Sexual function in patients with Parkinson's disease and their partners. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 01 Haziran 1990;53(6):480-6.

153. Jacobs H. Sexuality in young patients with Parkinson's disease: a population based comparison with healthy controls. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 01 Ekim 2000;69(4):550-2.

154. Wermuth L, Stenager E. Sexual Aspects of Parkinson's Disease. Semin Neurol. Haziran 1992;12(02):125-7.

155. Yu M, Roane DM, Miner CR, Fleming M, Rogers JD. Dimensions of Sexual Dysfunction in Parkinson Disease. The American Journal of Geriatric Psychiatry. Mart 2004;12(2):221-6.

156. Voon V, Hassan K, Zurowski M, de Souza M, Thomsen T, Fox S, vd. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. Neurology. 10 Ekim 2006;67(7):1254-7.

157. Ferrucci R, Panzeri M, Ronconi L, Ardolino G, Cogiamanian F, Barbieri S, vd. Abnormal sexuality in Parkinson's disease: fact or fancy? Journal of the Neurological Sciences. 15 Ekim 2016;369:5-10.

158. Shalash A, Hamid E, Elrassas H, Abushouk AI, Salem HH. Sexual dysfunction in male patients with Parkinson's disease: related factors and impact on quality of life. Neurol Sci. Ağustos 2020;41(8):2201-6.

159. Kotková P, Weiss P. Psychiatric factors related to sexual functioning in patients with Parkinson's disease. Clinical Neurology and Neurosurgery. Nisan 2013;115(4):419-24.

160. Rosen RC, Catania J, Pollack L, Althof S, O'Leary M, Seftel AD. Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ): Scale development and psychometric validation. Urology. Ekim 2004;64(4):777-82.

161. Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, Levinson W, O'Muircheartaigh CA, Waite LJ. A Study of Sexuality and Health among Older Adults in the United States. N Engl J Med. 23 Ağustos 2007;357(8):762-74.

162. M.Witt D. Oxytocin and rodent sociosexual responses: from behavior to gene expression. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. Haziran 1995;19(2):315-24.

163. Stoneham MD, Everitt BJ, Hansen S, Lightman SL, Todd K. Oxytocin and sexual behaviour in the male rat and rabbit. Journal of Endocrinology. Ekim 1985;107(1):97-106.

164. Arletti R, Bazzani C, Castelli M, Bertolini A. Oxytocin improves male copulatory performance in rats. Hormones and Behavior. Mart 1985;19(1):14-20.

165. Melis MR, Melis T, Cocco C, Succu S, Sanna F, Pillolla G, vd. Oxytocin injected into the ventral tegmental area induces penile erection and increases extracellular dopamine in the nucleus accumbens and paraventricular nucleus of the hypothalamus of male rats: Ventral tegmental area, oxytocin and penile erection. European Journal of Neuroscience. 02 Ağustos 2007;26(4):1026-35.

166. Clément P, Peeters M, Bernabé J, Denys P, Alexandre L, Giuliano F. Brain oxytocin receptors mediate ejaculation elicited by 7-hydroxy-2-(di- *N* -propylamino) tetralin (7-OH-DPAT) in anaesthetized rats. British Journal of Pharmacology. Temmuz 2008;154(5):1150-9.

167. IsHak WW, Berman DS, Peters A. Male Anorgasmia Treated with Oxytocin. The Journal of Sexual Medicine. Nisan 2008;5(4):1022-4.

168. Vignozzi L, Filippi S, Luconi M, Morelli A, Mancina R, Marini M, vd. Oxytocin Receptor Is Expressed in the Penis and Mediates an Estrogen-Dependent Smooth Muscle Contractility. Endocrinology. Nisan 2004;145(4):1823-34.

169. Carmichael MS, Humbert R, Dixen J, Palmisano G, Greenleaf W, Davidson JM. Plasma Oxytocin Increases in the Human Sexual Response*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Ocak 1987;64(1):27-31.

170. S F, L V, Gb V, F L, G F, M M. Role of oxytocin in the ejaculatory process. J Endocrinol Invest. 01 Ocak 2003;26(3 Suppl):82-6.

EKLER

Ek 1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Proje yürütücüsü: Doç. Dr. Betül ÖZDİLEK—Dr. Ümit GÖREN

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Kadıköy-İstanbul.

Telefon (iş): (216) 566 40 00- Dahili: 9053-9052

Proje Başlığı : Parkinson hastalığında cinsel fonksiyon bozukluklarının oksitosin düzeyi ile ilişkisi

Proje konusu:

Parkinson hastalığı, dünyada 8.000.000' dan fazla kişiyi etkileyen, sık rastlanan nörolojik bir hastalıktır. 65 yaş üzerindeki her 100 kişiden biri Parkinson hastasıdır. Bu hastalık, beyinde dopamin adlı maddenin sentezlendiği sinir hücrelerinin kaybı sonucu ortaya çıkar. Parkinson hastalığı yavaş ilerleyen bir hastalıktır.

Parkinson hastalığı hayatı tehdit edici değildir ancak hastalığın semptomları yaşam kalitesini ileri derecede etkiler. Cinsel sağlık da, Parkinson hastalığından etkilenir ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etki yapar. Parkinson hastalığında ortaya çıkan cinsel fonksiyon bozukluklarının saptanması, özelliklerinin anlaşılması ve yol açan mekanizmaların tanınması, tedavi gelişimi açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, Parkinson hastalarında mevcut olan cinsel fonksiyon bozuklukları saptanacak ve ilişkili olabileceği oksitosin hormonu düzeyleri incelenecektir. Çalışmaya katılımınız tamamen isteğinize bağlıdır. Sizden ücret talep edilmeyecektir ve size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde sizden on mililitre kan örneği alınacaktır. Ek olarak tarafınızca doldurulmak üzere bazı anket formları verilecektir. Yapacağımız araştırmanın size bir risk getirmesi beklenmemektedir. Kan aldırmanın genelde hiçbir zararı olmamasına karşın, nadiren çok az kanama ve morarmaya yol açabilir.

İstediğiniz zaman çalışmaya katılmaktan vazgeçebilirsiniz. Bu durumda sizden almış olduğumuz örnek, eğer arzu ederseniz imha edilecektir; yoksa isminiz her zaman gizli tutulmak kaydı ile, başka araştırmalar için de kullanılabilir.

Parkinson hastalarının cinsel fonksiyon bozukluklarının saptanması ve hastalığın oksitosin hormonu ile ilişkisinin belirlenmesi, hastalığın ortaya çıkış mekanizmalarının aydınlatılmasına katkıda bulunacaktır. Bunun size yararlı olup olmayacağını şimdiden söylemek mümkün değildir ve size bu konuda söz veremeyiz. Araştırmanın ileride başka bireylere yarar sağlaması olasılığı yüksektir. Çalışmaya kan vererek gösterilecek gerekli toplumsal duyarlılık, çalışma açısından büyük önem taşımaktadır.

Benimle ilgili olarak alınan bilginin yalnızca bilimsel amaçlı olarak kullanılacağı ve isimlerin gizli tutulacağı bana anlatıldı. Eğer istemezsem bu çalışmaya katılmayabileceğimi, istediğim zaman çalışmadan çıkabileceğimi, ayrıca kendi rızam olsun ya da olmasın araştırmacılar tarafından da çalışmadan çıkarılabileceğimi biliyorum.

Bu formu imzalamadan önce, çalışmayla ilgili sorularınız varsa lütfen sorun.

Bana anlatılanları ve yukarıda yazılanları anladım. Bu formun bir kopyasını aldım. Bu çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul ediyorum.

Tarih:

Katılımcı veya vasisinin imzası :

Ek 2

MİNİ MENTAL DURUM TESTİ
Mini Mental State Examination (MMSE)

Hastanın Adı, Soyadı : **Tarih: ___/___/_____**

Puanı: _____

Oryantasyon (Her soru 1 puan, toplam 10 puan)

Hangi yıl içerisindeyiz?	_____	Hangi ülkede yaşıyoruz?	_____
Hangi mevsimdeyiz?	_____	Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?	_____
Hangi aydayız?	_____	Şu an bulunduğunuz semt neresidir?	_____
Bu gün ayın kaçı?	_____	Şu an bulunduğunuz bina neresidir?	_____
Hangi gündeyiz?	_____	Şu an bu binanın kaçıncı katındasınız?	_____

Kayıt Hafizası (Toplam 3 puan)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip, ben bitirdikten sonra tekrarlayınız:
Masa, bayrak, elbise. (20 sn süre tanınır.) Her doğru isim 1 puan. _____

Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam 5 puan)

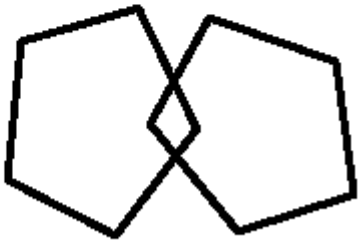
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidiniz. Dur deyinceye kadar devam ediniz. _____
100, 93, 86, 79, 72, 65. Her doğru işlem 1 puan.

Hatırlama (Toplam 3 puan)

Biraz önce tekrar ettiğiniz isimleri söyleyin. _____
Masa, bayrak, elbise. Her doğru isim 1 puan.

Lisan (Toplam 9 puan)

- Bu gördüğünüz nesneleri isimleri nedir? _____
  Kol saati, kalem. (20 sn süre tanınır.) Her yanıt 1 puan, toplam 2 puan.
- Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin. Ben bitirdikten sonra tekrar edin. _____
  Eğer ve fakat istemiyorum. (10 sn süre tanınır.) Doğru yanıt 1 puan
- Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. _____
  "Masada duran kâğıdı elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen"
  (20 sn süre tanınır.) Her işlem 1 puan, toplam 3 puan.
- Şimdi size bir cümle göstereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. _____
  Bir kâğıda "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" yazıp hastaya gösterin. Doğru yanıt 1 puan
- Şimdi vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın. Doğru yanıt 1 puan _____
- Size göstereceğim şeklin aynısını çizin; _____
  (Aşağıdaki şekil arka sayfaya çizilecek.) Doğru yanıt 1 puan



Toplam Puan : _____

Ek 3

GERİATRİK DEPRESYON ÖLÇEĞİ (GDS)

Lütfen yaşamınızın son bir haftasında kendinizi nasıl hissettiğinize ilişkin aşağıdaki soruları kendiniz için uygun olan yanıtı işaretleyerek yanıtlayınız.

	Evet	**Hayır**
1) Yaşamınızdan temelde memnun musunuz?	☐	☐
2) Kişisel etkinlik ve ilgi alanlarınızın çoğunu halen sürdürüyor musunuz?	☐	☐
3) Yaşamınızın bomboş olduğunu hissediyor musunuz?	☐	☐
4) Sık sık canınız sıkılır mı?	☐	☐
5) Gelecekten umutsuz musunuz?	☐	☐
6) Kafanızdan atamadığınız düşünceler nedeniyle rahatsızlık duyduğunuz olur mu?	☐	☐
7) Genellikle keyfiniz yerinde midir?	☐	☐
8) Başınıza kötü bir şey geleceğinden korkuyor musunuz?	☐	☐
9) Çoğunlukla kendinizi mutlu hissediyor musunuz?	☐	☐
10) Sık sık kendinizi çaresiz hissediyor musunuz?	☐	☐
11) Sık sık huzursuz ve yerinde duramayan biri olur musunuz?	☐	☐
12) Dışarıya çıkıp yeni bir şeyler yapmaktansa, evde kalmayı tercih eder misiniz?	☐	☐
13) Sıklıkla gelecekten endişe duyuyor musunuz?	☐	☐
14) Hafızanızın çoğu kişiden daha zayıf olduğunu hissediyor musunuz?	☐	☐
15) Sizce şu anda yaşıyor olmak çok güzel bir şey midir?	☐	☐
16) Kendinizi sıklıkla kederli ve hüzünlü hissediyor musunuz?	☐	☐
17) Kendinizi şu andaki halinizle değersiz hissediyor musunuz?	☐	☐
18) Geçmişle ilgili olarak çokça üzülüyor musunuz?	☐	☐
19) Yaşamı zevk ve heyecan verici buluyor musunuz?	☐	☐
20) Yeni projelere başlamak sizin için zor mudur?	☐	☐
21) Kendinizi enerji dolu hissediyor musunuz?	☐	☐
22) Çözümsüz bir durum içinde bulunduğunuzu düşünüyor musunuz?	☐	☐
23) Çoğu kişinin sizden daha iyi durumda olduğunu düşünüyor musunuz?	☐	☐
24) Sık sık küçük şeylerden dolayı üzülür müsünüz?	☐	☐
25) Sık sık kendinizi ağlayacakmış gibi hisseder misiniz?	☐	☐
26) Dikkatinizi toplamakta güçlük çekiyor musunuz?	☐	☐
27) Sabahları güne başlamak hoşunuza gidiyor mu?	☐	☐
28) Sosyal toplantılara katılmaktan kaçınır mısınız?	☐	☐
29) Karar vermek sizin için kolay oluyor mu?	☐	☐
30) Zihniniz eskiden olduğu kadar berrak mıdır?	☐	☐

Ek 4

Hasta Adı veya Numarası	Merkez umarası	Değerlendirme Tarihi (ay/gün/yıl)	Değerlendirenin İsminin Baş Harfleri

Hasta Adı ve Tarih

1.A	Bilginin esas olarak alındığı kişi	□ Hasta □ Hasta bakıcısı □ Hasta+hasta bakıcısı	3.3b	Rijidite-SaÜE	
			3.3c	Rijidite-SoÜE	
Bölüm 1			3.3d	Rijidite-SaAE	
1.1	Kognitif tutulum		3.3e	Rijidite-SoAE	
1.2	Varsanılar ve psikoz		3.4a	Parmak vurma- sağ	
1.3	Depresyon		3.4b	Parmak vurma- sol	
1.4	Anksiyete		3.5a	El hareketleri- sağ	
1.5	Apati		3.5b	El hareketleri- sol	
1.6	DDS		3.6a	Elin pronasyon supinasyonu- sağ	
1.6a	Bilginin esas olarak alındığı kişi	□ Hasta □ Hasta bakıcısı □ Hasta+hasta bakıcısı	3.6b	Elin pronasyon supinasyonu- sol	
			3.7a	Ayak vurma-sağ	
1.7	Uyku sorunları		3.7b	Ayak vurma- sol	
1.8	Gündüz uyuklama		3.8a	Bacak hareketleri- sağ	
1.9	Ağrı ve diğer duyusal sorunlar		3.8b	Bacak hareketleri- sol	
1.10	Üriner sorunlar		3.9	Sandalyeden kalkma	
1.11	Konstipasyon		3.10	Yürüyüş	
1.12	Ayakta dururken iç geçme		3.11	Yürürken donma	
1.13	Halsizlik		3.12	Postüral stabilite	
Bölüm 2			3.13	Postür	
2.1	Konuşma		3.14	Genel spontanlik	
2.2	Siyalore		3.15a	Ellerde postural tremor- sağ	
2.3	Çiğneme ve yutma		3.15b	Ellerde postural tremor- sol	
2.4	Yeme		3.16a	Ellerde kinetik tremor- sağ	
2.5	Giyinme		3.16b	Ellerde kinetik tremor- sol	
2.6	Hijyen		3.17a	İstirahat tremoru amplitüdü- SaÜE	
2.7	Yazma		3.17b	İstirahat tremoru amplitüdü- SoÜE	
2.8	Hobi ve diğer ince motor etkinlikler		3.17c	İstirahat tremoru amplitüdü- SaAE	
2.9	Yatakta dönme		3.17d	İstirahat tremoru amplitüdü- SoAE	
2.10	Tremorun günlük etkinliklere etkisi		3.17e	İstirahat tremoru amplitüdü- dudak/çene	
2.11	Yatağa yatıp kalkma, sandalyeye oturup kalkma		3.18	Tremorun devamlılığı	
2.12	Yürüme ve denge			Diskinezi var mıydı?	□ Hayır □ Evet
2.13	Donma			Bu hareketleri muayeneyi engelledi mi?	□ Hayır □ Evet
3a	Hasta ilaç kullanıyor mu?	□ Hayır □ Evet		Hoehn- Yahr evrelemesi	
3b	Hastanın klinik durumu	□ Off □ On	**Bölüm 4**		
3c	Hasta levodopa alıyor mu?	□ Hayır □ Evet	4.1	Diskinezilerle geçirilen zaman	
3.C1	Evetse, son dozun üzerinden kaç dakika geçmiş?		4.2	Diskineziden fonksiyonel etkilenme	
Bölüm 3			4.3	Off durumunda geçirilen zaman	
3.1	Konuşma		4.4	Motor dalgalanmalardan fonksiyonel etkilenme	
3.2	Yüz ifadesi		4.5	Motor dalgalanmaların karmaşıklığı	
3.3a	Rijidite- boyun		4.6	Off dönemi ağrılı distonisi	

Official MDS Translation | Copyright © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). All rights reserved.

Ek 5

PD NMS ÖLÇEĞİ

İsim: ..... Tarih: ..... Yaş: .....

Merkez ID: Erkek ☐ Kadın ☐

NON-MOVEMENT PROBLEMS IN PARKINSON'S

The movement symptoms of Parkinson's are well known. However, other problems can sometimes occur as part of the condition or its treatment. It is important that the doctor knows about these, particularly if they are troublesome for you.

A range of problems is listed below. Please tick the box 'Yes' if you have experienced it **during the past month.** The doctor or nurse may ask you some questions to help decide. If you have **not** experienced the problem in the past month tick the 'No' box. You should answer 'No' even if you have had the problem in the past but not in the past month.

Son ay içinde aşağıdakilerden herhangi birini yaşadınız mı?

	Yes	No
1. Gün içinde ağızdan fazla salya akması	☐	☐
2. Koku veya tat alma yeteneğinin kaybı veya değişmesi	☐	☐
3. Yemek yeme veya sıvı içiminde yutma güçlüğü veya boğulma problemi	☐	☐
4. Kusma veya bulantı hissi	☐	☐
5. Kabızlık(bir haftada 3'ten az bağırsak hareketi) veya dışkı çıkarmada zorluk çekme	☐	☐
6. Gayta(dışkı kaçırma) inkontinansı	☐	☐
7. Tuvalet sonrası bağırsak boşaltma hissinin tam olmaması	☐	☐
8. İdrar kaçırma hissi	☐	☐
9. Gece düzenli olarak kalkıp idrara gitme	☐	☐
10. Açıklanamayan ağrılar(bilinen ağrı yapan şartlar dışında: ör; artrit)	☐	☐
11. Açıklanamayan kilo değişiklikleri(diyet değişikliği olmadan)	☐	☐
12. Yakın zamandaki olayları hatırlamada problem veya onları unutma	☐	☐
13. Etraflaki olan olaylara veya yapılan işlere karşı ilgisiz kalma	☐	☐
14. Gerçekte olmayan bildiğiniz veya söylenilen şeyleri görme veya işitme	☐	☐
15. Konsantrasyon veya odaklanma güçlüğü çekme	☐	☐
16. Üzgün hissetme, karamsar veya hüzünlü	☐	☐
17. Endişeli, korkmuş veya panik hissetme	☐	☐
18. Seksle daha az ilgili veya daha çok ilgili hissetme	☐	☐
19. Denediğinde seks yapmayı daha zor bulma	☐	☐
20. Oturup veya yatıp ayağa kalktıktan sonra baş dönmesi, sersemlik veya zayıf hissetme	☐	☐
21. Düşme	☐	☐
22. İş yapma, zevk kullanma veya yemek yeme gibi günlük aktiviteleri yaparken uyanık kalma güçlüğü	☐	☐
23. Gece uykuya dalmada veya uykuyu sürdürmede zorluk	☐	☐
24. Şiddetli, canlı rüyalar veya kabus görme	☐	☐
25. Uykuda rüya dışındaymış gibi hareket etme veya konuşma	☐	☐
26. Gece dinlenirken veya yatakta iken bacaklarda hoş olmayan hisler ve bacakları hareket ettirme isteği	☐	☐
27. Bacaklarda şişme	☐	☐
28. Aşırı terleme	☐	☐
29. Çift görme	☐	☐
30. Diğer insanların doğru olmadığını söylediği şeylerin olduğuna inanma	☐	☐

All the information you supply through this form will be treated with confidence and will only be used for the purpose for which it has been collected. Information supplied will be used for monitoring purposes. Your personal data will be processed and held in accordance with the Data Protection Act 1998.

Developed and validated by the International PD Non Motor Group
For information contact: susanne.tluk@uhl.nhs.uk or alison.forbes@uhl.nhs.uk

Ek 6

ULUSLAR ARASI EREKTİL İŞLEV FORMU

(International Index of Erectile Function -IIEF)

***Cinsel ilişki:** Eşin haznesine giriş (duhul). ****Cinsel faaliyet:** Cinsel ilişki, sevişme ve kendi kendini tatmin dâhil olmak üzere tüm cinsel faaliyetler. *****Boşalma:** Meninin boşalması ya da boşalma hissi. ******Cinsel uyarılma:** Sevişme, açık saçık resimlere ve filmlere bakma ve benzeri durumlar.

1. **Son 4 hafta içindeki cinsel faaliyetleriniz ** sırasında peniste sertleşme ne sıklıkta oldu?**
   - 0 Cinsel faaliyet olmadı
   - 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
   - 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
   - 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
   - 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
   - 1 Hiç ya da hemen hemen hiç
2. **Son 4 hafta içindeki cinsel uyarılmayla **** oluşan sertleşmelerin ne kadarlık bir kısmı cinsel ilişkiyi sağlayacak düzeydeydi?**
   - 0 Cinsel uyarılma olmadı
   - 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
   - 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
   - 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
   - 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
   - 1 Hiç ya da hemen hemen hiç
3. **Son 4 hafta içindeki cinsel ilişki* girişimlerinde hazneye giriş (duhul) ne sıklıkla mümkün oldu?**
   - 0 Cinsel uyarılma olmadı
   - 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
   - 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
   - 3 Bazen (yaklaşık yarısında)
   - 2 Nadiren (yarısından çok daha azında)
   - 1 Hiç ya da hemen hemen hiç
4. **Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkiler* sırasındaki sertliği ne sıklıkla devam ettirebildiniz?**
   - 0 Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım
   - 5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)
   - 4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
   - 3 Bazen (yaklaşık yarısında)

2 Nadiren (yarısından çok daha azında)

1 Hiç ya da hemen hemen hiç

5. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkileri* tamamlamak için sertleşmeyi sürdürmekte ne kadar zorlandınız?

0 Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım

5 Hiç zorlanmadım

4 Biraz zorlandım

3 Zorlandım

2 Çok zorlandım

1 Aşırı zorlandım

6. Son 4 hafta içinde kaç kez cinsel ilişki* girişiminde bulundunuz?

0 Hiç girişimde bulunmadım

1 1-2

2 3-4

3 5-6

4 7-10

5 10'dan fazla

7. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişki* girişimlerinizde ne sıklıkla memnun oldunuz?

0 Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım

5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)

4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)

3 Bazen (yaklaşık yarısında)

2 Nadiren (yarısından çok daha azında)

1 Hiç ya da hemen hemen hiç

8. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkilerden* ne kadar zevk aldınız

0 Cinsel ilişki olmadı

5 Son derece zevk aldım

4 Çok zevk aldım

3 Az derecede zevk aldım

2 Pek zevk almadım

1 Hiç zevk almadım

9. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma** veya cinsel ilişki* sırasında ne sıklıkla boşaldınız***?**

0 Cinsel uyarılma veya cinsel ilişki olmadı

5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)

4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)

3 Bazen (yaklaşık yarısında)

2 Nadiren (yarısından çok daha azında)

1 Hiç ya da hemen hemen hiç

10. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma** veya cinsel ilişki* sırasında ne sıklıkla orgazın (doyum) hissi yaşadınız?**

0 Cinsel uyarılma veya cinsel girişim olmadı

5 Hemen hemen hepsinde (her zaman)

4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)

3 Bazen (yaklaşık yarısında)

2 Nadiren (yarısından çok daha azında)

1 Hiç ya da hemen hemen hiç

11. Son 4 hafta içinde ne sıklıkla cinsel istek duydunuz?

5 Her zaman

4 Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)

3 Bazen (yaklaşık yarısında)

2 Nadiren (yarısından çok daha azında)

1 Hiç ya da hemen hemen hiç

12. Son 4 hafta içinde cinsel isteğinizin düzeyini nasıl değerlendiriyorsunuz?

5 Çok fazla

4 Fazla

3 Orta

2 Az

1 Çok az ya da hiç yok

13. Son 4 hafta içindeki cinsel hayatınız genel olarak ne kadar tatminkardı?

5 Çok tatminkârdı

4 Orta derecede tatminkârdı

3 Ne tatminkârdı, ne değildi

2 Pek tatminkâr değildi

1 Hiç tatminkâr değildi

14. Son 4 hafta içinde eşinizle cinsel ilişkiniz* ne kadar tatminkardı?

5 Çok tatminkârdı

4 Orta derecede tatminkârdı

3 Ne tatminkârdı, ne değildi

2 Pek tatminkâr değildi

1 Hiç tatminkâr değildi

15. Son 4 hafta içinde sertleşmeyi sağlama ve devam ettirme konusunda kendinize güveninizi nasıl değerlendiriyorsunuz?

5 Tam

4 Tama yakın

3 Orta derecede

2 Az

1 Çok az

Ek 7

ERKEK CİNSEL SAĞLIĞI (Ejakülator Disfonksiyon) SORGULAMA FORMU

(Male Sexual Health Questionnaire Ejaculatory Dysfunction-MSHQ-EjD)

1. Geçen ay içinde cinsel aktiviteleriniz sırasında ne sıklıkla ejakülasyon yapabildiniz veya boşalabildiniz?

1. Her zaman 5
2. Çoğu zaman 4
3. Bazen 3
4. Çok az bir kısmında 2
5. Hiçbir zaman 1

2. Ejakülasyonunuzun (boşamanızın) şiddeti veya gücünü nasıl değerlendirirsiniz?

1. Kuvvetliydi 5
2. Önemsiz miktarda az kuvvetliydi 4
3. Biraz az kuvvetliydi 3
4. Çok az kuvvetliydi 2
5. Çok çok az kuvvetliydi 1
6. Ejakülasyon olamadı 0

3. Boşaldığınızda meninin hacmini veya miktarını nasıl değerlendirir siniz?

1. Her zaman olduğu gibi 5
2. Her zamankinden önemsiz miktarda az 4
3. Her zamankinden biraz az 3
4. Her zamankinden çok az 2
5. Her zamankinden çok çok az 1
6. Ejakülasyon olamadı 0

4. Ejakülasyon zorlukları çektiyseniz veya ejakülasyon yapamadı iseniz bu size sıkıntı verdi mi?

1. Ejakülasyon zorluğum olmadı 5
2. Hayır sıkıntı vermedi 4
3. Biraz sıkıntı verdi 3
4. Orta derecede sıkıntı verdi 2
5. Çok sıkıntı verdi 1
6. Aşırı derecede sıkıntı verdi 0

Ek 8

PREMATÜR EJAKÜLASYON DEĞERLENDİRME ANKETİ

(Premature Ejaculation Diagnostic Tool-PEDT)

1.Boşalmayı geciktirmek sizin için ne ölçüde zordur?

0.Hiç zor değil

1.Biraz zor

2Orta derecede zor

3.Çok zor

4.Aşırı derecede zor

2.İsteğinizden önce mi boşalıyorsunuz?

1.Hemen hemen hiçbir zaman ya da hiçbir zaman (%0)

2.Tüm girişimlerin yarısından azında (%25)

3.Tüm girişimlerin yaklaşık yarısında (%50)

4.Tüm girişimlerin yarısından çoğunda (%75)

5.Hemen hemen her zaman ya da her zaman (%100)

3.Çok az bir uyaran ile hemen boşalıveriyormusunuz?

1.Hemen hemen hiçbir zaman ya da hiçbir zaman (%0)

2.Tüm girişimlerin yarısından azında (%25)

3.Tüm girişimlerin yaklaşık yarısında (%50)

4.Tüm girişimlerin yarısından çoğunda (%75)

5.Hemen hemen her zaman ya da her zaman (%100)

4.İsteğinizden önce boşalmanız nedeniyle kendinizi engellenmiş hissediyormusunuz?

0.Hiç değil

1.Biraz

2.Orta derecede

3.Çok

4.Aşırı derecede

5.Boşalmanıza kadar geçen sürenin, eşinizin cinsel açıdan tatmin olamamasına yol açmasından ne ölçüde endişe duyuyorsunuz?

0.Hiç değil

1.Biraz

2.Orta derecede

3.Çok

4.Aşırı derecede

Ek 9

HASTA TAKİP FORMU

HASTANIN TARİH

ADI SOYADI:
NO:

TELEFON:

DOĞUM TARİHİ - YAŞI:

EL DOMİNANSI:

EĞİTİM SÜRESİ (YIL):

TANI:

HASTALIK BAŞLANGIÇ YAŞI:

DİYABET	SVO	GÜS ENFEKSİYON
HT	DİĞER NÖROLOJİK HAST	GÜS TRAVMA
HL	BEYİN/SPİNAL AMELİYAT	GÜS/PELVİK AMELİYAT
KAH	BEYİN/SPİNAL TRAVMA	PROSTAT HASTALIĞI
	OSTEOARTRİT	PEYRONİE
BÖBREK YETMEZLİĞİ	DEPRESYON/ANKSİYETE	
KOAH	ENDOKRİN/HORMONAL	
OBEZİTE	KANSER	

HASTALIK SÜRESİ (YIL):

KLİNİK ALT TİP: □ TREMOR BASKIN □ AKİNETİK RİJİD

BAŞLANGIÇDA TREMOR: □ VAR □ YOK

TREMOR BASKIN TARAF: □ SAĞ □ SOL

MEDENİ DURUM : □ BEKAR □ EVLİ □ BOŞANMIŞ □ DUL

EVLENME ŞEKLİ: □ GÖRÜCÜ □ ANLAŞARAK

SOSYOEKONOMİK DÜZEY: □ DÜŞÜK (0-2000) □ ORTA (2000-5000) □ YÜKSEK (5000 ve ÜZERİ)

ÇALIŞMA DURUMU: □ TAM GÜN □ YARIM GÜN □ EMEKLİ □ ÇALIŞMIYOR

ÖZGEÇMİŞ:

BMİ:

□ SİGARA ……..paket/yıl
□ ALKOL

AMELİYAT:

TEDAVİ SÜRESİ (YIL):

PH TEDAVİ KULLANDIĞI İLAÇLAR ve DOZU:

KULLANDIĞI DİĞER İLAÇLAR ve DOZU:

TEDAVİYE MOTOR CEVAP:

DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUĞU/HİPERSEKSÜALİTE:

Ek 10

YARI YAPILANDIRILMIŞ CİNSEL GÖRÜŞME FORMU

1. Cinsel partneriniz var mı?

☐ Evet ☐ Hayır

2. Partnerinizle günlük hayatta anlaşmanız nasıldır?

☐ Kötü ☐ Orta ☐ İyi

3. Partnerinizle seks hayatınızı nasıl değerlendirirsiniz (arzu/tatmin)?

☐ Kötü ☐ Orta ☐ İyi

4. Partnerin tahmin edilen cinsel ilişki memnuniyeti sizce nasıldır?

☐ Kötü ☐ Orta ☐ İyi

5. Partnerinizle en son ne zaman cinsel birliktelik yaşadınız?

☐ Dün ☐ 3 gün önce ☐ 1 hafta önce ☐ 1 ay önce ☐ 1 aydan fazla oldu

6. Partneriniz ile aylık cinsel ilişki sıklığınız

☐ 0 ☐ 1-5 arası ☐ 6-10 arası ☐ 10'dan fazla

7. Doktor muayenesine gittiğinizde doktorunuz tarafından sorulmasa cinsellik ile ilgili şikayetinizden bahseder misiniz?

☐ Evet ☐ Hayır

8. Doktor muayenesinde doktorunuz cinsellik ile ilgili şikayetiniz olup olmadığını sorsa, şikayetiniz varsa söyler misiniz?

☐ Evet ☐ Hayır

9. Cinsellik ile ilgili şikayetinizden bahsederken kendinizi rahatsız hisseder misiniz?

☐ Evet ☐ Hayır

10. Doktorunuzun kadın olması cinsellik ile ilgili şikayetinizi anlatmanızı etkiler mi?

☐ Evet ☐ Hayır

11. Partnerinizle cinsel birliktelik sırasında sıkıntı yaşıyor musunuz?

☐ Evet ☐ Hayır

12. Partnerinizin ek cinsel sorunları var mı?

☐ Evet ☐ Hayır

13. Cinsellik ile ilgili şikayetleriniz için reçete dışı tıbbi ilaç, bitkisel ilaç veya besleyici ürünler kullanımınız oldu mu?

☐ Evet ☐ Hayır

14. Parkinson hastalığı tanısı aldıktan sonraki herhangi bir dönemde cinsel arzu ve davranışlarınızın aşırılaştığı oldu mu?

☐ Evet ☐ Hayır

15. Sizce cinsel ilişkinizi etkileyen Parkinson hastalığı kaynaklı durumlar nelerdir?

(Birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz.)

☐ Titreme
☐ Hareketlerde Yavaşlık
☐ Kas/Eklem Serliği
☐ Dengesizlik
☐ Donmalar

☐ Diğer…

☐ Motivasyon azlığı
☐ İlgi duymama/İsteksizlik
☐ Konsantrasyon güçlüğü
☐ Bulantı
☐ Baş dönmesi
☐ Tükürük/Salya akması
☐ Terleme
☐ İdrar/kaka kaçırma
☐ Ağrı
☐ Uyuyakalma

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:
Tarih: 09.10.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Parkinson Hastalığında Cinsel Fonksiyon Bozukluklarının Serum Oksitosin Düzeyleri İle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Fatma Betül Özdilek Tombul			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nöroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐	FAZ 2 ☐	FAZ 3 ☐	FAZ 4 ☐
		Gözlemsel ilaç çalışması ☐	Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐	İlaç dışı klinik araştırma ☒
		Retrospektif ☐			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 2019/0396**	**Tarih: 09.10.2019**
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Sadık ÖNER
İmza:

T.C. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Doç. Dr. Sadık ÖNER
Tıbbi Biyoloji
Dip. Te... /025

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 09.10.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Parkinson Hastalığında Cinsel Fonksiyon Bozukluklarının Serum Oksitosin Düzeyleri İle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asıf Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza:

