

Parkinson Hastalığında Biliş ve Yaşam Kalitesi

Cognition and Quality of Life in Parkinson's Disease

Öznur Kalaba¹, Özlem Merve Cansever Güzeloğlu^{1,2}

¹İstanbul Aydın Üniversitesi, İstanbul

²Yeditepe Üniversitesi, İstanbul

ÖZ

Nörodejeneratif bir hastalık olan Parkinson hastalığının yavaş ve ilerleyici olması tanıda gecikmeler yaşanması ile ilişkili olabilmektedir. Genetik, psikiyatrik ve çevresel faktörler gibi farklı değişkenlerin dahil olduğu kompleks bir etiyojiye sahiptir. Klinik bulgularında bradikinezi, tremor ve rijidite gibi motor semptomlarının yanı sıra depresyon ve bilişsel bozulmalar gibi non-motor semptomlar bildirilmiştir. Bilişsel bozukluklar ve yaşam kalitesinde düşüşlerin de seyredilebileceği Parkinson hastalığı hakkında yapılan multidisipliner çalışmalar hastalığın moleküler ve radyolojik bulgularını raporlarken bilişsel disfonksiyon ve depresyon gibi modaliteler bakımından tutarsız veriler sunulmuştur. Bu çalışmada, Parkinson hastalığının bilişsel ve psikiyatrik bağlamda bildirilen bulguların irdelenerek güncel perspektifin yaşam kalitesi bağlamında sunulması amaçlanmaktadır. İncelemeler doğrultusunda; hastalığın seyrine bağlı olarak görülebilen ve dikkat, bellek, görsel-uzamsal beceriler gibi farklı modalitelerde ortaya çıkan bilişsel bozuklukların hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği raporlanmıştır. Depresyon veya depresyon benzeri semptomların ortaya çıkması, Parkinson hastalığı tanısı konan bireylerin genel yaşam kalitesini daha da düşürebilir.

Anahtar sözcükler: Parkinson hastalığı, bilişsel bozukluklar, yaşam kalitesi

ABSTRACT

Parkinson's disease is a neurodegenerative disease known for its progressive prognosis which may be associated with delay in diagnosis. Its etiology can be composed of different modalities involving genetic, psychiatric, and social factors. Findings and observations from clinical settings, motor symptoms such as bradykinesia, tremor, and rigidity have been reported. In addition, non-motor symptoms, such as depression and cognitive dysfunctions have been demonstrated. Moreover, decrease in quality of life has been reported in people with Parkinson's disease diagnosis. Although multidisciplinary studies on Parkinson's disease indicated general the molecular and radiological findings of the disease, inconsistent data are reported in terms of modalities such as cognitive functioning, depression, and quality of life. The present study aims to present the current perspective in the context of quality of life by examining the findings reported in the cognitive and psychiatric context of Parkinson's disease. According to the findings of this study, cognitive impairments that can be identified based on the course of the disease, manifesting in various forms such as attention, memory, and visual-spatial skills, negatively impact the quality of life for patients. The emergence of depression or depression-like symptoms can further decrease the overall quality of life for individuals diagnosed with Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson's disease, cognitive impairment, quality of life

Giriş

Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif bir hastalıktır. İlk olarak 1817 yılında James Parkinson tarafından shaking palsy (titrek felç) olarak isimlendirilmiştir. Nörolog Jean Martin Charcot ve William Gowers 19. yüzyılda hastalığa önemli katkılarda bulunmuş ve "Parkinson" olarak isimlendirmişlerdir (Voon ve ark. 2011, Zhao ve ark. 2018). PH, 65 yaşına kadar nüfusun ortalama %3'ünü, 85 yaş ve üzerindeki kişilerin ise ortalama %5'ini etkilemektedir (Thomas ve ark. 2017). Hastalığın görülme sıklığı ve gelişme oranının erkeklerde kadınlara kıyasla daha fazla olduğu raporlanmıştır. Buna karşın, kadınlardaki ölüm oranı erkeklere göre daha yüksek ve ilerlemesi de daha hızlı olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte motor ve motor olmayan semptomların tedaviye yanıt verme şekilleri ve hastalıkta oluşturdukları risk faktörleri kadın ve erkeklerde farklı şekillerde görülmektedir (Cerri ve ark. 2019).

Parkinson tanısı almış bireylerin psikiyatrik öyküleri irdelendiğinde; yaklaşık olarak %15'inde aile öyküsü olduğu raporlanmıştır. Mutasyonların aile geçişli veya sporadik olarak görüldüğü ve hastalığa sahip bireylerin yaklaşık %5 ile %10'unda tespit edildiği belirtilmektedir (Chu ve ark. 2021). Mutasyonun çoğunluğu sporadik olarak görüldüğüne ve genetik faktörlerin hastalığın patogenezinde önemli bir görevinin olduğuna dair kanıtlar sunulmaktadır. Genetik faktörler hastalığa başlama yaşı ile ilişkili bulunmuş; başlangıç yaşı 50 yaş ve öncesi olan

Yazışma Adresi /Address for Correspondence: Öznur Kalaba, İstanbul Aydın Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

E-mail: oznurkalaba2@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 11.10.2023 | **Kabul tarihi/Accepted:** 21.01.2024

hastaların genetik faktörlerinin çok daha etkili olduğu raporlanmıştır (Singleton ve ark. 2013). Sporadik olarak görülen olguların en az birinci derece akrabalarında %20-25 oranında Parkinson görülmektedir.

PH'nin etiolojisi çok faktörlüdür; genetik, çevresel ve nörobiyolojik faktörlerin bir kombinasyonunu içerir. PH'nin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılacakla birlikte patogenezi öğrenmeye yönelik kilit unsurların aydınlatılmasında önemli ilerleme kaydedilmiştir. Yapılan araştırmalarda çevresel faktörlerin yanı sıra genetik faktörlerinin de önemli bir rolü olduğu görülmektedir. (Payami ve ark. 2002) PARKİN mutasyonundaki homozigot mutasyonlar juvenil PH'nin en sık nedenleri arasında yer almaktadır (Shulman ve ark. 2011). Erken dönem PH'nin oluşmasında en önemli nedenlerinden biri de PINK 1(PARK 6) mutasyonu olduğu kaynaklarda belirtilmektedir. Mutasyonun görülme sıklığı ise kültürel farklılıklara göre değişmekle birlikte %1-%9 oranına sahip olduğu saptanmıştır (Bonifati ve ark. 2005). Mutasyonlarındaki yapısal delesyonların nadir olarak görüldüğü belirtilmiştir (Trinh ve Farrer 2013). Bunun yanında PINK1, PARKİN mutasyonu ile mitokondri morfolojisini kontrol altında tutmakla görevlidir. PINK1'in mutasyonunun mitokondriyal işlev bozukluğuna yol açması sonucu PH görüldüğü saptanmıştır (Chu ve ark. 2021). Mitokondriyal işlev bozukluğunun hem sporadik hem ailesel PH'de önemli rol oynamaktadır. Patogenezi anlama konusunda çeşitli teoriler ileri sürüldüyse de mitokondri işlev bozukluğunun araştırılması tedavi bakımından da yeni bilgiler vaat etmektedir.

PH'nin, orta beyindeki substantia nigra'nın pars compacta bölümünden salgılanan ve bir tür nörotransmitter olan dopaminin eksikliğinden meydana geldiği bildirilmiştir (Klein ve Westenberger 2012, Dalle ve Mabandla 2018). PH'deki semptomlar genellikle sinsi başlangıçlı olup yaşla beraber ilerleyebileceği gözlemlenmiştir (Simon ve ark. 2020). Bu bağlamda, bireyler arası değişiklik gösterebilecek farklı klinik motor ve non-motor semptomların olduğu da belirtilmektedir. Motor semptomlar olarak belirtilenler çoğunlukla tremor, bradikinezi ve rijiditedir. Non-motor semptomlar ise koku almada azalma, uyku bozukluğu ya da bilişsel bozukluklar olarak öne çıkmaktadır (Balestrino ve Schapira 2020). Bilişsel işlev bozuklukları; dikkat, hafıza ve yönetici işlev bozuklukları dahil olmak üzere bir dizi eksikliği kapsayan, Parkinson hastalığının motor olmayan yaygın bir semptomudur.

Son araştırmalar, PH hastalarında melatonin ve bilişsel işlev arasındaki potansiyel bağlantıya da odaklanmıştır (Tchekalarova ve Tzoneva 2023). Melatonin reseptörleri, bilişsel süreçlerde yer alan bölgeler de dahil olmak üzere beyin boyunca geniş bir şekilde dağılmıştır. Parkinson hastalarında melatonin reseptör yoğunluğu ve işlevinde değişikliklerin izlenmiş olması melatonin sinyali ile bilişsel gerileme arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (Guo ve ark. 2023). Bununla beraber yapılan çalışmalarda, %50'ye varan oranlarda hastalığın seyri sırasında bilişsel disfonksiyon belirtileri geliştiğini (Goldman ve ark. 2018); ek olarak uzun hastalık süresi olan Parkinson hastalarının çoğunluğunun demanstan muzdarip olacağını vurgulamaktadır (Hely ve ark. 2008, Åström 2022). Öte yandan, bilişsel bozulmaların eşlik etmesi meselesi kesin olarak yordanamadığından, PH ile ilişkisi belirsizliğini korumaktadır. Komorbid süreçlerin dışında, tedavi planı incelendiğinde bu semptomların dopaminerjik tedaviye yanıt vermiş olmasının önemi de belirtilmiştir. Parkinson motor semptomlarını tedavi etmek için kullanılan altı ana ilaç sınıfı; levodopa, dopamin agonistleri (DA'lar), monoamin oksidaz tip B (MAO B) inhibitörleri, katekol-O-metiltransferaz (COMT) inhibitörleri, amantadin ve antikolinergik ilaçlardır (Fox ve ark. 2018, Mansuri Reddy ve ark. 2022). Motor belirtilerin Levodopa tedavisine duyarlı olması Parkinson için önemli nitelik olduğu vurgulanmıştır (Postuma ve ark. 2012). Nitekim, PH'nin ayırt edici özelliği olan dopamin eksikliği, yalnızca motor semptomlara katkıda bulunmaz aynı zamanda bilişsel eksikliklerin gelişiminde de önemli bir rol oynar. Dopamin yolları, bilişle ilgili beyin bölgeleri ve ilaç etkileri arasındaki karmaşık etkileşim, PH'de bilişsel işlev bozukluğunu anlamak ve yönetmek için kapsamlı yaklaşımlara duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır.

Bir motivasyon düşüklüğü olarak görülen ilgisizlik ya da apati, PH'de oldukça sık görülmekte ve yaşam kalitesini de olumsuz yönde etkilediği düşünülmektedir (den Brok ve ark. 2015, Cong ve ark. 2022). PH'de görülen davranışsal, sosyal ve duygusal alandaki ilgisizlik, yüksek prevalansa sahip olmasına karşın etkisinin görülüp görülmediği belirsizdir. Bu ilgisizlik durumları, hastanın değişen motivasyonu ile (özellikle depresyonlarda) anhedoni ile ilişkili farklı komorbid durumlarla da benzer semptomlar göstermektedir (Leentjens ve ark. 2008, Kirsch ve ark. 2011). Bu çalışmada nörodejeneratif bir bozukluk olan PH'nin bilişsel fonksiyonlar, depresyon ve yaşam kalitesi bağlamında tartışarak ele alınması amaçlanmıştır.

Parkinson Hastalığı ve Non-Motor Semptomlar

PH tanısı olan bireylerin hemen hemen hepsinde görülen non-motor semptomlar, motor belirtilerin başlangıcından birkaç yıl önce prodromal şekilde gelişme göstermektedir (Pfeiffer 2016, Schapira ve ark. 2017). PH her ne kadar bir hareket bozukluğu olarak tanımlanmış da olsa, non-motor semptomların varlığı da hastalığın

linik profilini şekillendirmektedir (Goldman ve Guerra 2020). Bu semptomlar koku almada azalma (hiposmi), anksiyete, apati, yorgunluk, psikoz, depresyon, kardiyovasküler, bilişsel, uyku, görme, gastrointestinal, üriner sistem ve cinsel problemler olarak ortaya çıkmaktadır (Pfeiffer 2016). PH'li bireylerin %90'ından fazlasında koku almada azalma olduğu gözlemlenmektedir. Koku ile ilgili beyin bölgelerinde Lewy cisimciklerinin birikmesinin hiposmi yani koku yeteneğinin azalması ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (Schapira ve ark.2017).

Hastalığın nöropatogeneze yönelik aktarılan hipotezler arasında yer alan Braak ve arkadaşlarının 2003 yılında öne sürdüğü hipoteze göre; PH nazal boşluk yoluyla vücuda giren ve daha sonra yutularak bağırsağa ulaşan ve burunda ve sindirim sisteminde Lewy patolojisini (LP) başlatan bir patojenden kaynaklanır (Braak ve ark, 2003). Bu bağlamda, PH patolojisinin ilerlemesine Prion-protein benzeri bir sürecin aracılık edebileceği ve dolayısıyla hastalığın perifer sistemde başladığı tartışılmıştır.

Kardiyovasküler problemlerin görülme sıklığı ise en az %50 oranında olduğu bilinmektedir. Bu problemlerin arasında en yaygın görülen ortostatik hipotansiyon, bireylerin düşme riskini arttırmaktadır (Amara ve Memon 2018). Parkinson hastalarının ortalama %73'ünde bozulmuş renk ayırımı, kontrast duyarlılığında azalma ve kuru göz sendromu olarak birtakım görme problemleriyle karşılaşmaktadır (Pfeiffer 2016, Schapira ve ark. 2017). PH'de klasik insomni uykuya dalma probleminden çok genellikle uykuyu sürdürmede yaşanan problemleri içermektedir (Ratti ve ark. 2015). PH'nın %60-76' sında görülebilen bu problemler, uyku-uyanıklık döngüsündeki bozulmalar, depresyon, anksiyete, demans, tremor, diskinezi vb. motor komplikasyonlarla da ilişkili olabilir (Iranzo 2016).

Bu, görsel varsanılara katkıda bulunan faktörler olabilecek görsel algılama ve dikkat yeteneklerini sürdüren beyin ağlarındaki işlev bozukluklarının yapısal bir işaretini temsil ediyor olabilir. Nitekim, voxel tabanlı morfometri çalışmaları oksipital, temporal, frontal gri maddedeki azalmanın görsel halüsinasyonlar ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Pezzoli ve ark. 2021).

Anksiyete ve depresyon ise hastalığın herhangi bir döneminde görülebilen nöropsikiyatrik belirtilerdir. Nitekim, bu durum hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (Balestrino ve Martinez-Martin 2017). Tüm non-motor semptomlar düşünüldüğünde, Parkinson hastalığından muzdarip bireylerin yaşam konforunda düşüş beklenmektedir. Yaşam kalitesinin artırılması amacıyla belirgin olarak görülen motor semptomların yanında klinik tabloda gözden kaçırılacak ve hastanın yaşam kalitesini doğrudan etkileyen non-motor semptomların da sorgulanması oldukça değerlidir. Lewy cisimlerinin varlığı, gri maddede azalma gibi pek çok faktör hastalığın seyrinde görülen uyku bozuklukları, görsel varsanıları anlayıp açıklamada yol gösterici olabileceği gibi bilişsel bozulmalar ve demans profilini de anlamamıza yardımcı olabilir.

Parkinson Hastalığı ve Bilişsel Bozukluklar

PH'de görülen en yaygın bilişsel bozukluklar; dikkat, yürütücü işlev ve görsel uzamsal işleme evreleri ile ilgilidir (Biundo ve ark. 2017a). Düşünce yavaşlığı veya bilgiyi işleme süresinin uzaması olarak bilinen bredifreninin subkortikal demansların başlıca özelliği olduğu bildirilmiş olup PH'de öne çıkan bradikinezi ile paralel ilerlemektedir. İz Sürme Testi gibi dikkat, motor hız ve yürütücü işlevlerin irdelenebildiği A ve B alt-formlarını tamamlamada PH grubunun sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha uzun süreye ihtiyaç duyduğu raporlanmıştır (Çekok ve ark. 2023). Hastalığın yürütücü işlevlerinde yaşanan bozuklukların frontal kortekste dopaminerjik stimülasyondaki değişikliklere bağlı görülen erken bir bulgu olduğunu göstermektedir (Bronnick ve ark. 2011). Görsel ve uzamsal işleme süreçlerinde yaşanan bozuklukların PH üzerinde daha yüksek bir demans riskinin oluşturduğunu ve temporal ve parietal korteksin posterior nöropatolojik tutumu ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmektedir (Çorakcı ve Hanoğlu 2021).

Bilişsel bozuklukların yaşanması, motor semptomların da etkilenmesine yol açmaktadır. Dolayısıyla hastalığın ileriki evrelerinde demans gelişimi gösteren bireylerde de genellikle fonksiyonel bir düşüş görülmektedir. İki yönlü olarak birbirini etkileyen bu sürecin net olarak tespit edilebilmesi için kapsamlı olarak nöropsikolojik değerlendirme yapılması önerilmektedir. Bununla birlikte hastalıkta görülen bilişsel bozulmalar, hastalığın başlangıcında ve ilerleyen süreçlerinde prognozunu ve yönetimini önemli ölçüde etkilemektedir (Çorakcı ve Hanoğlu 2021). PH demansında patoloji, görsel korteks alanlarını da dahil edilmek üzere serebral korteksi büyük ölçüde etkileyecek bir şekilde yayılmasına yol açabilir. Patolojinin subkortikal bölgelerden kortikal bölgelere geçiş yapması, PH demansının ilerlemesinde etkin rol oynayabilmektedir (Armstrong 2017).

Eş zamanlı ya da ilişkili görev olarak da tanımlanabilen ikili görevler çeşitli günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirilmede fonksiyonel performansların ön koşuludur. Genellikle, günlük yaşam aktiviteleri yapıldığı esnada motor ve bilişsel görevlerin eş zamanlı ve otomatik olarak gerçekleştirilmesi beklenir. Ancak motor ya da

bilişsel bozulmaların yaşanması durumunda yaşam aktivitelerinin yerine getirilmesi için daha fazla dikkate ihtiyaç duyulmaktadır (Floriano ve ark. 2015). Bozulmuş mobilite ve bilişsel tutulumun yanında otomatik olarak gerçekleşen hareketler dikkati sürdürmeyi daha fazla gerektirmektedir. Bu sebeple ikili görev yeteneğinde bozulmalar yaşanabilmektedir (Friz ve ark. 2016). PH'deki azalan dikkat kapasitesi ve dikkati sürdürmede yaşanan zorluk sebebiyle günlük yaşam aktiviteleri, bilişsel ve motor görevlerde dikkate sekonder problemler yaşanabilmektedir. İndirekt olarak, bu durum, yaşam kalitesini de olumsuz yönde etkileyeceği düşünülmektedir.

Lewy cisimcikli demans (LCD), bellek bozukluğunu da içine barındıran ve bellek problemlerine ek olarak pek çok diğer bilişsel bozukluğu kapsayan nörodejeneratif bir hastalıktır (Abeysuriya ve Walker 2015). LCD'de görsel halüsinasyonlar ve parkinsonizmde oluşan dalgalanmalar gözlemlenmektedir (Hovendon ve Kaufman, 2015). Klinik özelliklerine bakıldığında bilişsel bozukluk, davranışsal ve psikiyatrik bozukluklar ile fiziksel semptomlar gözlemlenmektedir (Donaghy ve McKeith 2014, Jellinger 2018).

PH ve LCD, örtüşen klinik ve patolojik özellikleri paylaşan, yakından ilişkili nörodejeneratif bozukluklardır. Alfa-sinüklein proteininin anormal kümeleri olan Lewy cisimcikleri, hem PH hem de LCD'nin ayırt edici özelliğidir ve bunların belirli beyin bölgelerinde bulunmaları, bu koşullar arasındaki ortak özelliklere katkıda bulunur. PH'de bilişsel bozukluklar hastalığın seyrinde erken ortaya çıkabilir ve zamanla ilerleyebilir. Yürütücü işlev bozukluğu, dikkat eksiklikleri ve bozulmuş görsel-uzamsal yetenekler PH'de sık görülen bilişsel bozukluklar arasında yer almaktadır. Bu bozulmalar, Lewy cisimciklerinin substantia nigra'nın ötesindeki kortikal alanlara yayılmasına ve bilişsel işleme için çok önemli olan beyin ağlarını etkilemesine atfedilir. LCD'de bilişsel semptomlar temel bir özelliktir. Görsel varsanılar ve dikkatteki dalgalanmalar bu durumun özellikle karakteristik özelliğidir. Lewy cisimciklerinin kortikal bölgelerdeki yaygın dağılımı, bilişsel işlev bozukluğuna katkıda bulunan nörotransmitter sistemlerin ve hücrel yolların bozulmasıyla bu bilişsel bozuklukların temelini oluşturur. PH, LCD ve bilişsel işlev bozukluğu arasındaki ilişki, Lewy cisimciklerinin varlığından ve bunların sinir ağları üzerindeki etkilerinden kaynaklanıyor olabilir. Bu bozuklukların spektrumunda gözlemlenen bilişsel bozulmalar, bilişsel bozukluğu hedefleyen teşhis, tedavi ve yönetim stratejileri ile altta yatan nöropatolojiyi dikkate almanın önemini vurgulamaktadır.

Bilişsel dalgalanma, genel olarak deliryum benzeri kognisyon, dikkat ve uyarılmada yaşanan değişiklikler sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu değişikliklerin sonucuna ek davranışsal tutarsızlık, tutarsız konuşma, değişken dikkat vb. semptomlar da dahil edilmektedir (McKeith ve ark. 2017). Dikkat veya uyanıklıkta oluşan dalgalanma talamik hasar ve kolinerjik dengesizlik ile doğrudan ilişkili olduğu çalışmalarca bildirilmiştir (Delli ve ark. 2015, Erskine ve ark. 2017, Jellinger 2018). Bu durum, görsel-algısal ve dikkat işlevlerini bozmakta ve görsel varsanıların semptom olarak ortaya çıkmasına sebep olabilir (Yoshizawa ve ark. 2013, Jellinger 2018, Pezzoli ve ark. 2021). LCD'li hastaların ortalama % 80'inde tekrarlayan, karmaşık görsel halüsinasyonlar meydana gelmekte ve bu tanılama için klinik bir işareti göstermektedir (McKeith ve ark. 2017).

Nörogörüntüleme bulgularında bilişsel bozukluk şiddetini arttırdıkça Olağan Durum Ağı (DMN-Default Mode Network) bağlantısallığının düştüğü görülmektedir. Bununla birlikte, PH ile ilişkili bilişsel bozukluk sürekliliğinde gerçekleştirilen iki farklı çalışmada, DMN bağlantısallığının arttığına yönelik bulgulara da yer verilmiştir. PH-HKB (Hafif bilişsel bozukluk seyreden PH) grubunda hem PH-KN (bilişsel bozukluğu olmayan PH) hem de sağlıklı kontrol (SK) gruplarına göre DMN'nin orta hat ve frontal/temporal bileşenlerinin posterior DAN (Dorsal dikkat ağı) ve FPN (Frontoparietal ağ) bileşenleriyle fonksiyonel açıdan bağlantısallığını arttırdığı görülmüştür. Bununla birlikte bu hiperbağlantısallığın görsel-mekânsal işlev puanları ile arasında negatif yönde bir ilişki olduğu saptanmıştır. Fakat bu çalışmada, bağlantı artışları öncelikle ağlar arası bağlantılarda gözlemlenmiştir. Bağlanabilirlikte doğrudan artışın gerçekleşmesi yerine, gözlemlenen etkinin en azından bir kısmına, DAN düğümlerinin ana ağları ile azaltılmış bağlantısı aracılık edebilir. Bu da diğer DAN bölgelerine daha az bağlı olan bu bileşenleri, ağın DMN ile gösterdiği ve beklenen negatif korelasyonu da kaybedebilir hale gelebilmektedir. (Baggio ve ark. 2015). Ruppert ve arkadaşlarının (2021) yaptığı bir çalışmada DMN'nin bağımsız bileşen analizi yöntemiyle incelenmesi sonucu PH-KN'de SK'ye göre azalma görülmüştür. Ancak PH-HKB'de hem SK'ye hem de PH-KN'ye kıyasla artmış DMN bağlantısallığı olduğu bulunmuştur. Genel kognisyon puanları, görsel-mekânsal işlev puanları ve dikkat puanlarının DMN içi bağlantısallıklarının negatif yönde olduğu belirtilmiş ve yürütücü işlevler skoru ile pozitif yöndeki ilişkisine vurgu yapılmıştır (Ruppert ve ark. 2021). Bu çalışmadan önceki çalışmada Parkinson hastalığı ile ilgili metabolik değişikliklere vurgu yapılmıştır (Ruppert ve ark. 2020).

Parkinson Hastalığında Depresyon ve Anksiyete

PH'ye eşlik eden depresyon ve depresif duygudurumun psikososyal açıdan yaşanan zorluklardan mı yoksa nörodejeneratif değişikliklerden mi kaynaklandığı halen daha araştırılmaktadır. Bireylerin deneyimlediği

patolojik depresif duygudurumu motor semptomların daha çok olumsuz şekilde hasta tarafından değerlendirilmesi ile ilişkilendirilebilir (Klein ve Westenberg 2012). Depresyon PH olan bireylerde yaygın olarak görülmekte, bireylerin hastalık yükünü arttırmakta, uykusuzluğa neden olmakta ve yaşam kalitesini düşürmektedir (Marinus ve ark. 2018). Anksiyete ve depresyon, PH olan bireylerde hastalığın herhangi bir döneminde görülebilen nöropsikiyatrik semptomlardandır (Pfeiffer 2016, Amara ve Memon 2018). PH tanısı alan hastalarla yapılan bir çalışmada, kadınlarda anksiyete ve depresyon gibi non-motor semptomların erkeklere oranla daha çok görüldüğü raporlanmıştır (Lee ve Gibert 2016, Georgiev ve ark. 2017). Anksiyete bozukluğu, PH'de depresyondan sonra gelen en sık görülen ikinci psikiyatrik hastalık olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda insidansı %30-%40 oranında bulunmuştur (Lo ve ark. 2019). Anksiyete bozukluğunun, depresyon semptomları gösterip tanı alan Parkinson hastalarından 5 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (Qureshi ve ark. 2012).

Frontostriatal ve mezokortikolimbik dopaminerjik devrelerdeki oluşan düzensizlikler PH'de depresyon ve anksiyete açısından önemlidir. PH'de nöradrenerjik ve serotonerjik nöronların kaybı duygudurum problemlerine sebep olabilmektedir. Bunun yanında levodopa dopaminerjik olmayan sistemler ile hareket ederek serotonin ve noradrenalin eksikliğine sebep olmaktadır. Bu durum, depresyon ve anksiyeteyi ardından getirebilmektedir (Ehgoetz ve ark 2017). Özellikle uzun süreli levodopa kullanımı sonrasında bireyin duygudurumda oluşabilecek yan etkileri unutulmaması gereklidir. Bu yan etki düşünüldüğünde levodopa tedavisi alan bireylere yönelik yaklaşımlarda duygudurum problemlerinin var olabileceği, rehabilitasyon sürecine uyum ve katılımı bireyin depresyon ve anksiyete açısından değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Depresyon ve anksiyete tedavisinde antidepresan çoğunlukla tedavi için ilk basamakta yer almaktadır. Bununla birlikte egzersiz ve bilişsel davranış terapisi gibi farmakolojik olmayan yöntemler de tedavi için kullanılmaktadır. Özellikle bilişsel davranışçı terapinin PH olan bireylerin yaşadıkları depresyon ve anksiyeteyi yönetmekte etkili olduğu belirtilmektedir (Egan ve ark. 2015).

Yapılan çalışmalar bağırsaktaki mikrobiyal süreçlerdeki dengesizlik ile psikolojik bozukluklar arasında çift yönlü bir ilişki olduğunu vurgulamaktadır. Probiyotik alımı gibi beslenme şekilleri ise bu durumun çözülmesinde etkin bir rol oynamaktadır. Probiyotik bakterilerinin alımı, bağırsak-beyin eksenini etkilemede, zihinsel bozukluklardaki işlevselliği hafifletmede ve kişinin ruh halini, bilişini ve ağrı hassasiyetini azaltabilmede önemli etkilere sahip olduğu belirtilmektedir (Van Hemert ve ark. 2016). Fiziksel ve psikolojik sağlık üzerinde rolü olan bağırsak mikrobiyotasının içerdiği probiyotikler sayesinde mikrobiyal denge sağlanabilmektedir. Bu dengenin oluşumu anksiyete ve depresyonun tedavisindeki süreci de etkilemektedir (Doğan ve ark. 2018).

Hipotalamik hipofiz adrenal (HPA) eksen, strese karşı birincil nöroendokrin yanıt sistemidir. HPA ekseninin bağırsak mikrobiyota bileşimini etkilediği gibi gastrointestinal geçirgenliği de artırabildiği belirtilmektedir. Bağırsak mikrobiyotasında oluşan bu dengesizlik, HPA ekseninin aşırı aktivasyonuna sebep olabilir. HPA aksisinin bozularak aşırı aktif oluşu, nörotrofik faktörlerin azalmasına sebep olmaktadır. Bu durumla birlikte nörokimyasal düzen bozulabilir ve depresyon başta olmak üzere birçok psikiyatrik hastalıkların oluşmasına neden olmaktadır (Stahl ve Muntner 2021). Yeterli miktarda alınacak her probiyotik kişinin ruh halindeki değişikliklere yol açabileceği gibi günlük yaşam aktivitelerindeki konfor alanını da etkileyecektir. Bu sebeple probiyotik mekanizması ile gastrointestinal işlevler dengelenmesi yaşam kalitesinde iyileşmeler sağlayacaktır.

Parkinson Hastalığı ve Yaşam Kalitesi

Sağlık alanında çalışmalar yapan araştırmacılar yaşam kalitesi kavramını, bireyin kendini iyi hissetmesi, kendi sağlık durumunu algılayabilmesi ve özellikle durumunu değerlendirmesini içermesi olarak tanımlamaktadır (Opara ve ark. 2012, Kuhlman ve ark. 2019). Kronik ve ilerleyici hastalıklar bir bireyin yaşamının her yönünü etkilediği için bu tür hastalıkların yönetiminde sağlıkla ilgili yaşam kalitesi dikkate alınmaktadır (Martinez-Martin 2017, Kuhlman ve ark. 2019). PH'de görülen hem motor hem de motor olmayan belirtiler bireylerin yaşam kalitesini etkilediği gösterilmiştir. Özellikle motor olmayan semptomların etkisinin yaşam kalitesi üzerinde daha ciddi etkileri olabileceği bildirilmiştir (Kuhlman ve ark. 2019). Hastalık şiddeti, uyku bozuklukları, yorgunluk, motor dalgalanmalar yaşam kalitesi üzerinde etkisi olan semptomlar arasında yer alırken depresyon, anksiyete ve bilişsel bozulma yaşam kalitesi ile ilişki düzeyi anlamlı olarak yüksek olan semptomlardır (Lee ve Gilbert 2016). Tremor, günlük hayat görevlerinin fonksiyonel olarak yürütülmesinde öncül engeller arasında öne çıkarken, depresif duygudurum ve anksiyetenin varlığı Parkinson tanısı almış bireylerde yaşam kalitesini düşürebilmektedir. Motor ve non-motor belirtilerin şiddeti hastalığın progresyonu ile değişim gösterdiği belirtilmiştir. Bu sebeple yaşam kalitesi değerlendirilirken hastalığın farklı evrelerini de göz önünde bulundurulması gerekliliği söylenmektedir (Çolakoğlu 2014).

PH'de omuz, dirsek, el bileği ve parmakları kapsayan, karmaşık bir yapıda olan üst ekstremitede fonksiyona ait problemlerin görülme sıklığı %70'tir (Alreni ve ark. 2017). PH'de bradikinezi, tremor ve rijidite gibi belirtiler sebebiyle üst ekstremiteye yönelik fiziksel işlevlerde birtakım bozulmalar görülmektedir. Bozulmalar, hastalığın ilerlemesi ile giyinme ve yemek yeme gibi günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılıklara sebep olmaktadır (de Freitas ve ark. 2017, Kalkan ve ark. 2020). PH'na sahip olan bireylerde görülen bu belirtiler harekete başlangıç sürecinde gecikme, sıralı görevleri yerine getirmede zorluk yaşama, hareketin hızı ve uygulanan kuvvette azalmaya sebep olmasıyla üst ekstremitede fonksiyonlarında bozulmalar meydana gelmektedir (Proud ve ark. 2013, Mak ve ark. 2015, Kalkan ve ark. 2020). Bu durumdan etkilenen fonksiyonların oluşması sebebiyle hem hasta hem de toplum sosyoekonomik düzeydeki yükünü arttırmakta ve yaşam kalitesi ise azalmaktadır (Alreni ve ark. 2017). Beceri, üst ekstremitede fonksiyonları içerisinde yer almaktadır. El becerisinde bozulmaların oluşması PH'de oldukça yaygın olduğu bilinmektedir (Hwang ve Song 2016, Soke ve ark. 2019). Hastalığın hemen hemen her evresinde parmakların ve ellerin tek ya da birlikte kullanıldığı alanlarda zorluk yaşandığı ve bu durumun ilerlemesi ile yorgunluk ve bilişsel bozukluk gibi faktörlerin de aktivitelerde yaşanan zorluklara eşlik ettiği belirtilmektedir (de Freitas ve ark. 2017, Proud ve ark. 2013).

Tremorun şiddetli olduğu anlarda günlük yaşam aktivitelerinde belirgin bozulmalar görülmektedir (Campbell ve ark. 2015). Tremora bağlı oluşan aktivitelerdeki yaşanan bozulmaları sonucunda kişide utanma duygusu, depresyon ve anksiyete gibi semptomların bireyin psikolojik açıdan bir yük oluşturmasına ve yaşam kalitesinin azalmasına etki etmektedir (Chandran ve Pal 2013). Hastalığın ilerleyen evrelerine gelindiğinde demans ortaya çıkabilir ve motor semptomlar daha belirgin hale gelebilir. PH demansındaki bilişsel gerileme; primer bellek bozukluğu, yönetici işlev bozukluğu ve görsel uzamsal becerilerdeki zorluklar dahil olmak üzere bir dizi eksikliği kapsar. Motor semptomların yanında görülen bu ve benzeri çok yönlü bozulmalar, hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Hastalığın seyri gözetilerek planlanan tedavi ve bilişsel rehabilitasyon PH ile yaşamayı olumlu yönde geliştirmeye yardımcı olabilir. Yaşam kalitesi gelişip sürdürülen hastalarda şüphesiz ki depresif duygudurum ve anksiyete gibi psikiyatrik semptomların da sağaltımı sağlanabilir.

Tedavi ve Bilişsel Rehabilitasyon

PH, medikal tedavinin en başarılı olarak görülen nörodejeneratif hastalıklarından biridir. Ancak hastalığın ilerlemesini durduran veya yavaşlatan etkili bir tedavi şekli mevcut değildir (Kakkar ve Dahiya 2015). PH'de uygulanan tedaviler temel olarak farmakolojik tedavi, cihaz destekli tedavi ve rehabilitasyondur (Armstrong 2020). Yapılan ilaç tedavilerinin etkisi incelenmek istenmiş ve psikotrop ilaç türleri incelemiştir. Fakat Parkinson ile doğrudan ilişkili farklı psikotrop ilaç türleri eşzamanlı olarak ya da kullanımın şekli bakımından incelenmemiştir (Goldstein ve ark. 2018). Özellikle kadınlar, menopoz döneminden sonra görülen depresyon, anksiyete, uyku problemleri gibi durumların tedavisinde psikotrop ilaç kullanımını açısından yüksek riskli gruba girmektedirler (Girgus ve ark. 2017, Sarwar 2018). McFarthing ve arkadaşları (2020) PH'yi durdurmak ya da yavaşlamasını sağlamak amacıyla bir çalışma başlatmış ve literatürde halihazırda bulunan klinik araştırmaları incelemiştir. Bu inceleme doğrultusunda 145 kayıtlı ve devam eden araştırmaları elde etmişlerdir. Bunların içerisindeki 57 klinik araştırma, uzun vadede hastalığın modifiye edici tedavilerini oluşturmayı hedeflemekte ve semptomatik rahatlamının oluşmasına odaklanmaktadır. Analizler sonucunda semptomatik rahatlamayı sağlayacak denemelerin sadece üçte birinin spesifik olarak motor dışı semptomları hedeflediğini göstermiştir. Bu bulgu motor dışı semptomların tedavisine ilişkin yapılacak araştırma ve geliştirmenin önemini vurgulamaktadır. Motor olmayan semptomların en az motor semptomlar kadar yaygın ve şiddetli olduğunu gösteren bu çalışmalar, tedavi edilmediği takdirde hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Elbette bu, PH'nin varlığına bakılmaksızın, semptoma yönelik ilaçlar kullanılarak motor dışı semptomların tedavisini kapsamamaktadır (McFarthing ve ark. 2020).

DLB'de kolinerjik eksiklik öne çıktığından, kolinerjik inhibitörlerinin olası bir rolü olduğu düşünülebilir. Bu bakımdan rivastigminin bilişsel ve psikiyatrik özellikler için etkin olduğu gösterilmiştir. Diğer asetilkolinesteraz inhibitörleri ve memantin için kanıtlar çoğunlukla destekleyicidir ancak kesin çerçeve henüz sunulmamaktadır. DLB'nin bilişsel bozukluklarını tedavi seçeneklerine yönelik olarak araştırmalar devam etmektedir (Phillips ve ark. 2023).

Yakın zamanda Avustralya ve Çin'de PH'ye yönelik yapılan embriyonik kök hücre (ESC) tedavisinde kullanan iki klinik çalışma (Garitaonandia ve ark. 2016, Wang ve ark. 2018) bulunmaktadır. Bunun yanında Japonya'da indüklenmiş pluripotent kök hücre (iPSC)-türevi dopaminerjik nöronlarının kullanılmasıyla olumlu sonuç verileceği düşünülen bir klinik çalışma başlatıldı. Tedavide aşılana hücreler uzun bir süre boyunca (tahminen hasta ölene kadar) hayatta kalabildikleri ve dopaminerjik nöron olarak işlev gördükleri için, mezenkimal kök hücrelerin kullanıldığı diğer çalışmalara göre daha fazla risk yönetimi olması gerektiği belirtilmektedir. Ayrıca

bu çalışmada dopaminerjik progenitörlerin herhangi bir tümör oluşumuna ya da toksisiteye sahip olmadığını vurgulanmıştır. Buna ek olarak 6-hidroksidopamin (6-OHDA) lezyonlu denemelerde anormal davranışlarını iyileştirdiği yönünde sonuçlar da mevcuttur. Böylece iPSC'den türetilmiş dopaminerjik progenitörlerin klinik araştırmalar için güvenliğini ve geçerliliği onaylanmıştır. (Doi ve ark. 2020).

PH tedavisinde en sık uygulanan bir diğer yöntem subtalamik nükleusa uygulanan derin beyin stimülasyonudur (Savaş ve Akbostancı 2014). Derin beyin stimülasyonu (DBS), elektrik akımını sağlayan ve elektrot adındaki metal iletken parçaların, beynin hareketle ilgili bölgelerine yerleştirilir ve elektrotlara bağlanan beyin pili aracılığıyla beynin uyarılması gerçekleştirilir. Beyin pili, dopamin eksikliğinden kaynaklı beyin bölgelerinin fazla çalışmasını kontrol altında tutmayı amaçlayan elektronik bir cihazdır. Beyin pilinin kullanımında hasta seçimi, cerrahi tedavinin sonuçlarını etkilediği için oldukça önemlidir. PH'nin ilk 3-4 yılı derin beyin stimülasyonunun kullanımı için uygun değildir. Çünkü bu dönemlerde çoğunlukla ilaçlardan olumlu yanıt alınmaktadır. Bunun yanında diğer bazı nörodejeneratif hastalıklar da erken dönem de PH semptomlarıyla eşleşebilmektedir. Ayrıca, ileri yaşta (70 yaş ve üstü), orta veya ileri demansa sahip olan hastalar ve primer psikoza olan hastalar derin beyin stimülasyonu için uygun hasta profilini oluşturmamaktadır (Yiğit ve Arıcıoğlu 2015). DBS için en uygun dönem, hastalarda levodopa kullanımı sonucunda kötüleşmelerinin ortaya çıktığı ve motor dalgalanmaların olduğu "orta dönem" dir (Savaş ve Akbostancı 2014). DBS, motor dalgalanmalar, tremor ve diskinezi tedavisi için kullanılabilir. İlaça göre tedavide üstünlük sağladığı ve yaşam kalitesini artırdığı yönünde bulgular sunmuştur (Giugni ve Okun 2014). Pil, aktif olduğu sürece tremor semptomu azalan ya da neredeyse yok olan hastaların yaşam kalitesinin iyileşmesi hastalarda karşılaşılan anksiyete, depresif duygudurumu gibi koşulların da sağaltımına katkı sunacaktır. Duygudurumdaki sağaltımın bireylerin özgüvenine de olumlu yönde etkisi olacağı düşünülmektedir. Bunun yanında, her tedavi planında belirtildiği gibi DBS'de de yan etkilerin varlığına işaret edilmiştir. Konuşma bozukluğu, yürüme bozukluğu, denge sorunları gibi birtakım yan etkilere neden olabilir. Pilin ömrü 5-7 yıl arası olup, bu süre sona erdiğinde pilin değişmesi gerekmektedir (Yiğit ve Arıcıoğlu 2015). Yaşam kalitesi bağlamında düşünüldüğünde, DBS'nin olumlu etkileri neredeyse kaçınılmazdır.

İlaçlar ve DBS de dahil olmak üzere PH'ye yönelik oluşturulan tıbbi tedaviler, yürüyüş ve denge problemlerini tam anlamıyla ele almaz ve bu sebeple başka çözümlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tedavi yaklaşımlarından biri de egzersiz yapmaktır (Gage ve Storey 2004). Dans, bu egzersizlerden biridir. PH'li bireylere yönelik hazırlanan egzersiz programları hastaların yaşam kalitelerini olumlu yönde etkileyecek düzeyde olabilmektedir. Bu programlarda geliştirilen denge ve yürüyüş fonksiyonları da kişinin günlük yaşamına fayda sağlamaktadır. Aynı zamanda dansın göz ardı edilmemesi gereken bir yönü de sosyal doğasıdır. Hastanın sosyal doğası, kişinin yaşam kalitesinin iyileşmesine yardımcı olabilmektedir. Oluşan sosyal ağlar sayesinde, PH'li kişilerin dans terapilerine uzun vadeli katılımları sağlanabilir. Bu sebeple dans, artan motivasyonla ilişkilendirilmektedir (Song ve ark. 2004).

Bilişsel rehabilitasyon, bireylerin bozulan bilişsel fonksiyonlarına odaklanılarak yaşam kalitelerini artırmaya yönelik sürdürülen müdahale ve tedavi yöntemidir. Öte yandan, bilişsel rehabilitasyon yerine, bilişsel bozukluğu olan bireylerin rehabilitasyonu terimi, bilişsel rehabilitasyonun hedefinde tutulan bireylere yapılan vurguyu muhtemelen daha iyi yakalamaktadır (Sohlberg ve Mateer 2001). Farmakolojik olmayan müdahaleler, ciddi bozuklukların varlığından ziyade, hafif veya orta dereceli bilişsel işlev bozukluğu olan hastalarda en etkili olabilir. Bilişsel eğitim (BT), bilişsel görevlerin tekrar tekrar yürütülmesinin bilişsel işlevlerde iyileşmeye vesile olduğu kavramına dayanmaktadır. BT, sıklıkla geri bildirim sağlayan ve hastaları tedaviye katılmaya motive eden, kâğıt kalem egzersizleri veya bilgisayar tabanlı, bireysel olarak uyarlanmış "oyun benzeri" görevler kullanılarak gerçekleştirilebilir. Yapılan görüntüleme çalışmasından elde edilen sonuçlar; bilişsel rehabilitasyon kapsamında sunulan eğitim programının, eğitime dahil edilen Parkinson hastalarının programa dahil olmayan gruba kıyasla magnetik rezonans görüntüleme (MRI) sırasında Stroop testindeki bilişsel performansını, özellikle reaksiyon süresi ve doğru ve eksik cevaplar açısından iyileştirdiğini gösterdi (Nombela ve ark. 2011). PH'de bilişsel rehabilitasyon protokollerinin uygulanması, Parkinson'a karşı en savunmasız olan ancak başarılı günlük işlevsellik ve yaşam kalitesi için en kritik yetenekler olan çalışma belleği, planlama, set değiştirme, tepki inhibisyonu ve hatırlama dahil olmak üzere temel olarak yürütücü-frontal fonksiyonlara odaklanmıştır. Dopaminerjik tedavi bazı hafif frontal fonksiyonel temelli yetenekleri geçici olarak iyileştirilebilse dahi mevcut farmakolojik tedavi büyük ölçüde etkisiz olabiliyor. Ek olarak, bilişsel bozulmalar yeterince teşhis edilmiyor veya yetersiz tedavi ediliyor. Geçtiğimiz on yılda PH'de bilişi geliştirmek için bilgisayar tabanlı BT ve fizik tedavi teknikleri dahil olmak üzere alternatif yaklaşımlar geliştirildi. Bulgular, bilgisayarlı tabanlı BT programının (4 hafta boyunca haftada 3/4 kez) PH'de en savunmasız durumda olan görsel-uzamsal ve yürütücü işlevler konusunda yararlı olabileceğini düşündürmektedir (Biundo ve ark. 2017b). Mevcut araştırmalar, bilişsel rehabilitasyonun PH'deki spesifik bilişsel eksiklikleri iyileştirdiğini ve hastaların spesifik bozukluklarına göre uyarlanması gerektiğini göstermektedir (Giustiniani ve ark. 2022).

Hastalık progresyonu ve klinik özelliklerin kişiden kişiye farklılık göstermesi sebebiyle rehabilitasyon hedefleri bireysel olarak belirlenmelidir. Hastalık semptomlarının iyileştirilmesi, hastanın eğitimi, psikolojik desteği, stresin azaltılması, egzersiz ve beslenme programlarının düzenlenmesi, sosyal ilişkilerin artırılması, fiziksel kondisyonun artırılması, günlük yaşam aktiviteleri sürdürülmesi gibi destekleyici yaklaşımlar hastaların yaşam kaliteleri açısından önemlidir (Buetow ve ark. 2008). Hastaların fiziksel aktivitelerinin artırılması, kişiye egzersiz alışkanlığının kazandırılması ve aktivite düzeylerinde düşmelerin yaşanmaması rehabilitasyon hedefleri arasında olmalıdır. Rehabilitasyon bir öğrenme sürecini içermektedir. Hastaya bilişsel işlevlerini kullanarak nasıl daha kolay hareket edeceği ve postüral stabiliteyi nasıl sağlayabileceği öğretilir (Morris ve ark. 2010).

Fizyoterapi uygulamaları hastanın fiziksel işlevlerine göre düzenlenir. Egzersiz programları düzenlenirken hastanın toleransı göz önünde bulundurulmalı ve çoğunlukla grup egzersizleri tercih edilmesi önerilmektedir. Orta evrede olan hastalara tedavi egzersizleri öğretmeye odaklanılmalıdır. İleri evredeki tedavi ise hem hastaya hem de yakınlarına kompensatuar stratejilerin öğretilmesi amaçlanır. Fizyoterapist eşliğinde yapılan egzersiz programı ile bireysel uygulanan ev egzersiz programı arasında yaşam kalitesi bakımından karşılaştırılmış çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda fizyoterapist eşliğinde yapılan egzersiz programının çok daha etkili olduğu vurgulanmıştır. Yapılan kontrollü çalışmalarda alt ekstremite motor güçlendirme programları, aerobik egzersizler, dikkat ve algıyı yoğunlaştıran stratejiler, duyuşsal uyarılar, aktif aksiyel rotasyon egzersizleri ve tekrarlanan spesifik görevler, rehabilitasyon yaklaşımları arasında yer almaktadır (Dereli ve Yaliman 2010, Gracies 2010).

Egzersiz programının içerisine relaksasyon egzersizleri, aerobik egzersizler, solunum egzersizleri, güçlendirme egzersizleri, denge ve koordinasyon egzersizleri, dans terapisi yer alabilir. (Yaliman ve Şen 2011). Relaksasyon egzersizleri ile rijiditede önemli derece azalma sağlanabilir. Bu da rehabilitasyon programında daha kolay ilerleme sağlayabilmektedir. Düzenli yapılan aerobik egzersizin beyin dokusu kaybını önlemede yararlı olduğu düşünülen altı aylık bir egzersiz programından sonra hastada dikkat, hafıza gibi üst düzey bilişsel fonksiyonlarda gelişme sağlandığı gösterilmiştir (Tanaka ve ark. 2009).

Tartışma

Bu yazıda PH seyrine bağlı olarak görülebilen bilişsel bozukluklarına ek olarak depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik bulguların hastaların yaşam kalitesi bağlamında incelenmesi amaçlanmıştır. Bu bakımdan yapılan incelemeler doğrultusunda, PH tanısı olan bireylerde depresif duygudurum ve anksiyetenin sıklıkla görülebildiğine; uyku bozukluklarının hastalığın patofizyolojisine bağlı olarak ortaya çıktığına ve günlük yaşamı sürdürmedeki problemlerle ilişkili olarak bilişsel fonksiyonların zayıflamasının rol oynayabileceğine ulaşılmıştır. İncelenen değişkenler bağlamında, yaşam kalitesi indirekt ve direkt olarak olumsuz yönde etkilenmektedir. PH tanısı olan kişilerin yaşamlarına uyum sağlamaları için motor ve non-motor semptomların etkisini bilmek oldukça kıymetlidir. Ayrıca genetik aktarımlar da hastalık riskini oluşturan etmenler arasındadır. Hastalığın yavaş ve sinsi ilerleyen doğası gereği klinik görünüm detaylıca irdelenip takibi sağlanmalıdır. Tüm hastalıklarda olduğu gibi PH'de de erken tanı oldukça değerlidir.

Son yıllarda bulunan genetik ve biyokimyasal verilere bakıldığında genetik ya da çevresel faktörlerle etkilenmiş ubiquitin-proteozom sistemlerin PH'nin patogenezinin sorumlu bir mekanizma olarak gösterildiği görülmektedir. İlgili mekanizmanın bozulması ile ilişkili olarak protein birikimi demans tablosunda öne çıkan patolojik öğelerden biridir. PH seyrinde demans profili sıklıkla görülebildiğinden özellikle hasta yakınları bireyin günlük işleri yürütme ve sürdürme becerilerindeki olası değişimleri yakından takip etmelidir. Nöropsikolojik değerlendirme sayesinde hastalardaki bilhassa majör problemler tespit edilebilmekte ve kişiselleştirilmiş bilişsel rehabilitasyon yöntemleri aracılığıyla hastanın yaşam kalitesi zenginleştirilebilir. Bununla birlikte PARKİN mutasyonundaki homozigot mutasyonlar juvenil PH'nin en sık nedenleri arasında yer almaktadır. Motor ve non-motor belirtilerin şiddeti hastalığın progresyonunu etkilemektedir. Bu nedenle yaşam kalitesi incelenirken hastalığın farklı evrelerini de göz önünde bulundurulması gerekmektedir. PH'deki diğer patolojik öğeler arasında gösterilen melatonin reseptör yoğunluğu ve işlevinde değişikliklerin izlenmiş olması melatonin sinyali ile bilişsel gerileme arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir ancak bulgular tutarsızdır.

PH'de görülen en yaygın bilişsel bozukluklar; dikkat, yürütücü işlev ve görsel- uzamsal işleme evreleri ile ilişkilidir. Hastalığın yürütücü işlevlerinde yaşanan bozuklukların frontal korteksteki dopaminerjik stimülasyondaki değişikliklere bağlı olarak görülen erken bir bulgu olduğu düşünülmektedir. Parkinson hastalarının nöropsikolojik profili değerlendirildiğinde öne çıkan günlük problemler arasında dikkati sürdürme becerisinde bozulma ve yer-yön bulma problemleri öne çıkmaktadır. Bu durum hastalığın nörogörüntüleme bulguları ile paraleldir. Hastalığın ilerleyen evrelerinde LCD eşlik edebilir. Bu, bellek bozukluğunu da içinde barındıran pek çok bilişsel bozukluğu kapsayan nörodejeneratif bir hastalıktır.

PH'de yaşanan depresyonun motor semptomlarını daha çok olumsuz şekilde etkilediği bildirilmiştir. Ek olarak, Parkinson tanısı alan hastaların teşhis sonrasında psikososyal açıdan daha çok strese maruz kaldığı raporlanmıştır. Literatüre bakıldığı zaman PH'de görülen anksiyete bozukluğu, depresyon kadar detaylı bir şekilde araştırılmamıştır. Depresyondan farkının fenomenin ve ilaçların yan etkisinin sebep olabileceği düşünülmektedir. PH'de görülen psikotik bozukluklara bakıldığında, mezolimbik ve mezokortikal dopamin reseptörlerine bağlı olarak dopaminerjik uyarımlarla birlikte gelişebilmektedir. Şizofreniden farkı ise daha fazla görsel varsanların gözlemlenmesinden kaynaklanmaktadır. PH'de yaygın görülen bozukluklardan bir diğeri de uyku bozukluğudur. Hastalığın en sık görülen yakınmalardan biri olarak da belirtilmektedir.

Hastalığın seyri gözetilerek planlanan tedavi ve bilişsel rehabilitasyon PH ile yaşamayı olumlu yönde geliştirmeye yardımcı olabilir. Yaşam kalitesi gelişip sürdürülen hastalarda şüphesiz ki depresif duygudurum ve anksiyete gibi psikiyatrik semptomların da sağaltımı sağlanabilir. PH tedavisinde en sık uygulanan yöntemlerden biri subtaalamik nükleusa uygulanan derin beyin stimülasyonudur. Uygulamada hasta seçimi, cerrahi tedavinin sonuçlarını etkilediği için oldukça önemlidir. PH'nin ilk 3-4 yılı derin beyin stimülasyonunun kullanımı için uygun değildir. Derin beyin stimülasyonu için en uygun dönem, hastalarda levodopa kullanımı sonucunda kötüleşmelerinin ortaya çıktığı ve motor dalgalanmaların olduğu "orta dönem" dir. Paralel olarak, kişiselleştirilmiş bilişsel rehabilitasyon uygulamaları ile hastaların sağaltımına ve günlük yaşama entegrasyon sürecinde katkı sunulabilir. Bir diğer tedavi şekli olarak görülen dans ise PH'li bireylerde olumlu etkiler oluşturmaktadır.

PH ile ilişkili olan bilişsel bozukluk spektrumu, genellikle hafif bilişsel bozuklukla seyreden PH'den (PH-HKB) ve PH demansına (PH-D) uzanan bir sürekliliğin tanımı olarak bilinmektedir. Bunun yanında yeni tanı almış PH hastalarının yaklaşık olarak %39'unda subjektif bilişsel bozukluğun (PH-SKB) da olduğu vurgulanmaktadır. PH'nin heterojen yapılanması ve komorbid varyasyonlarındaki farklılaşmalar sebebiyle gelecek çalışmaların histolojik ve moleküler seviyede sürdürülen dizaynlarının, beyin görüntüleme ve nöropsikolojik değerlendirme ile desteklenmesi; hastalığın patogenezi ve prognozu bakımından aydınlatıcı sonuçlara ulaştırma potansiyeline sahip olduğundan umut vadetmektedir. Parkinson hastalığındaki bilişsel disfonksiyonlarda bağlantısallık analizleri ile biyobelirteçlerin tayin edilebilmesi için boylamsal araştırmaların gerekli olduğu düşünülmektedir. Hücre temelli yapılan ve çalışılan tedavi yöntemleri, dopaminerjik nöronları yenileme ve değiştirme imkânı sunduğu için bu çalışmalara olan ilgi oldukça fazladır.

Sonuç

PH'nin nöropatolojik mekanizmalarını açıklama gayretinde olan hipotezlerin varlığı; katmanlı ve farklı değişkenlerin dahil olduğu kompleks etiyoolojiye sahip olduğunun en temel göstergesi olmuştur. Hayvan-modelli ya da hasta verileriyle sürdürülen multidisipliner ve çok boyutlu çalışmalar genetik öğelerin varlığına ek olarak özellikle sporadik tip için çevresel ve psikolojik faktörler üzerinde durmaya devam etmektedir. Biyopsikososyal perspektif hem moleküler düzeyde hem de psikiyatrik düzeyde hastalığı anlamaya yönelik değerli veriler sunmaktadır. Bunlara ek olarak, hastalığın profilini yansıtan spesifik motor ve motor-olmayan semptomların iyi anlaşılması PH'den muzdarip bireylerin yaşam konforunu artırmaya yönelik rehabilitasyon ve müdahale programlarının geliştirilmesine yön verecektir.

Çalışmamız aracılığıyla edindiğimiz en temel sonuç; PH'nin motor semptomlarının (tremor gibi) ve komorbid görülebilen bilişsel disfonksiyonların (dikkat, yürütücü/yönetici işlevler, görsel-uzamsal beceri problemleri gibi) hastaların hayat kalitesini olumsuz yönde etkilediğidir. Bu semptomlar diğer psikiyatrik bulguların (depresyon ve anksiyete gibi) gözlemlenmesi ile ilişkili olabilmektedir. Ancak bu noktada dikkat edilmesi gereken husus; yaşam kalitesindeki düşüşün psikiyatrik, bilişsel ve motor semptomları olumsuz yönde de etkileyebileceğidir. PH'a bağlı olarak ortaya çıkan veya eşlik eden semptomların kendi içinde birbirini olumsuz yönde etkileyebiliyor olması, PH araştırmacıları için bu değişkenler bağlamındaki ilişkiyi farklı perspektiflerden incelenmesinin zaruriyetini ortaya koymaktadır. Doktor kontrolünde sürdürülen tedavi planına ek olarak; nöropsikolojik profillemeye ve motor semptomların şiddetine bağlı birey-merkezli bilişsel ve fiziksel rehabilitasyon süreci ve profesyonel psikolojik destek hastaların yaşam kalitesini ve dolayısıyla sağaltımı olumlu yönde etkileyebilir. Çalışmamız PH'si olan bireylere birincil bakım-verenlerin bilişsel ve psikolojik statülerini kapsamamaktadır. Burada raporlanan bulguları doğrulamak, özellikle de bakım-veren yaşam kalitesinin boylamsal etkisini ve potansiyel koruyucu faktörlerini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Boylamsal çalışmalar aynı zamanda bakım-veren bireylerin bilişsel ve psikolojik değişikliklerini de dikkate almalı ve bunun hem bakım-veren hem de PH olan bireyler üzerindeki etkisini ve bakımevine yerleştirme gibi diğer sonuçları dikkate almalıdır.

Kaynaklar

- Abeysuriya R, Walker Z (2015) Dementia with lewy bodies. *Br J Neurosci Nurs*, 11:146-149.
- Alreni AS, Harrop D, Gumber A, McLean S (2017) Measures of upper limb function for people with neck pain: A systematic review of measurement and practical properties. *Musculoskel Sci Pract*, 29:155-163.
- Amara AW, Memon AA (2018) Effects of exercise on non-motor symptoms in parkinson's disease. *Clin Ther*, 40:8-15
- Armstrong MJ, Okun MS (2020) Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*, 323:548-560.
- Armstrong RA (2017) Visual dysfunction in Parkinson's. *Int Rev Neurobiol*, 134:921-946.
- Åström DO, Simonsen J, Raket LL, Sgarbi S, Hellsten J, Hagell P et al. (2022) High risk of developing dementia in Parkinson's disease: A Swedish registry-based study. *Sci Rep*, 12:16759.
- Baggio H, Segura B, Sala-Llonch R, Marti M, Valldeoriola F, Compta Y et al. (2015) Cognitive impairment and resting-state network connectivity in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*, 36:199-212.
- Balestrino R, Martinez-Martin P (2017) Reprint of "Neuropsychiatric symptoms, behavioural disorders, and quality of life in Parkinson's disease". *J Neurol Sci*, 374:3-8.
- Balestrino R, Schapira AH (2020) Parkinson disease. *Eur J Neurol*, 27:27-42.
- Biundo R, Fiorenzato E, Antonini A (2017a) Non-motor symptoms and natural history of Parkinson's disease: Evidence from cognitive dysfunction and role of noninvasive interventions. *Int Rev Neurobiol*, 133:389-415.
- Biundo R, Weis L, Fiorenzato E, Antonini A (2017b) Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease: is it feasible? *Arch Clin Neuropsychol*, 32:840-860.
- Bonifati V, Rohe C, Breedveld G, Fabrizio E, Mari M, Tassorelli C et al. (2005) Early-onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: Frequency, genotypes, and phenotypes. *Neurology*, 65:87-95.
- Braak H, Rub U, Gai WP, Del Tredici K (2003) Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm* 110:517-36.
- Bronnick K, Alves G, Aarsland D, Tysnes O, Larsen J (2011) Verbal memory in drug-naive, newly diagnosed Parkinson's disease. the retrieval deficit hypothesis revisited. *Neuropsychology*, 25:114-124.
- Buetow S, Giddings LS, Williams L, Nayar S (2008) Perceived unmet needs for health care among Parkinson's Society of New Zealand members with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 14:495-500.
- Campbell AM, Glover J, Chiang VL, Gerrard J, Yu JB (2015) Gamma knife stereotactic radiosurgical thalamotomy for intractable tremor: A systematic review of the literature. *Radiother Oncol*, 114:296-301.
- Cerri S, Mus L, Blandini F (2019) Parkinson's disease in women and men: what's the difference? *J Parkinsons Dis*, 9:501-515
- Chandran P, Pal PK (2013) Quality of life and its determinants in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*, 19:62-65.
- Chu Y, Tai C, Lin C, Wu, R (2021) Updates on the genetics of Parkinson's disease: clinical implications and future treatment. *Acta Neurol*, 30:83-93.
- Cong S, Xiang C, Zhang S, Zhang T, Wang H, Cong S (2022) Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of 129 studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 141:104749.
- Çekok FK, Kahraman T, Genç A, Duran G, Çolakoğlu BD, Yerlikaya D et al. (2023) Association between executive and physical functions in people with Parkinson's disease. *Somatosens Mot Res*, doi: 10.1080/08990220.2023.2186393..
- Çolakoğlu B (2014) Parkinson hastalığında yaşam kalitesi ve ölçümü. *Türk Noroloji Dergisi*, 20:38-41.
- Çorakçı Z, Hanoğlu L (2021) Parkinson hastalarında kognitif ve duyu işleme süreçlerinin incelenmesi. *Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6:467-475.
- Dalle E, Mabandla O (2018) Early life stress, depression and Parkinson's disease: A new approach. *Mol Brain*, 11:18.
- De Freitas PR, Lemos AE, Santos MP, Michaelsen SM, Corrêa CL, Swarowsky A (2017) "Test D'évaluation Des Membres Supérieurs Des Personnes Âgées" (TEMPA) to assess upper limb activity in Parkinson's disease. *J Hand Ther*, 30:320-327.
- den Brok M, van Dalen J, van Gool A, van Charante E, de Bie, Richard B (2015) Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 30:759-769.
- Delli PS, Franciotti R, Taylor JP, Thomas A, Tartaro A, Onofrij M et al. (2015) Thalamic involvement in fluctuating cognition in dementia with lewy bodies: Magnetic resonance evidences. *Cereb Cortex*, 25:3682-3689.
- Dereli EE, Yaliman A (2010) Comparison of the effects of a physiotherapist-supervised exercise programme and a self-supervised exercise programme on quality of life in patients with Parkinson's disease. *Clin Rehabil*, 24:352-62.
- Doğan A, Yaşar S, Kayhan S, Kırmızıgöz Ş, Kaplan A (2018) Bağırsak-beyin aksı. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 28:377-379
- Doi D, Magotani H, Kikuchi T, Ikeda M, Hiramatsu S, Yoshida K et al. (2020) Pre-clinical study of induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic progenitor cells for Parkinson's disease. *Nat Commun*, 11:3369.
- Donaghy PC, McKeith IG (2014) The clinical characteristics of dementia with lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis. *Alzheimers Res Ther*, 6:46.
- Egan SJ, Laidlaw K, Starkstein S (2015) Cognitive behavior therapy for depression and anxiety in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*, 5:443-451
- Ehgoetz Martens KA, Lewis SJ (2017) Pathology of behavior in PD: What is known and what is not? *J Neurol Sci*, 374:9-16.
- Erskine D, Thomas AJ, Attems J, Taylor JP, McKeith IG, Morris CM et al. (2017) Specific patterns of neuronal loss in the pulvinar nucleus in dementia with lewy bodies. *Mov Disord*, 32:414-422.

- Floriano EN, Alves JF, Almeida IA, de Souza RB, de Christofoletti G, Santos SM (2015) Dual task performance: A comparison between healthy elderly individuals and those with Parkinson's disease. *Fisioterapia Em Movimento*, 28:251-258.
- Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K et al. (2018) International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Dis*, 33:1248-1266.
- Friz NE, Cheek F, Nichols-Larsen, DS (2016) Motor cognitive dual-task training in neurologic disorders: A systematic review. *J Neurol Phys Ther*, 39:142-153.
- Jellinger KA (2018) Dementia with lewy bodies and Parkinson's disease dementia: current concepts and controversies. *J Neural Transm*, 125:615-650.
- Garitaonandia I, Gonzalez R, Christiansen-Weber T, Abramihina T, Poustovoitov M, Noskov A et al. (2016) Neural stem cell tumorigenicity and biodistribution assessment for phase i clinical trial in Parkinson's disease. *Sci Rep*, 6:34478.
- Gage H, Storey L (2004) Rehabilitation for Parkinson's disease: A systematic review of available evidence. *Clin Rehabil*, 18:463-482.
- Georgiev D, Hamberg K, Hariz M, Forsgren L, Hariz GM (2017) Gender differences in Parkinson's disease: A clinical perspective. *Acta Neurol Scand*, 136:570-584.
- Giugni JC, Okun MS (2014) Treatment of advanced Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*, 27:450-60.
- Girgus JS, Yang K, Ferri CV (2017) The gender difference in depression: Are elderly women at greater risk for depression than elderly men? *Geriatrics*, 2:35.
- Giustiniani A, Maistrello L, Danesin L, Rigon E, Burgio F (2022) Effects of cognitive rehabilitation in Parkinson disease: A meta-analysis. *Neurol Sci*, 43:2323-2337.
- Goldman JG, Guerra CM (2020) Treatment of nonmotor symptoms associated with Parkinson disease. *Neurol Clin*, 38:269-292.
- Goldstein DS, Kopin IJ (2018) Linking stress, catecholamine autotoxicity, and allostatic load with neurodegenerative diseases: A focused review in memory of Richard Kvetnansky. *Cell Mol Neurobiol*, 38:13-24.
- Gracies JM (2010) Neurorehabilitation in Parkinsonian syndromes. *Rev Neurol (Paris)*, 166:196-212.
- Guo YL, Wei XJ, Zhang T, Sun T (2023) Molecular mechanisms of melatonin-induced alleviation of synaptic dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease: A review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 27:5070-5082..
- Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG (2008) The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*, 23:837-844.
- Hovendon B, Kaufman M (2015) Dementia with lewy bodies: An overview. *McGill Science Undergraduate Research Journal*, 10:45-48.
- Hwang S, Song CS (2016) Relationship between manual dexterity and the unified Parkinson's disease rating scale-motor exam. *J Phys Ther Sci*, 28:3403-3406.
- Iranzo A (2016) Sleep in neurodegenerative Diseases. *Sleep Med Clin*, 11:1-18.
- Kakkar AK, Dahiya N (2015) Management of Parkinson's disease: Current and future pharmacotherapy. *Eur J Pharmacol*, 750:74-81.
- Kalkan AC, Kahraman T, Ugut BO, Colakoglu BD, Genc AA (2020) Comparison of the relationship between manual dexterity and postural control in young and older individuals with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*, 75:89-93.
- Kirsch-Darrow L, Marsiske M, Okun MS, Bauer R, Bowers S (2011) Apathy and depression: Separate factors in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 17:1058-1066.
- Klein C, Westenberger A (2012) Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2:a008888.
- Kuhlman GD, Flanigan JL, Sperling SA, Barrett MJ (2019) Predictors of health-related quality of life in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 65:86-90.
- Lee A, Gilbert RM (2016) Epidemiology of parkinson disease. *Neurol Clin*, 5:14-28.
- Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, Martinez P, Richard H, Starkstein S et al. (2008) Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*, 23:2004-2014.
- Lo C, Arora S, Baig F, Lawton MA, El Mouden C, Barber TR et al. (2019) Predicting motor, cognitive and functional impairment in Parkinson's. *Ann Clin Transl Neurol*, 6:1498-1509.
- Mak MK, Lau ET, Tam VW, Woo CW, Yuen SK (2015) Use of Jebsen Taylor Hand Function Test in evaluating the hand dexterity in people with Parkinson's disease. *J Hand Ther*, 28:389-394.
- Mansuri Z, Reddy A, Vadukapuram R, Trivedi, C, Amara A (2022) Pimavanserin in the treatment of Parkinson's disease psychosis: Meta-analysis and meta-regression of randomized clinical trials. *Innov Clin Neurosci*, 19:46-51.
- Marinus J, Zhu K, Marras C, Aarsland D, van Hilten JJ (2018) Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 17:559-568.
- McFarthing K, Buff S, Rafaloff G, Dominey T, Wyse RK, Stott SRW (2020) Parkinson's disease drug therapies in the clinical trial pipeline. *J Parkinsons Dis*, 10:757-774.
- McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D et al. (2017) Diagnosis and management of dementia with lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89:88-100.

- Morris ME, Martin CL, Schenkman ML (2010) Striding out with Parkinson disease: Evidence-based physical therapy for gait disorders. *Phys Ther*, 90:280-288.
- Nombela C, Bustillo PJ, Castell PF, Sanchez L, Medina V, Herrero MT (2011) Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease: Evidence from neuroimaging. *Front Neurol*, 2:82.
- Opara JA, Broła W, Leonardi M, Błaszczak B (2012) Quality of life in Parkinson's disease. *J Med Life*, 5:375-381.
- Payami H, Zarepari S, James D, Nutt J (2002) Familial aggregation of Parkinson disease: A comparative study of early-onset and late-onset disease. *Arch Neurol*, 59:848-850.
- Pezzoli S, Sánchez-Valle R, Solanes A, Kempton MJ, Bandmann O, Shin JI (2021) Neuroanatomical and cognitive correlates of visual hallucinations in Parkinson's disease and dementia with lewy bodies: Voxel-based morphometry and neuropsychological meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 128:367-382.
- Pfeiffer RF (2016) Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 22:119-122.
- Phillips O, Ghosh D, Fernandez HH (2023) Parkinson disease dementia management: An update of current evidence and future directions. *Curr Treat Options Neurol*, 25:93-119.
- Proud EL, Miller KJ, Martin CL, Morris ME (2013) Upper-limb assessment in people with Parkinson disease: Is it a priority for therapists, and which assessment tools are used? *Physiother Can*, 65:309-316.
- Postuma RB, Aarsland D, Barone P, Burn DJ, Hawkes CH, Oertel W et al. (2012) Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 27:617-626.
- Qureshi SU, Amspoker AB, Calleo JS, Kunik ME, Marsh L (2012) Anxiety disorders, physical illnesses and health care utilization in older male veterans with Parkinson disease and comorbid depression. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 25:233-239.
- Ratti PL, Nègre-Pagès L, Pérez-Lloret S, Manni R, Damier P, Tison F et al. (2015) Subjective sleep dysfunction and insomnia symptoms in Parkinson's disease: Insights from a cross-sectional evaluation of the French CoPark cohort. *Parkinsonism Relat Disord*, 21:1323-1329.
- Ruppert MC, Greuel A, Tahmasian M, Schwartz F, Stürmer S, Maier F et al. (2020) Network degeneration in Parkinson's disease: Multimodal imaging of nigro-striato-cortical dysfunction. *Brain*, 143:944-959.
- Ruppert MC, Greuel A, Freigang J, Tahmasian M, Maier F, Hammes J et al. (2021) The default mode network and cognition in Parkinson's disease: A multimodal resting-state network approach. *Hum Brain Mapp*, 42:2623-2641.
- Sarwar AI (2018) Trazodone and parkinsonism: the link strengthens. *Clin Neuropharmacol*, 41:106-108.
- Savaş A, Akbostancı C (2014) Parkinson hastalığında derin beyin stimülasyonu. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 24:168-72.
- Schapira AH, Chaudhuri KR, Jenner P (2017) Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*, 18:435-450.
- Shulman JM, De Jager PL, Feany MB (2011) Parkinson's disease: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Pathol*, 6:193-222.
- Simon DK, Tanner CM, Brundin P (2020) Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clin Geriatr Med*, 36:1-12.
- Singleton AB, Farrer MJ, Bonifati V (2013) The genetics of Parkinson's disease: Progress and therapeutic implications. *Mov Disord*, 28:14-23.
- Soke F, Colakoglu BD, Keskinoglu P, Genc A (2019) Reliability, validity and responsiveness of the squares test for manual dexterity in people with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*, 186:105542.
- Sohlberg MM, Mateer CA (2001) *Cognitive Rehabilitation: An Integrative Neuropsychological Approach*. New York, Guilford Press.
- Song R, June KJ, Kim CG, Jeon MY (2004) Comparisons of motivation, health behaviors, and functional status among elders in residential homes in Korea. *Public Health Nurs*, 21:361-371.
- Stahl SM, Muntner N (2021) *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*, 5th ed. Cambridge, MA, Cambridge University Press.
- Tanaka K, Quadros AC, Santos RF, Stella F, Gobbi LT, Gobbi S (2009) Benefits of physical exercise on executive functions in older people with Parkinson's disease. *Brain Cogn*, 69:435-441.
- Tchekalarova J, Tzoneva R (2023) Oxidative stress and aging as risk factors for Alzheimer's disease and Parkinson's disease: The role of the antioxidant melatonin. *International Journal of Molecular Sciences*, 24:3022.
- Thomas KM, Redd LA, Wright JD, Hartos JL (2017) Sleep and mental health in the general population of elderly women. *The Journal of Primary Prevention*, 38:495-503.
- Trinh J, Farrer M (2013) Advances in the genetics of Parkinson's disease. *Nat Rev Neurol*, 9:445-454.
- Van Hemert S, Marlicz W, Szachta P, Pekelharing E, Ormel G, Loniewski I et al. (2016) The role of the gut microbiota in mood and behaviour. Whether psychobiotics can become an alternative in therapy in psychiatry? *Eur Psychiatry*, 33:26.
- Voon V, Gao J, Brezing C, Symmonds M, Gao J, Symmonds M et al. (2011) Dopamine agonists and risk: Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Brain*, 134:1438-1446.
- Wang YK, Zhu WW, Wu MH, Wu YH, Liu ZX, Liang LM et al. (2018) Human clinical-grade parthenogenetic ESC-derived dopaminergic neurons recover locomotive defects of nonhuman primate models of Parkinson's disease. *Stem Cell Reports*, 11:171-182.
- Yaliman A, Şen Eİ (2011) Parkinson hastalığı ve rehabilitasyonu. *Turk J Phys Med Rehabil*, 57:38-44.

Yiğit G, Arıcıoğlu F (2015) Günümüzde ve gelecekte Parkinson hastalığı için farmakolojik tedavi yaklaşımları. Klinik ve Deneysel Sağlık Bilimleri, 5:265-273.

Yoshizawa H, Von Sattel JPG, Honig LS (2013) Early neuropsychological discriminants for lewy body disease: an autopsy series. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 84:1326-1330.

Zhao A, Qi L, Li J, Dong J, Yu H (2018) A hybrid spatio-temporal model for detection and severity rating of Parkinson's disease from gait data. Neurocomputing, 315:1-8.

Yazarların Katkıları: Çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağlandığı ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olduğu tüm yazar(lar) tarafından beyan edilmiştir.

Danışman Değerlendirmesi: Dış bağımsız

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma için finansal destek alındığı beyan edilmemiştir.

Authors Contributions: The author(s) have declared that they have made a significant scientific contribution to the study and have assisted in the preparation or revision of the manuscript

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared.

Financial Disclosure: No financial support was declared for this study.