



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA
TEZİ**

**PARKİNSON HASTALARINDA AEROBİK
EĞİTİMLE KOMBİNE GÖREV ODAKLI
EĞİTİMİN NÖROTROFİK FAKTÖRLER,
PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLER VE KLİNİK
MOTOR SEMPTOMLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

FATİH SÖKE

FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

NİSAN 2020



**PARKİNSON HASTALARINDA AEROBİK EĞİTİMLE KOMBİNE
GÖREV ODAKLI EĞİTİMİN NÖROTROFİK FAKTÖRLER,
PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLER VE KLİNİK MOTOR SEMPTOMLAR
ÜZERİNE ETKİSİ**

Fatih SÖKE

**DOKTORA TEZİ
FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

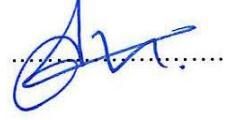
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

NİSAN 2020

Fatih SÖKE tarafından hazırlanan “Parkinson Hastalarında Aerobik Eğitimle Kombine Görev Odaklı Eğitimin Nörotrofik Faktörler, Proinflamatuvar Sitokinler ve Klinik Motor Semptomlar Üzerine Etkisi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/~~OY ÇOKLUĞU~~ ile Gazi Üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Arzu GÜÇLÜ GÜNDÜZ

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi



Başkan: Prof. Dr. Nevin Aysel GÜZEL

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Üye: Prof. Dr. Necmiye ÜN YILDIRIM

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi

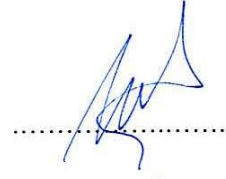
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Üye: Prof. Dr. Işıl FİDAN

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Üye: Doç. Dr. Muhammed KILINÇ

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi

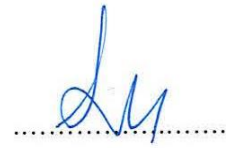
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Üye: Doç. Dr. Sevil BİLGİN

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Tez Savunma Tarihi: 16 / 04 / 2020

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.



Fatih SÖKE

16 / 04 / 2020

PARKİNSON HASTALARINDA AEROBİK EĞİTİMLE KOMBİNE GÖREV ODAKLI EĞİTİMİN NÖROTROFİK FAKTÖRLER, PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLER VE KLİNİK MOTOR SEMPTOMLAR ÜZERİNE ETKİSİ

(Doktora Tezi)

Fatih SÖKE

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Nisan 2020

ÖZET

Çalışmamız, Parkinson hastalarında aerobik eğitimle kombine görev odaklı eğitimin nörotrofik faktörler ve proinflamatur sitokinler üzerine etkisi başta olmak üzere klinik motor semptomlar üzerine etkilerini incelemek amacıyla planlandı. Çalışmamıza Hoehn&Yahr Evre 1-3 arasında olan 29 Parkinson hastası ve 14 sağlıklı birey dahil edildi. Hastalar randomize olarak, PH-egzersiz (n:15) ve PH-aktif kontrol (n:14) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. PH-egzersiz grubuna orta şiddetli aerobik eğitimle kombine görev odaklı eğitim, PH-aktif kontrol grubuna orta şiddetli aerobik eğitim 8 hafta boyunca haftada 3 gün uygulandı. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), glia kökenli nörotrofik faktör (GDNF), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve interlökin-1 beta (IL-1 β) düzeyinin analizinde ELISA yöntemi kullanıldı. Denge Berg Denge Ölçeği (BDÖ), postüral stabilite testi (PST), stabilite limiti testi (SLT), modifiye sensori organizasyon testi (MSOT) ve çekme testi ile; denge güven algısı Aktiviteye Özgü Denge Güven Ölçeği (AÖDGÖ) ile; yürüme kapasitesi altı dakika yürüme testi (6DYT) ile; fonksiyonel mobilite süreli kalk yürü testi (SKYT) ile; hastalık şiddeti Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) ile; motor semptomlar BPHDÖ-Motor Değerlendirme (BPHDÖ-III) ile; günlük yaşam aktiviteleri BPHDÖ-Günlük Yaşam Aktiviteleri (BPHDÖ-II) ile ve yaşam kalitesi Parkinson Hastalığı Anketi-8 (PHA-8) ile değerlendirildi. Çalışma sonunda, PH-egzersiz grubunun serum BDNF, IGF-1, VEGF, GDNF, TNF- α ve IL-1 β düzeyinde değişim görülmezken ($p>0.05$); BDÖ, PST, SLT, MSOT, çekme testi, AÖDGÖ, 6DYT, SKYT, BPHDÖ, BPHDÖ-III, BPHDÖ-II ve PHA-8 sonuçlarında gelişme görüldü ($p<0.05$). PH-aktif kontrol grubunun serum BDNF, IGF-1, VEGF, GDNF, TNF- α ve IL-1 β düzeyi, BDÖ, PST, SLT, MSOT, çekme testi, AÖDGÖ, BPHDÖ-II ve PHA-8 sonuçlarında değişim görülmezken ($p>0.05$); 6DYT, SKYT, BPHDÖ ve BPHDÖ-III sonuçlarında gelişme görüldü ($p<0.05$). Sonuç olarak, aerobik eğitimle kombine görev odaklı eğitim istatistiksel olarak anlamlı artışa neden olmamasına karşın, Parkinson hastalarının azalan serum BDNF düzeyini sağlıklı bireylere benzer duruma getirmiştir. Ek olarak, Parkinson hastalarında kombine eğitimin klinik motor semptomları geliştirdiği ve bu gelişmelerin günlük yaşama aktararak günlük yaşam aktivitelerini ve yaşam kalitesini arttırdığı görülmektedir.

Bilim Kodu : 1024

Anahtar Kelimeler : Parkinson Hastalığı, Egzersiz, Nörotrofik Faktör, Proinflamatur Sitokin, Klinik Motor Semptom

Sayfa Adedi : 195

Danışman : Prof. Dr. Arzu GÜÇLÜ GÜNDÜZ

EFFECT OF AEROBIC TRAINING COMBINED WITH TASK-ORIENTED TRAINING
ON NEUROTROPHIC FACTORS, PROINFLAMMATORY CYTOKINES, AND
CLINICAL MOTOR SYMPTOMS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

(Ph. D. Thesis)

Fatih SÖKE

GAZİ UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

April 2020

ABSTRACT

This study was planned to examine the effects of aerobic training combined with task-oriented training in patients with Parkinson's Disease (PD) primarily on neurotrophic factors and proinflammatory cytokines, and secondarily on clinical motor symptoms. The study included 29 PD patients in Hoehn&Yahr stage between 1 and 3, and 14 healthy subjects. The patients were randomly divided into two groups as PD-exercise (n:15) and PD-active control (n:14). PD-exercise group was given moderate intensity aerobic training combined with task-oriented training; PD-active control group was given moderate intensity aerobic training 3 days per week for 8 weeks. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), glial-derived neurotrophic factor (GDNF), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin-1 Beta (IL-1 β) levels were analyzed with ELISA method. Balance with Berg Balance Scale (BBS), postural stability test (PST), limits of stability test (LOS), modified sensory organization test (MSOT) and pull test; balance confidence with Activity-Specific Balance Confidence Scale (ABC); walking capacity with six-minute walk test (6MWT); functional mobility with timed up and go test (TUG); disease severity with Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS); motor symptoms with UPDRS motor examination (UPDRS-III); daily living activities with UPDRS daily living activities (UPDRS-II); and quality of life with 8- item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) were assessed. At the end of the study, there was no significant change in the serum BDNF, IGF-1, VEGF, GDNF, TNF- α , and IL-1 β levels ($p>0.05$) while BBS, PST, LOS, MSOT, pull test, ABC, 6MWT, TUG, UPDRS, UPDRS-III, UPDRS-II, and PDQ-8 results significantly improved in PD-exercise group ($p<0.05$). There was no significant change in the serum BDNF, IGF-1, VEGF, GDNF, TNF- α , and IL-1 β level, BBS, PST, LOS, MSOT, pull test, ABC, UPDRS-II, and PDQ-8 results while 6MWT, TUG, UPDRS, and UPDRS-III results significantly improved in PD-active control group ($p<0.05$). In conclusion, although task-oriented training combined with aerobic training did not cause a statistically significant increase, made PD patients' decreased serum BDNF level similar to healthy subjects. In addition, it is seen that combined training improved clinical motor symptoms, and increased daily living activities and quality of life by transferring to these improvements into daily life in PD patients.

Science Code : 1024

Key Words : Parkinson's Disease, Exercise, Neurotrophic Factor, Proinflammatory Cytokine, Clinic Motor Symptom

Page Number : 195

Advisor : Prof. Dr. Arzu GÜÇLÜ GÜNDÜZ

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında emeği olan, eğitimim süresince her daim bilgi ve tecrübesi ile bana yol gösteren, her zaman anlayışla ve sabırla davranan, öğrencisi olmaktan büyük gurur duyduğum hocam Sayın Prof. Dr. Arzu GÜÇLÜ GÜNDÜZ'e,

Tez vakalarının belirlenmesinde büyük katkıları olan ve hastalarına verdiği değere saygı duyduğum hocam Sayın Doç. Dr. Bilge KOÇER'e,

Tezimin biyokimyasal analizlerinde katkıları olan hocam Sayın Prof. Dr. Işıl FİDAN'a,

Çalışmama sağladıkları destek ve imkanlar için hocalarım Sayın Prof. Dr. Nevin Aysel GÜZEL, Sayın Prof. Dr. Seyit ÇITAKER ve Sayın Doç. Dr. Muhammed KILINÇ'a,

Tez istatistiklerinin analizlerinde ve yorumlanmasında büyük emekleri ve katkıları olan hocam Sayın Prof. Dr. Pembe KESKİNOĞLU'na,

Tezim boyunca desteğini ve yardımını esirgemeyen Sayın Uzm. Dr. Funda KAPLAN'a,

Tezimin biyokimyasal değerlendirme süreçlerinde yardımlarını esirmeyen Sayın Süleyman BALCI, Sayın Sultan ALTAY, Sayın Burçin IRMAK ve Sayın Gizem ÇAKIR'a,

Tez dönemim boyunca yardımlarını esirgemeyen değerli ünite arkadaşlarım Dr. Fzt. Çağla ÖZKUL, Dr. Fzt. Gökhan YAZICI, Uzm. Fzt. Çağrı GÜLŞEN, Uzm. Fzt. Yasemin AYDIN, Uzm. Fzt. Kader ELDEMİR, Uzm. Fzt. Muhammed Şeref YILDIRIM, Uzm. Fzt. Fettah SAYGILI'ya ve Uzm. Fzt. Sefa ELDEMİR'e,

Tez çalışmam boyunca her zaman yanımda olan Çağrı ERDEM, İsmail UYSAL ve Taşkın ÖZKAN başta olmak üzere tüm değerli arkadaşlarıma,

Çalışmamı keyifli kılan birbirinden değerli hastalarım ve sağlıklı gönüllülere,

Beni yetiştirip bugünlere getiren değerli aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xiii
RESİMLERİN LİSTESİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. Epidemiyoloji.....	9
2.2. Etiyoloji.....	9
2.3. Patofizyoloji	11
2.4. Parkinson Hastalığı'nda Biyokimyasal Faktörler.....	13
2.4.1. Parkinson Hastalığı'nda nörotrofik faktörler.....	15
2.4.2. Parkinson Hastalığı'nda proinflatuar sitokinler.....	25
2.5. Parkinson Hastalığı'nda Tanı	31
2.6. Parkinson Hastalığı'nda Tedavi.....	32
2.6.1. Medikal tedavi.....	32
2.6.2. Cerrahi tedavi	34
2.6.3. Fizyoterapi ve rehabilitasyon	35
2.7. Parkinson Hastalığı'nda Egzersiz Eğitimi	38
2.7.1. Aerobik eğitim	42
2.7.2. Görev odaklı eğitim	44

	Sayfa
3. GEREÇ VE YÖNTEM	53
3.1. Araştırma Grupları	53
3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	53
3.1.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri	54
3.1.3. Çalışmadan çıkarılma kriterleri.....	54
3.2. Çalışma Planı	54
3.3. Değerlendirme Yöntemleri.....	56
3.3.1. Demografik bilgilerin alınması	56
3.3.2. Biyokimyasal analiz	57
3.3.3. Dengenin değerlendirilmesi	57
3.3.4. Yürüme kapasitesinin ve fonksiyonel mobilitenin değerlendirilmesi.....	62
3.3.5. Hastalık şiddetinin ve motor semptomların değerlendirmesi.....	63
3.3.6. Günlük yaşam aktivitelerinin ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi	64
3.4. Egzersiz Eğitimi	65
3.4.1. Parkinson Hastalığı egzersiz grubu.....	65
3.4.1. Parkinson Hastalığı aktif kontrol grubu	74
3.5. İstatistiksel Analiz.....	75
4. BULGULAR	77
4.1. Bireylerin Demografik Özellikleri	77
4.2. Parkinson Hastalığı ile İlişkili Bulgular	77
4.3. Grupların Eğitim Öncesi Değerlendirme Sonuçlarının Karşılaştırılması	78
4.3.1. Biyokimyasal faktörler.....	78
4.3.2. Denge	82
4.3.3. Yürüme kapasitesi ve fonksiyonel mobilite.....	83
4.3.4. Yaşam kalitesi	84

Sayfa

4.4. PH-Egzersiz ve PH-Aktif Kontrol Grubunun Eğitim Öncesi ve Sonrası Sonuçlarının Karşılaştırılması	84
4.4.1. Biyokimyasal faktörler.....	84
4.4.2. Denge	87
4.4.3. Yürüme kapasitesi ve fonksiyonel mobilite.....	89
4.4.4. Hastalık şiddeti ve motor semptomlar	89
4.4.5. Günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesi.....	90
4.5. PH-Egzersiz ve PH-Aktif Kontrol Gruplarındaki Eğitim Sonrası Oluşan Değişimlerin Karşılaştırılması.....	91
4.5.1. Biyokimyasal faktörler.....	91
4.5.2. Denge	92
4.6. Grupların Eğitim Sonrası Biyokimyasal Faktör Düzeyinin Karşılaştırılması.....	91
5. TARTIŞMA	97
5.1. Biyokimyasal Faktörler.....	98
5.1.1. Nörotrofik faktörler.....	98
5.1.2. Proinflamatuvar sitokinler.....	108
5.2. Denge	111
5.3. Yürüme Kapasitesi ve Fonksiyonel Mobilite.....	114
5.4. Hastalık Şiddeti ve Motor Semptomlar	117
5.5. Günlük Yaşam Aktiviteleri ve Yaşam Kalitesi.....	118
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	123
KAYNAKLAR	127
EKLER.....	157
EK-1. Çalışma Etik Kurul Raporu	158
EK-2. Hoehn&Yahr Evrelendirme Ölçeği.....	160
EK-3. Hasta Erişkinler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği	161
EK-4. Sağlıklı Erişkinler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği.....	168

	Sayfa
EK-5. Demografik Bilgiler Değerlendirme Formu.....	172
EK-6. Berg Denge Ölçeği	173
EK-7. Biosway Denge Değerlendirme Formu	177
EK-8. Aktiviteye Özgü Denge Güven Ölçeği.....	178
EK-9. Borg Ölçeği	179
EK-10. Altı Dakika Yürüme Testi ve Süreli Kalk Yürü Testi Değerlendirme Formu ...	180
EK-11. Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği	181
EK-12. Parkinson Hastalığı Değerlendirme Anketi-8	191
EK-13. Kalp Hızı Takip Formu	192
EK-14. Hasta İzin Beyannamesi	193
ÖZGEÇMİŞ	194

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Topluluğu Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri.....	31
Çizelge 2.2. Kesin ve Olası İdiyopatik Parkinson Hastalığı Tanı Kriterleri.....	32
Çizelge 4.1. Bireylerin demografik özellikleri	77
Çizelge 4.2. Bireylerin cinsiyet, dominant taraf ve eğitim düzeylerinin incelenmesi	77
Çizelge 4.3. PH gruplarında; hastalık durasyonu, hastalık evresi, hastalık şiddeti, motor semptomlar, günlük yaşam aktiviteleri, hastalığın başladığı taraf, donma ve düşme özelliklerinin incelenmesi	78
Çizelge 4.4. Grupların eğitim öncesi biyokimyasal faktör düzeyinin karşılaştırılması	79
Çizelge 4.5. Grupların eğitim öncesi serum BDNF düzeyinin ikişerli karşılaştırılması	82
Çizelge 4.6. Grupların eğitim öncesi denge değerlendirmelerinin karşılaştırılması.....	83
Çizelge 4.7. Grupların eğitim öncesi yürüme kapasitesi ve fonksiyonel mobilite düzeyinin karşılaştırılması	83
Çizelge 4.8. Grupların eğitim öncesi yaşam kalitesinin karşılaştırılması	84
Çizelge 4.9. PH-egzersiz grubunun biyokimyasal faktör düzeyinin eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırılması.....	84
Çizelge 4.10. PH-aktif kontrol grubunun biyokimyasal faktör düzeyinin eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırılması.....	85
Çizelge 4.11. PH-egzersiz grubunun denge değerlendirmelerinin eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırılması.....	88
Çizelge 4.12. PH-aktif kontrol grubunun denge değerlendirmelerinin eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırılması.....	88
Çizelge 4.13. PH-egzersiz grubunun yürüme kapasitesi ve fonksiyonel mobilite düzeyinin eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırılması.....	89
Çizelge 4.14. PH-aktif kontrol grubunun yürüme kapasitesi ve fonksiyonel mobilite düzeyinin eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırılması.....	89
Çizelge 4.15. PH-egzersiz grubunun hastalık şiddetinin ve motor semptomlarının eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırılması	90

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.16. PH-aktif kontrol grubunun hastalık şiddetinin ve motor semptomlarının eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırılması	90
Çizelge 4.17. PH-egzersiz grubunun günlük yaşam aktivitelerinin ve yaşam kalitesinin eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırılması.....	90
Çizelge 4.18. PH-aktif kontrol grubunun günlük yaşam aktivitelerinin ve yaşam kalitesinin eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırılması.....	91
Çizelge 4.19. PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol gruplarında biyokimyasal faktör düzeyinde görülen değişimlerin karşılaştırılması	91
Çizelge 4.20. PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol gruplarında duyuşal organizasyon yeteneklerinde görülen değişimlerin karşılaştırılması	92
Çizelge 4.21. Grupların eğitim sonrası biyokimyasal faktör düzeyinin karşılaştırılması	92

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 3.1. Çalışmanın akış şeması.....	55
Şekil 4.1. Grupların eğitim öncesi serum BDNF düzeyinin karşılaştırılması.....	79
Şekil 4.2. Grupların eğitim öncesi serum IGF-1 düzeyinin karşılaştırılması	80
Şekil 4.3. Grupların eğitim öncesi serum VEGF düzeyinin karşılaştırılması.....	80
Şekil 4.4. Grupların eğitim öncesi serum GDNF düzeyinin karşılaştırılması	81
Şekil 4.5. Grupların eğitim öncesi serum TNF- α düzeyinin karşılaştırılması	81
Şekil 4.6. Grupların eğitim öncesi serum IL-1 β düzeyinin karşılaştırılması	82
Şekil 4.7. Eğitim sonrası Parkinson gruplarında serum BDNF düzeyindeki değişimin ortalaması.....	85
Şekil 4.8. Eğitim sonrası Parkinson gruplarında serum IGF-1 düzeyindeki değişimin ortalaması.....	86
Şekil 4.9. Eğitim sonrası Parkinson gruplarında serum VEGF düzeyindeki değişimin ortalaması.....	86
Şekil 4.10. Eğitim sonrası Parkinson gruplarında serum GDNF düzeyindeki değişimin ortalaması	86
Şekil 4.11. Eğitim sonrası Parkinson gruplarında serum TNF- α düzeyindeki değişimin ortalaması	87
Şekil 4.12. Eğitim sonrası Parkinson gruplarında serum IL-1 β düzeyindeki değişimin ortalaması	87
Şekil 4.13. Grupların eğitim sonrası serum BDNF düzeyinin karşılaştırılması	93
Şekil 4.14. Grupların eğitim sonrası serum IGF-1 düzeyinin karşılaştırılması	93
Şekil 4.15. Grupların eğitim sonrası serum VEGF düzeyinin karşılaştırılması.....	94
Şekil 4.16. Grupların eğitim sonrası serum GDNF düzeyinin karşılaştırılması	94
Şekil 4.17. Grupların eğitim sonrası serum TNF- α düzeyinin karşılaştırılması	95
Şekil 4.18. Grupların eğitim sonrası serum IL-1 β düzeyinin karşılaştırılması	95

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Otur kalk egzersizi. (a) Ayakları yumuşak zeminde, elinde nesne varken, farklı yükseklikteki sandalyelere oturup kalkma, (b) Ayakları yumuşak zeminde, elinde nesne varken, pilates topu üzerinde oturup kalkma	71
Resim 3.2. Yumuşak zeminde, yumuşak zemine çizilen çizgiler üzerinden geçerek yürüme.....	71
Resim 3.3. Eğimli zeminde yürüme egzersizi. (a) 5 derece eğimli yumuşak zeminde, 5 cm yüksekliğindeki engelleri geçerek yürüme, (b) 5 derece eğimli yumuşak zeminde, elinde nesne varken, 5 cm yüksekliğindeki engelleri geçerek yürüme	71
Resim 3.4. Step egzersizi. (a) 5 cm yüksekliğinde normal zeminde, (b) 5 cm yüksekliğinde yumuşak zeminde, elinde nesne varken.....	72
Resim 3.5. Yerden nesne alarak yürüme egzersizi. (a) Normal zemin üzerinde, 50 cm aralıklarla yerleştirilen nesneleri alarak, (b) Yumuşak zemin üzerinde, 50 cm aralıklarla yerleştirilen nesneleri alarak yürüme	72
Resim 3.6. Slalom egzersizi. (a) Normal zeminde, arası 50 cm olan konilerin arasında yürüme, (b) Yumuşak zeminde, arası 50 cm olan konilerin arasında yürüme	72
Resim 3.7. Merdiven egzersizi. (a) Normal zeminde, basamak yüksekliği 15 cm olan merdivenden çıkma ve inme, (b) Yumuşak zeminde, basamak yüksekliği 15 cm olan merdiveni çıkma ve inme.....	73
Resim 3.8. Aynadaki farklı noktalara dokunma egzersizi. (a) Normal zemin üzerinde, aynaya çizilmiş olan farklı noktalara dokunma, (b) Yumuşak zemin üzerinde, aynaya çizilmiş olan farklı noktalara dokunma	73
Resim 3.9. Uzanma egzersizi. (a) Normal zeminde, ayaklar açık öne doğru 30 cm uzanma, (b) Yumuşak zeminde, ayaklar açık öne doğru 30 cm uzanma	73
Resim 3.10. Boks egzersizi. (a) Normal zeminde boks, (b) Yumuşak zeminde boks	74
Resim 3.11. Hareketli zeminde denge egzersizi. (a) Tahta zemin üzerinde, farklı yönlerde pertürbasyon verilirken denge egzersizi, (b) Yumuşak zemin üzerinde, farklı yönlerde pertürbasyon verilirken denge egzersizi	74

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamalarıyla birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
%	Yüzde
cm	Santimetre
cm ²	Santimetrekare
dk	Dakika
kg	Kilogram
m	Metre
ml	Mililitre
mm	Milimetre
n	Birey sayısı
N	Newton
ng	Nanogram
nm	Nanometre
p	İstatistiksel Anlam Düzeyi
pg	Pikogram
sn	Saniye
α	Alfa
β	Beta
Kısaltmalar	Açıklama
6DYT	Altı Dakika Yürüme Testi
6-OHDA	6-Hidroksidopamin
ACSM	American College of Sports Medicine (Amerikan Spor Hekimliği Koleji)
BDNF	Brain-derived Neurotrophic Factor (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör)
BG	Bazal Gangliyon
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BPHDÖ	Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

Kısaltmalar	Açıklama
BPHDÖ-II	Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği Günlük Yaşam Aktiviteleri
BPHDÖ-III	Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği Motor Değerlendirme
DBS	Derin Beyin Stimülasyonu
GDNF	Glial-derived Neurotrophic Factor (Glia Kökenli Nörotrofik Faktör)
GFRa1	Glial-derived Neurotrophic Factor Family Receptor Alpha-1 (Glial-derived Neurotrophic Factor Ailesi Reseptörü-1)
GOE	Görev Odaklı Eğitim
GP	Globus Pallidus
GPe	Globus Pallidus Eksterna
GPI	Globus Pallidus Interna
H&Y	Hoehn&Yahr Evresi
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1)
IL-1	Interleukin-1 (İnterlökin-1)
IL-1α	Interleukin-1 Alpha (İnterlökin-1 Alfa)
IL-1β	Interleukin-1 Beta (İnterlökin-1 Beta)
KBB	Kan Beyin Bariyeri
MAO-B	Monoamin Oksidaz B
MPTP	1-Metil-4-Fenil-1,2,3,6-Tetrahidropiridin
MS	Multipl Skleroz
MSOT	Modifiye Sensori Organizasyon Testi
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NGF	Nerve Growth Factor (Sinir Büyüme Faktörü)
PH	Parkinson Hastalığı
PST	Postüral Stabilite Testi
SKYT	Sürekli Kalk ve Yürü Testi
SLT	Stabilite Limiti Testi

Kısaltmalar	Açıklama
SN	Substantia Nigra (Substansiya Nigra)
SNc	Substantia Nigra Pars Compacta (Substansiya Nigra Pars Kompakta)
TNF-α	Tumor Necrosis Factor Alpha (Tümör Nekroz Faktör Alfa)
VA	Ventral Anterior
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)
VKİ	Vücut Kütle İndeksi
VL	Ventral Lateral

1. GİRİŞ

Parkinson Hastalığı (PH) istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postüral instabilite gibi motor bozukluklarla karakterize kronik nörodejeneratif bir hastalıktır [1]. PH'de substansiya nigra pars kompaktada (SNc) bulunan dopaminerjik nöronların ilerleyici kaybı nedeniyle striatumdaki dopamin seviyelerinde azalma görülmektedir [2]. Bu durum, motor bozuklukların ortaya çıkmasına neden olmaktadır [3].

PH'nin tedavisinde karşılanması gereken en temel ihtiyacın "hastalık modifikasyonu" sağlayabilecek yöntemler olduğu belirtilmektedir. "Hastalık modifikasyonu" en geniş anlamda hastalığın seyrini değiştiren yöntemleri ifade etmektedir. PH ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda, hastalığın altında yatan patogeneze doğrudan etki ederek nöronal hücre ölümünü engelleyen ve böylece hastalığın ilerlemesini yavaşlatan veya durduran yaklaşımların gelişmesi karşılanamamış olan temel ihtiyaçtır. PH'de "hastalık modifikasyonu" sağladığı varsayılan çoğu tedavinin temel amacı gerçek nöroproteksiyonun elde edilmesidir [4]. Nöroprotektif etkinin ise, egzersiz gibi tedavi yaklaşımlarının nöralplastisiteyi uyarmasıyla birlikte ortaya çıktığı görülmektedir [5-7].

Nöralplastisite, davranışsal veya çevresel değişikliklere yanıt olarak ortaya çıkan sinaptik modifikasyonlar veya sinaptik oluşumlar sonucu mevcut nöral ağların modifikasyonu olarak tanımlanmaktadır. Bu süreçte beyin yeni deneyimleri kodlamakta ve yeni davranışları öğrenmektedir. Nöralplastisite; nöronal devrelerin güçlendirilmesine, onarılmasına ve/veya oluşumuna neden olan sinaptogenez, nöroenez, nöronal filizlenme ve sinaptik bağlantıların güçlenmesi gibi geniş spektrumda yapısal ve fizyolojik mekanizmaları kapsamaktadır [5].

Nörotrofik faktörleri, nöralplastisitede anahtar rol oynayan temel protein grupları oluşturmaktadır [7, 8]. Nörotrofik faktörler; nöronların korunması, hayatta kalması, özelleşmesi ve olgunlaşması için gerekli olan büyüme faktörleri olarak görev yapmaktadır. Bu etkilerinden dolayı nörotrofik proteinlerin insan beyninden ve diğer vücut yapılarından salınımının arttırılmasının hedeflenmesi, PH gibi nörodejeneratif hastalıklarda üzerinde uzlaşılan bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir [8].

Proinflamatuvar sitokinler ise, PH'de aşırı miktarda salınmakta ve nöroinflamatuvar süreçleri uyarmaktadır. Bu süreçler, nörodejenerasyonu arttırmakta ve hastalığın ilerlemesine yol

açmaktadır [9, 10]. Proinflatuar sitokinlerin “fizyolojik” seviyenin üzerinde üretimi ile sürekli aktif nöroinflamatuvar sürecin varlığı; kortikostriatal sinapslardaki fizyolojik sinaptik plastisiteyi, bazal gangliyonlardaki (BG) nöronal ağlar içindeki sinyal yollarını ve nörojenezi olumsuz etkilemektedir. Sonuç olarak, nöronal yapı ve fonksiyon bozulmakta ve nöroplastik defisitler ortaya çıkmaktadır [11-13].

PH’de yaygın olarak incelenen; nörotrofik faktörler arasında beyin kaynaklı nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor-BDNF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (insulin-like growth factor-1-IGF-1), vasküler endotelyal büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor-VEGF) ve glia kökenli nörotrofik faktör (glial-derived neurotrophic factor-GDNF), proinflatuar sitokinler arasında ise tümör nekroz faktör alfa (tumor necrosis factor alpha-TNF- α) ve interlökin-1 beta (interleukin-1 beta-IL-1 β) yer almaktadır [8, 9, 12].

PH’de farklı egzersiz tiplerinin; denge, yürüme, fonksiyonel mobilite, kuvvet, hastalık şiddeti, motor semptomlar, günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir [14-16]. Egzersizin bu fiziksel yararlarının yanında; merkezi sinir sisteminde (MSS) de değişimlere yol açabileceği ve nöralplastisiteyi uyarak nöroprotektif etki oluşturabileceği belirtilmektedir. Bu nedenle, PH’de egzersizin nörodejeneratif süreçleri olumlu yönde etkileyebileceği ve “hastalık modifikasyonu”na katkı sağlayabileceği düşünülmektedir [4, 5, 17, 18].

Günümüzde PH ile ilgili önde gelen rehberleri incelediğimizde; Parkinson hastalarında aerobik eğitim, denge, yürüme, koordinasyon, kuvvetlendirme ve germe egzersizlerinin önerildiği bilinmektedir [19-21]. Ayrıca, Parkinson hastalarında BG’lerin ve bağlantılarının etkilenmesi nedeniyle motor öğrenmenin bozulduğu göz önünde bulundurulduğunda, özellikle motor öğrenme prensiplerine dayanan ve nöralplastisiteyi destekleyen egzersizler de PH’nin nörorehabilitasyonunda önerilmektedir [5, 19, 22, 23]. Kanıta dayalı olarak önerilen bu yaklaşımların hastaların klinik durumlarını geliştirdiği görülmektedir. Ancak, bu gelişmelerin hangi fizyolojik mekanizmalara dayandığı ile ilgili sorular hayvan ve insan çalışmalarına dayanarak aydınlatılmaya çalışılmaktadır.

Tajiri ve arkadaşları, Parkinson fare örnekleri kullanarak yaptıkları çalışmada, aerobik eğitimin BDNF ve GDNF düzeyi üzerine etkisini incelemiştir. Farelerin sağ striatumuna 6-OHDA (6-hidroksidopamin) enjekte edildikten 24 saat sonra egzersiz eğitimine

başlanmıştır. Egzersiz eğitimi 4 hafta boyunca farelerin treadmill üzerinde koşması sağlanarak verilmiştir (30dk/g, 5g/h). Eğitim sonrasında; egzersiz grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, hem lezyona uğrayan hem de lezyona uğramayan striatumda BDNF ve GDNF düzeyinde artış görülmüştür. Egzersizin dopaminerjik sistem üzerinde nöroprotektif etki oluşturabileceği, kısmen mikro çevreyi düzenleyerek (BDNF ve GDNF düzeyinin artışı gibi) nöronal göçü geliştirebileceği ve fonksiyonel gelişmeye katkı sağlayacağı ifade edilmiştir [24].

Al-Jarrah ve arkadaşları, treadmill eğitiminin (40dk/g, 5g/h, 4h) Parkinson fare modellerinde anjiyogenez belirteçleri üzerinde etkisini incelemiştir. Çalışmada; Parkinson-egzersiz, Parkinson-sedanter, kontrol-egzersiz ve kontrol-sedanter olmak üzere 4 grup oluşturulmuştur. Parkinson-egzersiz grubunun, striatumdaki kan damar yoğunluğu Parkinson-sedanter gruba göre fazla bulunmuştur. Ayrıca, Parkinson-sedanter grup kontrol-sedanter grubuyla karşılaştırıldığında, kan damar yoğunluğu düşük bulunmuştur. Kan damar yoğunluğundaki egzersize bağlı artış, anjiyogenez belirteçleri olan VEGF ve CD34 kullanılarak belirlenmiştir. Sonuç olarak, PH'de verilen treadmill eğitiminin anjiyogenezi desteklediği ve bu durumun kısmen egzersizin faydalı rolünü açıkladığı belirtilmiştir [25].

Jang ve arkadaşları; MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin) kullanılarak Parkinson yapılan farelerde, 8 haftalık treadmill eğitiminin (60dk/g, 5g/h) TNF- α , IL-1 β , alfa sinüklein protein ve motor fonksiyon üzerine etkisini incelemiş ve hem kontrol grubu hem de sedanter sağlıklı grup ile karşılaştırmışlardır. Treadmill eğitimi verilen grubun kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; TNF- α , IL-1 β ve alfa sinüklein protein düzeyinin azaldığı ve motor fonksiyonun arttığı görülmüştür. Ayrıca, treadmill eğitimi verilen PH grubunun 8 hafta sonrasında yapılan değerlendirmelerde; TNF- α , IL-1 β ve alfa sinüklein protein düzeyi ve motor performansı sağlıklı sedanter gruba benzer bulunmuştur. Treadmill eğitiminin PH aracılı inflamasyonu engelleyerek tersine çevirdiği, alfa sinüklein seviyesini baskıladığı ve motor fonksiyonun restorasyonunu sağladığı belirlenmiştir. Araştırmacılar, PH'de treadmill kullanılarak verilen endurans eğitimiyle elde edilen anti-nöroinflamatuvar etkinin nöroprotektif mekanizmalara aracılık edebileceğini belirtmiştir [26].

Marusiak ve arkadaşları, Parkinson hastalarında [n:11, modifiye Hoehn&Yahr Evresi (H&Y):1-3] sabit bisiklet ile verilen yüksek şiddette intervalli aerobik eğitimin (60dk/g, 3g/h, 8h); BDNF düzeyi, üst ekstremitate rijiditesi, istirahatte biceps braki kas tonusu

(myometrik sertliği ve frekansı) üzerine etkilerini incelemiştir. Egzersiz eğitimi sonrasında; BDNF düzeyinde artış gözlenirken, rijiditede, biceps braki sertliğinde ve frekansında azalma bulunmuştur. Araştırmacılar, Parkinson hastalarında meydana gelen bu gelişmelerin, bazal serum BDNF düzeyindeki artış sonucunda oluşan nöroplastik değişimlerle ilişkili olabileceğini ifade etmiştir [27].

Zoladz ve arkadaşları, Parkinson hastalarında (n:12, H&Y:1-3) sabit bisiklette orta şiddette intervalli aerobik eğitimin (60 dk/g, 3g/h, 8h); BDNF, TNF- α ve Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) toplam puanı üzerine etkilerini incelemişlerdir. Egzersiz eğitimi sonrasında BDNF düzeyinde artış gözlenirken, TNF- α düzeyinde ve BPHDÖ toplam puanında azalma olduğu görölmüştür. Parkinson hastalarında orta şiddette intervalli aerobik eğitimin hastalık şiddetini azaltarak sağlık durumunu geliştirmesi, serum BDNF düzeyinin artması ve inflamasyonun azalması ile ilişkilendirilmiştir [28].

Angelucci ve arkadaşları, Parkinson hastalarında (n:9, H&Y:2-3) motor rehabilitasyon eğitiminin (5g/h, 4h), BDNF serum düzeyi ve PH semptomları üzerine etkilerini incelemişlerdir. Motor rehabilitasyon eğitimi; ikisi sabah biri öğleden sonra olmak üzere denge, koordinasyon, kas kuvveti ve aerobik kapasiteyi geliştirmeye yönelik egzersizlerden oluşan ve herbiri yaklaşık 1 saat olan 3 farklı seans biçiminde uygulanmıştır. Eğitim sonrası değerlendirmenin yapıldığı 30. günden takip değerlendirmesinin yapılacağı 90. güne kadar ise hastalara her gün en az 1 saatlik ev egzersiz programı verilmiştir. Eğitim öncesiyle karşılaştırıldığında; BDNF serum düzeyinin yalnızca 7. günde artış gösterdiği, 14., 21., 30. ve 90. günlerde yapılan ölçümlerde ise benzer olduğu görölmüştür. Motor semptomlar ve yaşam kalitesi hem eğitim sonu hem de takip ölçümlerinde gelişme gösterirken, günlük yaşam aktiviteleri ve yürüme kapasitesi yalnızca eğitim sonu ölçümünde gelişim göstermiştir. Araştırmacılar, motor rehabilitasyon programının, PH semptomlarını hafiflettiğini ve BDNF serum düzeyini geçici olarak arttırdığını bildirmişlerdir. Sonuç olarak, egzersiz eğitimi gibi non-farmakolojik rehabilitasyon protokollerinin, BDNF gibi nöroprotektif özellik taşıyan moleküllerde geçici değişimleri uyurabildiği, bu nedenle de nörodejeneratif hastalıkların tedavisine eklenebilecek yararlı bir tedavi stratejisi olduğunu ifade etmişlerdir [29].

Frazzitta ve arkadaşları, erken evre Parkinson hastalarında (n:24, modifiye H&Y:1-1.5) yoğun rehabilitasyon programının (5g/h, 4h) BDNF düzeyine ve motor yetersizliğe etkisini

incelemiştir. Eğitim grubuna (n:14); 1. seansta genel egzersizler (ısınma, germe, relaksasyon vb.), 2. seansta aerobik eğitim ve denge/yürüme eğitimi ve 3. seansta günlük yaşam aktivitelerini geliştirmek için göreve özel egzersizler verilmiştir. Herbir seans yaklaşık 1 saat sürmüştür. Kontrol grubuna (n:10) herhangi bir müdahalede bulunulmamıştır. Eğitim başlangıcına göre; 10. gün, 20. gün ve 28. gün yapılan ölçümlerde eğitim grubunun BDNF düzeyinin arttığı, kontrol grubunun ise değişmediği bulunmuştur. Eğitim sonunda motor semptomların eğitim grubunda azaldığı, kontrol grubunda ise değişmediği görülmüştür. Hem BDNF düzeyi hem de motor semptomlarda ortaya çıkan değişimin, eğitim grubunda kontrol grubundan fazla olduğu belirlenmiştir. Ek olarak, eğitim grubunun; denge, yürüme kapasitesi, günlük yaşam aktiviteleri ve hastalık şiddetinde de gelişme bulunmuştur. Aerobik eğitim ve göreve özel egzersizleri içeren yoğun rehabilitasyon programlarının, denge ve yürüme gibi motor performansları geliştirebileceğini ve bu gelişmelere tedavi periyodu boyunca devam eden BDNF düzeyindeki artışın da eşlik edebileceği belirtilmiştir [30].

Landers ve arkadaşları, Parkinson hastalarına (n:27, H&Y: 1-3) uygulanan 8 haftalık yüksek yoğunluklu eğitimin ve klasik eğitimin; BDNF ve TNF- α düzeyine etkisini incelemiştir. Yüksek yoğunluklu eğitim (90dk/g, 3-4g/h); aerobik eğitim, kuvvetlendirme, denge, hareket açıklığı ve germe egzersizlerini içermektedir. Klasik eğitim (60dk/g, 3-4g/h); aerobik eğitim, kuvvetlendirme, denge, germe egzersizleri ve dinlenme aralıklarından oluşmaktadır. Eğitim sonunda, her iki grubun; BDNF düzeyinde artış görülürken, TNF- α düzeyinin neredeyse hiç değişmediği bulunmuştur. Araştırmacılar, eğitim sonunda yüksek yoğunluklu grubun interlökin-10/TNF- α (anti-inflamatuar/pro-inflamatuar) oranında artış görüldüğünden, yüksek yoğunluklu eğitimin daha iyi bir anti-inflamatuar çevre oluşturabileceğini de ifade etmiştir [31].

Literatür incelenerek yukarıda sonuçları verilen çalışmalara genel olarak bakıldığında; Marusiak, Zoladz ve arkadaşlarının sadece aerobik eğitimin nörotrofik faktörler ve proinflamatuar sitokinler üzerine etkilerini inceledikleri görülmektedir [27, 28]. Yapılan hayvan çalışmalarında, aerobik eğitimin dışında kalan koordinatif becerilere dayalı motor egzersizlerin de (engel geçme, denge vb.) sinaptogenezi ve sinaptik büyümeyi desteklediği belirlenmiştir [32, 33]. Bu nedenle, Parkinson hastalarında aerobik eğitimle kombine hedefe yönelik motor beceri eğitimlerinin otomatik hareketten sorumlu olan striatal-talamik-kortikal-motor devrelerde nöralplastisitenin restorasyonunu sağlayabileceği ve motor öğrenmeyi geliştirebileceği düşünülmüştür [5]. Bu görüşten yola çıkarak, Angelucci,

Frazzitta, Landers ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda aerobik eğitimle birlikte motor becerileri geliştiren kombine programlar uygulanmış olsa da yukarıda da anlatıldığı gibi çalışmalarda sadece BDNF ve TNF- α düzeyindeki değişim incelenmiştir [29-31]. Birbiri ile çelişen sonuçların elde edildiği bu çalışmalarda kontrol grubu ve vaka sayısı gibi çalışma dizaynı ile ilgili yetersizliklerin olduğu görülmektedir.

PH'de aerobik eğitimin dopaminerjik tedavilere benzer şekilde beyni etkileyerek hastalığın progresyonunu yavaşlatması ve semptomlarını hafifletmesi [34, 35], nörotrofik faktörlerin düzeyini artırması [27, 28] ve proinflamatuvar sitokinlerin düzeyini azaltması [28] gibi nöroprotektif etkilerini gösteren çalışmalar artmaya devam ederken, motor öğrenme temelli yaklaşımlar ile ilgili çalışma neredeyse yok gibidir. Bu noktada, en önemli sorulardan biri de motor öğrenme temelli hangi yaklaşımın seçilmesi gerektiğidir. Literatüre incelediğimizde, son yıllarda inme ve multipl skleroz (MS) gibi nörolojik hastalıklarda yaygın olarak kullanılan görev odaklı yaklaşım dikkati çekmektedir.

Görev odaklı yaklaşım; motor kontrolün sistemler modeline, son motor gelişim ve motor öğrenme literatürüne dayanmaktadır [36]. Belirli bir fonksiyonel aktivite bağlamında beceri kazanmaya odaklanan bir motor öğrenme şeklini oluşturmaktadır [37]. “Bir görevi öğrenmenin en iyi yolunun o görevin özel olarak eğitilmesi” olduğu fikrini temel almaktadır [38, 39]. Görev odaklı eğitim (GOE), fonksiyonel gelişmeye ek olarak beyin aktivasyon paternlerinin değişimini, nöral reorganizasyonu ve yeniden şekillenmeyi uyarak nöralplastisiteyi de desteklemektedir [37-39]. Son yapılan çalışmalarda, GOE'nin daha yoğun pratik yapılmasını sağlayan bir dizi iş istasyonu biçiminde organize edilmesi önerilmektedir [40].

GOE'nin; inme ve MS hastalarında denge, yürüme kapasitesi, yürüme hızı, fonksiyonel mobilite ve yaşam kalitesini geliştirdiğini gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte [41-45] bu çalışmalarda elde edilen klinik gelişmelerin altında yatan fizyolojik gelişmeler incelenememiştir. Üstelik GOE'nin, PH'de klinik semptomlar üzerine etkilerinin inceleyen çalışmaya da rastlanmamaktadır. Günümüzde rehabilitasyon alanında giderek kullanımı yaygınlaşan GOE'nin; PH'de nörotrofik faktörler ve proinflamatuvar sitokinler gibi biyobelirteçlerin düzeyinde ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme gibi objektif yöntemler kullanılarak beyinde neden olduğu değişimlerin incelenmesinin bu yöntem ile ilgili kanıtları güçlendireceği düşünülmektedir.

Biz de bu düşünceden yola çıkarak, Parkinson hastalarında aerobik eğitimle kombine GOE'nin nörotrofik faktörler, proinflamatuvar sitokinler ve klinik motor semptomlar üzerine etkilerini incelemeyi hedefledik. Bu nedenle, bu çalışmada birincil amacımız; Parkinson hastalarında aerobik eğitim ile kombine görev odaklı eğitimin nörotrofik faktörler ve proinflamatuvar sitokinler üzerine etkisini belirlemektir. İkincil amacımız ise, Parkinson hastalarında aerobik eğitim ile kombine görev odaklı eğitimin klinik motor semptomlar üzerine etkisini belirlemektir.

H0: Parkinson hastalarında aerobik eğitim ile kombine görev odaklı eğitimin nörotrofik faktörler, proinflamatuvar sitokinler ve klinik motor semptomlar üzerine etkisi yoktur.

H1: Parkinson hastalarında aerobik eğitim ile kombine görev odaklı eğitimin nörotrofik faktörler üzerine etkisi vardır.

H2: Parkinson hastalarında aerobik eğitim ile kombine görev odaklı eğitimin proinflamatuvar sitokinler üzerine etkisi vardır.

H3: Parkinson hastalarında aerobik eğitim ile kombine görev odaklı eğitimin klinik motor semptomlar üzerine etkisi vardır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Parkinson Hastalığı (PH), substansiya nigradaki (SN) dopaminerjik nöronların kaybı ile karakterize, kronik, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır [1]. Alzheimer Hastalığı'ndan sonra en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalık olup, dünyada 5 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir [46]. Yapılan çalışmalarda, insidansın 100 000 kişide 4.5-26 arasında değiştiği ve ortalama insidans oranlarının 100 000 kişide 10-15 arasında olduğu görülmektedir. İnsidans özellikle 6. ve 8. dekatlar arasında artmaktadır [47]. 65 yaş üzerinde prevelansının yaklaşık olarak %1-2, 85 yaş ve üzerinde ise %3-5 arasında olduğu bildirilmektedir [48]. Türkiye'de bu oranın 111/100 000 olduğu bildirilmiştir [49].

Yaşlı nüfusun farklı gelişim düzeylerine sahip olan tüm bölgelerde ve ülkelerde giderek artması nedeniyle, PH'de belirgin bir artış görülmesi beklenmektedir. 2030 yılında, dünyadaki en kalabalık ülkelerde PH prevelansının en az 2 katına çıkacağı tahmin edilmektedir [50]. Prevelans artışının en önemli etkilerinden birini hastalık için yapılacak sağlık harcamaları oluşturmaktadır. Örneğin; ABD'de, 2010 yılında PH için yapılan harcamaların 14.4 milyar doları aştığı ve hasta başına yaklaşık olarak 22 800 dolar harcandığı bildirilmektedir. Önümüzdeki birkaç on yılda, yaşlanmaya bağlı olarak PH'nin artması sonucu bu harcamalarda da artış yaşanacağı öngörülmektedir [51].

PH'nin görülme sıklığında ırka ve yaşanan bölgeye göre de farklılık görülmektedir. Coğrafi olarak bakıldığında prevelans değerleri, beyaz ırka mensup Avrupalılarda ve Kuzey Amerikalılarda en yüksek, Çin'de ve Japonya'da yaşayan Asyalılarda orta derecede ve siyah ırka mensup Afrikalılarda en düşüktür. Ancak son yapılan çalışmalar, Çin'de ve Amerika'da prevelansın benzer olduğunu göstermektedir [52].

2.2. Etiyoloji

PH'nin etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı kompleks bir etiyojiiye sahip olduğu görülmektedir.

Genetik faktörler: PH'nin yaklaşık olarak %90'lık bölümü etiyolojisi belli olmadan sporadik olarak ortaya çıkarken, %10'luk bölümü ise genetik orjine sahiptir. Özellikle, erken başlangıçlı PH ile aile öyküsünün ilişkili bulunması genetik faktörün etiyolojide önemli olduğunu göstermektedir [53]. Aile öyküsünde PH bulunan bireylerde, PH görülme oranı 2-3 kat daha fazladır [54]. Parkinson hastalarının %11.9'unun birinci derece akrabalarında, %5.6'sının ikinci derece akrabalarında PH görülmektedir [55]. Yapılan ikiz çalışmalarında monozygotik ikizlerde %8 ve dizigotik ikizlerde %5 oranında PH görüldüğü belirtilmektedir. Otozomal dominant ve otozomal resesif geçişli ailesel PH sıklıkla idiyopatik PH'den ayrılabilir. Bu tür genetik geçişli PH genellikle erken yaşlarda başlamaktadır. Özellikle otozomal resesif juvenil parkinsonizm için başlangıç yaşının <21 ve erken başlangıçlı PH için <45 olduğu belirtilmektedir [56].

Çevresel Faktörler: PH'nin ailesel olmayan formlarında çevresel faktörlerin daha etkili olduğu görülmektedir [57]. Kırsal yaşam, çiftçilik, kaynakçılık yapma, süt ürünleri kullanımı, kuyu suyu içme, karbon monoksit, ağır metaller, tarım ilaçları gibi toksik maddelere maruz kalma ve alkol kullanımı, anksiyete veya depresyon, konstipasyon, beta bloker kullanımı PH için risk faktörü oluşturmaktadır [58, 59].

Cinsiyet: Erkeklerde PH insidansı ve prevalansı kadınlara göre daha fazladır. Bu durumun nedeni tam olarak anlaşılmasa da östrojenin protektif rolünün etkili olabileceği düşünülmektedir. Hastalık erkeklerde daha erken yaşta başlamaktadır. Kadınlarda tremor dominant olarak başlama eğilimindeyken, erkeklerde ise rijidite daha baskındır. Kadınların genel kognitif yetenekler için yapılan testlerde daha yüksek performans gösterdiği ve sözel bilişsel görevlerde daha iyi performansa sahip olduğu görülmektedir. Erkeklerin ise kadınlara göre, ağrı ve depresyon seviyeleri daha düşüktür. Ancak, sağlıklı bireyler ve diğer nörolojik hastalıklardaki kognisyon, ruhsal durum ve ağrı algısındaki farklılıklarında benzer olduğu göz önünde bulundurulduğunda bu farklılıkların hastalığa özgü olmadığı ifade edilmektedir [60].

Sigara ve kahve: PH riski sigara içenlerde içmeyenlere göre %60, kahve içenlerde ise içmeyenlere göre %30 daha düşüktür. Toplam sigaraya maruz kalma (paket-yıl) arttıkça PH riski de azalmaktadır. Günlük herbir ilave kahve fincanı PH riskini %10 oranında azalması ile ilişkilidir, ancak bu oran cinsiyete göre farklılık gösterebilmektedir [61].

Kafa travması: Amnezi veya bilinç kaybına neden olan kafa travmaları PH riskinin artmasıyla ilişkilendirilmektedir. Kafa travmasının tekrarlaması ve hastaneye yatış gerektiren travmalar PH riskini arttırırken, bilinç kaybının süresi ise PH riski ile ilişkili değildir [62]. Kafa travmaları, prelinik evrede (dopaminerjik nöron kaybının olduğu ancak klinik semptomların olmadığı) klinik belirtilerin ortaya çıkmasını hızlandırmaktadır. Ayrıca, kafa travmalarının PH riskini arttırmasından daha fazla PH hastalarının kafa travmasına yatkın olduğu gibi ters bir ilişki olabileceği de ifade edilmektedir [63].

Kan ürik asit seviyesi: Ürik asidin antioksidan özelliği nedeniyle, yüksek kan ürik asit seviyesinin hastalık gelişim riskini azaltabileceği düşünülmektedir [64]. Fiziksel aktivite ürik asit seviyesinin yükselmesini sağladığından, hastalık gelişim riskini azaltmak için önerilmektedir [65].

2.3. Patofizyoloji

Anatomik olarak bazal gangliyonlar (BG); önbeyinde, talamusun lateralinde ve her iki hemisferin derinlerinde yer alan nöron gruplarının oluşturduğu, temel olarak beş nükleus içeren bir yapıdır. Dorsal veya sensorimotor bazal gangliya serebral korteksin tabanına yerleşen nükleus kaudatus, putamen ve globus pallidus (GP) olmak üzere üç nükleusdan oluşur. Beyin sapındaki; SN ve nükleus subtalamikus ise ön beyinle olan yakın fonksiyonel ilişkisi nedeniyle BG'lerin bir parçası olarak kabul edilir. Ek olarak, BG'ler ve pedinkulopontin nükleus arasındaki bağlantılar tonusun düzenlemesinde önemlidir. Bazal gangliyonların diğer bölümleri olan ventral BG'ler ise limbik sistemle yakından ilişkilidir [66, 67].

Fonksiyonel olarak BG'ler; afferent ve efferent kısım olarak ikiye ayrılır. Afferent yapıları nükleus kaudatus ve putamen oluşturmaktadır. Bu yapılar girdilerini; tüm serebral korteksten, intralaminar nükleusdan, talamusun sentromedian-parafasikular kompleksinden ve beyin sapına yerleşmiş olan SN ve dorsal raphe nükleusundan almaktadır. Nükleus kaudatus ve putamen de işlenen girdi, BG'lerin efferent kısmını oluşturan GP ve substansiya nigra'ya gönderilmektedir. BG'lerin tüm çıktıları beyin diğer bölgelerine iletilmeden önce efferent kısımda işlenmektedir [67].

BG'ler; hareketin planlanması ve başlatılması, öğrenilmiş olan amaca yönelik hareketin otomatik olarak yapılması, postür ve postüral ayarlamaların düzenlenmesi, denge kontrolü için gerekli olan sensoriyel sistemlerin uygunluğu (propriyosepsiyon ve kinestezi), duyuşsal entegrasyon (somatik, görsel, işitsel ve vestibüler), öğrenme (yeniden öğrenme veya hatırlama) ve bellek gibi bilişsel işlevlerin kontrolü, dikkat, motivasyon, emosyonel durum ve sakkadik göz hareketlerinin kontrolü gibi birçok önemli göreve sahiptir [66-69].

Beyin korteksinden striatuma gelen aksonlar eksitatör özellik taşıyan glutamat salgılamaktadır. Striatum ise direkt ve indirekt yollarla talamusun ventral anterior (VA) ve ventral lateral (VL) nükleuslarını etkilemekte ve talamustan çıkan uyarılar beyin motor alanlarına eksitatör impulslar göndermektedir [66].

Direkt yol: Korteksin uyardığı striatumdan, globus pallidusun internal segmentine (GPi) ve SN'nin pars retikularisine GABAerjik yollar aracılığıyla inhibitör uyarılar gider. GPi'den de GABAerjik yollar aracılığıyla talamusun VA ve VL nükleuslarına inhibitör uyarılar gider. Ancak, daha önce kendisi inhibe olan GPi talamusu inhibe edemez ve talamus inhibisyonundan kurtulur yani disinhibisyon gerçekleşir. Talamusta oluşan eksitasyon beyin korteksine giden uyarıların artmasına neden olur. Korteksin aktivasyonunda artış meydana gelir ve hareket gerçekleşir [66].

İndirekt yol: Hareketle ilişkili uyarıları motor korteksten striatuma gelir. Striatumdan globus pallidusun eksternal segmentine (GPe) GABAerjik yollar aracılığıyla inhibitör uyarılar gider. GPe de nükleus subtalamikusa GABAerjik yollar aracılığıyla inhibitör uyarılar gönderir. Nükleus subtalamicus inhibisyonundan kurtularak glutamaterjik yollar aracılığıyla GPi'yi uyarır. GPi de talamusu inhibe eder ve talamusun beyin korteksine gönderdiği uyarılar azalır. Buna bağlı olarak, korteksin aktivasyonunda azalma meydana gelir ve hareket engellenir [66].

PH'de temel patoloji substansiya nigra pars kompakta (SNc) ve diğer subkortikal çekirdeklerdeki dopaminerjik nöronların ilerleyici ve seçici kaybı ile birlikte SN ve diğer beyin bölgelerinde (özellikle subkortikal nükleus ve hipokampus ile daha az miktarda serebral korteks) intrasitoplazmik Lewy cisimciklerinin ve distrofik Lewy nöritlerinin varlığının görülmesidir [70, 71]. PH'nin önemli bir nöropatolojik özelliği olan Lewy cisimcikleri ve Lewy nöritleri temel olarak alfa sinüklein içermektedir [72, 73]. Alfa

sinüklein miktarının artması dopamin salınımını azaltırken, azalması ise dopamin salınımını arttırmaktadır. Bir başka deyişle, alfa sinüklein dopamin homeostazisi için negatif bir düzenleyici olarak görev yapmaktadır [74].

SNC'de üretilmekte olan dopamin, nigrostriatal yoldaki temel nörotransmitter maddedir. Dopaminerjik nöronların aksonları nükleus kaudatus ve putamene lokalize olmuştur [67]. SNC'de meydana gelen dopaminerjik nöronların kaybının striatuma yansması onyıllarca süren ve yavaş ilerleyen bir süreçtir. Bu süreçte, putamen striatumun limbik veya assosiyatif alanlarından önce dejenere olduğundan motor semptomlar non-motor semptomlardan daha önce görülmektedir [75]. Motor semptomlar yaklaşık olarak nükleus kaudatus ve putamendeki dopamin sinapsları ve seviyeleri %30 eşik değerine geldiğinde (%70 dopaminerjik sinaps kaybına karşılık gelmektedir) ortaya çıkmaktadır [76]. Patogenezin bu "sessiz" dönemi, klinik tanı sonrası dönemde uygulanacak nöroprotektif müdahaleleri sınırladığından dolayı önemli sorun oluşturmaktadır [70].

Dopamin, striatal nöronlar üzerinde çift yönlü bir etki göstererek kortikostriatal girdiler üzerindeki glutamaterjik etkiyi modüle etmektedir [77]. Dopaminerjik girdilerin en belirgin olarak SNC'den striatuma kadar uzandığı görülmektedir. Ancak, nigrostriatal yoldaki dopaminin direkt ve indirekt yol üzerindeki etkisi farklıdır. Bu farklılık; dopamin reseptörlerinin direkt ve indirekt yolda farklı özellik taşımasından kaynaklanmaktadır [78]. Direkt yolda bulunan D1 dopamin reseptörleri uyarıcı, indirekt yolda bulunan D2 dopamin reseptörleri inhibe edici özelliğe sahiptir. D1 reseptörlerinin etkisiyle direkt yol uyarılırken, D2 reseptörlerinin etkisiyle indirekt yol inhibe olur [79]. Özetle, dopaminin her iki yol üzerindeki etkisi hareketin ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. PH'de dopamin eksikliğine bağlı olarak direkt yolun uyarılabilirliği azalır ve indirekt yol üzerindeki inhibisyon ortadan kalkar. Böylece, BG'lerin çıktıları azalır ve hareket baskılanır [80, 81].

2.4. Parkinson Hastalığı'nda Biyokimyasal Faktörler

Biyobelirteç; normal biyolojik süreçlerin, patojenik süreçlerin veya terapötik bir uygulamaya karşı farmakolojik yanıtların objektif biçimde ölçülebilen ve değerlendirilebilen bir göstergesi olarak tanımlanmaktadır [82]. Biyobelirteçlerin en önemli özelliklerinden biri klinik bir işaret, görüntüleme veya histopatolojik bulgu olarak kullanılabilmesidir. Bu göstergeler genellikle bir DNA dizisi veya herhangi bir çeşit protein gibi izlenebilir maddeler

içerir. Örneğin; bir biyobelirteç hastalığın progresyon riskiyle veya hastalığın verilen tedaviye duyarlılığıyla korelasyon gösteren bir proteinin durumundaki veya ekspresyonundaki değişimi gösterebilir. Kan, beyin omurilik sıvısı (BOS), tükürük veya gözyaşı gibi hemen her vücut sıvısından elde edilen biyobelirteçler klinik bir gösterge olarak kullanılmaktadır [83].

PH'de biyobelirteç kullanımının faydaları aşağıda yer almaktadır:

1. Diğer parkinsoniyen hastalıklardan PH'nin ayrılmasına ve PH tanısının konulmasına yardımcı olur.
2. Tercihen prodromal premotor periyod olmak üzere yani klinik bir tanı konulmadan önceki dönemde PH'nin erken teşhisine yardımcı olur.
3. Hastalığın progresyonunun takip edilebilmesini sağlar.
4. Bir müdahalenin etkinliğini değerlendirmenin bir yolu olduğu için “hastalık modifikasyonu” çalışmalarında kullanılır [84].

Hastalık modifikasyonu

“Hastalık modifikasyonu” en geniş anlamda, hastalığın doğal klinik seyrini değiştiren müdahaleleri ifade etmektedir. PH'nin tedavisinde karşılanması gereken en temel ihtiyacın; hastalığın altında yatan patogeneze doğrudan etki ederek nöronal hücre ölümünü engelleyen ve böylelikle hastalığın progresyonunu yavaşlatan veya durduran bir tedavinin geliştirilmesi olduğu görülmektedir. Bu kavram, “hastalık modifikasyonu”nu sağladığı varsayılan çoğu tedavinin birincil amacı olan doğru nöroproteksiyona işaret etmektedir [4].

PH'deki patolojik süreç temel olarak dopaminerjik nöronların kaybını, Lewy cisimciklerinin varlığını ve nöroinflamasyonu içermektedir [85, 86]. Bu nedenle, “hastalık modifikasyonu” sürecine etki edebilen doğru nöroprotektif etkiye sahip tedavi yaklaşımlarının; dopaminerjik nigrostriatal yoldaki nöronların kaybını yavaşlatabilecek, durdurabilecek hatta tersine çevirebilecek olan nörotrofik faktörlerin seviyesini arttırması ve dopaminerjik nöronlarda görülen dejenerasyonu arttıran proinflamatuvar sitokinlerin seviyesini azaltması gerektiği düşünülmektedir [9, 87-90]. Bu nedenle; PH'de nörodejeneratif süreci etkileyerek hastalık modifikasyonunu sağlayabilecek biyobelirteçler arasında nörotrofik faktörlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin yer alabileceği görülmektedir [87-89, 91].

2.4.1. Parkinson Hastalığı'nda nörotrofik faktörler

Nörotrofik faktörler; nöronal popülasyonların korunması, hayatta kalması, özelleşmesi ve olgunlaşması için gerekli olan ve büyüme faktörleri olarak görev yapan bir protein ailesidir. Literatürde ifade edilen "nörotrofik hipotez"; sinir terminalleri tarafından yakalanan ve nöronların içine retrograd olarak taşınan proteinlerin salınımının nöronal ağların devamlılığı için gerekli olduğunu ileri sürmektedir. Nörotrofik faktörler nükleusa ulaştığında, nöronal hayatta kalımı ve fenotip özelleşmesini desteklemek için gen programlanmasını uyarmaktadır [8].

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor-BDNF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (insulin-like growth factor-1-IGF-1), vasküler endotelyal büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor-VEGF) ve glia kökenli nörotrofik faktör (glial-derived neurotrophic factor-GDNF) gibi bazı proteinler nöronal hayatta kalım, olgunlaşma, farklılaşma, sinaptogenez ve diğer birçok fizyolojik özellikleri nedeniyle nörotrofik faktör olarak sınıflandırılmaktadırlar. Nörotrofik faktörler nöronal hayatta kalımdaki önemli rollerinden dolayı PH gibi nörodejeneratif hastalıklarda üzerinde uzlaşılan bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir [8].

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör

BDNF, dorsal kök gangliyon nöronlarının bir alt grubunun hayatta kalmasını desteklediğinin gösterilmesiyle birlikte sinir büyüme faktörünün (nerve growth factor-NGF) ardından bulunan ikinci nörotrofik faktördür [92]. Ekspresyon seviyesinin fetal gelişim sırasında düşük olduğu, doğumdan sonra belirgin şekilde arttığı ve yetişkinlikte azalmaya başladığı görülmektedir [93]. Hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda BDNF gen ekspresyonuna etki eden çok sayıda uyaran tarif edilmektedir. Örneğin, ışık uyararı görsel kortekste, ozmotik uyaran hipotalamusta ve duyuusal uyaran somatosensoryel kortekste BDNF mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonunu arttırmaktadır. Ayrıca, fiziksel aktivite ve östrus siklusu da BDNF düzeyini etkilemektedir [92].

BDNF'nin yüksek afiniteli reseptörü tropomiyosin reseptör kinaz B aracılığıyla iletilen nörotrofik sinyaller; hücre sağkalımını, çoğalmasını, sinir öncüllerinin durumunu, akson ve dendrit büyümesini düzenlemektedir [93].

BDNF protein ve mRNA; olfaktor bulbus, korteks, hipokampus, BG, mezensefalon, hipotalamus, beyin sapı ve spinal kordu içeren birçok beyin bölgesinde bulunmaktadır. Ayrıca, idrar kesesinde, akciğerde ve kolonda bulunan BDNF seviyelerinin beyinden daha fazla olduğu belirtilmektedir. Plazma BDNF düzeyi, kadınlarda daha yüksek olmakla birlikte her iki cinsten de yaşla birlikte azaldığı görülmektedir [93]. Beyin ve plazma dışında, kasların kasılıp gevşemesine bağlı olarak da BDNF protein ve mRNA ekspresyonu artmaktadır. Ancak, kastan kaynaklanan BDNF lokal etki göstermekte ve dolaşıma salınmamaktadır. Bu durum, BDNF'nin iskelet kaslarında otokrin veya parakrin etki gösterdiğine işaret etmektedir [94].

Genel olarak bakıldığında, BDNF sinir sistemindeki nöronların hayatta kalımını, olgunlaşmasını, farklılaşmasını ve nörogenezi desteklemektedir. Glutamaterjik stimülasyon, serebral iskemi ve nörotoksisite gibi olumsuz şartlar altında nöroprotektif özelliğe sahiptir [93]. BDNF uyarıcı (glutamaterjik) sinapsları güçlendirip, inhibitorik (GABAerjik) sinapsları zayıflatarak sinaptik iletim üzerine de etki etmektedir [92].

BDNF'nin aktiviteye bağlı sinaptik plastisite içinde yer aldığı ortaya çıktıktan sonra öğrenme ve hafıza süreçlerindeki rolü de büyük ilgi görmeye başlamıştır. Hücrel bir öğrenme ve hafıza modeli olan hipokampusta uzun süreli potansiyasyonu (long term potentiation) tetikleyen elektriksel uyarının BDNF ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Kavramsal öğrenme sırasında hipokampusta BDNF ekspresyonunun hızlı ve seçici biçimde uyarıldığı belirlenmiştir. Maymunlarda yapılan bir çalışmada ise, bir alet kullanımının öğrenilmesi sürecinde parietal kortekste BDNF'nin arttırdığı gösterilmiştir [92].

Multipl Skleroz (MS) gibi nöroinflamatuvar hastalıklarda, BDNF üretiminde artış ortaya çıkması immünomodülatör etkisinden dolayı nöroprotektif olarak görev yapabileceğini göstermektedir. Bu nedenle BDNF'nin, nörolojik inflamatuvar bozuklukların tespitinde ve önlenmesinde terapatik bir strateji olarak kullanılabileceği belirtilmektedir [93]. PH, Alzheimer Hastalığı ve Huntington Hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda ise, BDNF ekspresyonunun azaldığı görülmektedir [92, 93].

Periferel kanda önemli miktarda BDNF bulunmakta ve serum BDNF miktarının büyük kısmı trombositlerde depolanmaktadır [95, 96]. Ancak trombositler BDNF'yi üretmedikleri için dış kaynaklardan alırlar ve bir uyarı ile birlikte salırlar [96]. Bu nedenle, insan vücudundaki

tek BDNF taşıma sistemini trombositlerin oluşturduğu kabul edilmektedir [97]. BDNF, kan beyin bariyerini (KBB) hem beyinden periferde hem de kandan beyine doğru iki yönlü olarak geçebilmektedir [98]. Kortikal BDNF seviyeleri ve periferik serum BDNF seviyeleri arasında ilişki olduğu görüldüğünden, serumdaki BDNF seviyesinin beyindeki BDNF konsantrasyonunu yansıttığı düşünülmektedir [99-101].

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve Parkinson Hastalığı

BDNF'nin bulunduğu önemli yerlerden biri de striatumdur. Yapılan çalışmalar incelendiğinde, BDNF'nin dopaminerjik nöronların hayatta kalması ve farklılaşması üzerine etkili olduğu ve motor performansı geliştirdiği görülmektedir [8]. Ek olarak, BDNF dopaminerjik nöronlarda görülen apoptoz aracılı hücre ölümü ve nörotoksinlerin tetiklediği dejenerasyon için inhibitör özellik taşımaktadır. Bu nedenle, BDNF'nin PH'de geliştirilecek nöroprotektif özellik taşıyan tedavilerde kullanılabileceği düşünülmektedir [92].

Mogi ve arkadaşlarının postmortem yaptıkları çalışmada, Parkinson hastalarının dopaminerjik bölgelerinde (nükleus kaudatus, putamen ve SN) BDNF konsantrasyonunun sağlıklı bireylerden düşük olduğu bulunmuştur. Ancak, serebellum ve frontal korteksteki konsantrasyon düzeyi arasında fark bulunamamıştır. Diğer nörotrofinlerle karşılaştırıldığında, nigrostriatal dopaminerjik nöronlarda sürekli olarak daha yüksek konsantrasyonlarda eksprese edilen BDNF'nin dopaminerjik nöronların korunmasında önemli rol oynayabileceği ifade edilmektedir [102].

Howells ve arkadaşlarının postmortem yaptıkları çalışmada ise, Parkinson hastalarında SN'deki BDNF mRNA ekspresyonunun sağlıklı bireylere göre %70 azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca, Parkinson hastalarında SN'de hayatta kalan dopaminerjik nöronların ise sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında %20 oranında daha az BDNF mRNA ekspresyonu yaptığı belirtilmiştir. BDNF'nin, SNc'deki dopaminerjik nöronlar için otokrin/parakrin bir faktör olduğu düşünüldüğünde, BDNF eksprese eden nöronların kaybının hayatta kalan komşu nöronlar için tehdit oluşturabileceği görülmektedir. Dolayısıyla, özellikle düşük BDNF mRNA eksprese eden nöronların, PH'de en fazla yaralanma riski taşıyan ve muhtemelen kendi dejenerasyonunu tetikleyen nöronlar olabileceği düşünülmektedir [103].

Serum BDNF düzeyini inceleyen çalışmalarda ise, Parkinson hastalarının serum BDNF düzeyinin sağlıklı bireylerden düşük olduğu belirlenmiştir [104-106]. BDNF ile hastalık süresi, günlük yaşam aktiviteleri, motor semptomlar, hastalık şiddeti ve hastalık evresi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Erken evrelerde BDNF düzeyinde görülen azalmanın hastalığın patojenik mekanizmalarıyla ilişkili olabileceği, hastalığın ileri evrelerinde BDNF düzeyinde görülen artışın ise kompensatuar bir mekanizmadan kaynaklanabileceği ifade edilmektedir [104].

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

IGF-1 büyüme hormonları içerisinde yer alan ve 70 aminoasit içeren peptid bir hormondur. İnsülinle benzer yapısal bir homolojiye sahiptir. Merkezi sinir sistemi (MSS) dahil olmak üzere büyümeyi, gelişmeyi ve metabolizmayı düzenleyen kompleks yapının bir parçasını oluşturmaktadır. IGF-1; metabolik, mitojenik, anti-apoptotik, protein sentezini artırıcı, nöroprotektif, nörojenik, glikojenik, sinaps oluşturucu, nörotransmitter salınımını modüle edici ve damar yeniden şekillendirici özellikleri içeren pleiotropik fonksiyonlara sahiptir [107].

IGF-1 büyüme hormonunun kontrolünde primer olarak karaciğerde sentezlendikten sonra kana salınır. Ayrıca, iskelet kası, kemik, akciğer, böbrek, kalp, dalak, gastrointestinal sistem, ovaryum, testis, nöron, astrosit, makrofaj, lökosit de dahil olmak üzere birçok doku ve hücre tipinde de üretilmektedir. IGF-1 sentezi, büyüme hormonu ve bu dokuların çevresindeki farklı hücre tiplerinden lokal olarak sentez edilen çeşitli faktörler tarafından kontrol edilmektedir [107-109].

IGF-1'in serum seviyelerinde ani ve kısa süreli değişimler görülmez. Büyüme hormonu, yaş, insülin ve beslenme durumu serum seviyelerindeki değişimin en önemli belirleyicileridir [110]. Normal kilodaki kişilerde IGF-1 vücut kütle indeksi ile pozitif korelasyon, obez bireylerde ise negatif korelasyon gösterir [107].

IGF-1; büyüme hormonuyla ilgili bozukluklarda, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser, inme ve demans gibi geniş spektrumda hastalıklar veya hastalık risk faktörleriyle ilişkilendirilmektedir [107, 110].

Beyindeki IGF-1, spesifik bölgelerde üretilmekte ve plazmadan gelmektedir. IGF-1 otokrin ve parakrin fonksiyonlar gösterdiği beynin çeşitli bölgelerindeki hem nöronlar hem de glial hücreler tarafından lokal olarak ve bol miktarda üretilmektedir [107]. IGF-1, MSS'de nöronların büyümesini ve farklılaşmasını, nörotransmitter sentezini ve salınmasını, oligodendrositlerin hayatta kalımını, miyelin protein sentezini ve miyelin rejenerasyonunu geliştirmektedir [111, 112]. Farelerde egzersiz aracılığıyla hem beyinde hem de periferde artan IGF-1 konsantrasyonunun MSS'de remiyelinizasyonu geliştirdiği belirlenmiştir [113].

Yüksek serum IGF-1 düzeyi çalışma belleği testi sırasında premotor korteksde ve dorsolateral prefrontal korteksde serebral kan akışındaki artış ile ilişkilidir. Ayrıca, yüksek IGF-1 düzeyine sahip bireylerin kognitif fonksiyonlarının daha iyi olduğu görülmektedir. Düşük serum IGF-1 veya azalan IGF-1 düzeyi yaşlanma ve yaşa bağlı bilişsel gerilemenin yanı sıra, nörodejeneratif bozukluklarla da ilişkilendirilir [107].

Dolaşımdaki IGF-1 ve insülin, KBB dışındaki medyan eminens ve sirkümentriküler yapılarla yerleşen reseptörlerle etkileşime girerek hipotalamik nöronları etkileyebilir. Hem IGF-1 hem de insülin reseptörleri beyin kapillerleri üzerinde eksprese edilebilir. Ancak IGF-1, KBB'yi insülinde daha yüksek verimlilikte geçmektedir. [114].

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 ve Parkinson Hastalığı

PH ve IGF-1 arasındaki nöroanatomik ve patofizyolojik ilişkiyi; IGF-1 reseptörlerinin SN'de yoğun olarak bulunması, embriyonik dopaminerjik nöronların ve SN nöronlarının hayatta kalımının IGF-1 düzeyine bağlı olarak artması ve IGF-1'in dopamine bağlı toksisiteye karşı nöronal hücreleri koruması açıklamaktadır [115-118]. Bu nedenle, IGF-1'in PH'nin tedavisinde nöroprotektif rol oynayabileceği düşünülmektedir [119]. Ayrıca, PH'de erken evrede belirgin bir şekilde yükselmiş olan IGF-1 düzeyi, IGF-1'in dopaminerjik disfonksiyon için subklinik bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir [120, 121].

Mashayekhi ve arkadaşlarının çalışmasında, Parkinson hastalarının hem serum hem de BOS IGF-1 düzeyi, sağlıklı bireylerden fazla bulunmuştur. Normal beyinde nöronlar IGF-1 sentezinde önemli rol oynarken, hasara uğramış beyinde mikroglialar da IGF-1 üretirler. Parkinson hastalarında IGF-1 konsantrasyonunun BOS'da yükselmesinin, beyin hasarının bir sonucu olarak artan mikrogliyal hücre üretiminden kaynaklanabileceği belirtilmiştir.

Kortikal nöronlarda büyük hasar varsa, BOS'da nöronlardan daha çok reaktif glial hücreler ana IGF-1 kaynağı olabilir. Bu nedenle, PH'de glial hücreler tarafından IGF-1'in üretiminin dejeneratif değişikliklere aktif bir tepki olabileceği ve aktif mikroglialar tarafından IGF-1 ekspresyonunun nöroprotektif etki gösterebileceği belirtilmektedir [117].

Godau ve arkadaşlarının çalışmasında, yeni PH tanısı konulan ve dopaminerjik tedavi almamış olan hastaların serum IGF-1 düzeyinin sağlıklı bireylere göre fazla olduğu belirlenmiştir. Parkinson hastalarında serum IGF-1 düzeyi ve günlük yaşam aktiviteleri arasında korelasyon olduğu görülmüştür. Serum IGF-1 düzeyi takibinin, PH tanısında ve PH görülme riski artmış olan bireylerin belirlenmesinde önemli olabileceği ifade edilmektedir [120].

Serum IGF-1 düzeyini karşılaştıran diğer çalışmalarda ise, Parkinson hastalarının ve sağlıklı bireylerin serum IGF-1 düzeyinin benzer olduğu görülmüştür. Parkinson hastalarında serum IGF-1 düzeyinin; motor semptomlarla korelasyon gösterdiği, hastalık evresiyle ve süresiyle korelasyon göstermediği bulunmuştur [122-125].

Vasküler endotelyal büyüme faktörü

Yeni damarların oluşumu ve maturasyonu oldukça kompleks ve koordinasyon gerektiren bir süreçtir. VEGF anjiyogenezi uyaran en etkili faktörlerden biri olup, anjiyogeneizde sıklıkla hız sınırlayıcı bir basamağı oluşturmaktadır. VEGF-A olarak da bilinen VEGF, plasental büyüme faktörü -1, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve VEGF-E'yi içeren bir gen ailesine aittir. VEGF-C ve VEGF-D'nin lenfatik anjiyogenezi düzenlemesi de dikkate alındığında, vasküler sistemin multipl anatomik komponentlerinin büyüme ve farklılaşma süreçlerinin kontrolünde bu gen ailesinin önemli olduğu görülmektedir [126].

Tüm vücuda dağılmış olan VEGF, vasküler sistem boyunca dizilmiş endotel hücreleri için en özgül mitojendir [127]. VEGF'in endotel hücreleri için etkili, difüze edilebilir ve spesifik olması, kan damarlarının fizyolojik ve patolojik büyümesinin düzenlenmesinde etkili olabileceğini göstermektedir [126].

VEGF; arterlerden, damarlardan ve lenfatiklerden köken alan vasküler endotelyal hücrelerin büyümesini, hayatta kalımını ve migrasyon aktivitesini uyarmaktadır. VEGF; inflamasyon

gibi patolojik durumlarda rol oynadığı, hemotopoetik etkiler gösterdiği ve kemik oluşum süreçleri içinde yer aldığı belirtilmektedir [126, 128].

Hipoksi doğrudan VEGF ekspresyonunu stimüle etmekte ve böylelikle yeni beyin kan damarlarının oluşumunu arttırmaktadır. Yapılan çalışmalar, işlevsel olmayan ancak potansiyel olarak kullanılabilir olan bir akut serebral enfarktüsü (penumbra) çevreleyen serebral iskemik doku bölgesinde çoğunlukla VEGF tarafından uyarılan anjiyogenezin, perfüzyonu düzenlediğini, restore ettiğini ve nöronların işlevini geliştirdiğini göstermektedir [129].

Vasküler yeniden şekillenme ve nörogenez birbirine paralel ilerleyen iki süreçtir [130]. VEGF, nörogenezi uyarmakta ve nöronal hücrelerin proliferasyonunu desteklemektedir. Anjiyogenez, apoptoz inhibisyonu ve nöroproliferasyonun uyarılması gibi birçok mekanizmayla hem yeni nöronların hayatta kalımını hem de sayısını etkilemektedir [129].

VEGF, endojen bir nöroprotektif faktör olarak hareket etmektedir. Nöroprotektif etkisini; apoptozun inhibisyonu ve nörogenezin stimülasyonu gibi direkt yollarla veya anjiyogenezin stimülasyonu, beyin glikoz alımının artışı ve antioksidanların aktivasyonu gibi indirekt yollarla gerçekleştirir [129]. Düşük VEGF kullanılabilirliğinin olduğu durumlarda bozulan vazoregülasyona sekonder olarak nöronal doku perfüzyonu da azalmakta ve bu durum nörodejenerasyona neden olmaktadır. Aynı zamanda, plazma VEGF düzeyinde görülen %50 oranında bir azalma anjiyogenezde önemli ölçüde bozulmaya neden olur [131]. VEGF'in sağladığı nöroprotektif etkilerin kaybı, patogenezine anjiyogenez ve perfüzyon defisitlerinin de katkıda bulunduğu PH gibi nörodejeneratif hastalıkların bir nedeni olarak gösterilmektedir [132].

VEGF, KBB'yi geçebilme özelliğine sahip olmasa da beyin damar dizilişi ve yayılışı yoluyla nörogenezi kontrol edebileceği bildirilmektedir [133]. Periferik dokulardaki VEGF'in özellikle aerobik egzersiz sonrasında KBB'yi geçebildiği ve böylelikle anjiyojenik ve nörojenik etkiler oluşturabildiği ifade edilmektedir [134].

Vasküler endotelial büyüme faktörü ve Parkinson Hastalığı

Anjiyogenezin PH'nin patofizyolojisine katılan mekanizmalardan biri olabileceği düşünülmektedir. Parkinson hastalarında SN'de, kan damarlarının veya endotelial hücrelerin yoğunluğunun artması, hastalığın patogeneze KBB disfonksiyonunun ve vasküler yeniden şekillenmenin katılabileceğini göstermektedir [135, 136]. Ayrıca, VEGF'in dopaminerjik nöronları hücre ölümünden koruyabileceği ve PH'nin tedavisinde nöroprotektif rol oynayabileceği belirtilmektedir [137].

Özellikle, VEGF ailesinin iki üyesi olan VEGF-A ve VEGF-B nörodejeneratif hastalıklarda tedavi edici etkiye sahiptir. 6-OHDA (6-hidroksidopamin) ile indüklenen Parkinsonlu yetişkin sıçanların striatumuna tek taraflı olarak VEGF-A salgılayan hücreler implante edilerek yapılan çalışmada, VEGF-A'nın nöroprotektif etkisinin doza bağlı olduğu görülmüştür. Düşük doz VEGF-A koruyucu bir etkiye sahiptir, yüksek doz ise kan damarlarının yoğunluğundaki düzensiz bir artış ve bunun sonucu olarak beyin ödemi gibi protektif olmayan etkilere yol açmaktadır. VEGF-B ise anjiyojenik etkiyi değiştirmeksizin dolaylı olarak nöronal hayatta kalımda görev almaktadır [8].

PH gibi inflamatuvar bir sürecin de eşlik ettiği durumlarda, VEGF-A ve VEGF-B ekspresyonu ve fonksiyonu bozulmaktadır. İnflamatuvar koşullar altında, VEGF-A, VEGF-B ve reseptörleri (VEGFR1 ve VEGFR2) nöronlarda ve astrositlerde eksprese edilir. Rotenon (fare zehiri) tarafından indüklenen PH olan farelerde mezensefelonda bulunan nigral dopaminerjik nöronlarda aşırı VEGF-A ve VEGF-B ekspresyonu görülmektedir. Tersine, VEGF-A ve VEGF-B dopaminerjik nöronların hayatta kalımı ve glial proliferasyon için tedavi edici bir ajan olarak tanımlanmaktadır [8].

Wada ve arkadaşlarının postmortem yaptıkları çalışmada, Parkinson hastalarının sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında; SN'deki VEGF düzeyinde artış bulunurken, striatumdaki VEGF düzeyinin benzer olduğu belirlenmiştir. SN'deki bu artışın, vasküler yeniden şekillenme yoluyla nörojenezi geliştirmek için olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, Parkinson hastalarında SNC'de bulunan çok sayıda astrositlere benzeyen VEGF immunoreaktif hücrelerinin ise, reaktif astrositler ile VEGF ekspresyonu arasındaki ilişkiyi gösterdiği ifade edilmektedir [138].

Janelidze ve arkadaşlarının çalışmasında, hem demans olan hem de demans olmayan Parkinson hastalarının BOS VEGF düzeyinin sağlıklı bireylerden fazla olduğu bulunurken, demans olan ve demans olmayan Parkinson hastalarının BOS VEGF düzeyinin benzer olduğu bulunmuştur. Parkinson hastalarında BOS VEGF düzeyi ile postüral instabilite ve yürüyüş bozuklukları arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. PH'de görülen anjiyojenik aktivasyonun yürüyüş bozuklukları, KBB disfonksiyonu, beyaz madde lezyonları, serebral mikro kanamalar, nöroinflamasyon ve aksonal dejenerasyonla ilişkili olduğu ve anormal anjiyogenezin dopamine dirençli semptomlara katkıda bulunabileceği ifade edilmektedir [139].

Mihci ve arkadaşlarının ve Infante ve arkadaşlarının çalışmalarında, Parkinson hastaları ile sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında serum VEGF düzeyinin benzer olduğu belirlenmiştir [140, 141]. Bu nedenle, serum VEGF düzeyinin, beyinde bulunan VEGF düzeyini yansıtır yansıtmadığının net olmadığı belirtilmektedir [141].

Glia kökenli nörotrofik faktör

GDNF ailesi ligandları; GDNF, nörturin, artemin ve persefin olmak üzere dört nörotrofik faktörden oluşur [142]. GDNF ilk olarak, dopaminerjik nöronların sağkalımını arttıran bir nörotrofik olarak bulunmuştur [143]. GDNF'nin nöronal ve nöronal olmayan dokularda bulunduğu ve özellikle astrosit hücrelerindeki miktarının oldukça fazla olduğu gösterilmiştir [143, 144]. GDNF, düşük afinite ile reseptör tirozin kinaz reseptörüne, yüksek afinite ile GDNF ailesi reseptörü-1 (GFRa1) ve nöral hücre adezyon molekülüne bağlanır [145].

GDNF; dopaminerjik, noradrenerjik veya kolinerjik nöronlar, Purkinje serebellar nöronları, fasyal sinir ve omurilik nöronları, striatal ve hipokampal nöronlar gibi çok çeşitli nöronal hücre popülasyonlarının hayatta kalmasını ve farklılaşmasını destekleyen güçlü bir nörotrofik faktördür [146-148].

GDNF, motor nöronların hayatta kalması, farklılaşması, akson rehberliği ve nöromusküler bağlantılar için önemlidir. Özellikle, fusimotor motor nöronların GDNF'ye çok duyarlı olduğu belirtilmektedir. GDNF iletiminin, ailesel amyotrofik lateral skleroz olan fare modellerinde hastalık progresyonunu hafiflettiği ve yaşam süresini uzattığı ifade

edilmektedir [145]. GDNF yokluğunda farelerin spinal motor nöronlarının %22'sinin kaybolduğu belirtilmektedir [149].

GDNF, böbrek morfogenez ve spermatogenezin düzenlenmesinde de görev alır. Böbrek morfogenezinde ilk tanımlanmış sinyal molekülüdür. Embriyonik böbrekte üreterik dallanma morfogenezinde rol oynar. Üreter tomurcuklanmasını başlatır ve tomurcukların yönünü belirler. Ayrıca, spermatogonyal kendini yenileme ve farklılaşma için güçlü bir düzenleyicidir ve yetişkinlerde spermatogonyal kök hücre havuzunun devamlılığı için gereklidir [145, 149].

Hem fokal hem de global iskemi, GDNF protein düzeyinin artışıyla sonuçlanır. İskemiden sonra GDNF ve GFRA1 ekspresyonunun uyarılması bir tür kendini savunma amaçlı nörorejeneratif reaksiyon olarak düşünülmektedir. İskemi sonrası eksojen olarak GDNF uygulaması, enfarktüs boyutunda, beyin ödeminde ve penumbra bölgesindeki nöronal apoptozda azalma gibi nöroprotektif etkilere neden olmaktadır. Ek olarak, iskemi sonrası GDNF, KBB'nin bütünlüğünü ve nöroinflamasyonu etkileyebilmektedir [145].

Mikroglial aktivasyon, çeşitli nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde ana faktör olarak kabul edilmekte ve nöronal disfonksiyona ve dejenerasyona katkıda bulunan temel inflamasyon kaynağı olarak görülmektedir. GDNF'nin ise, mikroglial aktivasyonun önemli bir düzenleyicisi olabileceği ve nöroinflamasyonu inhibe ederek nörodejenerasyonu azaltabileceği düşünülmektedir. Bu özellikleri de dikkate alındığında, PH gibi nörodejeneratif hastalıklardaki tedavi edici potansiyeli büyük ilgi görmektedir [145, 149].

Glia kökenli nörotrofik faktör ve Parkinson Hastalığı

GDNF ilk olarak orta beyindeki dopaminerjik nöronların hayatta kalımını destekleyen bir nörotrofik faktör olarak keşfedilmesi nedeniyle striatumu inerve eden dopaminerjik nöronlarda dejenerasyon görülen PH için önemli olabileceği düşünülmeye başlanmıştır [149]. GDNF, en fazla striatum ve talamus gibi katekolaminerjik afferentler alan beyin bölgelerinde eksprese edilmektedir. Nöroproteksiyon ve nörorejenerasyon gibi iki önemli trofik fonksiyona sahiptir [8]. Ayrıca, nörit uzunluğunu, hücre boyutunu, dopaminerjik nöronların sayısını ve bu nöronların dopamin alımını arttırdığı bulunmuştur. Ancak,

striaumdaki dopaminerjik nöronlar veya dopaminerjik projeksiyonda morfolojik değişikliklere yol açmadığı ifade edilmektedir [149].

GDNF tek başına KBB'yi geçemediğinden dolayı, GDNF'nin sistemik olarak verilmesi deneysel PH'de tedavi edici özelliği sahip değildir [150-152]. Bu nedenle, Parkinson hastalarında MSS'ye GDNF salınımı için farklı metodlar kullanılmaktadır. Bu metodlar arasında, infüzyon pompasına bağlı kateter, GDNF genini taşıyan farklı modifiye virüs türlerinin kullanıldığı gen terapisi ve GDNF'yi salmak için genetik olarak tasarlanmış hücrelerin kullanıldığı hücre terapisi yer almaktadır [153-155].

Chauan ve arkadaşlarının postmeotem yaptıkları çalışmada, Parkinson hastalarının SN'deki nöronlarında ve nöropillerinde sağlıklı bireylere göre GDNF düzeyinin azaldığı belirlenmiştir (ortalama %19.4 ve %20.2, sırasıyla). PH'de görülen GDNF'deki azalmanın diğer nörotrofik faktörlerle karşılaştırıldığında (NGF, NT-3, NT-4, CNTF, BDNF) 2-8 kat daha fazla olduğu görülmektedir. Bu durum, SN'de test edilen nörotrofik faktörler arasında GDNF'nin muhtemelen en duyarlı olan ve en erken dönemde azalan nörotrofik faktör olduğunu göstermektedir. PH'de SNe'de görülen nörodejenerasyon sürecinde GDNF'nin kullanabilirliğinin azalmasının önemli rol oynayabileceği ifade edilmektedir [156].

2.4.2. Parkinson Hastalığı'nda proinflatuar sitokinler

Nöroinflamasyon sitokinler dahil birçok sinyal molekülü tarafından düzenlenmektedir. Sitokinler; MSS'de bulunan, beynin normal gelişiminde ve yaralanmayı veya nörodejenerasyonu takiben nöroimmunopatolojik süreçlerde özel rol alan multifonksiyonel proteinlerdir [157]. PH'de görülen nöroinflamatuvar süreçlerde, aktive olan astrositlerin ve mikrogliaların ürettiği proinflatuar sitokinler dopaminerjik nöronlarda dejenerasyona ve ölüme yol açmaktadır [9, 10]. Ayrıca, proinflatuar sitokinleri yayan dejenere olmuş nöronlar mikrogliyal aktivasyona neden olmakta ve bu süreç PH'de görülen nöronal hasar için bir kısır döngü oluşturmaktadır [158]. TNF- α ve IL-1 β en fazla ilgi çeken proinflatuar sitokinler arasında yer almaktadır [9].

Tümör nekroz faktör alfa

TNF- α , immün yanıtın “temel düzenleyicisi” olarak bilinen proinflamatuvar bir sitokindir. Beyni de kapsayan çoklu organ sistemlerinde immün aracılı inflamasyonun temel başlatıcısıdır. “Vücudun yangın alarmı” veya gözcü bir sitokin olarak da bilinmektedir. Dokularda düşük konsantrasyonda bulunduğu enfeksiyonlara karşı konakçı savunma mekanizmalarının artırılması gibi yararlı etkiler gösterebilmekte, yüksek konsantrasyonda bulunduğu ise aşırı inflamasyon ve organ hasarına neden olabilmektedir [159].

Makrofajlar, T hücreleri, mast hücreleri, granülositler, doğal öldürücü hücreler, fibroblastlar, nöronlar, keratinositler ve düz kas hücreleri dahil olmak üzere birçok farklı immün ve immün olmayan hücre tipi tarafından üretilmektedir. TNF- α ’nın hücreler tarafından üretimi, TNF- α tarafından uyarılan faktörlerin başlattığı pozitif ve negatif geribildirim döngüleri ile düzenlenir. Örneğin; TNF- α üretimini uyarabilen IL-1, interferon-gama ve IL-2 gibi sitokinlerin ya da TNF- α mRNA’nın transkripsiyonunu inhibe eden IL-10, prostaglandinler ve kortikosteroidler gibi bazı negatif geribildirim düzenleyicilerinin üretimi TNF- α tarafından uyarılabilmektedir [160].

TNF- α ; kırık ve kemiğin rezorpsiyonunu ve fibroblastlardan kollajenaz salınımını uyarmaktadır. Periodontitte ise periodontal dokuların yıkımına neden olmaktadır. Osteoblastlardan ve fibroblastlardan proteolitik enzimlerin salınımını ve değişik hücrelerden prostaglandin sekresyonunu uyarmaktadır. Ayrıca, osteoklastların da aktivasyonunu sağlamaktadır [161].

Romatoid artrit, inflamasyon ve matriks yıkımında TNF- α anahtar rol oynamaktadır. İnflamasyon bölgelerindeki yüksek TNF- α konsantrasyonları hastalık patolojisini tetiklemektedir. Bu nedenle; tedavinin amacı aşırı TNF- α ’nın inflamasyon bölgelerinden uzaklaştırılmasıdır [160].

Yaşlanma sürecinde ortaya çıkan immün sistem modifikasyonlarına (“immün yaşlanma”) sitokin disregülasyonu eşlik etmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerde artışın ve anti-inflamatuvar sitokinlerde azalmanın neden olduğu kronik dozda düşük inflamasyon süreci içinde TNF- α düzeyinde görülen artış önemli rol oynamaktadır. Yüksek TNF- α seviyeleri,

hem kırılğan hem de kırılğan olmayan yaşlılarda artmış morbidite ve mortalite riski ile ilişkilendirilmektedir [162].

TNF- α salınımının uyarılması sol ventrikül pompası disfonksiyonuna ve konjestif kalp yetmezliğinin progresyonuna katkı sağlamaktadır. Artan TNF- α düzeyi, sol ventrikül yeniden şekillenmesini ve sol ventrikül disfonksiyonunu geliştirmektedir. Progressif klinik bulguları ve semptomları olan kalp yetmezliği hastalarında TNF- α düzeyinin arttığı belirtilmektedir [163].

Kanser ve inflamasyon arasındaki ilişkinin kurulmasında da TNF- α belirgin rol oynamaktadır. TNF- α 'nın rolü; hücrel transformasyon, ilerleme, hayatta kalma, proliferasyon, istila, anjiyogenez ve metastaz dahil olmak üzere hemen her adımda görülmektedir. Çeşitli kanser türlerinin tedavisinde TNF- α blokerleri çok önemli bir potansiyele sahiptir [164].

MSS'de, TNF- α hem homeostatik hem de patofizyolojik süreçlerde yer almaktadır. Sağlıklı MSS'de TNF- α ; sinaptik plastisite, öğrenme ve hafıza, uyku, yemek yeme, su içme ve astrosit kaynaklı sinaptik güçlendirme gibi kritik fizyolojik süreçler üzerinde düzenleyici fonksiyonlara sahiptir. Patolojik koşullarda ise, büyük miktarda TNF- α salınması nöroinflamatuvar yanıtın önemli bileşenini oluşturmakta ve TNF- α glutamat aracılı sitotoksisteyi güçlendirmektedir. Nörodejeneratif süreç içinde nöroinflamasyon ve eksitotoksistite anahtar rol oynadıkları için PH, travmatik beyin hasarı, iskemi, MS, amiotrofik lateral skleroz ve Alzheimer Hastalığı gibi durumlarda TNF- α düzeyinin arttığı saptanmaktadır [165].

TNF- α KBB'yi reseptör aracılı endositoz ile geçebilen sitokinlerden biridir. TNF- α 'nın taşınmasına doku ve çözülebilir faktörler aracılık etmektedir [166]. Bozulmamış radyoaktif işaretli murin TNF- α 'nın beyin parankiminden kana geçebileceği ve BOS'da tespit edilebileceği gösterilmiştir [167].

Tümör nekroz faktör alfa ve Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalarında SN'de TNF- α eksprese eden glial hücrelerin yoğunluğu artmaktadır [168]. PH'den etkilenen beyin bölgelerinde TNF- α düzeyinin dopaminerjik nöronların

ölümüyle korele olduğunun gösterilmesi nedeniyle, dopaminerjik nöronların ölümünün TNF- α üretimini arttırdığı veya artan TNF- α konsantrasyonlarının dopaminerjik nöron ölümüne katkıda bulunduğu düşünülmektedir [169]. Parkinson hastalarında artan serum TNF- α düzeyi ise, PH ile ilişkili sitokin ağlarında periferel disregülasyonun rol oynadığını göstermektedir [170]. Yetişkin hayvanlarda, TNF- α eklenerek periferel inflamasyonun aktive edilmesi SN'deki dopaminerjik nöronların ölümüne neden olmuştur [171].

Mogi ve arkadaşlarının postmortem çalışmasında, Parkinson hastalarında striatumda ve BOS'da TNF- α düzeyi sağlıklı bireylere göre yüksek bulunmuştur. TNF- α düzeyindeki artışın striatumda %366 ve BOS'da %432 gibi yüksek oranlarda olduğu saptanmıştır. Bu sonuçların, PH'de nigrostriatal dopaminerjik bölgelerde bir immün yanıtın ortaya çıkabileceğini ve TNF- α 'nın en azından kısmen nöronal dejenerasyonla ilişkili olabileceğini gösterdiği belirtilmiştir [172].

Lindqvist ve arkadaşlarının çalışmasında, hem demans olan hem de demans olmayan Parkinson hastalarının BOS TNF- α düzeyi sağlıklı bireylere benzer bulunmuştur. BOS TNF- α düzeyi ile depresyon, anksiyete ve yorgunluk arasında korelasyon bulunamamıştır [173].

Zakarya ve arkadaşları, Koziorowski ve arkadaşları ve Brodacki ve arkadaşlarının çalışmalarında, Parkinson hastalarının serum TNF- α düzeyi sağlıklı bireylerden yüksek bulunmuştur [174-176]. Parkinson hastalarında serum TNF- α düzeyi; hastalık şiddeti, rijidite, tremor, ve hastalık evresi ile korelasyon gösterirken, hastalık süresi ile korelasyon göstermemiştir. Ayrıca, levodopa tedavisi alan ve almayan Parkinson hastalarının serum TNF- α düzeyinin benzer olduğu belirlenmiştir [174].

Scalzo ve arkadaşları ve Lindqvist ve arkadaşlarının çalışmalarında, Parkinson hastalarının serum TNF- α düzeyi sağlıklı bireylere benzer bulunmuştur [177, 178]. Buna karşın, proinflamatuvar sitokinlerde değişim gibi inflamatuvar/immün süreçlerin PH'nin patogeneze katkıda bulunabileceği belirtilmiştir [177]. Ayrıca, serum TNF- α düzeyinin yorgunluk, anksiyete, depresyon düzeyi gibi non-motor semptomlarla korele olduğu bulunmuştur [178].

İnterlökin-1 beta

İnterlökin-1 (IL-1) ligand ve reseptör ailesi temel olarak akut ve kronik inflamasyonla ilişkilendirilen 11 üyeden oluşmaktadır. İnterlökin-1 alfa (IL-1 α) ve interlökin-1 beta (IL-1 β), IL-1 ailesini oluşturan iki temel proinflamatuvar sitokindir [179]. IL-1 β ve IL-1 α aminoasit düzeyinde sadece %26 oranında benzerlik göstermelerine karşın ortak biyolojik fonksiyona sahiptirler [180]. IL-1 β ve IL-1 α 'ya göre 10-50 kat daha fazla sentezlenmekte ve daha güçlü proinflamatuvar özellikler taşımaktadır [181].

Mikroplar, mikrobik ürünler, sitokinler ve diğer çevresel uyaranlarla aktive olan birçok hücre tipi tarafından IL-1 β üretilmekte ve salgılanmaktadır. IL-1 β vücut sıvılarında kolaylıkla saptanabilir [182]. Otoinflamatuvar hastalıkları bulunan bireylerin kan monositlerinden IL-1 β salınımı sağlıklı bireylerden 5-10 kat fazladır [179].

Otoinflamatuvar hastalıkların en belirgin özelliklerinden biri, IL-1 β ile yapılan tedavide hastalık şiddetinin hızlı ve kesintisiz bir şekilde çözülmesidir [179]. IL-1 β ; romatoid artrit, obezite, tip 2 diyabet, miyokard infarktüsü ve kalp yetmezliği gibi birçok hastalıkta rol oynamaktadır [179, 183-185].

Bugüne kadar yapılan çoğu araştırmada IL-1 β 'nın beyinde ve nörodejenerasyonda temel rol oynadığı görülmüştür. Kemirgenlerin beyinlerinde serebral iskemi, beyin travması gibi nöronal ölüme ve hasara neden olan deneysel çalışmalar, IL-1 β 'nın hızla uyarıldığını göstermektedir (15 dk içinde mRNA transkripsiyonu ve 1 saat içinde protein) [186].

IL-1 β 'nın artışı inme, MS, Alzheimer Hastalığı, epilepsi, PH gibi birçok nörolojik hastalıklarda görülmekte ve KBB'nin bozulması bu hastalıkların progresyonuyla ilişkilendirilmektedir [187, 188]. IL-1 β ; hem sıkı bağlantı (tight junction) proteinlerini azaltarak hem de VEGF salınımı için astrositleri uyarak KBB'nin geçirgenliğini arttırmaktadır. Başka bir deyişle, IL-1 β direkt ve indirekt yollarla KBB'nin bozulmasına neden olmaktadır [189, 190].

İnme birkaç ay sürecek olan inflamatuvar süreci tetiklemektedir. Bu inflamatuvar süreç IL-1 β gibi temel sitokinler tarafından yürütülmektedir [191]. Hipoksi sırasında insan monositlerinde IL-1 β üretimi uyarılır [179]. İnme hastalarında, IL-1 β düzeyi kanda ve ilk

günden itibaren BOS'da yükselmektedir. İnme sonrası 3. günde periferik kan mononükleer hücrelerdeki IL-1 β düzeyinin nörolojik bozuklukla ilişkili olduğu görülmüştür [191].

IL-1 β , öğrenme ve hafıza ile ilgili süreçlere de katılmaktadır. Öğrenme ve hafıza için IL-1 β 'nın fizyolojik seviyede olması önemlidir. Ancak, yükselen IL-1 β düzeyi öğrenme ve hafızayı olumsuz etkiler. Anti-IL-1 β antikorlarının uygulanması bu olumsuz durumu tersine çevirebilir. IL-1 β 'nın hafıza ve öğrenme üzerine etkisini düzenleyen temel faktörleri; doz, yaş ve zaman oluşturmaktadır. IL-1 β özellikle hipokampüse bağlı kognitif aktiviteleri içeren kognitif fonksiyonlarda önemli rol oynamaktadır [192].

Beyindeki IL-1'in kaynağı glia hücreleri ve nöronlar tarafından lokal sentez veya periferik olarak üretilen IL-1'in beyine geçişidir. IL-1 β büyük protein olduğundan, KBB'den geçişi KBB'nin zayıf olduğu sirkümvatriküler organlardan pasif olarak ya da diğer bölgelerden aktif transport yoluyla gerçekleşmektedir [193].

İnterlökin-1 beta ve Parkinson Hastalığı

IL-1 β , MSS'de yaralanmaya yanıt olarak verilen hücresel tepkilere aracılık etmektedir. Nörodejenerasyonda temel rol oynamakta, nöronal hasar ve ölüme yol açan durumlarda hızla uyarılmaktadır [186]. Buna bağlı olarak, PH gibi kronik nörolojik hastalıklarda IL-1 β 'nın yükseldiği görülmektedir [187]. IL-1 β ekspresyonunu sağlayan glial hücrelerin yoğunluğu Parkinson hastalarında SN'de artmaktadır. Ayrıca, postmortem çalışmalar PH'de; serebral korteks, putamen ve nükleus kaudatus da IL-1 β düzeyinde artış olduğunu göstermektedir [194]. PH'nin progresyonunu hafifletmek için kullanılan anti-inflamatuar ajanların oluşturduğu nöroprotektif etkinin nedenlerin biri olarak IL-1 β düzeyinin azalması gösterilmektedir [195].

Blum-Degen ve arkadaşlarının çalışmasında, Parkinson hastalarının BOS IL-1 β düzeyi sağlıklı bireylere göre yüksek bulunurken, plazma IL-1 β düzeyinin sağlıklı bireylere benzer olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, PH'de görülen nöroimmün disfonksiyonun MSS'yle sınırlı olabileceği ve periferik sistemi önemli ölçüde etkilemeyeceği ifade edilmektedir [196].

Dursun ve arkadaşları, Reale ve arkadaşları ve Zakarya ve arkadaşlarının çalışmalarında, Parkinson hastalarının serum IL-1 β düzeyinin sağlıklı bireylerden fazla olduğu bulunmuştur

[170, 174, 197]. Koziorowski ve arkadaşlarının çalışmasında ise, Parkinson hastalarının ve sağlıklı bireylerin serum IL-1 β düzeyinin benzer olduğu belirlenmiştir [175]. Parkinson hastalarının serum IL-1 β düzeyi ile günlük yaşam aktiviteleri, levodopa eşdeğer günlük doz, hastalık süresi, hastalık evresi, klinik semptomların şiddeti arasında korelasyon bulunamamıştır [175, 197].

2.5. Parkinson Hastalığı'nda Tanı

PH tanısı klinik olarak konulmaktadır ve Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Topluluğu Beyin Bankası (United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank) klinik tanı kriterleri en sık kullanılan tanı kriterleri olarak kabul edilmektedir (Çizelge 2.1) [198, 199].

Çizelge 2.1. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Topluluğu Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri

Parkinsoniyen Sendromun Tanısı - Bradikinezi (istemli harekete başlamada yavaşlama, tekrarlayan hareketlerde hareket hızının ve amplitüdünün giderek azalması) - Aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi a) Rijidite b) 4-6 Hz istirahat tremor c) Postüral instabilite (Primer olarak görsel, vestibüler, serebellar veya propriyoseptif fonksiyon bozukluğu ile ilgili olmayan)
İdiyopatik Parkinson Hastalığı İçin Dışlama Ölçütleri - Tekrarlayan inme anamnezi ve Parkinsoniyen benzeri belirtilerin adım adım ilerlemesi - Tekrarlayan kafa travması öyküsü - Kesin ensefalit öyküsü - Okulojirik krizler - Semptomların başlangıcında nöroleptik kullanım öyküsü - Birden fazla sayıda akrabada etkilenme - Sürengen remisyon - Üç yıl sonrasında belirtilerin tek taraflı devam etmesi - Supranükleer bakış felci - Serebellar bulgular - Erken dönemde şiddetli otonomik tutulum - Erken dönemde ağır demans (bellek, dil ve praksi bozukluğu ile birlikte) - Babinski belirtisi - Bilgisayarlı tomografi taramasında serebral tümör veya kommunikan hidrocefali varlığı - Yüksek doz L-Dopaya yanıt alınamaması (malabsorbsiyon dışlanmış olmalı) - MPTP'ye maruz kalma
İdiyopatik Parkinson Hastalığı için destekleyici kriterler (Aşağıdaki kriterlerden en az 3'ünün bulunması) - Unilateral başlangıç - Progresif seyirli olması - İstirahat tremorunun olması - Hastalığın başladığı tarafta bulguların asimetrik olarak devam etmesi - Levodopaya iyi yanıt vermesi (%70-100) - 5 yıl veya daha uzun süreli levodopa yanıtı - Levodopaya bağlı diskinezilerin olması - Klinik seyrin 10 yıl veya daha uzun sürmesi

Bu tanı kriterlerinin yayınlanmasından günümüze kadar PH ile ilgili bilgiler artmıştır [200]. PH'nin motor olmayan bulgularının daha iyi anlaşılması ve hastalığın esas bulguları olarak görülmesinden sonra 2015 yılında Hareket Bozuklukları Cemiyeti (Movement Disorders Society-MDS) tarafından yeni tanı kriterleri önerilmiştir. Bu tanı kriterlerinde ilk önemli kriter parkinsonizmdir ve Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası tanı kriterleri arasında bulunan postüral instabilite ana bulgulardan çıkarılmıştır. Ek olarak, motor olmayan bulgularda tanı kriterleri arasına alınmıştır. Parkinsonizm bulgularının saptanmasından sonra (bradikinezi, rijidite ve istirahat tremor), “Kesin İPH” ve “Olası İPH” olmak üzere iki farklı seviye belirlenmektedir (Çizelge 2.2). Bu seviyelerin saptanmasında kullanılan; kesin dışlama kriterleri, destekleyici kriterler ve kırmızı bayrakların varlığı olmak üzere 3 ayrı kategori bulunmaktadır [201, 202].

Çizelge 2.2. Kesin ve Olası İdiyopatik Parkinson Hastalığı Tanı Kriterleri

Kesin İdiyopatik Parkinson Hastalığı	Olası İdiyopatik Parkinson Hastalığı
- Kesin dışlama kriterlerinin olmaması - En az iki destekleyici kriterin olması - Kırmızı bayrak bulgularının olmaması	- Kesin dışlama kriterlerinin olmaması - Kırmızı bayrakların destekleyici kriterler ile birlikte varlığı • Eğer sadece bir kırmızı bayrak bulgusu var ise, en az bir destekleyici kriter bulgusu olmalı • İki tane kırmızı bayrak bulgusu var ise en az iki tane destekleyici kriter bulgusu olmalı • İki tane fazla kırmızı bayrak bulgusu var ise bu kategoriye alınmamaktadır.

2.6. Parkinson Hastalığı'nda Tedavi

2.6.1. Medikal tedavi

PH'nin tedavisinde en yaygın olarak ilaçlar kullanılmaktadır. Temel amaç, semptomlara neden olan dopamin eksikliğinin giderilmesidir. Farmakolojik tedavi genellikle semptomlar günlük aktivitelerde bozulmaya veya yetersizliğe neden olduğunda başlamaktadır. Her hasta için en iyi ilaç kombinasyonunun bulunması genellikle zaman almaktadır [203].

Levodopa

Dopamin KBB'yi geçemediğinden dolayı, bir dopamin öncülü olan levodopa 1960'ların sonlarından beri PH'nin semptomatik tedavisinde altın standart olarak kullanılmaktadır [67, 204]. Levodopanin semptomatik etkisi beyinde dopamine dönüştükten sonra ortaya çıkmaktadır. Levodopa, özellikle bradikinezi ve rijidite üzerinde hızlı ve etkin bir gelişme

sağlamaktadır. Ancak, motor komplikasyonlara neden olması özellikle genç hastalarda motor kullanımını sınırlamaktadır. Uzun süre levodopa kullanımı doz sonu fenomeni (wearing-off) ve on-off fenomeni gibi etkinlik dalgalanmalarının gelişmesine yol açmaktadır [205]. Levodopaya bağlı diskineziler de PH'nin yaygın görülen motor komplikasyonları arasında yer almaktadır. Genç yaşta başlangıç, hastalığın ileri evreleri, uzun süreli levodopa kullanımı gibi faktörler levodopaya bağlı diskinezilerin gelişme riskini arttırmaktadır. [206].

Dopamin agonistleri

PH'nin tedavisinde genellikle kullanılan birkaç dopamin agonisti bulunmaktadır (ropinirol, pramipeksol, rotigotin). Genel olarak, dopamin agonistleri levodopaya göre daha az diskinezi oluşturma eğilimi göstermektedir. Ancak, antiparkinsoniyen etkisi levodopaya göre daha azdır. Hastalığın erken dönemlerinde tek başına, ilerleyen dönemlerde ise levodopaya ek olarak kullanılmaktadır. Levodopanin istenilen düzeyde etki göstermesi için kullanılması gereken dozun azalmasını sağlar, fakat motor komplikasyonların gelişmesini veya cerrahi müdahale gereksinimini engellemez. Dopaminerjik yan etkilerine ek olarak, psikiyatrik sorunlar, dürtü kontrol bozuklukları ve uyku bozuklukları riskini de arttırmaktadır [207].

Monoamin oksidaz B inhibitörleri

Monoamin oksidaz B (MAO-B) inhibitörleri sinaptik dopaminin oksidatif metabolizmasını inhibe ettiğinden dolayı kullanılmaktadır ve bu yolla dopaminin yarılanma ömrünü ve etkisini arttırmaktadır. MAO- B temel olarak striatumdaki astrositlerde bulunmakta ve dopamin düzeyini azaltmaktadır. MAO-B inhibitörleri hastalık modifikasyonunu sağlayabileceğinden dolayı ilgi çekmekte ve çok çeşitli toksik maddeye karşı nöroprotektif etki göstermektedir [207].

Katekol-O-metiltransferaz inhibitörleri

Özellikle, motor dalgalanmaları olan ve ileri evre hastalarda levodopanin etki süresini ve etkinliğini uzatmaktadır. Günlük “on” döneminde geçen süreyi uzatırken “off” döneminde geçen süreyi azaltmaktadır. Günlük yaşam aktivitelerinin gelişmesini ve levodopa kullanımının azalmasını sağlamaktadır. Katekol-O-metiltransferaz inhibitörlerinin,

dopaminerjik aktiviteyi arttırması sonucunda diskinezi, bulantı, kusma, ortostatik hipotansiyon, uyku bozuklukları ve halüsinasyon gibi levodopa kaynaklı yan etkilerin başlangıçta kötüleşmesine neden olabilir. Bu yan etkilerin oluşmasını engellemek için levodopa dozunun ayarlanması gerekmektedir [208].

Amantadine

Bir N-Metil D-Aspartik Asit reseptör olan amantadin, PH'de diskinezilerin tedavisi için “klinik olarak yararlı” kabul edilen bir ilaçtır [209]. Sıklıkla levodopayla kombine olarak kullanılmaktadır [67]. Ağız kuruluğu, ortostatik hipotansiyon, baş dönmesi, halüsinasyon ve periferik ödem gibi yan etkilere yol açmaktadır [207].

2.6.2. Cerrahi tedavi

BG lezyonlarını içeren cerrahi tedaviler uzun süredir uygulanmaktadır. Levodopanin geliştirilmesini takiben cerrahilerde azalma görülmesine rağmen medikal tedaviye ek standart bir yaklaşım olmuştur. İlk olarak, BG'lerin lezyonlu bölgelerini içeren cerrahi müdahaleler olan pallidotomi ve talamotomi uygulanmıştır. Daha sonra ise, intansiyonel tremoru baskılamak için BG ve orta beynin elektriksel stimülasyonuna dayanan derin beyin stimülasyonu (DBS) geliştirilmiştir [210].

Talatomi

İlaç kullanımına karşı direnç gösteren tremorda %80-90 ilerleme sağlamaktadır. Tremorun amplitüdünün ortalaması 100 mm iken cerrahi sonrasında 0.5 mm altına düşerek normal hale gelirken, frekans bakımından normal değerler elde edilememektedir. Bazı hastalarda rijiditeyi azalttığı belirtilmektedir. Ancak bradikinezi, postüral instabilite ve yürüyüş bozukluklarına etkisi yoktur veya beklenen düzeyde değildir [211].

Subtalamatomi

DBS'nin kullanılmadığı durumlarda önem kazanmaktadır. Günlük yaşam aktivitelerinde, rijiditede, bradikinezide ve tremorda gelişme sağladığı ifade edilmektedir. Ayrıca, levodopa kullanımını azaltmasına bağlı olarak levodopanin tetiklediği diskinezileri de azalttığı

belirlenmektedir. Ancak, subtalamatomi sonrasında hemiballismus veya kore oluşma riski bulunduğundan diğeri cerrahi girişimlerden daha az kullanılmaktadır [211, 212].

Pallidatomi

PH'de görülen hemiballismusun ve hemikorenin defisit kalmadan ve hemen kaybolmasını sağlamaktadır. Buna bağı olarak, hastaların günlük yaşamlarında gelişme olduğı belirtilmektedir. Ayrıca, levodopanin tetiklediğı diskineziler ve motor semptomlar üzerine de etki etmektedir [213].

Derin beyin stimölasyonu

DBS'de implante edilen elektrotlar yardımıyla GPi veya subtalamik nükleus uyarılmaktadır [67]. Günümüzde PH'nin ileri evrelerinde kullanılan en yaygın ve en etkili cerrahi yöntemdir. Dünyada yaklaşık olarak 150 000 Parkinson hastasına uygulandığı ifade edilmektedir [207]. Kalıcı lezyonlara karşı DBS'nin avantajı, geri dönüşlü ve bilateral cerrahiler için daha güvenli olmasıdır. GPi veya subtalamik nükleus stimölasyonu tüm semptomları azaltmaktadır. Ayrıca, subtalamik nükleusun stimölasyonu diskinezilerin ve alınan ilaç miktarının azalmasında da etkili olabilmektedir. DBS; "off" döneminde görülen semptomlar üzerinde daha fazla etki göstermekte ve rijidite, bradikinezi, akinezi, denge ve yürüme gibi motor bozukluklarda gelişme sağlamaktadır [67].

2.6.3. Fizyoterapi ve rehabilitasyon

Farmakolojik tedaviler PH'nin semptomlarını azaltmakta fakat progresyonu durdurmada yetersiz kalmaktadır [214]. PH ile ilgili yetersizliklerde kullanılan ilaçların çoğı dopaminerjik nigrostriatal sistem üzerine etki etmektedir. Ancak, PH'nin en belirgin yetersizliklerini oluşturan denge ve yürüme bozuklukları dopaminerjik tedaviye yeterince yanıt vermemekte ve optimal medikal tedaviye rağmen devam etmektedir [215-217]. Hastalığın ilerleyen evrelerinde ise, farmakolojik tedavi daha az etkili olmakta ve diskineziler veya dürtü kontrol bozuklukları gibi motor ve non-motor yan etkilere neden olmaktadır [218, 219]. Sonuç olarak, Parkinson hastaları optimal medikal tedavi alsalar bile günlük yaşam aktivitelerinde problemlerle karşılaşmaktadırlar [220]. Bu nedenle,

farmakolojik ve nöroşirurjik tedavilere rehabilitasyon yöntemlerinin eklenmesinin önemli olduğu vurgulanmaktadır [221, 222] .

Bu yöntemler arasında, fiziksel rehabilitasyona dayanan tedavi stratejileri PH'nin progresyonunu yavaşlatabileceğinden dolayı ilgi çekmektedir [14, 223]. PH'de fizik tedavinin temel amacı; denge, yürüme, kuvvet, postür ve mobilite gibi fiziksel kapasitede oluşan limitasyonların geliştirilmesidir [224]. Fizik tedavi de kullanılan en önemli tedavi stratejileri arasında; egzersiz, pratik ve kompensatuar strateji eğitimi (karmaşık motor dizeler için işaretler ve stratejiler) yer almaktadır [19].

Egzersiz

Planlı, yapılandırılmış ve tekrarlayan fiziksel aktivitelerden oluşur. Parkinson hastalarında egzersiz farklı amaçlarla yapılmaktadır. Bu amaçlar;

1. Denge, yürüme ve transferleri içeren fonksiyonel mobilitayı ve fiziksel kapasiteyi geliştirmek,
2. Semptomatik tedavi olarak görev yapmak ve özellikle motor semptomları baskılamak,
3. Depresyon, yorgunluk, apati gibi non-motor semptomları geliştirmek,
4. Kognitif bileşenlerin eklenmesi ile motor ve kognitif gelişmelerin elde edilmesini sağlamak.

Pratik

Kişisel hedefleri göz önünde bulundurarak orjinal veya yeni bir motor beceri veya motor görev öğrenilmesini ifade etmektedir. Artan karmaşıklık ve olumlu geribildirim ile tekrarlayan hareketlerin yapılması motor becerileri geliştirebilir. Pratik sıklıkla eylemin izlenmesi ve mental imgeleme kullanılarak desteklenen kognitif etkileşimi de içermeli (işaretler ve çift görev eğitimi gibi) ve bağlama özgü olmalıdır. Örneğin; çift görev yürüme eğitimi sırasında, Parkinson hastaları aynı anda çeşitli motor veya kognitif zorlu görevler yaparken, görsel veya işitsel işaretler kullanarak yürüme parametrelerini geliştirmeyi amaçlamaktadır.

Hareket strateji eğitimi

1. İşaretleme ve dikkat stratejileri: Hareketi başlatmak veya sürdürmek (yürüyüş gibi) konusunda zorluk yaşayan Parkinson hastalarının bu zorlukların kısmi olarak üstesinden gelmek için sıklıkla çevreden uyaran kullandığını bildirmektedir. Örneğin, yürüyüşü kolaylaştırmak için yaya geçidinin çizgileri kullanılmaktadır. Bu duyuşsal uyaranlar otomatik hareketlerin ritmini ve ölçeklendirilmesini arttırmak için eksternal işaretler olarak işlev görür. İşaretlemenin altında yattığı varsayılan mekanizmalar serebello-parieto-premotor döngüleri içeren "eksternal" beyin ağlarının aktivasyonu olduğu düşünülmektedir. Bu ağların aktive olmasıyla, "internal" ağı oluşturan hipoaktif BG-suplementer motor alan kompanse edilmektedir. Sonuç olarak, eksternal işaretler yürütücü rol üstlenerek ve bilişsel yükü azaltarak hareketlerin internal olarak planlanmasına ve hazırlanmasına olan ihtiyacı azaltabilir.

Eksternal işaretlere ek olarak dikkat stratejileri de kullanılabilir. Örneğin, hastalara yürürken büyük adımlar atmaya odaklanılması öğretilir. Dikkat stratejileri ve eksternal işaretler kombine edilebilmekte ve hafif bilişsel bozukluğu olan Parkinson hastalarında bile tek ve çift görevlerde yürüme hızını ve adım uzunluğunu geliştirmektedir. Ancak, bu işaretlerden tüm Parkinson hastaları yarar görmemektedir. En uygun işaretleme modalitesi ve parametresi; hastaya özgüdür ve kişinin tercihlerine ve yeteneklerine, faaliyete, çevresel koşullara ve altta yatan soruna (hareketin başlangıcı veya devam etmesi, hareketin hızı veya amplitüdü) bağlıdır. Son zamanlarda, "akıllı gözlük" ve "lazer walker" gibi taşınabilir, kullanışlı ve kişiselleştirilmiş işaretleme cihazları geliştirilmektedir.

2. Kompleks motor diziler için stratejiler: Önceden bilişsel hareket stratejileri olarak bilinen karmaşık motor diziler için stratejiler; transferler ve manuel aktiviteler gibi karmaşık hareketlerin performansını geliştirmek için kullanılmaktadır. Bu yaklaşımla, otomatik olarak gerçekleştirilemeyen karmaşık, hedefe yönelik hareketler, basit hareket bileşenlerine bölünür (yeniden düzenlenir). Bu bileşenlerin daha sonra tanımlanmış bir sırada ve bilinçli bir kontrolle gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Motor imgeleme, motor performans üzerine olumlu etkide bulunduğu için karmaşık motor diziler için kullanılan stratejilere entegre edilmektedir. Eğitim hastaya göre biçimlendirilmeli ve göreve özel olmalıdır.

3. Kognitif rehabilitasyon stratejileri: İş uğraşı terapistleri, günlük görevlerde kompensatuar stratejilerin kullanımıyla ilgili öneri ve eğitim verebilirler. Bu stratejiler; planlama, problem çözme ve zaman yönetimini içermektedir. Kompensatuar stratejilerin prensipleri; eksternal bir yapı kurulmasını ve planlama, problem çözme ve aktivite performansını izlemek için aşamalı olarak planlanmış bir yaklaşım oluşturulmasını içermektedir. Bu stratejileri öğrenmek ve günlük görevlere ve rutinlere dahil etmek, güçlü yanların ve eksikliklerin farkındalığını, motivasyonu ve çabayı gerektirmektedir [220].

2.7. Parkinson Hastalığı'nda Egzersiz Eğitimi

PH'de farklı egzersiz uygulamalarının olumlu etkilerini gösteren pek çok çalışma olmakla birlikte yapılan çalışmaların genellikle egzersizin; denge, yürüme, düşme, motor semptomlar, günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini araştırdığı görülmektedir.

Tomlinson ve arkadaşları, Parkinson hastalarında fizyoterapi uygulamalarının etkinliğini inceleyen 39 çalışmayı derlemişlerdir. Fizyoterapi uygulamaları; genel fizyoterapi, egzersiz, treadmill, işaretleme, dans ve dövüş sporları olarak altı farklı müdahaleyi içermektedir. Fizyoterapi uygulamalarının; denge, yürüme hızı ve enduransı, donma, fonksiyonel mobilite, stabilite limiti, hastalık şiddeti, günlük yaşam aktiviteleri ve motor semptomlar üzerinde anlamlı gelişme sağladığı görülmektedir. Düşme ve yaşam kalitesinde ise anlamlı gelişme sağlayamadığı belirtilmektedir. Fizyoterapinin kısa dönemde (<3 ay) birçok sonuç ölçümü üzerinde olumlu etki gösterdiği ifade edilmektedir [14].

Parkinson hastalarında denge ve yürümeyi geliştirmek amacıyla; denge, yürüme ve kuvvetlendirme egzersizlerinin etkinliğini araştıran Shen ve arkadaşları, 25 randomize kontrollü çalışmayı analiz etmişlerdir. Egzersizin kısa dönem (tedaviden hemen sonra) ve uzun dönem (4 hafta-12 ay) denge ve yürüme performansı üzerine olumlu etki gösterdiği belirtilmektedir. Ayrıca, egzersizin hem kısa hem de uzun dönem düşme oranlarını %60 civarında azalttığı fakat düşen bireylerin sayısında anlamlı azalma sağlayamadığı belirtilmiştir. Basitten zorlu görevlere ilerleme, dikkat stratejileri, öğrenmeyi geliştirme için artan geribildirim ve pratik gibi motor öğrenme prensiplerinin uygulandığı çalışmalarda, düşme riskinin daha çok azaldığı ve öğrenilen denge stratejilerinin daha fazla korunduğu görülmektedir. Bu nedenle, fasilasyonların uygulandığı eğitimlerin denge ve yürümeyi

daha fazla geliştireceği belirtilmektedir. Sonuç olarak, Parkinson hastalarında egzersiz; denge ve yürüme yeteneğini geliştirmek ve düşmeleri engellemek için önerilmektedir [15].

Parkinson hastalarında egzersizin yürüyüş üzerindeki etkisini değerlendirerek egzersiz önerileri (sıklık, yoğunluk, tip ve zaman) oluşturmayı amaçlayan Ni ve arkadaşları, 40 randomize kontrollü çalışmayı derlemişlerdir. Parkinson hastalarının yürüyüşünde görülen gelişmenin büyüklüğünün egzersiz tipine göre değiştiği görülmektedir. Yürüme fonksiyonu 5 farklı egzersiz yöntemi ile gelişmektedir:

1. Yüksek amplitüdlü hareketlere dayanan Lee Silverman Voice Treatment (LSVT)-BIG programı,
2. Denge ve yürüyüş eğitimi dahil çok boyutlu fiziksel eğitim (koşu bandı hariç) ve su içi egzersiz,
3. Koşu bandı ve bisiklet eğitimi,
4. Alt ekstremita kaslarına odaklanan direnç eğitimi,
5. Tai Chi, yoga, dans ve boks.

Genel olarak, 2-4 haftaya yayılan 12-14 eğitim seansının kısa süreli bir iyileşme için minimum egzersiz dozu olduğu görülmektedir. Parkinson hastalarında egzersiz; yürüme hızı, adım uzunluğu, kadens, dinamik denge ve fonksiyonel mobilite parametrelerinde gelişme sağlayarak yürüyüş performansını geliştirmektedir. Ancak, egzersizin yürüme enduransı ve donma üzerine olan etkisinin araştırılması gerektiği belirtilmektedir. Ayrıca, görsel ve işitsel ritmik işaretlemeleri içeren eksternal işaretler zamansal ve uzaysal yürüme parametrelerinin (yürüme hızı ve adım uzunluğu gibi) normalleşmesini sağladığından yürüme eğitiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yürüyüş ilgilenilen sonuç ölçümüye, genel bir egzersiz programı yerine etkili ve sürdürülebilir yürüyüşe özel eğitim programlarının kullanılması önerilmektedir [225].

Shu ve arkadaşları, Parkinson hastalarında aerobik egzersizin etkilerini inceleyen 18 çalışmayı analiz etmişlerdir. Aerobik egzersizin; dengeyi, motor hareketi, yürüme hızını, adım uzunluğunu ve yürüme yeteneğini geliştirdiği görülmektedir. Ancak, yaşam kalitesini geliştirdiğine yönelik yeterli kanıt bulunmamaktadır. Parkinson hastalarında rehabilitasyondan optimal sonuçları elde etmek için yoğun egzersiz programlarının kullanılması önerilmektedir. Egzersiz yoğunluğunun; frekans, durasyon, tekrar sayısı ve

komplekslik parametrelerine dayanarak sağlanması gerektiği ifade edilmektedir. Genellikle 6-14 hafta süresince haftada 2-4 saat egzersiz yapılan uygulamalar yoğun egzersiz olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca, yoğun egzersiz programlarının hücre proliferasyonunu ve nöronal farklılaşmayı desteklediği de ifade edilmektedir. Sistematik derlemede yer alan çalışmaların %80'inin yoğun egzersizler olduğundan denge, yürüme ve motor hareketler üzerine daha fazla etki gösterdiği belirtilmektedir [226].

Parkinson hastalarında treadmill eğitiminin etkilerini inceleyen Mehrholz ve arkadaşları, 18 çalışmadan oluşan sistematik derleme oluşturmuştur. Treadmill eğitiminin yürüme hızını ve çift adım uzunluğunu geliştirdiği fakat yürüme mesafesi ve kadensi geliştiremediği görülmüştür. PH'de yürüyüş rehabilitasyonunun birincil amacı, yürüyüş hızının ve çift adım uzunluğunun geliştirilmesidir. Bu nedenle, kısmen daha genç ve formda olan hastalarda treadmill eğitimi, özellikle yürüyüş hipokinezisinin spesifik bir parametresi olan yürüyüş hızının geliştirilmesi için önerilmektedir [227].

Egzersiz ve motor eğitimin Parkinson hastalarında dengeyle ilişkili aktiviteler ve düşmeler üzerine etkilerini araştıran Allen ve arkadaşları, 16 randomize kontrollü çalışmayı derlemişlerdir. Egzersiz ve motor eğitim, dengeyle ilişkili aktiviteleri anlamlı olarak geliştirmektedir. Ancak, düşmelerin oranı üzerine etkisine dair kanıt bulunmamaktadır. Dengeyle ilişkili aktivite performansı yüksek düzeyde zorlayıcı denge eğitimlerinde istatistiksel olarak anlamsız olsa da daha fazla gelişmektedir. Bu nedenle, yüksek düzeyde zorlayıcı olan denge eğitimleri, Parkinson hastalarının rehabilitasyon programlarının bir parçası olarak önerilmektedir [228].

Parkinson hastalarında dansın etkilerini inceleyen Sharp ve arkadaşları, 5 çalışmayı derlemiştir. Dans grupları; müdahalede bulunulmayan kontrol gruplarına göre denge, yürüyüş hızı ve motor semptomlarda, egzersiz uygulanan kontrol gruplarına göre denge ve yaşam kalitesinde anlamlı gelişme göstermiştir. BG yapılarının dans sırasındaki hareketlerin kontrolünde rol oynadığı ve tango hareketleri ritmik tempoda yapıldığında BG'lerde (özellikle putamen) artmış bir aktivasyon olduğu belirtilmektedir. Dans gibi zorlu denge eğitimlerinin fonksiyonel denge aktivitelerini geliştirmede diğer egzersiz girişimlerinden daha etkili olduğu ifade edilmektedir. PH'de dansın kısa dönemde klinik olarak anlamlı yararlar sağlayabileceği görülmektedir [229].

PH'de birçok egzersiz yönteminin motor fonksiyonları geliştirdiği görülmektedir. Diğer yandan, egzersizin MSS üzerinde de etkili olduğu vurgulanmaktadır. MSS'de egzersize bağlı olarak gelişen bu modifikasyonlar “aktiviteye bağlı nöralplastisite” olarak tanımlanmaktadır [230]. PH'de egzersiz MSS üzerinde; nöroproteksiyonun ve nörorestorasyonun sağlanması, nöroenezin desteklenmesi, kortikomotor eksitasyonun uyarılması, nörotrofik faktörlerin düzeyinin yükseltilmesi, nöroinflamasyonu azaltılması, kan akımının artırılması, glutamaterjik ve dopaminerjik nörotransmisyonun değişimi gibi birçok etkiye sahiptir. Özetle, egzersiz Parkinson hastalarının beyinde yapısal ve fonksiyonel değişimlerin ortaya çıkmasına ve nöralplastisitenin gelişmesine katkı sağlamaktadır [5-7, 17, 18].

Nöralplastisite, davranışsal veya çevresel değişikliklere yanıt olarak gerçekleşen sinaptik modifikasyonlar veya sinaptik oluşumlar sonucu mevcut nöral ağların modifikasyonu olarak tanımlanmaktadır. Bu süreçte beyin yeni deneyimleri kodlamakta ve yeni davranışları öğrenmektedir. Nöralplastisite; nöronal devrelerin güçlendirilmesine, onarılmasına ve/veya oluşumuna neden olabilecek; sinaptogenez, nöroenez, nöronal filizlenme ve sinaptik bağlantıların güçlenmesi gibi geniş yelpazede yapısal ve fizyolojik mekanizmaları kapsamaktadır [5]. Nörotrofik faktörler, nöralplastisitede önemli rol oynayan protein gruplarını oluşturmaktadır [7, 231, 232].

PH'nin patogeneze katkıda bulunan nöroinflamasyon ise, dopaminerjik nöronların dejenerasyonunu ve kaybını artırarak hastalığın ilerleyişine yol açmaktadır [9, 10]. Nöroinflamasyonu arttıran önemli faktörlerden biri de proinflamatuvar sitokinlerdir [233, 234]. Proinflamatuvar sitokinlerin “fizyolojik” seviyenin üzerinde üretimi ve sürekli aktif bir nöroinflamasyon sürecinin bulunması, kortikostriatal sinapslardaki fizyolojik sinaptik plastisiteyi, BG'deki nöronal ağlar içinde sinyal yollarını ve nöroenez olumsuz etkilemektedir. Bunun sonucunda ise, nöronal yapı ve fonksiyon bozularak nöroplastik defisitler ortaya çıkmaktadır [11-13]. Parkinson hastalarının striatumunda aşırı miktarda salınan TNF- α ve IL-1 gibi sitokinlerin fizyolojik sinaptik plastisitenin uyarılmasını bozduğu ifade edilmektedir [11]. Ek olarak, PH'de inflamasyonun nöralplastisiteye aracılık eden en önemli nörotrofik faktörlerden olan BDNF ile arasındaki ters ilişki görülmektedir. Parkinson hastalarında azalan inflamasyona bağlı olarak BDNF düzeyinde artış meydana gelmektedir. Bu nedenle, PH'de azalan inflamatuvar sürecin nöralplastisiteyi geliştirebileceği ifade edilmektedir [28, 235-237].

PH'de aktiviteye bağılı nöralplastisitenin geliştirilmesine yönelik egzersiz stratejilerinin eksik olduğunu vurgulanmaktadır [238]. Nöralplastisitenin gelişmesi için hem hedefe yönelik hem de aerobik eğitim içeren egzersiz programlarının önemi vurgulanmaktadır [5]. Benzer şekilde, PH'de nöralplastisiteye aracılık eden nörotrofik faktörler ve proinflatuar sitokinler üzerine egzersizin etkinliğini inceleyen az sayıda çalışmanın ağırlıklı olarak aerobik ve hedefe yönelik egzersizleri içeren kombine eğitim programlarından oluştuğu görülmektedir [27-30].

2.7.1. Aerobik eğitim

Aerobik eğitim, büyük kas gruplarının katıldığı ve vücutta oksijen tüketiminin arttığı sürekli ve ritmik egzersizleri kapsamaktadır. Aerobik eğitim sonucunda kardiyovasküler ve pulmoner sistemin kas dokusuna maksimal oksijen taşıma kapasitesinin geliştirilmesi hedeflenmektedir [239]. Aerobik eğitim; uzun mesafede ve sürede yürüyüş, koşu, jogging, yüzme veya bisiklet gibi bireyin kalp hızını ve solunumunu önemli oranda arttıran aktivitelerden oluşmaktadır. Bu aktiviteler sırasında genellikle koşu bandı, eliptik bisiklet, geleneksel veya egzersiz bisikleti gibi ekipmanlar kullanılmaktadır [240].

Direnç eğitimi, esneklik, koordinasyon gibi birçok farklı egzersiz türü arasında, aerobik eğitim en çok çalışılan ve yaşam boyunca sağlık için yararlı olduğu açık biçimde gösterilen bir egzersiz yöntemidir [241]. Nörolojik bozukluklarda hem motor performansın hem de nöralplastisitenin gelişmesine yardımcı olabileceği belirtilmektedir [242]. Bu nedenle; kardiyopulmoner fonksiyonu, oksijen tüketimini ve beyine kan akışını arttıran şiddetli ve sürekli aktivite gerektiren aerobik eğitim programları, PH'de planlanan rehabilitasyon programının bir komponenti olarak önerilmektedir [23].

Amerikan Spor Hekimliği Koleji'nin (American College of Sports Medicine-ACSM) hazırladığı rehberde orta şiddette fiziksel aktivitenin sağlık açısından birçok faydası olduğu rapor edilmektedir [243]. PH'nin özellikleri ve egzersiz müdahalelerinin güvenliği dikkate alındığında, orta veya hafif yoğunluklu aerobik egzersizlerin daha yararlı ve uygun olacağı görülmektedir [244-246]. Özellikle hafif ve orta evre Parkinson hastaları için treadmill eğitimi ve dans gibi hafif ve orta şiddette egzersizler birçok açıdan yarar sağlamaktadır. Örneğin; aerobik egzersiz sonucunda denge, motor hareket, yürüme hızı, adım uzunluğu ve yürüme yeteneği gibi motor semptomlar gelişmektedir [226]. Dopaminerjik ilaçlar

Parkinson hastalarının aerobik egzersizi daha iyi, daha güvenli ve daha uzun performansla yapmasını sağladığından, optimal ilaç durumunda aerobik egzersiz önerilmektedir [247].

Geleneksel olarak yetişkin egzersiz rehberleri aerobik eğitimin kardiyovasküler ve muskuloskeletal fonksiyonlar üzerine faydalarına odaklanırken, beyin sağlığı üzerine olan etkilerine yönelik ilgi de artmaktadır [248]. PH'de aerobik egzersizin beyni doğrudan etkileyerek hastalığın progresyonunu yavaşlattığı düşünülmektedir [34]. PH'ye neden olan mekanizmalar hala varsayımsal olmasına karşın, aerobik egzersiz eğitimi takiben ortaya çıkan aktiviteye bağlı plastisite, dopaminerjik tedavilere benzer şekilde beyni etkileyerek semptomları azaltmaktadır [35]. Aerobik egzersiz; sinaptogenez, nörogenez, anjiyogenez ve artmış glukoz kullanımı gibi MSS'de ortaya çıkan değişimlerle ilişkili olarak nöralplastisiteyi uyarmaktadır. Ayrıca, aerobik egzersizin inflamasyonu azaltması, oksidatif stresi baskılaması ve kalsiyum homeostazisini sağlanması da beyin sağlığını olumlu yönde etkilemektedir. Aerobik egzersiz sonucunda salınan BDNF, GDNF, NGF ve galanin gibi endojen nörotrofik faktörler; sinaptik plastisite, kognitif yetenek, öğrenme ve hafıza ile ilişkilendirilmektedir [248].

Tajiri ve arkadaşlarının; farelerin sağ striatumuna 6-OHDA uygulayarak Parkinson modeli oluşturdukları çalışmasında treadmill eğitiminin; BDNF ve GDNF düzeyleri üzerine etkisi araştırılmış ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Egzersiz grubunun, lezyon oluşan ve sağlam kalan striatum bölgesinde hem BDNF hem de GDNF düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı artış gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca, egzersiz grubunun kontrol grubuna göre; davranışsal iyileşmede, nigrostriatal dopaminerjik sistemin korunmasında ve yeni oluşan nöral kök/progenitor hücrelerin göç fonksiyonunun gelişmesinde daha iyi olduğu görülmüştür. Araştırmacılar, Parkinson fare modellerinde egzersizin, nöroprotektif etki gösterdiğini veya nöronal farklılaşmayı geliştirdiğini ve bozulan motor fonksiyonlarda iyileşme sağladığını ifade etmektedir. Bu nedenle, PH'de egzersizin nöroprotektif/nörojenik etkiler gösterebileceği ve fonksiyonel iyileşmeye de katkıda bulunabileceği belirtilmektedir [24].

Jang ve arkadaşları; MPTP kullanılarak Parkinson yapılan farelerde treadmill eğitiminin TNF- α , IL-1 β , alfa sinüklein protein ve motor fonksiyon üzerine etkilerini incelemişler ve hem kontrol grubu hem de sedanter sağlıklı grup ile karşılaştırmışlardır. Treadmill eğitimi verilen grupta kontrol grubuna göre, TNF- α , IL-1 β ve alfa sinüklein protein düzeylerinde

anlamli azalma ve motor fonksiyonda anlamli gelisme belirlenmistir. Tedavi sonrasında treadmill eğitimi verilen PH grubunun, TNF- α , IL-1 β ve alfa sinuklein protein düzeyi ve motor performansının sağlıklı sedanter grupla benzer olduğu görülmüştür. Treadmill eğitiminin, motor fonksiyonun restorasyonunu sağladığı, alfa sinuklein düzeyini baskıladığı ve PH aracılı inflamasyonu engelleyerek tersine çevirdiği belirtilmiştir. Treadmill eğitimiyle verilen endurans egzersizlerinin aracılık ettiği nöroprotektif mekanizmaya anti-nöroinflamasyonun neden olabileceği bildirilmiştir [26].

Marusiak ve arkadaşları, Parkinson hastalarında [n:11, modifiye Hoehn&Yahr Evresi (H&Y):1-3] yüksek şiddette intervalli aerobik eğitimin; BDNF düzeyi, üst ekstremit  rijiditesi, istirahat te biceps braki kas tonusu (myometrik sertliği ve frekansı)  zerine etkilerini incelemiştir. Egzersiz eğitimi sonrasında; BDNF'de artış gözlenirken, rijiditede, biceps braki sertliğinde ve frekansında azalma bulunmuştur. Parkinson hastalarında eğitimin neden olduğu parkinsoniyen rijiditesinde ve kas tonusunda görülen azalmanın, eğitim sonucunda bazal serum BDNF düzeyindeki artışa bağlı oluşan nöroplastik değişimlerle ilişkili olabileceği ifade edilmektedir [27].

Zoladz ve arkadaşlarının, Parkinson hastalarında (n:12, H&Y:1-3) orta şiddette intervalli aerobik eğitimin, BDNF, TNF- α ve Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme  l eği (BPHDÖ)  zerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında; egzersiz eğitimi sonrasında BDNF düzeyinde artış, TNF- α düzeyinde ve BPHDÖ puanında azalma olduğu görülmüştür. Parkinson hastalarında orta şiddette aerobik eğitim sonrasında sağlık durumunun gelişmesinin, azalmış inflamasyonun neden olduğu serum BDNF düzeyinde meydana gelen artışla ilişkili olabileceği ifade edilmektedir [28].

2.7.2. Görev odaklı eğitim

Motor  ğrenme

Motor rehabilitasyon, günlük yaşamın ihtiyaçlarına tatmin edici şekilde yanıt verebilmek için nasıl hareket edileceğini “yeniden öğrenme” süreci olarak ifade edilmektedir [249]. Hem yeni becerilerin kazanılması hem de önceden kazanılan becerilerin adaptasyonu veya düzeltilmesiyle ilgili olarak performansın gelişeceği fikrine dayanmaktadır [250]. Bu

nedenle, PH'de daha etkili rehabilitasyon stratejilerinin planlanmasında motor öğrenme süreçlerinin etkinliği ile ilgili bilgiler çok önemlidir [22, 251].

Motor öğrenme, motor beceri yeteneğinde kısmen kalıcı değişikliklere neden olan pratik veya deneyimle ilişkili bir dizi süreç olarak tanımlanmaktadır [252]. Motor öğrenme üç aşamayı içermektedir. Birinci veya kognitif aşamada, birey motor görevin gerekliliklerini anlamaya çalışır. Görevle ilgili belirsiz bir fikri vardır ancak nasıl yapacağından emin değildir. Eğiticiden bilgiler ve geri bildirimler alarak ne yapacağını ve nasıl yapacağını çözmekle ilgilenir. Birey görevi yapmak için birçok strateji denediğinden dolayı yüksek derecede değişkenlik gösteren, hataya açık ve tutarsız bir performans göstermektedir. İkinci veya ilişkisel aşamada, birey becerisini geliştirmeye başlar. Bireyin hareketleri sürekli pratik ve tekrar yoluyla daha tutarlı olmakta ve daha az hata göstermektedir. Üçüncü veya otonom aşamada otomatisiteye ulaşılır. Birey motor beceriyi öğrenmiş ve spesifik hareket özelliklerini düşünmeden çok az kognitif çaba göstererek gerçekleştirebilmektedir. Örneğin; araba kullanırken konuşmak veya piyano çalarken şarkı söylemek gibi aynı anda başka bir görevi yapabilmektedir [253, 254]. Öğrenmenin aşamaları, görev tipi, geribildirim ve pratik motor öğrenmeyi etkileyen dört faktörü oluşturmaktadır. Tüm bu faktörlerin rehabilitasyon programlarının planlanmasında göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Özellikle, pratiğin ve geribildirimin motor öğrenmenin en güçlü iki değişkeni olduğu ifade edilmektedir [254].

Parkinson hastaları, BG'lerin implisit öğrenme ile ilişkili olması nedeniyle temel olarak otomatikliğin kazanılması ve sürdürülmesinde zorluk yaşamaktadır [255-257]. Ancak, BG ve BG'lerin frontal projeksiyonlarından dolayı medial temporal lob ile ilişkili olan eksplisit öğrenmenin de olumsuz olarak etkilendiği görülmektedir [22, 256, 258]. Öğrenme süreçlerinin bozulmasına bağlı olarak, Parkinson hastalarında normal bireylere göre öğrenme büyüklüğü, hızı, performansı ve öğrenmenin genelleştirilebilirliği azalmaktadır. Buna karşın, Parkinson hastalarının motor öğrenme yeteneklerinin devam ettiği ve yeterli motor öğrenme kapasitesine sahip oldukları ifade edilmektedir [23, 256]. Bu nedenle; PH'nin rehabilitasyonunda motor öğrenme prensiplerinin kullanılmasının yarar sağlayacağı belirtilmektedir [22, 251].

Görev odaklı yaklaşım

Görev odaklı yaklaşım, motor kontrolün sistemler modeline, son motor gelişim ve motor öğrenme literatürüne dayanmaktadır [36]. “Bir görevi öğrenmenin en iyi yolunun o görevin özel olarak eğitilmesi” olduğunu temel almaktadır [38, 39]. Kortiko-motor havuzların spesifik kaslardan daha çok spesifik görevlere göre organize olduğunun gösterilmesi de kas zayıflığı gibi bozukluklardan ziyade fonksiyonel görevlere odaklanması fikrini desteklemektedir [38].

Görev odaklı eğitimde (GOE); motor beceriler, hastaya özel olan fonksiyonel aktiviteler seçilerek öğretilmelidir. Motor kontrol ve öğrenme prensiplerine göre, seçilen terapatik aktiviteler öğrenmenin transfer edilebilmesi için çeşitlilik göstermelidir. Pratiğin planlaması ve yapısı, hastanın aktif katılımını arttırmalı ve motor kontrol ve öğrenme prensiplerini dikkate almalıdır. Çevrenin düzenlenmesi, spesifik bir görev pratiğini düzenleyebilecek tüm faktörleri içermelidir. Son olarak, motor öğrenme veya yeniden öğrenme süreçlerini geliştirmek için zaman ve miktar bakımından uygun feedback kullanılmalıdır. Bu ilkelerin uygulanması, yapılması hedeflenen aktivitelerin görev analizi bilgisini ve becerisini gerektirmektedir [259-261].

GOE'nin, nöralplastisiteyi destekleyebilecek bir yöntem olduğu görülmektedir. MSS'nin hem sağlam hem de hasarlı bölgelerinde adaptif kortikal reorganizasyon uyarılması genel kullanım veya aktivasyon yoluyla gerçekleşmez, ancak GOE protokollerinin kullanılması gerekmektedir. Ayrıca, fonksiyon açısından yararlılık veya anlamlılık olmaksızın tek başına tekrar motor kortikal reprezentasyon alanlarında artış için yeterli değildir. Kortikal reorganizasyon ve anlamlı fonksiyonel gelişmeler için daha az yoğun olmasına karşın göreve özel eğitimlerin daha etkili olduğu belirtilmektedir. Sonuç olarak, GOE'nin yalnızca fonksiyonel durumu değil aynı zamanda beyin aktivasyon paternlerini de etkileyerek beynin yeniden organizasyonunu sağlayabileceği görülmektedir [38, 39].

GOE'nin klinik pratikte uygulanmasına rehberlik edecek 5 farklı strateji önerilmektedir:

1. GOE, hasta ve içerikle ilgili olmalıdır. İlk olarak, seçilen aktivite hasta için anlamlı olmalıdır. Çok fazla zaman ve çaba harcanan aktiviteler önemli görülmesine karşın, bu aktiviteler hasta için değerli olmayabilir ve ters etki oluşturabilir. İkinci olarak, görev

- “gerçek dünyada” veya “içeriğe özel” olarak eğitilmelidir. Örneğin; bir hasta bıçak ve çatal kullanmayı tekrar öğreniyorsa, otururken ve mümkünse “gerçek” yiyecek ve normal çatal bıçak takımı kullanılmalıdır.
2. GOE uygulama dizileri rasgele sıralanmalıdır. Görev değişkenliği, "yeni görevlere öğrenmenin genelleştirilmesi"nin artırılması için önemli bir faktördür. Rasgele sıralı uygulamaların kullanılması, görevin sürdürülebilmesini ve transferini kolaylaştırdığı için görevin genellenebilirliğini arttırmaktadır. Bu nedenle, GOE programında hem farklı içerikler ve ortamlar hem de farklı gereklilikler ve sıralamalar kullanılan uygulamalar rasgele olmalıdır. Eğer, GOE çok fazla göreve veya harekete özgüyse ve yalnızca bir içerik veya sırayla uygulanırsa, yeniden öğrenilen veya öğrenilen beceriler benzer görevler ve alternatif ortamlar arasında kolay uygulanamayabilir.
 3. GOE tekrarlı olmalıdır. GOE; tekrarlı olmalı ve kümelenmiş pratik içermelidir. Araştırmacıların çoğu tarafından, bir görev ne kadar çok pratik yapılırsa o kadar iyi görev performansı gösterileceğini ifade edilmektedir. Ancak, görevin özgüllüğü yoğunluğundan daha önemli olduğundan, yüksek yoğunluklu tedavileri uygulayamayacak olsa bile görev odaklı tedavinin değerli olduğu belirtilmektedir.
 4. GOE görevin tamamını yeniden yapılandırmayı hedeflemelidir. Terapist bir tedavi planı hazırlarken; görevi parçalara ayırmalı, görevin tamamında ve görev bileşenlerinin parçalarında hastanın performansını değerlendirmeli, hangi becerilerin ve/veya bileşen parçalarının olumsuz olarak etkilendiğini ve neden etkilendiğini tanımlamalı ve "yapılabilecek" ve "yapmak istediği/ihtiyaç duyduğu" aktiviteler arasındaki uyumsuzluğu hedefleyen bir tedavi planı oluşturmaktadır.

GOE'ye; beceri kazanma ve tek başına bileşen parçalarının kümelenmiş pratiğiyle (şekillendirme) başlanmalı, sonunda bileşen parçalarının bazılarının, çoğunun ve mümkünse tamamının yeniden toplanmalı ve normal sıralanmasına doğru ilerlenmelidir. Ancak, tüm planlama, tanımlama, hedef belirleme, belgeleme ve sonlandırma planlamasının ortasında, nörorehabilitasyon ortamında tüm görevin elde edilmesi günden güne kaybolabilir. Bununla birlikte, asıl amaç; odak noktasının ve motivasyonun sürdürülmesi için tüm görevin yeniden yapılandırılması olmalıdır.

5. GOE olumlu şekilde güçlendirilmelidir. GOE; zamanında ve pozitif geri bildirimler içermelidir, ancak gereksiz bağımlılığı önlemek için tüm geribildirimler zaman içinde kaybolmalıdır. Terapistler yorum ve olumlu cesaretlendirme kullanarak geribildirim

ortamını geliştirebilir; ancak, bu arttırılmış pekiştirme ve yapay geribildirim maladaptif olabileceği için kaybolmalıdır. Ayrıca, kullanılan geribildirim her zaman pozitif olmalıdır [38].

Son zamanlarda GOE'nin, pratik için daha fazla imkan sağlayan bir dizi iş istasyonu biçiminde düzenlenmesi önerilmektedir [40]. Bu şekilde düzenlenen GOE'nin, etkili ve verimli bir fiziksel eğitim programının en az 3 temel özelliğini karşıladığı görülmektedir.

1. Farklı iş istasyonlarının kullanılması; hastalara bireysel ihtiyaçlarına uygun anlamlı ve ilerleyici biçimde yoğun pratik yapma olanağı sağlamaktadır.
2. İstasyon eğitimi bireysel terapi ile karşılaştırıldığında hastaların aktif olarak görev pratiğine katıldığından terapistin zamanını etkin biçimde kullanmasını sağlar. Bununla birlikte, terapistin ikiden daha fazla hasta alabilidiği grup eğitimleri, terapistin hastaya oranını düşürdüğünden sağlık hizmetlerinde maliyet tasarrufu için etkili bir yöntemdir.
3. Akran desteği ve sosyal etkileşimi içeren grup dinamiklerini kapsamaktadır. Akran desteği ve sosyal etkileşim, eğitimlere katılımı ve bireysel egzersizlere uyumu geliştirebilir, böylece eğitimin “dozu” ve dolayısıyla da etkinliği artar. Ayrıca, sosyal etkileşim özgüven ve ruhsal durum gibi psikososyal açıdan da fayda sağlayabilir [41, 42, 262].

Frazzitta ve arkadaşları çalışmasında, 4 hafta boyunca haftada 5 gün uygulanan yoğun rehabilitasyon programının erken evre Parkinson hastalarında (n:24, modifiye H&Y:1-1.5) BDNF düzeyine ve motor yetersizliğe etkisini incelemişlerdir. Eğitim grubuna (n:14) herbir seansın yaklaşık 1 saatten oluştuğu ve günde 3 farklı seans içeren fizyoterapi programı uygulanmıştır. Birinci seans; kardiyovasküler ısınma, relaksasyon, kas kuvvetlendirme, normal eklem hareketi, abdominal kasların fonksiyonelliği ve yüzüstü postüral değişimleri geliştirmeye yönelik egzersizleri içermiştir. İkinci seans; görsel işaretlemenin olduğu stabilometrik platform kullanılarak denge ve yürüme eğitimi ile 30 dakika treadmill eğitiminden oluşmuştur. 3. seansda ise, transferler, giyinme, alet kullanımı gibi günlük yaşam aktivitelerini geliştirmeyi hedefleyen göreve özel eğitimler uygulanmıştır. Kontrol grubuna (n:10) herhangi tedavi programı verilmemiştir. Eğitim grubunun; 10. gün, 20. gün ve 28. gün BDNF düzeyinin eğitim başlangıcına göre arttığı, kontrol grubunun ise değişmediği görülmüştür. Eğitim sonrasında; eğitim grubunun motor semptomlarının azaldığı, kontrol grubunda ise değişim olmadığı bulunmuştur. Eğitim grubunda hem BDNF

düzeyinde hem de motor semptomlarında görülen değişimin kontrol grubuna göre fazla olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, eğitim sonrasında eğitim grubunun; günlük yaşam aktiviteleri, hastalık şiddeti, denge düzeyi ve yürüme kapasitesi de gelişmiştir. Araştırmacılar, yoğun rehabilitasyon programlarının denge ve yürüme gibi motor performansları geliştirebileceğini belirtmektedir. Bu gelişmelere tedavi periyodu boyunca devam eden BDNF düzeyindeki anlamlı artışın da eşlik edebileceği ifade edilmektedir [30].

Monticone ve arkadaşları, Parkinson hastalarında (n:70, modifiye H&Y:2.5-4) görev odaklı egzersizleri, kognitif davranışsal eğitimi ve iş uğraşı tedavisini içeren multidisipliner rehabilitasyon programının; motor bozukluk, denge, günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesi üzerine etkisini incelemişler ve kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Tedavi grubuna (n:35) multidisipliner rehabilitasyon programı, kontrol grubuna (n:35) ise genel fizyoterapi programı uygulanmıştır. Sekiz hafta sonunda her iki grupta da motor semptomların, günlük yaşam aktivitelerinin ve yaşam kalitesinin geliştiği görülmüştür. Multidisipliner rehabilitasyon programının; motor semptomları, dengeyi, günlük yaşam aktivitelerini ve yaşam kalitesini genel fizyoterapiye göre daha fazla geliştirdiği belirlenmiştir. Ayrıca, GOE prensiplerinin kullanımının postüral instabilitenin gelişmesine ve düşmelerin azalmasına katkı sağladığı ifade edilmiştir [263].

English ve arkadaşları, inme hastalarında istasyon biçiminde düzenlenen GOE'nin etkilerini araştıran 17 çalışmayı derlemişlerdir. GOE'nin, yürüme kapasitesinde ve yürüyüş hızında diğer müdahalelere göre üstünlük sağladığı ve bu iki parametrede görülen gelişmenin klinik olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, GOE'nin sağladığı gelişme; fonksiyonel mobilite ve denge hissinde diğer müdahalelere üstünlük sağlarken fonksiyonel denge ve dinamik denge düzeyinde ise üstünlük sağlayamamıştır. Ek olarak, hastanede yatış uzunluğu ve düşme riski bakımından GOE lehine anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuç olarak, GOE inme sonrasında mobilitenin gelişmesinde etkili olmuştur. İnme hastalarının denge düzeylerinde daha bağımsız ve güvenli olmalarıyla birlikte daha hızlı ve daha fazla yürüyebilecekleri vurgulanmıştır [43].

İnme hastalarında GOE'nin etkilerini araştıran Wevers ve arkadaşları, 6 çalışmayı derlemişlerdir. Yürüme ve yürüyüşle ilişkili aktiviteler üzerine odaklanan GOE'nin; yürüme mesafesini, yürüme hızını, fonksiyonel mobilitayı anlamlı derece arttırdığı görülmüştür. Ancak, dinamik denge ve fonksiyonel denge düzeylerinde anlamlı değişim olmamıştır. İnme

sonrası rehabilitasyonda GOE'nin kullanımının önemli bir potansiyele sahip olduğu ve özellikle kronik evreden çok subakut evrede kullanımının daha fazla yarar sağlayabileceği ifade edilmektedir. Araştırmacılar, inme hastalarında GOE'nin yürüme ve yürüyüşle ilgili aktiviteleri geliştirmek için kullanılabileceğini belirtmektedir [41].

Chisari ve arkadaşları ise, GOE'nin MS hastalarında; denge, yürüme mesafesi, yürüme hızı, fonksiyonel mobilite, enerji tüketimi, yorgunluk, yaşam kalitesi, depresyon ve MS'nin fiziksel ve psikolojik etki algısı üzerine etkilerini incelemişlerdir. Tedavi sonrasında; tüm ölçüm parametrelerinde anlamlı gelişme bulunmuştur, ancak gelişme eğiliminde olmasına karşın yürüme mesafesinde ve yaşam kalitesinde anlamlı gelişme bulunamamıştır. Araştırmacılar, MS hastalarında uygulanan GOE programının; motor fonksiyonun ve bağımsızlığın gelişmesinde etkili bir yöntem olduğunu ve böylece yaşam kalitesini pozitif olarak etkileyebildiğini belirtmiştir [44].

Straudi ve arkadaşları, MS hastalarında GOE'nin yürüme yeteneği, mobilite, yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerine etkisini incelemiştir. GOE sonrasında, egzersiz grubunun yürüme yeteneğinde ve yaşam kalitesinde anlamlı gelişme bulunmuştur. Kontrol grubunun herhangi bir değişkeninde anlamlı düzeyde değişim bulunamamıştır. Ayrıca, egzersiz grubunun kontrol grubuna göre; yürüme kapasitesinin, yürüme yeteneğinin ve yaşam kalitesinin anlamlı düzeyde arttığı görülmüştür. GOE'nin, orta derecede yürüme ve mobilite bozukluğu olan MS hastalarında güvenli ve iyi tolere bir yöntem olduğu ifade edilmiştir. Araştırmacılar, GOE'nin zenginleştirilen çevre koşullarında yoğun (çok tekrar) ve özel (görev odaklı) eğitime olanak sağladığını belirtmektedir [264].

Sonuç olarak, Parkinson hastalarında aerobik egzersiz, aerobik egzersizle kombine motor egzersiz programları ve hem göreve özel hem de aerobik egzersizleri içeren kombine egzersiz programları nörotrofik faktörleri, proinflamatuvar sitokinleri ve motor semptomları etkilemektedir. Son zamanlarda sıklıkla kullanılan GOE'nin; yorgunluk, özgünlük, zorluk ve komplekslik gibi MSS'de nöralplastisiteyi uyaran ve hem beyinde hem de davranışta uzun süreli bir etkinin oluşmasını sağlayan temel parametreleri karşılayabilecek bir rehabilitasyon yöntemi olduğu görülmektedir [41, 265-268]. Ayrıca, inme ve MS gibi nörolojik hastalıklarda ise, denge ve yürüme gibi motor semptomları geliştirdiği görülmektedir [41, 43, 44]. Parkinson hastalarında ise, aerobik eğitimle kombine GOE gibi hedefe dayalı eğitim programlarının nöralplastisite ve motor kontrolü geliştirebileceği ifade edilmesine karşın

GOE'nin etkisinin incelenmediği gör÷lmektedir [5]. Bu nedenle, PH'de aerobik eğitimle kombine GOE'nin nöralplastisite için önemli olan nörotrofik faktörlerin ve proinflatuar sitokinlerin düzeyini etkileyebileceği ve dopaminerjik tedaviye yeterince yanıt vermeyen denge ve yürüme gibi temel motor semptomları geliştirebileceği düşün÷lmektedir.





3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Grupları

Çalışmamız Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Nörolojik Fizyoterapi Ünitesi'nde gerçekleştirildi. Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde uzman nörolog tarafından Parkinson Hastalığı tanısı alarak, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon programına yönlendirilen hastalar ile benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı bireyler çalışmaya dâhil edildi. Gazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.12.2017 tarih 605 sayılı karar numaralı izni ile çalışmaya başlandı (EK-1).

3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Parkinson-egzersiz ve Parkinson-kontrol grubu için;

- Uzman hekim tarafından “Parkinson Hastalığı” tanısı konmuş olmak
- 40 yaş ve üzerinde olmak
- Hoehn&Yahr Evrelendirme Ölçeği'ne göre 1-3 evre arasında olmak (EK-2)
- Kardiyovasküler, vestibüler, muskuloskeletal ve başka nörolojik bir rahatsızlığının bulunmaması
- Egzersize engel teşkil edecek yetersizliğinin olmaması
- Araştırma hakkında detaylı bilgi verildikten sonra, araştırmaya katılımı kabul etmiş olmak

Sağlıklı kontrol grubu için;

- 40 yaş ve üzerinde olmak
- Çalışmaya dahil edilen Parkinson hastalarıyla benzer yaş ve cinsiyette olmak

3.1.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- Standardize Mini Mental Test puanının 24'den küçük olması
- Parkinson Hastalığı dışında nörolojik hastalığının bulunması
- Postüral hipotansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, muskuloskeletal hastalıklar ve vestibüler disfonksiyonların bulunması
- Görsel, işitsel veya algısal sorununun bulunması
- Araştırma sonuçların etkileyebilecek fonksiyonel yetersizliğin olması

3.1.3. Çalışmadan çıkarılma kriterleri

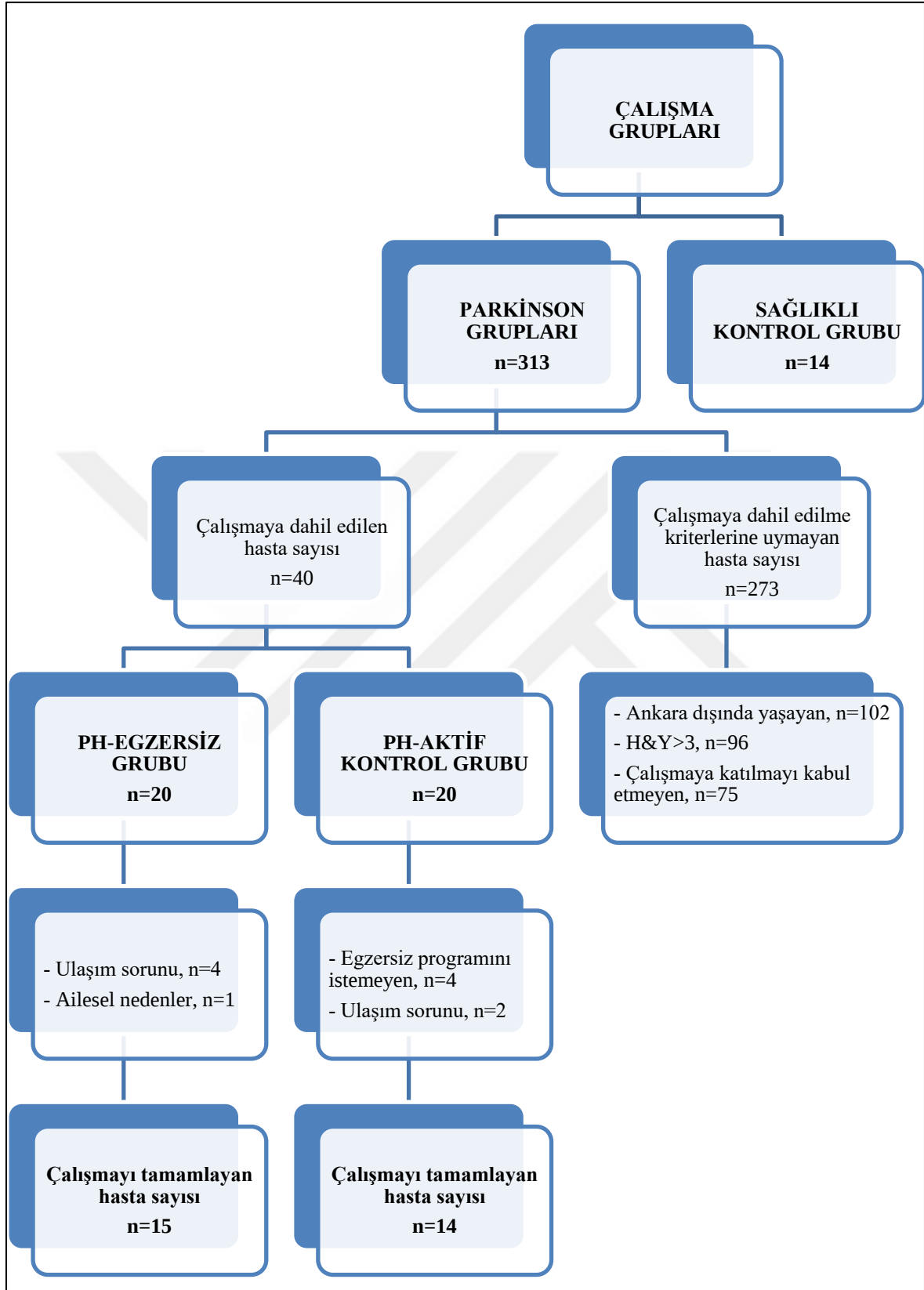
- Kişinin araştırmadan ayrılmak istemesi
- Kişinin değerlendirmeler ve egzersiz eğitimi sırasında herhangi bir sağlık sorununun oluşması

3.2. Çalışma Planı

Araştırma randomize kontrollü, tek kör çalışma olarak planlandı. Literatürde Landers ve arkadaşlarının çalışmasında; yüksek yoğunluklu egzersiz eğitimi ve klasik egzersiz eğitimi gruplarının uygulama öncesi ve sonrası BDNF ölçümlerinin farkının (ortalama fark ve standart hata farkından hesaplanan standart sapma) öngörüsü ile %80 güç ve %95 güven aralığında herbir grup için en küçük örnek büyüklüğü 13 olarak hesaplanmıştır [31] (G*Power paket programı, Ver. 3.1.9.2, Axel Buchner, Universitat Kiel, Germany).

Çalışmaya Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne PH tanısı ile gelen 313 bireyden işleme kriterlerine uygun olarak Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü'ne yönlendirilen 40 hasta dahil edildi. Parkinson hastalarına ek olarak, biyokimyasal faktörleri değerlendirmede ve yorumlamada referans değerler elde edebileceğimiz, benzer yaş ve cinsiyette 14 birey ile sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu.

Parkinson hastaları Kovaryat Odaklı Randomizasyonun, minimizasyon yöntemi ile; egzersiz grubu (PH-egzersiz) ve aktif kontrol grubu (PH- aktif kontrol) olmak üzere 2 gruba ayrıldı [269]. Çalışmanın akış şeması Şekil 3.1'de verilmektedir.



Şekil 3.1. Çalışmanın akış şeması

Değerlendirmeler aşağıdaki sıra ile uygulandı:

1. Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nden dahil edilme kriterlerine uygun olarak gönderilen bireylerin Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü'ne gelmesi
2. Bireylere çalışma detaylarının anlatılması ve yazılı onam alınması (EK-3 ve EK-4)
3. Değerlendirme için uygun günün belirlenmesi
4. Belirlenen günün sabahında kan örneklerinin alınması
5. Alınan kan örneklerinin santrifüj edilip, elde edilen serumların Gazi Üniversitesi Hastanesi, İmmunoloji Araştırma Laboratuvarı'nda depolanması
6. Kan örnekleri alınan bireylerin Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü'nde kendileri için hazırlanan yiyeceklerle kahvaltı yapmalarının sağlanması
7. Dopaminerjik ilaçlarının ilk alımından 1-1,5 saat sonra “on” döneminde hastaların fiziksel performans değerlendirmelerinin yapılması,
8. Soru anketlerinin birey ile birebir görüşülerek doldurulması.

Tüm değerlendirmeler, alınan kan örneklerinin santrifüj edilmesi ve depolanması, hastaların randomize olarak gruplanması ve egzersiz eğitimi Uz. Fzt. Fatih Söke sorumluluğunda gerçekleşti.

3.3. Değerlendirme Yöntemleri

Çalışmaya dahil edilen hastalar egzersiz eğitiminden 1 gün önce ve egzersiz eğitimi tamamlandıktan 1 gün sonra olmak üzere iki kez değerlendirildi. Biyokimyasal faktörler için referans değer elde edebilmek amacıyla çalışmaya dahil edilen sağlıklı bireylerden ise bir defa kan örneği alındı. Değerlendirmede aşağıdaki ölçümler sırasıyla yapıldı.

3.3.1. Demografik bilgilerin alınması

Tedavi öncesinde, çalışmaya katılan tüm bireylerin adı-soyadı, yaş, boy, kilo, vücut kütle indeksi (VKİ), medeni durum, eğitim süresi, belirtilerin ne kadar süredir var olduğu, donma ve düşmelerin varlığı bilgileri kaydedildi (EK-5).

3.3.2. Biyokimyasal analiz

Serum örneklerinde BDNF, IGF-1, VEGF, GDNF, TNF- α ve IL-1 β düzeyleri enzime bağlı immunosorbent deneyi (enzyme-linked immunosorbent assay-ELISA) yöntemi ile çalışıldı [BDNF, VEGF ve GDNF için Sun Red, (Çin); IGF-1, TNF- α ve IL-1 β için DIASource (Belçika)]. Araştırılan parametrelerin serum düzeyleri firmanın önerileri doğrultusunda kit içerisindeki talimatlara uygun şekilde belirlendi.

Çalışma yapılıncaya kadar derin dondurucuda bekletilen serum örnekleri çalışma öncesi buradan alınarak oda ısısına getirildi. +4 °C’de muhafaza edilen kitlerin de çalışma öncesi oda ısısına gelmesi sağlandı. Çalışılan parametrelere ait standart/kalibratörler ve hasta örnekleri spesifik antikorlarla kaplı 96 kuyucuklu mikrolaklarda uygun kuyucuklara yerleştirildi. Daha sonra tüm kuyucuklara HRP-konjugat eklendi. Kuyucukların üzeri kapatılıp, oda ısısında 1 saat inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon sonrası mikrolakaların içerikleri boşaltılarak kuyucuklar 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Son aşamada kuyucuklara kromojen solüsyonu konulup, plaklar ışıktan korunacak şekilde oda ısısında inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda kuyucuklarda oluşan reaksiyon stop solüsyonu ile durduruldu. Kuyucuklarda oluşan absorbans değerleri, ELISA okuyucusunda 450 nm’de spektrofotometrik olarak ölçülerek değerlendirildi. Standart eğri, parametrelere ait standartlar kullanılarak oluşturuldu. Hasta örneklerine ait çalışılan parametrelerin serum düzeyleri, standart eğri üzerinde işaretlenerek pg/ml veya ng/ml cinsinden belirlendi.

3.3.3. Dengenin değerlendirilmesi

Berg Denge Ölçeği

Yaşlılarda dengenin değerlendirilmesi ve düşme riskinin belirlenmesi amacıyla tasarlanmıştır. Bireyin performansının uygulayıcı tarafından direkt olarak gözlemlendiği, statik ve proaktif dengeyi değerlendirmeye yönelik 14 fonksiyonel aktivite içermektedir. Her bir madde bireyin teste ait zaman ve mesafe şartlarını sağlayabilme performansına göre 0 (aktivitenin yapılamaması) ve 4 (aktivitenin bağımsız olarak yapılması) arasında puanlandırılır. Toplam puan 0-56 arasında değişir ve yüksek puanlar dengenin daha iyi olduğunu gösterir [270]. Güçlü-Gündüz ve arkadaşları tarafından, PH’de dengenin klinik olarak değerlendirilmesinde ve incelenmesinde kullanılabilir kapsamlı, geçerli ve

güvenilirliği yüksek [intraclass correlation coefficient (ICC)=0.99] bir ölçek olduğu belirlenmiştir (EK-6) [271].

Postürografi

Denge objektif olarak; farklı durumlarda ve destek yüzeylerinde postüral salınımların, stabilite limitinin ve duyuşsal organizasyonun değerlendirildiği bir ölçüm yöntemi olarak ifade edilen postürografi ile değerlendirildi [272]. Bu amaçla Biodex-BioSway™ Portatif Denge Sistemi kullanıldı. Biodex-BioSway™ denge değerlendirilmesinde kullanılabilecek geçerli ve güvenilir bir ölçüm cihazı olarak gösterilmektedir (EK-7) [273].

Bireylerin denge değerlendirmesinde Postüral Stabilite Testi (PST), Stabilite Limiti Testi (SLT) ve Modifiye Sensori Organizasyon Testi (MSOT) kullanıldı. Testler sırasında aşağıdaki prosedürler uygulandı:

- Her birey için değerlendirmeler başlamadan cihaz kalibre edildi.
- Cihazın ekranı kişinin göz seviyesine uygun olarak ayarlandı.
- Testler ayaklar çıplak durumdayken yapıldı.
- Testler başlamadan önce bireylere testlerin nasıl yapılacağı sözlü olarak anlatıldı.
- Testler başlamadan önce, hastadan ağırlık merkezini orta hatta getirecek şekilde dik durması ve vücut ağırlığını ayaklarına eşit dağıtması istendi. Bunun için ekran üzerindeki siyah noktayı tam orta noktaya getirmesi istendi. Bu pozisyonu aldığıında, ayak 3. parmak ve topuk orta nokta koordinatları bilateral olarak sisteme kaydedildi. Testler bitinceye kadar bireylerden ayaklarını hareket ettirmemeleri istendi.
- PST, SLT ve MSOT 3'er kez uygulanarak ortalaması ve standart sapması sistem tarafından kaydedildi.
- Tüm testler ayaklar bilateral destek yüzeyinde olacak şekilde iki ayak üzerinde uygulandı.
- PST ve MSOT için test süresi 30 sn olarak belirlendi. Her bir deneme arasında 10 sn dinlenme süresi verildi.
- SLT'de ise bireyin testi bitirme süresi beklendi ve herbir test arasında 10 sn dinlenme süresi verildi.
- Birey testi yapamadıysa cihaza "fell" ifadesi ile kaydedilmesi planlanmasına karşın çalışmanın sonunda tüm bireylerin testleri tamamladığı görüldü.

Postüral stabilite testi: Bu test ile bireyin ayakta durma sırasındaki statik dengesi, ağırlık merkezini destek yüzeyi üzerinde tutma becerisiyle değerlendirilmektedir. Test sırasında bireylerden ekranda gördükleri siyah noktayı zeminin ortasında tutmaları istenmektedir. Testler sonucunda anterior-posterior ve medial-lateral eksenlerden sapma miktarına göre; toplam stabilite indeks, anterior-posterior indeks ve mediolateral indeks puanları elde edilmektedir. Düşük puanlar sapma miktarının az ve postüral stabilitenin iyi olduğunu göstermektedir. Ayrıca, bölgede kalma yüzdesi (% time in zone) ve çeyrek dairede kalma yüzdesi (% time in quadrant) de sistem tarafından hesaplanmaktadır. İstatistiksel analizlerde toplam, anterior-posterior ve medial-lateral stabilite indeks puanları kullanıldı.

Stabilite limiti testi: Stabilite limiti, bireyin destek yüzeyinde değişim olmadan güvenli bir şekilde ağırlık merkezini hareket ettirebileceği maksimum mesafe olarak tanımlanmaktadır [274]. Stabilite limiti farklı yönlerde bulunan nesnelere ya da hedeflere uzanma gibi günlük yaşam aktivitelerinin yapılabilmesi için önemlidir [275, 276]. Postüral mekanizmalar ve stratejiler (antisipatuar ve kompensatuar) stabilite limitlerinin sürdürülmesi ya da iyileştirilmesi için kullanılmaktadır [277]. Test kolay (%50), orta (%75) ve zor (%100) olmak üzere 3 zorluk derecesinde yapılabilir. Ancak, ön değerlendirmelerimiz sırasında Parkinson hastalarının orta ve zor olan zorluk derecelerinde testleri tamamlayamadığı görüldüğünden kolay zorluk derecesinde değerlendirme yapıldı.

Test prosedürü ve sonuçların yorumlanması:

- Bireylerin ayakları omuz genişliğinde açık dururken, ekran üzerindeki siyah noktanın kendi ağırlık merkezlerini temsil ettiği bilgisi verilmektedir.
- Ekranda öne, arkaya, sola, sağa, öne-sola, öne-sağa, arkaya-sola, arkaya-sağa ve ortada olmak üzere 9 adet hedef nokta bulunmaktadır.
- Teste bireyin ağırlık merkezini ortada bulunan nokta üzerine getirmesi ile başlatılmaktadır.
- Daha sonra, bireyin gövde hareketiyle vücut ağırlık merkezinin yerini değiştirerek kırmızı renkte yanan hedef noktaya doğru mümkün olan en az sapmayla ve en kısa sürede gelmesi, hedefe ulaştığında da tekrar ortadaki hedef noktaya geri dönmesi istenmektedir.
- Bireylerin hedefe doğru uzanmaları sırasında; ayaklarını zeminden ayırmamaları ve dizlerini bükmemeleri istenmektedir.

- Test sonucunda testi tamamlama süresi (sn), toplam yön kontrol puanı ve her bir yöndeki yön kontrol puanları elde edilmektedir.
- Test sonucunda elde edilen toplam kontrol puanı ile birlikte herbir yöndeki kontrol puanı sistemde “actual” skor olarak gösterilmektedir. “Actual” skorunun düşük olması, bireyin stabilite limitinin azaldığını göstermektedir.
- İstatistiksel analizlerde toplam yön kontrol puanı ve 8 farklı yöndeki yön kontrol puanları kullanıldı.

Modifiye sensori organizasyon testi: Çalışmamızda kullanılan Biodex-BioSway™ Portatif Denge Sistemi ile vizüel ve somatosensoriyel girdilerin değiştirilebildiği Sensori Organizasyon Testi'nin basitleştirilmiş şekli olan MSOT yapılabilmektedir [278, 279]. MSOT dengeyi sürdürmek için postüral kontrol mekanizmalarının genel yeteneğini verir ancak dengeye katkıda bulunan özel değişkenler arasında ayırım yapmaz [280]. Bu testte; SOT içinde yer alan altı farklı durumdan 1., 2., 4. ve 5. değerlendirmeler yapılmakta ve hareketli zemin yerine yumuşak zemin kullanılmaktadır.

1. SOT-1: Bireyin gözleri açık, destek yüzeyi ve çevre sabittir. Birey dengesini sağlayabilmek için görsel, somatosensoriyel ve vestibüler uyaranların tamamından yararlanmaktadır. En kolay olan durumdur.
2. SOT-2: Bireyin gözleri kapalı, destek yüzeyi ve çevre sabittir.
3. SOT-4: Bireyin gözleri açıktır. Destek yüzeyi bireyin salınımlarına eş olarak sallanmaktadır. Vestibüler ve görsel uyaranlar salınımı bildirirken, somatosensoriyel uyaranlar tam tersini bildirmektedir.
4. SOT-5: Bireyin gözleri kapalıdır. Destek yüzeyi kişinin salınımlarına eş olarak sallanmaktadır. Somatosensoriyel ve görsel uyaranlar bozulduğu veya engellendiği için vestibüler sistem uyaranlarıyla denge sağlanmaktadır [281].

Test prosedürü ve sonuçların yorumlanması:

- Teste başlamadan önce bireylerden, ekranda gördükleri ve kendilerini temsil eden siyah noktayı tam orta noktada tutarak, ağırlık merkezlerinin yerini değiştirmeksizin dengede durmaları istendi.

- Test sonucunda bireylerin gövde salınımları sistem tarafından hesaplanarak, salınım indeks puanları (Sway Index-SI) elde edildi. Düşük salınım indeks puanı dengenin iyi olduğunu göstermektedir.

Çekme testi

BPHDÖ'nin motor değerlendirme bölümünün 30. maddesidir ve reaktif dengeyi değerlendirmektedir. Değerlendirici tarafından omuzlarından geriye doğru çekilen bireyin dengesini koruması istenir. Bireyin dengesini sağlaması dikkate alınarak; 0 (normal, bir adım geriye gidebilir) ve 4 (yardımsız ayakta duramaz) arasında puanlanmaktadır [282].

Aktiviteye özgü denge güven ölçeği

Bireyin denge ile ilişkili günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirdiği sırada hissettiği güven seviyesini değerlendirmektedir. 16 sorudan oluşan ankette hissedilen güven seviyesi %0 (tamamen güvensiz)-%100 (tamamen güvenli) arasında puanlanmaktadır. Elde edilen puan 16'ya bölünerek toplam puan elde edilmektedir [283]. 0-49 puan düşük fonksiyonel seviyeyi, 50-80 puan orta fonksiyonel düzeyi ve 81-100 puan yüksek fonksiyonel düzeyi ifade etmektedir [284]. Yaşlı bireylerde %67'nin altındaki puanlar düşme riskinin olduğunu göstermektedir [285]. Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği (ICC=0.997) Ayhan ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (EK-8) [286].

Aktiviteye Özgü Denge Güven Ölçeği (AÖDGÖ) içinde değerlendirilen 16 günlük yaşam aktivitesi aşağıda yer almaktadır.

1. Evin çevresinde dolaşmak?
2. Merdiven inip-çıkma?
3. Eğilip dolabın dibinden terlik almak?
4. Boy hizasındaki bir raftan küçük bir kutu almak?
5. Başınızın üstündeki bir şeye parmak uçlarında yükselip uzanmak?
6. Sandalyeye çıkarak bir şeye uzanmak?
7. Yer süpürmek?
8. Evden çıkıp sokağa yürümek?
9. Arabaya binip-inmek?

10. Park yerinden geçerek alışveriş merkezine gitmek?
11. Yokuş çıkıp-inmek?
12. Bir alışveriş merkezinde koştururan kalabalıkta yürümek?
13. Alışveriş merkezinde yürürken ona buna çarpmak?
14. Trabzana tutunarak yürüyen merdivende inip-çıkma?
15. Eliniz dolu olduğu için tırazbandan tutamadığınız durumda yürüyen merdivende inip-çıkma?
16. Kaygan kaldırımda yürümek?

3.3.4. Yürüme kapasitesinin ve fonksiyonel mobilitenin değerlendirilmesi

Altı Dakika Yürüme Testi

Yürüme kapasitesi, Altı Dakika Yürüme Testi (6DYT) ile değerlendirildi. 6DYT, bireyin altı dakika içinde yürüyebildiği maksimum mesafeyi ölçerek yürüme kapasitesini belirlemek için kullanılmaktadır [287]. 6DYT'nin PH'de yüksek güvenilirliğe (ICC=0.96) sahip olduğu görülmektedir [288]. Yaşlı bireyler için 6DYT'de görülen 50 metre değişim minimal klinik anlamlı değişimi göstermektedir [289].

6DYT aşağıdaki prosedür uygulanarak yapıldı [287].

- Teste başlamadan önce birey 10 dakika dinlendirildi.
- Bireye, 30 metrelik düz bir koridorda kendini güvende hissettiği en yüksek hızda 6 dakika süresince yürümesi gerektiği söylendi.
- Teste başlamadan önce bireyin kalp hızı, kan basıncı ve yorgunluk şiddeti kaydedildi.
- Kalp hızını ölçmek için polar kalp hızı monitörü (Polar FT 100, China) ve yorgunluk şiddetini ölçmek için Borg Ölçeği kullanıldı (EK-9).
- Test “başla” komutu ile başlatıldı ve test sırasında her 2 dakikada birey sözel olarak cesaretlendirildi.
- Altı dakika bitiminde kalp hızı, kan basıncı ve yorgunluk şiddeti yeniden değerlendirilmek üzere birey hemen bir sandalyeye oturtuldu.
- Testin bitirildiği nokta işaretlenerek yürüme mesafesi, kalp hızı ve yorgunluk şiddeti kaydedildi metre cinsinden kaydedildi (EK-10).

Sürekli Kalk ve Yürü Testi

Fonksiyonel mobilite, Sürekli Kalk ve Yürü Testi (SKYT) ile değerlendirildi. Testte bireyin dizlerinin 90° fleksiyonda olduğu ve sırtını dayayabildiği standart bir sandalye kullanılır. Bireyin sandalyeden ayağa kalkması, 3 m yürümesi, kendi çevresinde döndükten sonra tekrar sandalyeye kadar yürüyerek oturması istenir. Teste “yürü” komutu ile başlanır ve test süresi kronometre ile ölçülerek sn cinsinden kaydedilir [290]. PH’de güvenilirliğinin yüksek olduğu bulunmuştur (ICC=0.85) [288]. SKYT tamamlama süresinde elde edilen 2.2 sn üzerindeki gelişimlerin anlamlı klinik değişimleri belirlediği bulunmuştur (EK-10) [291].

3.3.5. Hastalık şiddetinin ve motor semptomların değerlendirmesi

Birleşik parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi amacıyla BPHDÖ kullanılmıştır [282]. PH’de bozuklukların ve yetersizliklerin değerlendirilmesinde en sık kullanılan, geçerli ve güvenilir bir ölçektir [292]. BPHDÖ; 42 madde içeren 4 bölümden oluşmakta ve sırasıyla hastaların mental durum, davranış ve ruhsal durumlarını (4 madde), günlük yaşam aktivitelerini (13 madde), motor işlevlerini (14 madde) ve tedavi komplikasyonlarını (11 madde) değerlendirmektedir. Mental durum; 16 puan, günlük yaşam aktiviteleri; 52 puan, motor işlevler; 108 puan ve tedavi komplikasyonları; 23 puan olmak üzere toplam 199 puandan oluşmaktadır. Yüksek puanlar hastanın durumunun kötüleştiğini göstermektedir [282]. BPHDÖ toplam puanında görülen 8 puanlık değişimin minimal klinik anlamlı değişimi belirlediği bulunmuştur [293]. BPHDÖ’nün Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği Akbostancı ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (EK-11) [294].

Birleşik parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği-motor değerlendirme

BPHDÖ-motor değerlendirme (BPHDÖ-III) alt bölümü kullanılarak hastaların motor semptomlarının şiddeti değerlendirildi. Bu bölümde; istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite, postüral instabilite gibi temel motor semptomların yanı sıra konuşma, yüz ifadesi, postür, sandalyeden kalkma, yürüme gibi motor semptomlarda incelenmektedir. Hastalar 0 ve 4 arasında puanlanmakta ve yüksek puanlar motor semptomların şiddetinin arttığını

göstermektedir [282]. BPHDÖ-III puanında ortaya çıkan 5 puan değişimin minimal klinik anlamlı değişimi gösterdiği belirtilmiştir [293].

3.3.6. Günlük yaşam aktivitelerinin ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi

Birleşik parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği-günlük yaşam aktiviteleri

BPHDÖ-günlük yaşam aktiviteleri (BPHDÖ-II) alt bölümü kullanılarak hastaların günlük yaşam aktiviteleri değerlendirildi. Bu bölümde; yazı yazma, mutfak gereçlerini kullanma, giyinme, kişisel temizlik, yatakta dönme ve yürüme gibi günlük yaşam aktivitelerini yapabilme durumları 0 ve 4 arasında puanlanarak değerlendirilmektedir. Yüksek puanlar günlük yaşam aktivitelerinin bozulduğunu göstermektedir [282]. BPHDÖ-II'de ortaya çıkan 2-3 puan değişimin minimal klinik anlamlı değişimi gösterdiği bildirilmiştir [293].

Parkinson Hastalığı Anketi-8

PH'de yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için özel olarak geliştirilen 39 maddelik Parkinson Hastalığı Anketi'nin (PHA-39) kullanılması önerilmektedir. Bu anket 8 farklı alanda 39 soru içermektedir; mobilite (10 soru), günlük yaşam aktiviteleri (6 soru), emosyonel durum (6 soru), stigma (3 soru), sosyal destek (3 soru), bilişsel (4 soru), iletişim (3 soru) ve bedensel ağrı (soru) [295, 296]. Bireylerin iş yükünü azaltmak için PHA-39 içindeki herbir alandan 1 soru içeren 8 maddelik Parkinson Hastalığı Anketi (PHA-8) geliştirilmiştir. PHA-8 içinde yer alan sorular bireyin son 1 ay içindeki durumunu değerlendirmekte ve 0 (hiçbir zaman) ile 4 (her zaman) arasında puanlandırılmaktadır. Toplam puan 100'lük sisteme dönüştürülmektedir ve yüksek puan yaşam kalitesinin düştüğünü göstermektedir [297, 298]. Kahraman ve arkadaşları tarafından Tükçe versiyonunun geçerli ve güvenilir (ICC=0.97) olduğu gösterilmiştir [299]. PHA-8'de görülen 5.8-7.4 puan değişimin minimal klinik anlamlı değişimi yansıttığı bulunmuştur (EK-12) [300].

3.4. Egzersiz Eğitimi

3.4.1. Parkinson Hastalığı egzersiz grubu

PH-egzersiz grubuna; haftada 3 gün 8 hafta boyunca 24 seans aerobik eğitim ile kombine görev odaklı istasyon eğitimi uygulandı. Eğitime aerobik eğitim ile başlandı. Eğitim sonrası bireyler 10 dakika dinlendikten sonra GOE'ne başlandı. Egzersiz eğitimi Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Nörolojik Fizyoterapi Ünitesi'nde verildi.

Aerobik eğitim

Çalışmamızda aerobik eğitim amacı ile koşu bandı kullanıldı. Tüm bireylerin koşu bandına uyum sağladığı ve programı tamamlandığı biçimde gerçekleştirdiği görüldü.

Aerobik eğitim ısınma, yüklenme ve soğuma periyotlarından oluşturuldu ve aşağıdaki sıralamayla gerçekleştirildi:

1. Her aerobik eğitim seansı öncesinde, eğitim sırasında kalp hızını takip edebilmek için kullanılan kalp hızı monitörleri bireylere uygun şekilde bağlandı.
2. Egzersiz öncesinde, her 5 dakikada bir egzersiz sırasında ve egzersiz bitiminde hastaların nabızları kalp hızı takip formuna kaydedildi (EK-13).
3. Egzersiz programına eğitim iş yükünün altındaki bir hızda 5 dakikalık ısınma periyodu ile başlandı.
4. Isınma periyodunun ardından eğitim iş yüküne ulaşılacak şekilde hız arttırılarak yükleme periyoduna geçildi [301].
5. Eğitim iş yükü MKH'nin %60-80'ine ve 6DYT sırasındaki ortalama hızlarına [6DYT ortalama hızı (kilometre/saat) = 6DYT mesafesi (m)/100] göre hesaplandı.
6. Yükleme periyoduna 20 dakika devam edildi.
7. Yükleme periyodunun ardından soğuma periyoduna geçildi ve 5 dakika süresince iş yükü hafifletilerek egzersiz eğitimi tamamlandı.
8. Aerobik eğitim sonrası hastalar 10 dakika dinlendirildi ve GOE'ne geçildi.

Görev odaklı eğitim

Denge ve yürümenin geliştirilmesine odaklanan GOE, 11 farklı egzersiz istasyonundan oluşturuldu. Bireyler her bir istasyondaki egzersize 3 dakika devam etti ve diğer istasyona geçmeden önce 1 dakika dinlendi. Bu şekilde tamamlanan GOE toplam 43 dakikadan oluştu ve egzersiz istasyonları aşağıdaki sıralama takip edilerek uygulandı:

1. Egzersizler öncelikle fizyoterapist tarafından gösterildi.
2. Egzersizlerin orta ile şiddetli yoğunlukta yapılması hedeflendi.
3. Egzersizlerin yoğunluk düzeyinin orta şiddette olması, Borg Skalası'na göre algılanan eforun 12-15 puanda olması istenerek kontrol edildi [302].
4. Algılanan efor algısı; hızın artırılması istenerek, zemin değiştirilerek, çift görev verilerek ve tahta bloklardan oluşan engeller kullanılarak kontrol edildi.
5. Bireylere egzersizler sırasında görsel ve işitsel pozitif geribildirimler verildi.

Görev odaklı egzersiz programı

Otur-kalk egzersizi (Resim 3.1)

- a) Ayakları normal zeminde, farklı yükseklikteki sandalyelere oturup kalkma
- b) Ayakları yumuşak zeminde, farklı yükseklikteki sandalyelere oturup kalkma
- c) Ayakları yumuşak zeminde, elinde nesne varken, farklı yükseklikteki sandalyelere oturup kalkma (Resim 3.1A)
- d) Ayakları normal zeminde, pilates topu üzerinde oturup kalkma
- e) Ayakları yumuşak zeminde, pilates topu üzerinde oturup kalkma
- f) Ayakları yumuşak zeminde, elinde nesne varken, pilates topu üzerinde oturup kalkma (Resim 3.1B)

Kalk ve yürü egzersizi (Resim 3.2)

- a) Normal zeminde, yere çizilen çizgiler üzerinden geçerek yürüme
- b) Yumuşak zeminde, yumuşak zemine çizilen çizgiler üzerinden geçerek yürüme (Resim 3.2)
- c) Yumuşak zeminde, elinde nesne varken, yumuşak zemine çizilen çizgiler üzerinden geçerek yürüme

- d) Normal zeminde, 5 cm yüksekliğindeki engelleri geçerek yürüme
- e) Yumuşak zeminde, 5 cm yüksekliğindeki engelleri geçerek yürüme
- f) Yumuşak zeminde, elinde nesne varken, 5 cm yüksekliğindeki engelleri geçerek yürüme
- g) Normal zeminde, 10 cm yüksekliğindeki engelleri geçerek yürüme
- h) Yumuşak zeminde, 10 cm yüksekliğindeki engelleri geçerek yürüme
- i) Yumuşak zeminde, elinde nesne varken, 10 cm yüksekliğindeki engelleri geçerek yürüme

Eğimli zeminde yürüme egzersizi (Resim 3.3)

- a) 5 derece eğimli normal zeminde yürüme
- b) 5 derece eğimli yumuşak zeminde, 5 cm yüksekliğindeki engelleri geçerek yürüme (Resim 3.3A)
- c) 5 derece eğimli yumuşak zeminde, elinde nesne varken, 5 cm yüksekliğindeki engelleri geçerek yürüme (Resim 3.3B)
- d) 10 derece eğimli normal zeminde yürüme
- e) 10 derece eğimli yumuşak zeminde, 5 cm yüksekliğindeki engelleri geçerek yürüme
- f) 10 derece eğimli yumuşak zeminde, elinde nesne varken, 5 cm yüksekliğindeki engelleri geçerek yürüme

Step egzersizi (Resim 3.4)

- a) 5 cm yüksekliğinde normal zeminde (Resim 3.4A)
- b) 5 cm yüksekliğinde yumuşak zeminde
- c) 5 cm yüksekliğinde yumuşak zeminde, elinde nesne varken (Resim 3.4B)
- d) 10 cm yüksekliğinde normal zeminde
- e) 10 cm yüksekliğinde yumuşak zeminde
- f) 10 cm yüksekliğinde yumuşak zeminde, elinde nesne varken
- g) 20 cm yüksekliğinde normal zeminde
- h) 20 cm yüksekliğinde yumuşak zeminde
- i) 20 cm yüksekliğinde yumuşak zeminde, elinde nesne varken

Yerden nesne alarak yürüme egzersizi (Resim 3.5)

- a) Normal zemin üzerinde, 1 m aralıklarla yerleştirilen nesneleri alarak yürüme
- b) Yumuşak zemin üzerinde, 1 m aralıklarla yerleştirilen nesneleri alarak yürüme
- c) Yumuşak zemin üzerinde, elinde nesne varken, 1 m aralıklarla yerleştirilen nesneleri alarak yürüme
- d) Normal zemin üzerinde, 50 cm aralıklarla yerleştirilen nesneleri alarak yürüme (Resim 3.5A)
- e) Yumuşak zemin üzerinde, 50 cm aralıklarla yerleştirilen nesneleri alarak yürüme (Resim 3.5B)
- f) Yumuşak zemin üzerinde, elinde nesne varken, 50 cm aralıklarla yerleştirilen nesneleri alarak yürüme

Slalom egzersizi (Resim 3.6)

- a) Normal zeminde, arası 1 m olan konilerin arasında yürüme
- b) Yumuşak zeminde, arası 1 m olan konilerin arasında yürüme
- c) Yumuşak zeminde, arası 1 m olan konilerin arasında, elinde nesne ile yürüme
- d) Normal zeminde, arası 50 cm olan konilerin arasında yürüme (Resim 3.6A)
- e) Yumuşak zeminde, arası 50 cm olan konilerin arasında yürüme (Resim 3.6B)
- f) Yumuşak zeminde, arası 50 cm olan konilerin arasında, elinde nesne ile yürüme
- g) Normal zeminde, arası 25 cm olan konilerin arasında yürüme
- h) Yumuşak zeminde, arası 25 cm olan konilerin arasında yürüme
- i) Yumuşak zeminde, arası 25 cm olan konilerin arasında, elinde nesne ile yürüme

Merdiven egzersizi (Resim 3.7)

- a) Normal zeminde, basamak yüksekliği 15 cm olan merdivenden çıkma ve inme (Resim 3.7A)
- b) Yumuşak zeminde, basamak yüksekliği 15 cm olan merdivenden çıkma ve inme (Resim 3.7B)
- c) Yumuşak zeminde, elinde nesne varken, basamak yüksekliği 15 cm olan merdivenden çıkma ve inme

Aynadaki farklı noktalara dokunma egzersizi (Resim 3.8)

- a) Normal zemin üzerinde, aynaya çizilmiş olan farklı noktalara dokunma (Resim 3.8A)
- b) Yumuşak zemin üzerinde, aynaya çizilmiş olan farklı noktalara dokunma (Resim 3.8B)
- c) Yumuşak zemin üzerinde, elinde nesne varken, aynaya çizilmiş olan farklı noktalara dokunma

Uzanma egzersizi (Resim 3.9)

- a) Normal zeminde, ayaklar açık öne doğru, 10 cm uzanma
- b) Normal zeminde, ayaklar bitişik öne doğru 10 cm uzanma
- c) Normal zeminde, tandem duruşta, öne doğru 10 cm uzanma
- d) Yumuşak zeminde, ayaklar açık öne doğru 10 cm uzanma
- e) Yumuşak zeminde, ayaklar bitişik öne doğru 10 cm uzanma
- f) Yumuşak zeminde, tandem duruşta, öne doğru 10 cm uzanma
- g) Yumuşak zeminde, ayaklar açık, elinde nesne varken, öne doğru 10 cm uzanma
- h) Yumuşak zeminde, ayaklar bitişik, elinde nesne varken, öne doğru 10 cm uzanma
- i) Yumuşak zeminde, tandem duruşta, elinde nesne varken, öne doğru 10 cm uzanma
- j) Normal zeminde, ayaklar açık öne doğru, 15 cm uzanma
- k) Normal zeminde, ayaklar bitişik öne doğru 15 cm uzanma
- l) Normal zeminde, tandem duruşta, öne doğru 15 cm uzanma
- m) Yumuşak zeminde, ayaklar açık öne doğru 15 cm uzanma
- n) Yumuşak zeminde, ayaklar bitişik öne doğru 15 cm uzanma
- o) Yumuşak zeminde, tandem duruşta, öne doğru 15 cm uzanma
- p) Yumuşak zeminde, ayaklar açık, elinde nesne varken, öne doğru 15 cm uzanma
- q) Yumuşak zeminde, ayaklar bitişik, elinde nesne varken, öne doğru 15 cm uzanma
- r) Yumuşak zeminde, tandem duruşta, elinde nesne varken, öne doğru 15 cm uzanma
- s) Normal zeminde, ayaklar açık öne doğru, 20 cm uzanma
- t) Normal zeminde, ayaklar bitişik öne doğru 20 cm uzanma
- u) Normal zeminde, tandem duruşta, öne doğru 20 cm uzanma
- v) Yumuşak zeminde, ayaklar açık öne doğru 20 cm uzanma
- w) Yumuşak zeminde, ayaklar bitişik öne doğru 20 cm uzanma
- x) Yumuşak zeminde, tandem duruşta, öne doğru 20 cm uzanma
- y) Yumuşak zeminde, ayaklar açık, elinde nesne varken, öne doğru 20 cm uzanma

- z) Yumuşak zeminde, ayaklar bitişik, elinde nesne varken, öne doğru 20 cm uzanma
- aa) Yumuşak zeminde, tandem duruşta, elinde nesne varken, öne doğru 20 cm uzanma
- bb) Normal zeminde, ayaklar açık öne doğru 30 cm uzanma (Resim 3.9A)
- cc) Normal zeminde, ayaklar bitişik öne doğru 30 cm uzanma
- dd) Normal zeminde, tandem duruşta, öne doğru 30 cm uzanma
- ee) Yumuşak zeminde, ayaklar açık öne doğru 30 cm uzanma (Resim 3.9B)
- ff) Yumuşak zeminde, ayaklar bitişik öne doğru 30 cm uzanma
- gg) Yumuşak zeminde, tandem duruşta, öne doğru 30 cm uzanma
- hh) Yumuşak zeminde, ayaklar açık, elinde nesne varken, öne doğru 30 cm uzanma
- ii) Yumuşak zeminde, ayaklar bitişik, elinde nesne varken, öne doğru 30 cm uzanma
- jj) Yumuşak zeminde, tandem duruşta, elinde nesne varken, öne doğru 30 cm uzanma

Boks egzersizi (Resim 3.10)

- a) Normal zeminde boks (Resim 3.10A)
- b) Yumuşak zeminde boks (Resim 3.10B)

Hareketli zeminde denge egzersizi (Resim 3.11)

- a) Tahta zemin üzerinde, farklı yönlerde pertürbasyon verilirken denge egzersizi (Resim 3.11A)
- b) Yumuşak zemin üzerinde, farklı yönlerde pertürbasyon verilirken denge egzersizi (Resim 3.11B)
- c) Yumuşak zemin üzerinde, elinde nesne varken, farklı yönlerde pertürbasyon verilirken denge egzersizi



(a)



(b)

Resim 3.1. Otur kalk egzersizi. (a) Ayakları yumuşak zeminde, elinde nesne varken, farklı yükseklikteki sandalyelere oturup kalkma, (b) Ayakları yumuşak zeminde, elinde nesne varken, pilates topu üzerinde oturup kalkma



(a)



(b)

Resim 3.2. Yumuşak zeminde, yumuşak zemine çizilen çizgiler üzerinden geçerek yürüme



(a)



(b)

Resim 3.3. Eğimli zeminde yürüme egzersizi. (a) 5 derece eğimli yumuşak zeminde, 5 cm yüksekliğindeki engelleri geçerek yürüme, (b) 5 derece eğimli yumuşak zeminde, elinde nesne varken, 5 cm yüksekliğindeki engelleri geçerek yürüme



(a)



(b)

Resim 3.4. Step egzersizi. (a) 5 cm yüksekliğinde normal zeminde, (b) 5 cm yüksekliğinde yumuşak zeminde, elinde nesne varken



(a)



(b)

Resim 3.5. Yerden nesne olarak yürüme egzersizi. (a) Normal zemin üzerinde, 50 cm aralıklarla yerleştirilen nesneleri alarak, (b) Yumuşak zemin üzerinde, 50 cm aralıklarla yerleştirilen nesneleri alarak yürüme



(a)



(b)

Resim 3.6. Slalom egzersizi. (a) Normal zeminde, arası 50 cm olan konilerin arasında yürüme, (b) Yumuşak zeminde, arası 50 cm olan konilerin arasında yürüme



(a)



(b)

Resim 3.7. Merdiven egzersizi. (a) Normal zeminde, basamak yüksekliği 15 cm olan merdivenden çıkma ve inme, (b) Yumuşak zeminde, basamak yüksekliği 15 cm olan merdiveni çıkma ve inme



(a)



(b)

Resim 3.8. Aynadaki farklı noktalara dokunma egzersizi. (a) Normal zemin üzerinde, aynaya çizilmiş olan farklı noktalara dokunma, (b) Yumuşak zemin üzerinde, aynaya çizilmiş olan farklı noktalara dokunma



(a)



(b)

Resim 3.9. Uzanma egzersizi. (a) Normal zeminde, ayaklar açık öne doğru 30 cm uzanma, (b) Yumuşak zeminde, ayaklar açık öne doğru 30 cm uzanma



(a)



(b)

Resim 3.10. Boks egzersizi. (a) Normal zeminde boks, (b) Yumuşak zeminde boks



(a)



(b)

Resim 3.11. Hareketli zeminde denge egzersizi. (a) Tahta zemin üzerinde, farklı yönlerde pertürbasyon verilirken denge egzersizi, (b) Yumuşak zemin üzerinde, farklı yönlerde pertürbasyon verilirken denge egzersizi

GOE programı içerisinde yer alan egzersizler yapılırken çekilen fotoğraflar hastanın izni alınarak kullanılmıştır, hasta izin beyannamesi ekte yer almaktadır (EK-14).

3.4.1. Parkinson Hastalığı aktif kontrol grubu

Parkinson-kontrol grubuna ise; haftada 3 gün 8 hafta boyunca 24 seans aerobik eğitim verildi. Aerobik eğitim deney grubuyla aynı şekilde uygulandı.

PH-aktif kontrol grubundaki hastalara, eğitim sonu değerlendirmelerinin yapılmasından sonra PH-egzersiz grubuna verilen GOE programı içinde yer alan egzersizlerden oluşan broşür verildi ve haftada 3 gün öğretilen bu egzersizlerin aerobik eğitimle kombine edilerek evde uygulanması önerildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS) Versiyon 24.0 (SPSS inc. Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Değişkenleri ifade eden verilerin normal dağılıp dağılmadıklarının tanımlanmaları için görsel [histogram, olasılık grafikleri] ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk’s test) kullanıldı. Ölçümle belirlenen değişkenlerin verisi parametrik özellikte ise ortalama $\pm$ standart sapma, nonparametrik özellikte ise ortanca (IQR) ve kategorik değişkenler frekans ve yüzde (%) ile tanımlandı.

Sayımla belirlenen değişkenlerin gruplar arası farklarının belirlenmesi için Ki-kare ya da Fisher exact testleri kullanıldı.

Ölçümsel verilerin 3 grup arasındaki farklılıklarının karşılaştırılmasında “Kruskal Wallis Testi” kullanıldı. İkişerli karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi.

Ölçümle verisi elde edilen değişkenleri; 2 grup ve 2 tekrarlı değerlendirmelerinde farkın hangi durumdan kaynaklandığını belirlemek için 2*2 çok değişkenli analiz modeli (tekrarlı ölçümlerin gruplar arası etki kontrol edildiği model) ile incelendi. Bu çok değişkenli analiz modelinin parametrik varsayımı (modelden elde edilen artık karelerin normal dağılması) karşılama durumu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk’s testleri ile incelendi. Parametrik koşullar sağlandığında, modelde etkileşim etkisi (interaction effect) yoksa, model sonuçları analitik olarak değerlendirildi. Parametrik koşullar sağlanıyor ancak, etkileşim etkisi varsa grubun tekrarlı ölçümlerinin karşılaştırması kendi içinde gerçekleştirildi. Gruplar arası etki yalnızca ilk başlangıç değerleri için gerçekleştirildi.

Model başlangıçtan itibaren nonparametrik özellikte ve etkileşim etkisi yoksa Faktöriyel deneme için nonparametrik koşulda longitudinal veri analizi (nparLD: Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments) R 3.2.1 versiyonda gerçekleştirildi. Nonparametrik koşullar sağlanıyor ve nonparametrik koşulda longitudinal veri analizi analizinde etkileşim etkisi varsa, her grubun kendi içinde tekrarlı analizleri nonparametrik olarak değerlendirildi.

Tüm istatistiksel analizlerde yanılma düzeyi $p < 0.05$ alındı.



4. BULGULAR

4.1. Bireylerin Demografik Özellikleri

Çalışmaya katılan; PH-egzersiz, PH-aktif kontrol ve sağlıklı kontrol gruplarındaki bireylerin yaş, boy, cinsiyet, vücut ağırlığı ve VKİ'lerinin benzer olduğu görüldü ($p>0.05$, Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Bireylerin demografik özellikleri

	PH-Egzersiz Grubu (n=15) Ortanca (IQR)	PH-Aktif Kontrol Grubu (n=14) Ortanca (IQR)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=14) Ortanca (IQR)	p
Yaş (yıl)	57 (52-62)	60.5 (49-65.25)	56.5 (47.75-62.75)	0.718
Boy (cm)	172 (162-184)	168 (161-184)	171.5 (159.75-175)	0.838
Vücut ağırlığı (kg)	81 (73-92)	82 (73-93.25)	78 (63.75-83.25)	0.299
VKİ (kg/m ²)	28.60 (23.16-30.93)	26.37 (24.09-33.67)	26.25(24.55-27.82)	0.669

VKİ: Vücut kütle indeksi

$p<0.05$

PH-egzersiz, PH-aktif kontrol ve sağlıklı kontrol gruplarındaki bireylerin cinsiyet, dominant taraf ve eğitim düzeyine ait özellikler Çizelge 4.2'de verilmektedir.

Çizelge 4.2. Bireylerin cinsiyet, dominant taraf ve eğitim düzeylerinin incelenmesi

	PH-Egzersiz Grubu (n=15) Ortanca (IQR)	PH-Aktif Kontrol Grubu (n=14) Ortanca (IQR)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=14) Ortanca (IQR)	p
Cinsiyet				
Kadın	5 (33.3)	5 (35.7)	5 (35.7)	0.988
Erkek	10 (66.7)	9 (64.3)	9 (64.3)	
Dominant Taraf				
Sağ	14 (93.3)	14 (100.0)	13 (92.9)	0.602
Sol	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	
Eğitim Düzeyi				
İlköğretim	7 (46.7)	6 (42.9)	2 (14.3)	0.300
Lise	4 (26.7)	2 (14.3)	5 (35.7)	
Üniversite	4 (26.7)	6 (42.9)	7 (50.0)	

$p<0.05$

4.2. Parkinson Hastalığı ile İlişkili Bulgular

Parkinson gruplarında; hastalık durasyonu, hastalık evresi, hastalık şiddeti, motor semptomlar, günlük yaşam aktiviteleri, hastalığın başladığı taraf, donma ve düşme varlığı yönünden fark bulunmadı ($p>0.05$, Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. PH gruplarında; hastalık durasyonu, hastalık evresi, hastalık şiddeti, motor semptomlar, günlük yaşam aktiviteleri, hastalığın başladığı taraf, donma ve düşme özelliklerinin incelenmesi

	PH-Egzersiz Grubu (n=15) Ortanca (IQR)	PH-Aktif Kontrol Grubu (n=14) Ortanca (IQR)	p
Hastalık durasyonu (yıl)	7.0 (4.00-12.00)	8.00 (4.00-9.50)	0.878
H&Y, (1-5)	2.0 (2.0-3.0)	2.0 (2.0-3.0)	0.902
BPHDÖ toplam, (0-199)	45.00 (36.0-63.0)	48.0 (29.50-63.0)	0.844
BPHDÖ-III, (0-108)	32.0 (27.0-42.0)	31.0 (19.25-39.25)	0.526
BPHDÖ-II, (0-52)	10.00 (6.00-15.00)	10.0 (7.75-15.50)	0.678
	n (%)	n (%)	p
H&Y			
1	1 (6.7)	1 (7.1)	0.984
2	8 (53.3)	7 (50.0)	
3	6 (40.0)	6 (42.9)	
Hastalığın başladığı taraf			
Sağ	10 (66.7)	8 (57.1)	0.597
Sol	5 (33.3)	6 (42.9)	
Donma			
Var	3 (20.0)	3 (21.4)	1.000
Yok	12 (80.0)	11 (78.6)	
Düşme			
Var	2 (13.3)	1 (7.1)	1.000
Yok	13 (86.7)	13 (92.9)	

BPHDÖ: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği, BPHDÖ-II: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Günlük Yaşam Aktiviteleri, BPHDÖ-III: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Motor Değerlendirme, H&Y: Hoehn&Yahr Evresi
p<0.05

4.3. Grupların Eğitim Öncesi Değerlendirme Sonuçlarının Karşılaştırılması

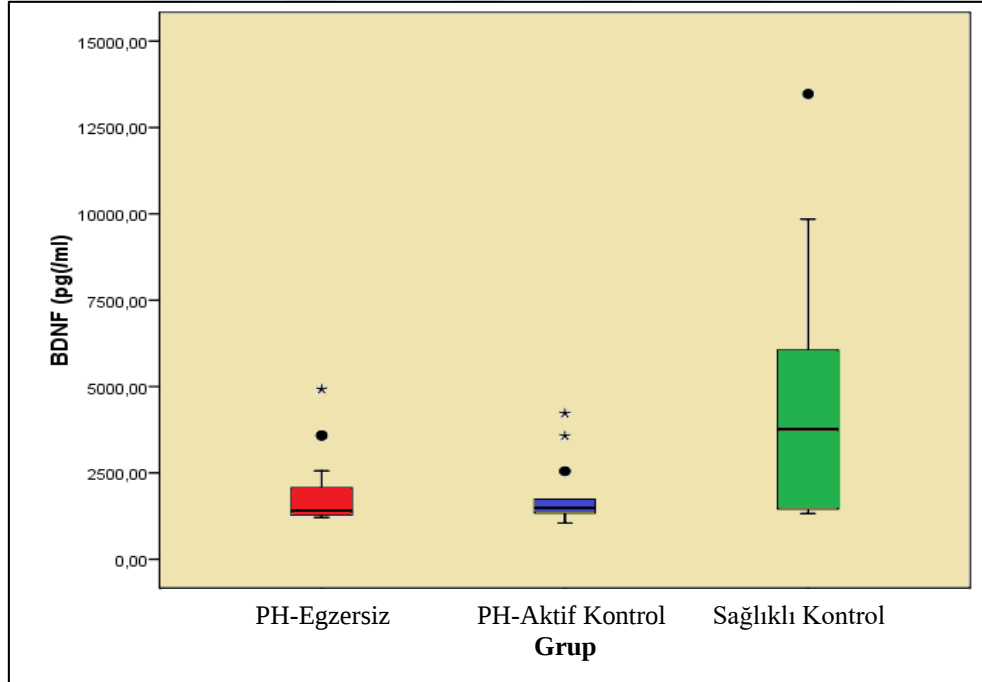
4.3.1. Biyokimyasal faktörler

PH-egzersiz, PH-aktif kontrol ve sağlıklı kontrol gruplarının; serum BDNF düzeyi arasında fark bulunurken ($p<0.05$, Çizelge 4.4, Şekil 4.1), serum VEGF, GDNF, IGF-1, TNF- α ve IL-1 β düzeyi arasında fark bulunamadı ($p>0.05$, Çizelge 4.4, Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5 ve Şekil 4.6). Serum BDNF düzeyi arasındaki farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla gruplar ikiye ayrılarak karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmalar sonucunda; sağlıklı kontrol grubunun serum BDNF düzeyinin, hem PH-egzersiz grubundan hem de PH-aktif kontrol grubundan fazla olduğu görüldü ($p<0.017$, Çizelge 4.5 ve $p<0.017$, Çizelge 4.5 sırasıyla). PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol gruplarının serum BDNF düzeyi arasında ise fark bulunmadı ($p>0.017$, Çizelge 4.5).

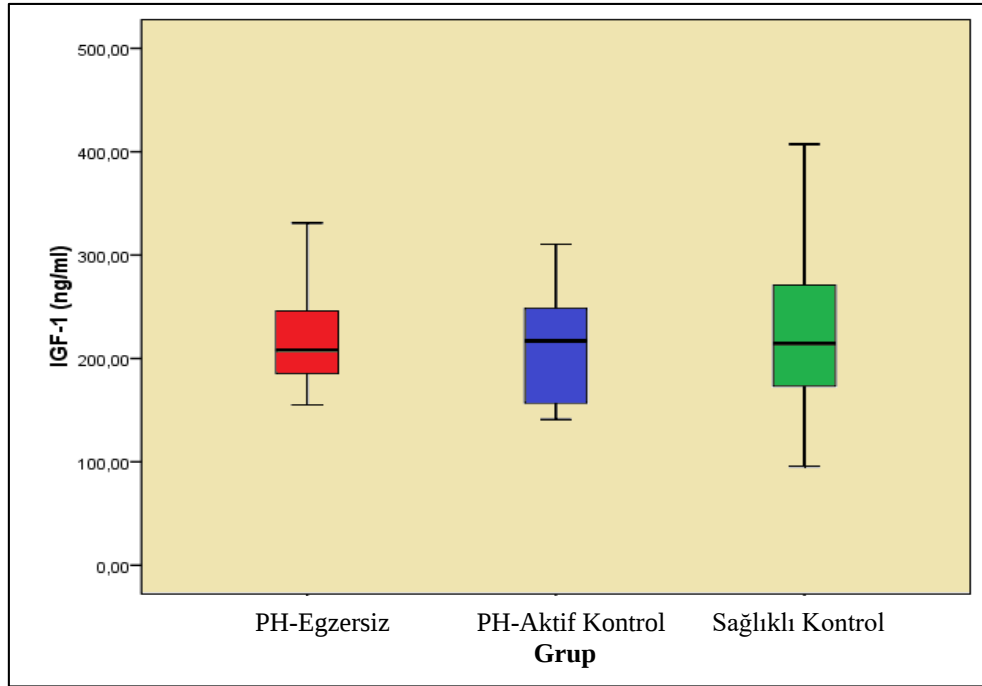
Çizelge 4.4. Grupların eğitim öncesi biyokimyasal faktör düzeyinin karşılaştırılması

	PH-Egzersiz Grubu (n=15) Ortanca (IQR)	PH-Aktif Kontrol Grubu (n=14) Ortanca (IQR)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=14) Ortanca (IQR)	p
BDNF (pg/ml)	1396.98 (1240.03-2560.80)	1487.56 (1328.82-1942.69)	3759.62 (1440.5-6809.01)	0.013
IGF-1 (ng/ml)	208.16 (182.19-264.58)	217.00 (156.49-249.63)	214.56 (161.55-271.27)	0.978
VEGF (pg/ml)	841.22 (715.74-1243.29)	775.84 (678.87-1181.32)	960.99 (883.49-3238.23)	0.052
GDNF (pg/ml)	3681.18 (3342.00-4541.86)	3767.82 (3230.08-4142.68)	4173.97 (3737.51-6752.3)	0.117
TNF- α (pg/ml)	1.87 (1.87-5.85)	11.10 (1.87-23.71)	3.23 (1.87-17.20)	0.328
IL-1 β (pg/ml)	51.85 (37.79-74.69)	61.07 (50.68-72.43)	65.63 (46.02-80.29)	0.713

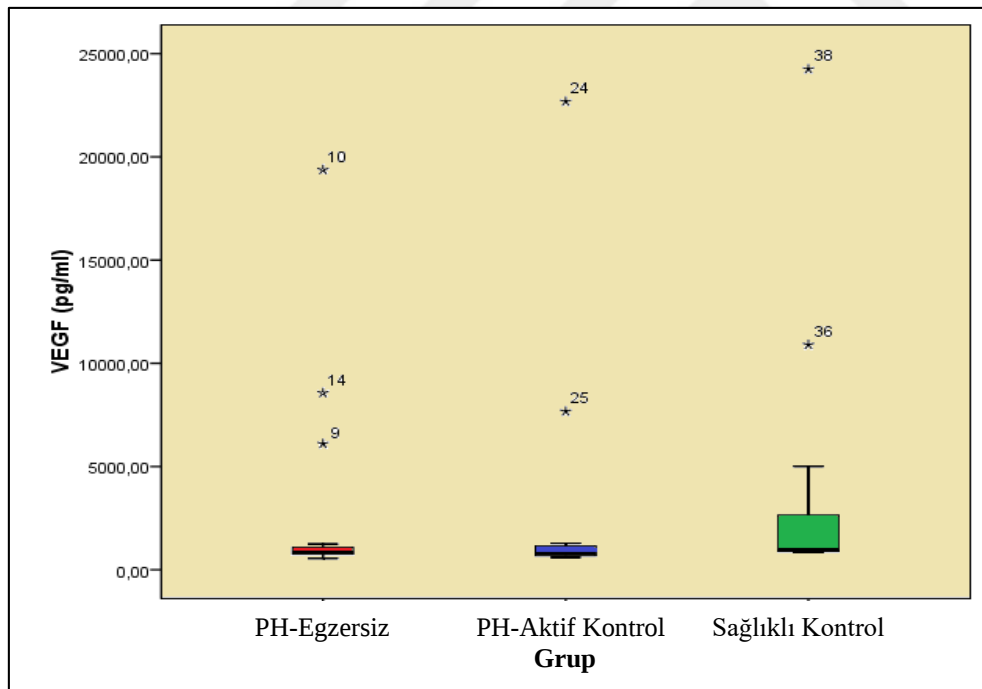
p<0.05



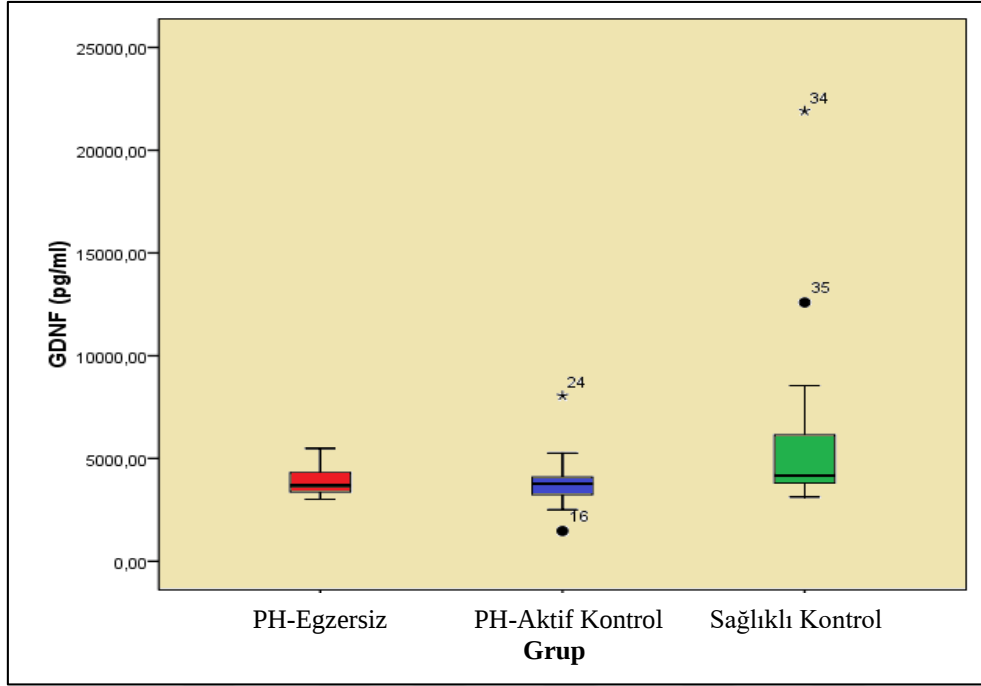
Şekil 4.1. Grupların eğitim öncesi serum BDNF düzeyinin karşılaştırılması



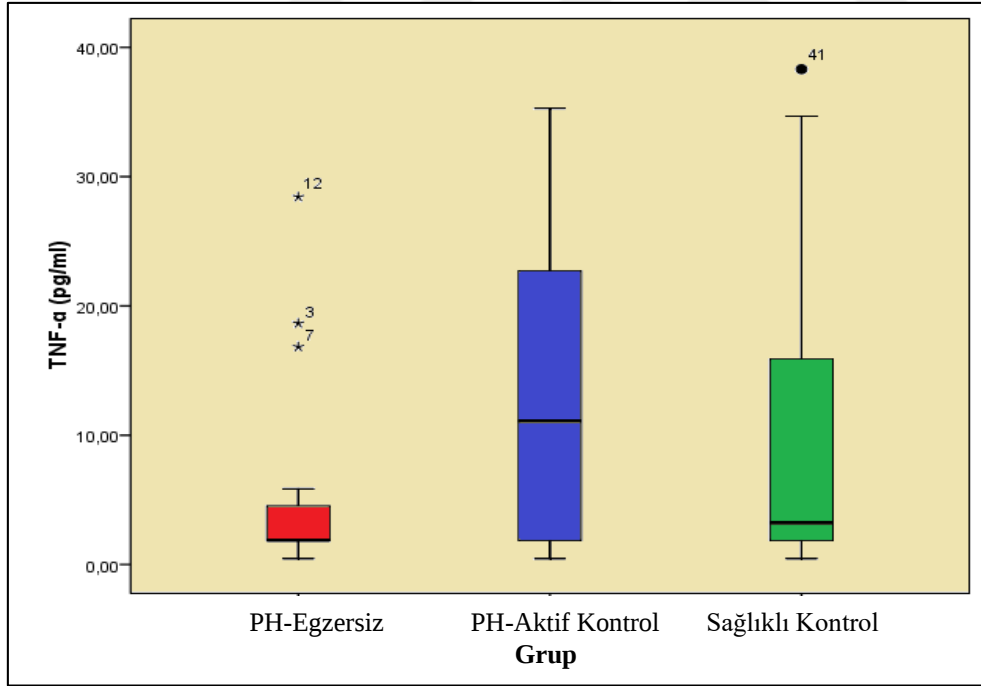
Şekil 4.2. Grupların eğitim öncesi serum IGF-1 düzeyinin karşılaştırılması



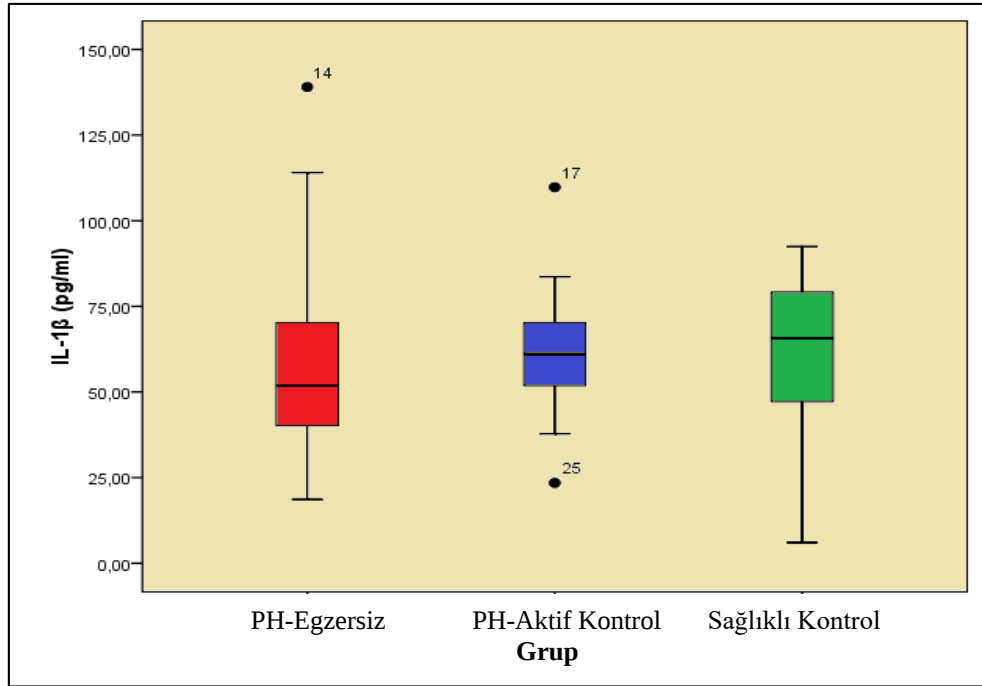
Şekil 4.3. Grupların eğitim öncesi serum VEGF düzeyinin karşılaştırılması



Şekil 4.4. Grupların eğitim öncesi serum GDNF düzeyinin karşılaştırılması



Şekil 4.5. Grupların eğitim öncesi serum TNF-α düzeyinin karşılaştırılması



Şekil 4.6. Grupların eğitim öncesi serum IL-1β düzeyinin karşılaştırılması

Çizelge 4.5. Grupların eğitim öncesi serum BDNF düzeyinin ikişerli karşılaştırılması

	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=14) Ortanca (IQR)	PH-Egzersiz Grubu (n=15) Ortanca (IQR)	p
BDNF (pg/ml)	3759.62 (1440.5-6809.01)	1396.98 (1240.03-2560.80)	0.008
	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=14) Ortanca (IQR)	PH-Aktif Kontrol Grubu (n=14) Ortanca (IQR)	
BDNF (pg/ml)	3759.62 (1440.5-6809.01)	1487.56 (1328.82-1942.69)	0.015
	PH-Egzersiz Grubu (n=15) Ortanca (IQR)	PH-Aktif Kontrol Grubu (n=14) Ortanca (IQR)	
BDNF (pg/ml)	1396.98 (1240.03-2560.80)	1487.56 (1328.82-1942.69)	0.896

p<0.017

4.3.2. Denge

PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol gruplarının eğitim öncesi; fonksiyonel dengelerinin, postürsal salınımlarının, stabilite limitlerinin, duyuşsal organizasyon yeteneklerinin, reaktif dengelerinin ve denge güven algılarının benzer olduğu görüldü ($p>0.05$, Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6. Grupların eğitim öncesi denge değerlendirmelerinin karşılaştırılması

	PH-Egzersiz Grubu (n=15) Ortanca (IQR)	PH-Aktif Kontrol Grubu (n=14) Ortanca (IQR)	p
Berg Denge Ölçeği, (0-56)	50 (49.0-52)	50.0 (48.0-53.25)	0.895
Postüral Stabilite Testi, stabilite indeksi puanı			
Ortalama	0.70 (0.40-0.90)	0.55 (0.30-0.83)	0.568
Anterior-posterior	0.40 (0.20-1.00)	0.45 (0.20-0.60)	0.758
Medio-lateral	0.30 (0.10-0.60)	0.20 (0.18-0.50)	0.426
Stabilite Limiti Testi, yön kontrol puanı, (%)			
Toplam	55 (45-62)	56.5 (44.25-67.75)	0.585
Öne	68 (61-75)	65.5 (57.5-80.5)	0.694
Arkaya	55 (33-74)	50 (26.25-84.5)	0.965
Sola	68 (58-78)	68.5 (50.50-82.75)	0.983
Sağa	58 (50-71)	72.5 (49.75-80.5)	0.198
Ön-sol	61 (38-78)	58.5 (45-80.5)	0.458
Ön-sağ	65 (51-74)	74 (57.5-76)	0.294
Geri-sol	47 (27-70)	50 (38.25-72.25)	0.432
Geri-sağ	60 (35-66)	61.5 (44.75-79.75)	0.337
Modifiye Sensori Organizasyon Testi, salınım indeksi puanı			
Durum-1			
Gözler Açık-Sert Zemin	0.46 (0.34-0.68)	0.47 (0.31-0.60)	0.983
Durum-2			
Gözler Kapalı-Sert Zemin	0.95 (0.67-1.11)	1.17 (0.81-1.5)	0.205
Durum-3			
Gözler Açık-Yumuşak Zemin	1.00 (0.64-1.39)	0.82 (0.56-0.98)	0.295
Durum-4			
Gözler Kapalı-Yumuşak Zemin	2.3 (2.01-2.81)	2.67 (2.04-3.14)	0.256
Çekme Testi, (0-4)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	0.845
Aktiviteye Özgü Denge Güven Ölçeği, (0-100)	80.63 (75.0-88.13)	82.81 (61.09-90.0)	0.810

p<0.05

4.3.3. Yürüme kapasitesi ve fonksiyonel mobilite

PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol gruplarının eğitim öncesi yürüme kapasitesi ve fonksiyonel mobilite düzeyi arasında fark bulunmadı ($p>0.05$, Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7. Grupların eğitim öncesi yürüme kapasitesi ve fonksiyonel mobilite düzeyinin karşılaştırılması

	PH-Egzersiz Grubu (n=15) Ortanca (IQR)	PH-Aktif Kontrol Grubu (n=14) Ortanca (IQR)	p
Altı Dakika Yürüme Testi (m)	496 (405.0-520.0)	493.50 (315.75-564.25)	0.827
Sürekli Kalk Yürü Testi (sn)	10.38 (8.33-13.09)	9.57 (8.23-13.11)	0.727

p<0.05

4.3.4. Yaşam kalitesi

PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol grubunda eğitim öncesi yaşam kalitesini değerlendirdiğimiz PHA-8 anket sonuçları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$. Çizelge 4.8).

Çizelge 4.8. Grupların eğitim öncesi yaşam kalitesinin karşılaştırılması

	PH-Egzersiz Grubu (n=15) Ortanca (IQR)	PH-Aktif Kontrol Grubu (n=14) Ortanca (IQR)	p
Parkinson Hastalığı Anketi-8, (0-100)	40.0 (30.0-47.50)	38.75 (26.88-46.25)	0.775

$p<0.05$

4.4. PH-Egzersiz ve PH-Aktif Kontrol Grubunun Eğitim Öncesi ve Sonrası Sonuçlarının Karşılaştırılması

4.4.1. Biyokimyasal faktörler

PH-egzersiz grubunun eğitim öncesi ve sonrası serum BDNF, IGF-1, VEGF ve GDNF düzeyinde artış gözlemlense de bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$, Çizelge 4.9). Benzer biçimde, PH-egzersiz grubunda serum TNF- α ve IL-1 β düzeyinde görülen düşüş de anlamlı bulunmadı ($p>0.05$, Çizelge 4.9).

Çizelge 4.9. PH-egzersiz grubunun biyokimyasal faktör düzeyinin eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırılması

	Eğitim Öncesi Ortanca (IQR)	Eğitim Sonrası Ortanca (IQR)	p
BDNF (pg/ml)	1396.98 (1240.03-2560.80)	1507.52 (1295.38-2455.00)	0.307
IGF-1 (ng/ml)	208.16 (182.19-264.58)	237.95 (181.78-273.16)	0.256
VEGF (pg/ml)	841.22 (715.74-1243.29)	947.20 (742.85-1200.66)	0.334
GDNF (pg/ml)	3681.18 (3342.00-4541.86)	3947.43 (3666.19-4674.22)	0.112
TNF- α (pg/ml)	1.8 (1.87-5.85)	1.8 (0.47-7.10)	0.232
IL-1 β (pg/ml)	51.85 (37.79-74.69)	42.50 (33.04-70.18)	0.094

$p<0.05$

PH-aktif kontrol grubunda da eğitim öncesi ve sonrası; serum BDNF, IGF-1, VEGF, GDNF, TNF- α ve IL-1 β düzeyinin eğitim öncesine benzer olduğu bulundu ($p>0.05$, Çizelge 4.10).

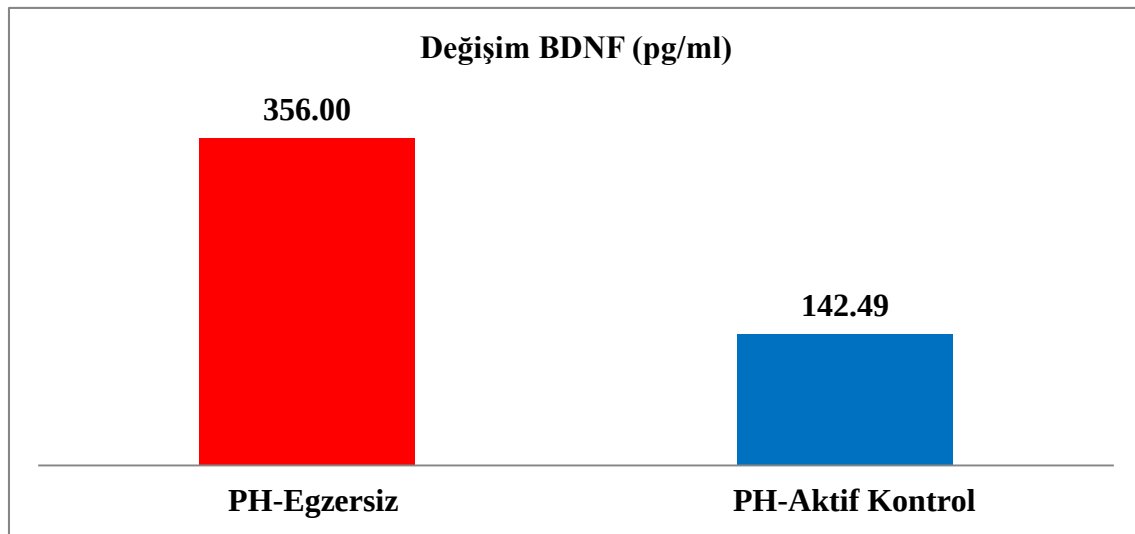
Çizelge 4.10. PH-aktif kontrol grubunun biyokimyasal faktör düzeyinin eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırılması

	Eğitim Öncesi Ortanca (IQR)	Eğitim Sonrası Ortanca (IQR)	p
BDNF (pg/ml)	1487.56 (1328.82-1942.69)	1411.17 (1341.48-1956.09)	0.594
IGF-1 (ng/ml)	217.00 (156.49-249.63)	227.00 (183.93-277.55)	0.300
VEGF (pg/ml)	775.84 (678.87-1181.32)	840.12 (717.30-1216.67)	0.177
GDNF (pg/ml)	3767.82 (3230.08-4142.68)	4177.79 (3799.08-4571.76)	0.124
TNF- α (pg/ml)	11.10 (1.87-23.71)	11.17 (1.87-22.66)	0.950
IL-1 β (pg/ml)	61.07 (50.68-72.43)	51.85 (42.50-61.07)	0.245

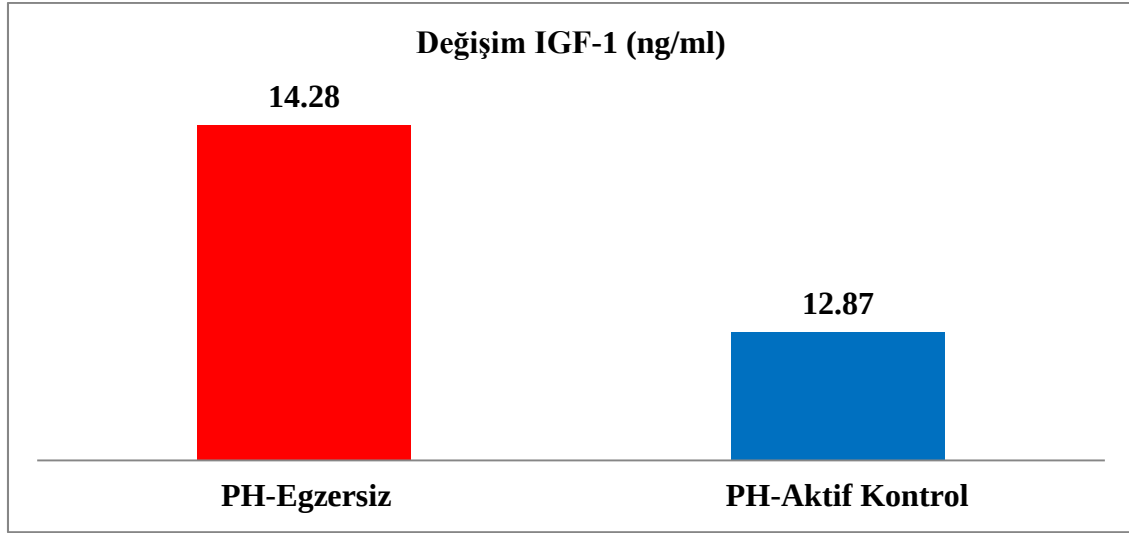
p<0.05

Elde edilen sonuçları vaka düzeyinde incelediğimizde ise; BDNF, IGF-1 ve GDNF düzeylerinde artış, TNF- α ve IL-1 β düzeylerinde düşüş görülen hastaların yüzdesinin PH-egzersiz grubunda (%60, %73.3, %73.3, %60 ve %73.3 sırasıyla) PH-aktif kontrol grubuna (%50, %57.7, %71.4, %57.1 ve %64.3, sırasıyla) göre fazla olduğu görülmesine karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p>0.05). Sadece VEGF düzeyinde artış görülen hastalarının yüzdesinin PH-aktif kontrol grubunda (%64.3) PH-egzersiz grubuna (%60) göre fazla olduğu görülmesine karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p>0.05).

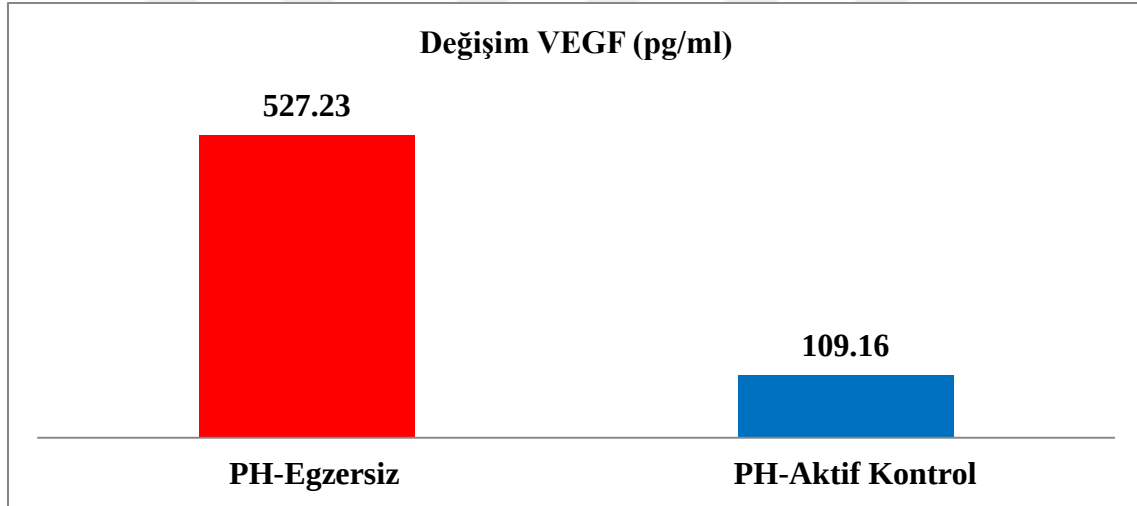
Ek olarak, PH-egzersiz grubunun nörotrofik faktör düzeyinde görülen ortalama artışın ve proinflatuar sitokin düzeyinde görülen ortalama düşüşün, PH-aktif kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamsız olmasına karşın miktar olarak daha fazla olduğu görüldü (Şekil 4.7, Şekil 4.8, Şekil 4.9, Şekil 4.10, Şekil 4.11 ve Şekil 4.12).



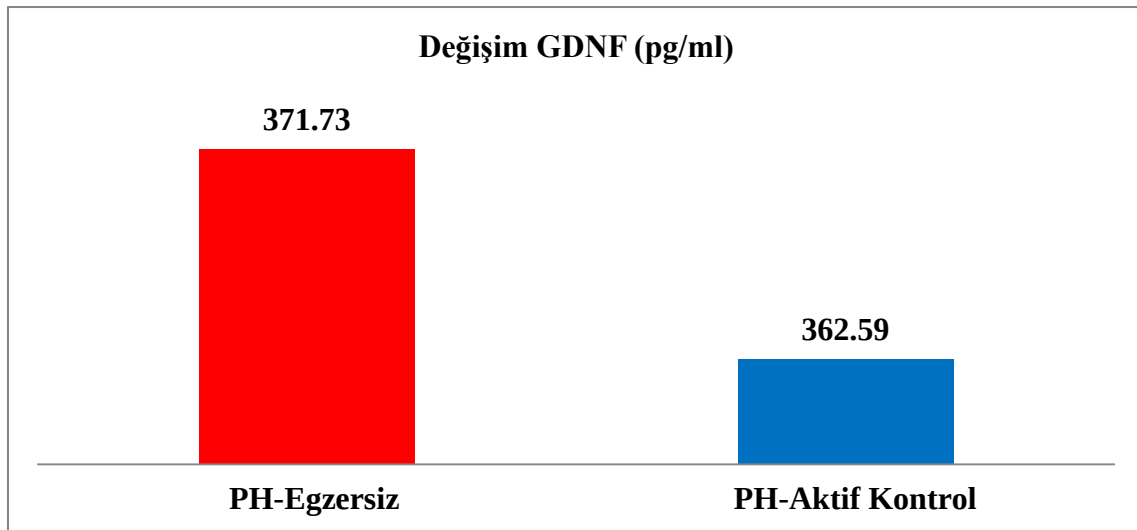
Şekil 4.7. Eğitim sonrası Parkinson gruplarında serum BDNF düzeyindeki değişimin ortalaması



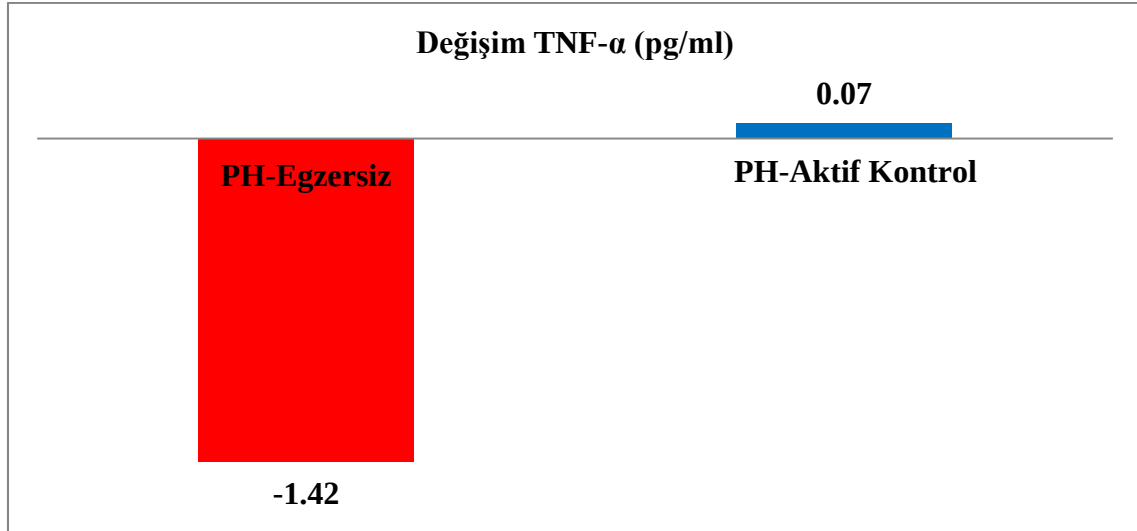
Şekil 4.8. Eğitim sonrası Parkinson gruplarında serum IGF-1 düzeyindeki değişimin ortalaması



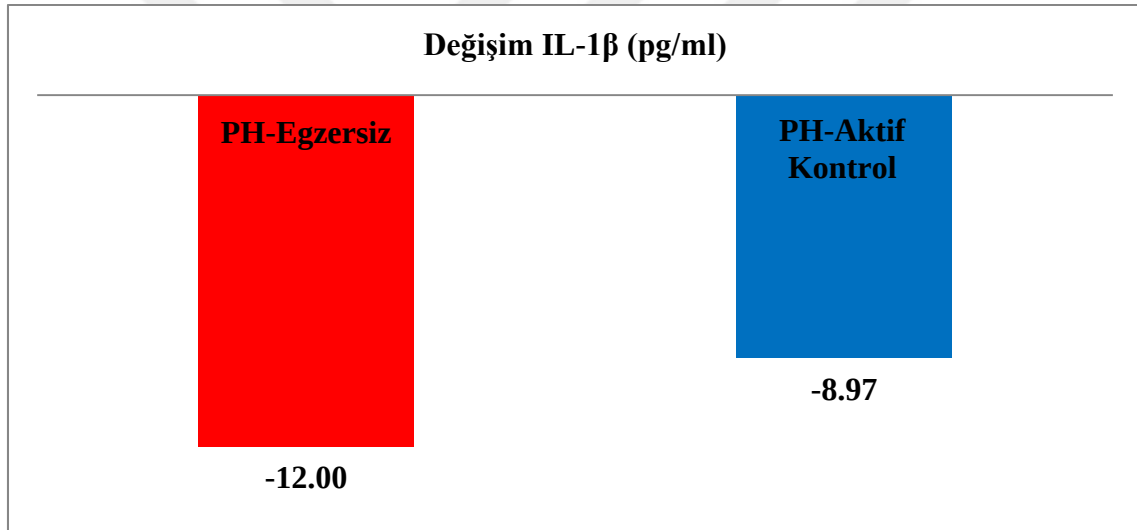
Şekil 4.9. Eğitim sonrası Parkinson gruplarında serum VEGF düzeyindeki değişimin ortalaması



Şekil 4.10. Eğitim sonrası Parkinson gruplarında serum GDNF düzeyindeki değişimin ortalaması



Şekil 4.11. Eğitim sonrası Parkinson gruplarında serum TNF- α düzeyindeki değişimin ortalaması



Şekil 4.12. Eğitim sonrası Parkinson gruplarında serum IL-1 β düzeyindeki değişimin ortalaması

4.4.2. Denge

PH-egzersiz grubunda; fonksiyonel dengenin, postüral stabilitenin, stabilite limitinin, duyuşal organizasyon yeteneğinin, reaktif dengenin ve denge güven algısının eğitim sonunda arttığı görüldü ($p < 0.05$, Çizelge 4.11).

PH-aktif kontrol grubunda ise, denge değerlendirme sonuçlarının eğitim öncesi ve sonrası benzer olduğu görüldü ($p < 0.05$, Çizelge 4.12).

Çizelge 4.11. PH-egzersiz grubunun denge değerlendirmelerinin eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırılması

	Eğitim Öncesi Ortanca (IQR)	Eğitim Sonrası Ortanca (IQR)	p
Berg Denge Ölçeği, (0-56)	50.0 (49.0-52.0)	54.0 (52.0-56.0)	0.001
Postüral Stabilite Testi, stabilite indeksi puanı			
Ortalama	0.70 (0.40-0.90)	0.30 (0.20-0.40)	0.001
Anterior-posterior	0.40 (0.20-1.00)	0.20 (0.20-0.30)	0.011
Medio-lateral	0.30 (0.10-0.60)	0.10 (0.10-0.10)	0.001
Stabilite Limiti Testi, yön kontrol puanı, (%)			
Toplam	55 (45-62)	71 (63-82)	0.001
Öne	68 (61-75)	77 (72-98)	0.036
Arkaya	55 (33-74)	74 (48-99)	0.031
Sola	68 (58-78)	82 (73-95)	0.017
Sağa	58 (50-71)	76 (65-89)	0.013
Ön-sol	61 (38-78)	81 (59-95)	0.001
Ön-sağ	65 (51-74)	77 (68-92)	0.003
Geri-sol	47 (27-70)	79 (62-93)	0.002
Geri-sağ	60 (35-66)	78 (57-91)	0.005
Modifiye Sensori Organizasyon Testi, salınım indeksi puanı			
Durum-1			
Gözler Açık-Sert Zemin	0.95 (0.67-1.11)	0.78 (0.49-1.02)	0.020
Durum-2			
Gözler Kapalı-Sert Zemin	1.00 (0.64-1.39)	0.70 (0.52-0.98)	0.008
Durum-3			
Gözler Açık-Yumuşak Zemin	2.3 (2.01-2.81)	1.80 (1.39-2.30)	0.004
Durum-4			
Gözler Kapalı-Yumuşak Zemin	0.95 (0.67-1.11)	0.78 (0.49-1.02)	0.020
Çekme Testi, (0-4)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (0.0-1.0)	0.007
Aktiviteye Özgü Denge Güven Ölçeği, (0-100)	80.63 (75.00-88.13)	91.25 (81.88-96.25)	0.001

p<0.05

Çizelge 4.12. PH-aktif kontrol grubunun denge değerlendirmelerinin eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırılması

	Eğitim Öncesi Ortanca (IQR)	Eğitim Sonrası Ortanca (IQR)	p
Berg Denge Ölçeği, (0-56)	50.0 (48.0-53.25)	51.50 (47.75-55.25)	0.070
Postüral Stabilite Testi, stabilite indeksi puanı			
Ortalama	0.55 (0.30-0.83)	0.50 (0.30-0.80)	0.367
Anterior-posterior	0.45 (0.20-0.60)	0.45 (0.28-0.70)	0.972
Medio-lateral	0.20 (0.18-0.50)	0.20 (0.10-0.23)	0.101
Stabilite Limiti Testi, yön kontrol puanı, (%)			
Toplam	56.5 (44.25-67.75)	58.0 (49.5-72.5)	0.379
Öne	65.5 (57.5-80.5)	73.5 (62.75-92.75)	0.315
Arkaya	50 (26.25-84.5)	55 (22.25-91.75)	0.814
Sola	68.5 (50.50-82.75)	61.5 (53.5-76.25)	0.600
Sağa	72.5 (49.75-80.5)	70.5 (52.77.5)	0.571
Ön-sol	58.5 (45-80.5)	69 (57.25-86.5)	0.300
Ön-sağ	74 (57.5-76)	67.0 (49.75-84.5)	0.706
Geri-sol	50 (38.25-72.25)	58 (41.50-72.25)	0.675
Geri-sağ	61.5 (44.75-79.75)	55.50 (35.5-77.5)	0.600
Modifiye Sensori Organizasyon Testi, salınım indeksi puanı			
Durum-1			
Gözler Açık-Sert Zemin	0.47 (0.31-0.60)	0.37 (0.30-0.51)	0.115
Durum-2			
Gözler Kapalı-Sert Zemin	1.17 (0.81-1.50)	0.95 (0.57-1.28)	0.084
Durum-3			
Gözler Açık-Yumuşak Zemin	0.82 (0.56-0.98)	0.72 (0.51-0.96)	0.572
Durum-4			
Gözler Kapalı-Yumuşak Zemin	2.67 (2.04-3.14)	2.31 (1.64-3.07)	0.149
Çekme Testi, (0-4)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-2.0)	0.083
Aktiviteye Özgü Denge Güven Ölçeği, (0-100)	82.81 (61.09-90.0)	83.75 (60.78-93.44)	0.073

p<0.05

4.4.3. Yürüme kapasitesi ve fonksiyonel mobilite

PH-egzersiz grubunun yürüme kapasitesinde ve fonksiyonel mobilite düzeyinde eğitim sonrasında gelişme olduğu görüldü ($p<0.05$, Çizelge 4.13). Bireylerin 8 haftalık aerobik eğitim takip formları incelendiğinde; ortalama MKH'nin %68.9'una ulaştıkları belirlendi.

Çizelge 4.13. PH-egzersiz grubunun yürüme kapasitesi ve fonksiyonel mobilite düzeyinin eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırılması

	Eğitim Öncesi Ortanca (IQR)	Eğitim Sonrası Ortanca (IQR)	p
Altı Dakika Yürüme Testi (m)	496.0 (405.0-520.0)	553.0 (486.0-589.0)	0.001
Sürekli Kalk Yürü Testi (sn)	10.38 (8.33-13.09)	7.23 (6.11-7.66)	0.001

$p<0.05$

PH-aktif kontrol grubunun yürüme kapasitesinde ve fonksiyonel mobilite düzeyinde eğitim sonrasında gelişme olduğu görüldü ($p<0.05$, Çizelge 4.14). Bireylerin 8 haftalık aerobik eğitim takip formları incelendiğinde; ortalama MKH'nin %67.6'sına ulaştıkları belirlendi.

Çizelge 4.14. PH-aktif kontrol grubunun yürüme kapasitesi ve fonksiyonel mobilite düzeyinin eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırılması

	Eğitim Öncesi Ortanca (IQR)	Eğitim Sonrası Ortanca (IQR)	p
Altı Dakika Yürüme Testi (m)	493.5 (315.75-564.25)	496.0 (363.0-597.0)	0.006
Sürekli Kalk Yürü Testi (sn)	9.57 (8.23-13.11)	8.74 (6.65-12.24)	0.033

$p<0.05$

Yürüme kapasitesinde görülen değişime bakıldığında; PH-egzersiz grubundaki artışın (70.67 m) minimal klinik anlamlı değişim değerine ulaştığı, PH-aktif kontrol grubundaki artışın (31.14 m) ise ulaşamadığı görüldü.

Fonksiyonel mobilitede ortaya çıkan değişime bakıldığında; PH-egzersiz grubunun SKYT'ni tamamlama süresinde görülen düşüşün (-3.53 sn) klinik olarak anlamlı değişim değerine ulaştığı, PH-aktif kontrol grubundaki düşüşün (-1.05 sn) ise ulaşamadığı görüldü.

4.4.4. Hastalık şiddeti ve motor semptomlar

PH-egzersiz grubunda eğitim öncesi ve sonrası BPHDÖ sonuçları karşılaştırıldığında; hastalık şiddetinde ve motor semptomlarda gelişme olduğu görüldü ($p<0.05$, Çizelge 4.15).

Çizelge 4.15. PH-egzersiz grubunun hastalık şiddetinin ve motor semptomlarının eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırılması

	Eğitim Öncesi Ortanca (IQR)	Eğitim Sonrası Ortanca (IQR)	p
BPHDÖ-III, (0-108)	32.00 (27.00-42.0)	25 (20.0-33.0)	0.001
BPHDÖ toplam, (0-199)	45.00 (36.0-63.0)	36 (26.0-46.0)	0.001

BPHDÖ: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği, BPHDÖ-III: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Motor Değerlendirme
p<0.05

PH-aktif kontrol grubunda eğitim öncesi ve sonrası BPHDÖ sonuçları karşılaştırıldığında; hastalık şiddetinde ve motor semptomlarda gelişme olduğu görüldü (p<0.05, Çizelge 4.16).

Çizelge 4.16. PH-aktif kontrol grubunun hastalık şiddetinin ve motor semptomlarının eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırılması

	Eğitim Öncesi Ortanca (IQR)	Eğitim Sonrası Ortanca (IQR)	p
BPHDÖ-III, (0-108)	31.0 (19.25-39.25)	30.0 (15.75-33.50)	0.002
BPHDÖ toplam, (0-199)	48.0 (29.50-63.0)	43.50 (24.25-60.0)	0.002

BPHDÖ: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği, BPHDÖ-III: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Motor Değerlendirme
p<0.05

Hastalık şiddeti ve motor semptomlarda görülen değişime bakıldığında; PH-egzersiz grubunun BPHDÖ toplam ve BPHDÖ-III puanlarında ortaya çıkan düşüşün (-12.73 ve -7.73, sırasıyla) minimal klinik anlamlı değişim değerine ulaştığı, PH-aktif kontrol grubundaki düşüşün (-5.07 ve -3.71, sırasıyla) ise ulaşamadığı bulundu.

4.4.5. Günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesi

PH-egzersiz grubunun günlük yaşam aktivitelerinin ve yaşam kalitesinin eğitim sonrasında geliştiği görüldü (p<0.05, Çizelge 4.17).

Çizelge 4.17. PH-egzersiz grubunun günlük yaşam aktivitelerinin ve yaşam kalitesinin eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırılması

	Eğitim Öncesi Ortanca (IQR)	Eğitim Sonrası Ortanca (IQR)	p
BPHDÖ-II, (0-52)	10.00 (6.00-15.00)	6.0 (4.0-9.0)	0.001
Parkinson Hastalığı Anketi-8, (0-100)	40.0 (30.0-47.5)	30 (25.0-35.0)	0.001

BPHDÖ-II: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Günlük Yaşam Aktiviteleri
p<0.05

PH-aktif kontrol grubunun günlük yaşam aktivitelerinin ve yaşam kalitesinin eğitim öncesi ve sonrası benzer olduğu görüldü (p>0.05, Çizelge 4.18).

Çizelge 4.18. PH-aktif kontrol grubunun günlük yaşam aktivitelerinin ve yaşam kalitesinin eğitim öncesi ve sonrası karşılaştırılması

	Eğitim Öncesi Ortanca (IQR)	Eğitim Sonrası Ortanca (IQR)	p
BPHDÖ-II, (0-52)	10.0 (7.75-15.50)	10.0 (6.0-13.0)	0.081
Parkinson Hastalığı Anketi-8, (0-100)	38.75 (26.88-46.25)	35.0 (25.0-46.88)	0.194

BPHDÖ-II: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Günlük Yaşam Aktiviteleri
p<0.05

Günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesinde görülen değişim incelendiğinde; PH-egzersiz grubunun BPHDÖ-II ve PHA-8 puanlarında ortaya çıkan düşüşün (-3.73 ve -9.83, sırasıyla) minimal klinik anlamlı değişim değerine ulaştığı, PH-aktif kontrol grubundaki düşüşün (-1.14 ve -1.96, sırasıyla) ise ulaşamadığı bulundu.

4.5. PH-Egzersiz ve PH-Aktif Kontrol Gruplarındaki Eğitim Sonrası Oluşan Değişimlerin Karşılaştırılması

Etkileşim etkisi bulunmayan biyokimyasal faktörler ve MSOT değişimlerinin gruplararası karşılaştırılmasında parametrik koşulun sağlanma durumuna göre; tekrarlı ölçümler varyans analizi veya faktöriyel deneme için nonparametrik koşulda longitudinal veri analizi kullanıldı. Etkileşim etkisi bulunan diğer tüm değişkenler kendi içinde değerlendirildi.

4.5.1. Biyokimyasal faktörler

PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol gruplarında eğitim sonrası biyokimyasal faktör düzeyinde ortaya çıkan değişimlerin benzer olduğu görüldü (p>0.05, Çizelge 4.19).

Çizelge 4.19. PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol gruplarında biyokimyasal faktör düzeyinde görülen değişimlerin karşılaştırılması

	PH-Egzersiz Grubu Δ Ortalama $\pm$ SD Ortanca (IQR)	PH-Aktif Kontrol Grubu Δ Ortalama $\pm$ SD Ortanca (IQR)	p
BDNF (pg/ml)	25.16 [(-84.05)-(731.67)]	-12.80 [(-106.63)-(207.90)]	0.655
IGF-1 (ng/ml)	14.28 $\pm$ 60.64	12.87 $\pm$ 39.16	0.754
VEGF (pg/ml)	19.82 [(-42.63)-(154.70)]	61.22 [(-113.28)-(148.85)]	0.760
GDNF (pg/ml)	165.93 [(-7.82)-(542.98)]	337.35 [(-178.02)-(738.93)]	0.632
TNF- α (pg/ml)	-1.40 [(-2.77)-(1.40)]	-1.08 [(-6.19)-(9.16)]	0.400
IL-1 β (pg/ml)	-12.00 $\pm$ 33.55	-8.97 $\pm$ 28.30	0.897

p<0.05

4.5.2. Denge

PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol gruplarının eğitim sonrası duyuşal organizasyon yeteneklerinde görülen değişimler arasında fark olmadığı görüldü ($p>0.05$, Çizelge 4.20).

Çizelge 4.20. PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol gruplarında duyuşal organizasyon yeteneklerinde görülen değişimlerin karşılaştırılması

	PH-Egzersiz Grubu Δ Ortalama $\pm$ SD Ortanca (IQR)	PH-Aktif Kontrol Grubu Δ Ortalama $\pm$ SD Ortanca (IQR)	p
Modifiye Sensori Organizasyon Testi, salınım indeksi puanı			
Durum-1	-0.09 [(-0.16)-(-0.01)]	-0.07 [(-0.11)-(-0.05)]	0.191
Gözler Açık-Sert Zemin			
Durum-2	-0.16 $\pm$ 0.23	0.16 $\pm$ 0.28	0.250
Gözler Kapalı-Sert Zemin			
Durum-3	-0.20 [(-0.30)-(-0.09)]	-0.01 [(-0.11)-(0.07)]	0.281
Gözler Açık-Yumuşak Zemin			
Durum-4	-0.40 $\pm$ 0.38	-0.22 $\pm$ 0.51	0.218
Gözler Kapalı-Yumuşak Zemin			

$p<0.05$

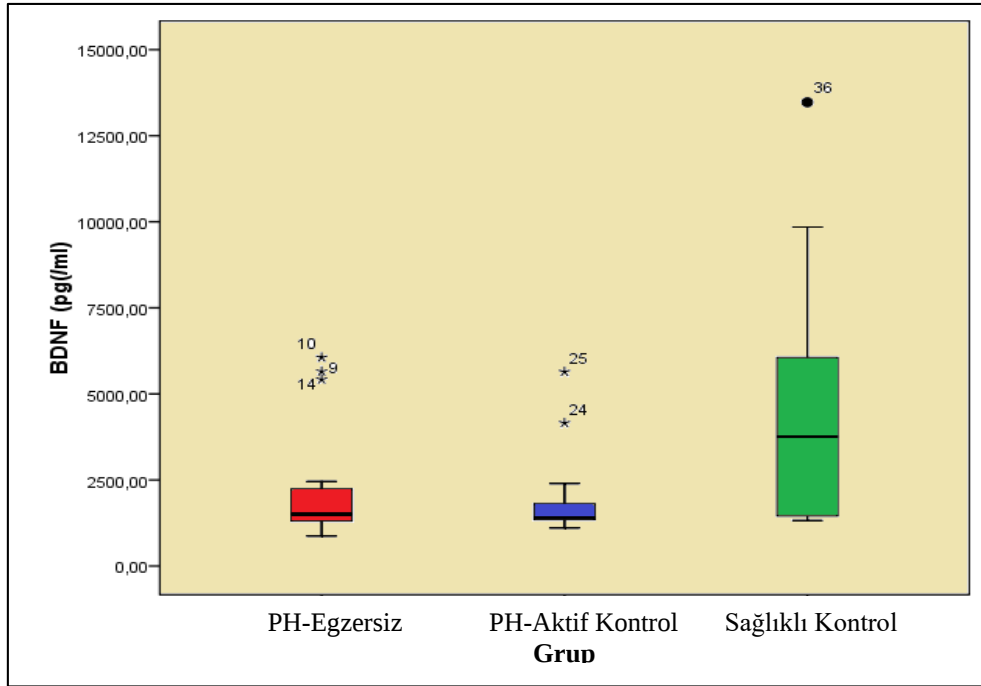
4.6. Eğitim Sonrası Grupların Biyokimyasal Faktör Düzeyinin Karşılaştırılması

Eğitim sonrası; PH-egzersiz, PH-aktif kontrol ve sağlıklı kontrol gruplarının; serum BDNF, VEGF, GDNF, IGF-1, TNF- α ve IL-1 β düzeyi arasında fark bulunmadı ($p>0.05$, Çizelge 4.21, Şekil 4.13, Şekil 4.14, Şekil 4.15, Şekil 4.16, Şekil 4.17 ve Şekil 4.18).

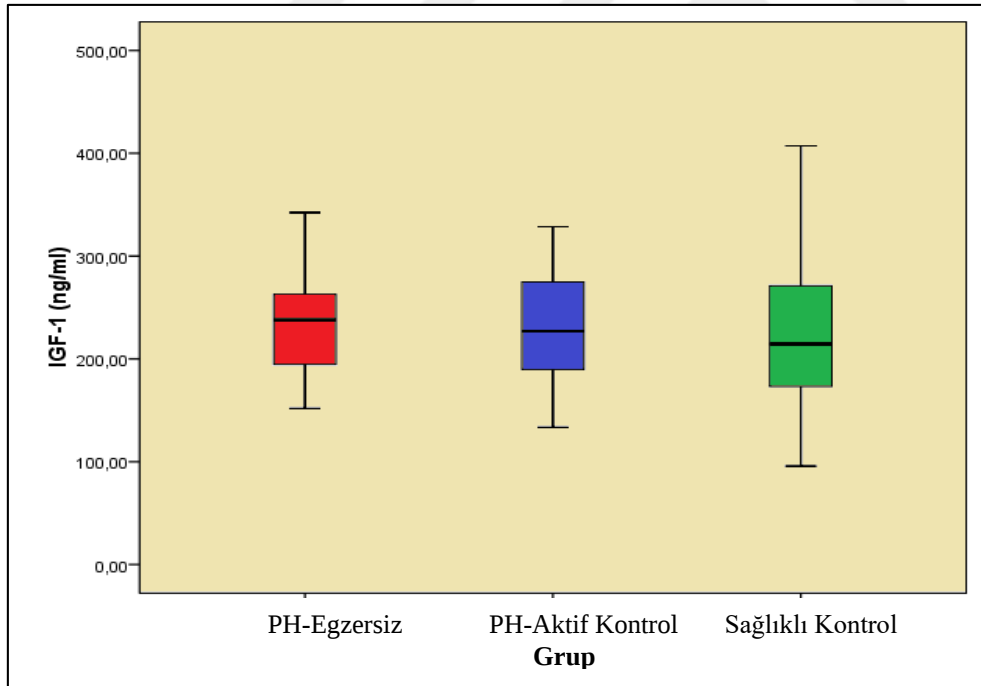
Çizelge 4.21. Grupların eğitim sonrası biyokimyasal faktör düzeyinin karşılaştırılması

	PH-Egzersiz Grubu (n=15) Ortanca (IQR)	PH-Aktif Kontrol Grubu (n=14) Ortanca (IQR)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=14) Ortanca (IQR)	p
BDNF (pg/ml)	1507.52 (1295.38-2455.00)	1411.17 (1341.48-1956.09)	3759.62 (1440.5-6809.01)	0.053
IGF-1 (ng/ml)	237.95 (181.78-273.16)	227.00 (183.93-277.55)	214.56 (161.55-271.27)	0.606
VEGF (pg/ml)	947.20 (742.85-1200.66)	840.12 (717.30-1216.67)	960.99 (883.49-3238.23)	0.183
GDNF (pg/ml)	3947.43 (3666.19-4674.22)	4177.79 (3799.08-4571.76)	4173.97 (3737.51-6752.3)	0.642
TNF- α (pg/ml)	1.87 (0.47-7.10)	11.17 (1.87-22.66)	3.23 (1.87-17.20)	0.052
IL-1 β (pg/ml)	42.50 (33.04-70.18)	51.85 (42.50-61.07)	65.63 (46.02-80.29)	0.174

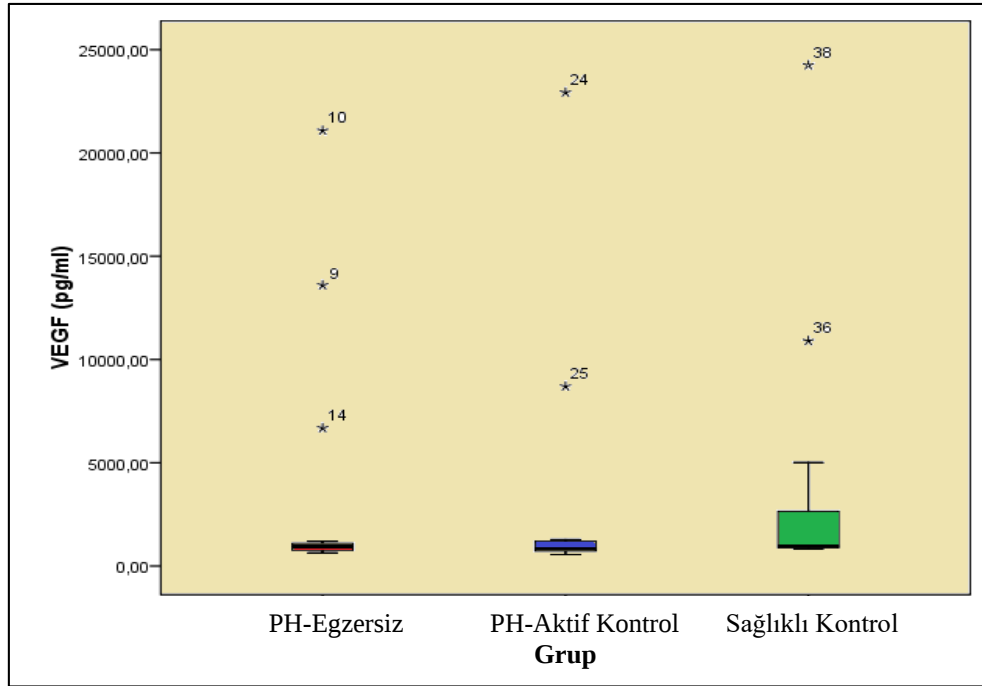
$p<0.05$



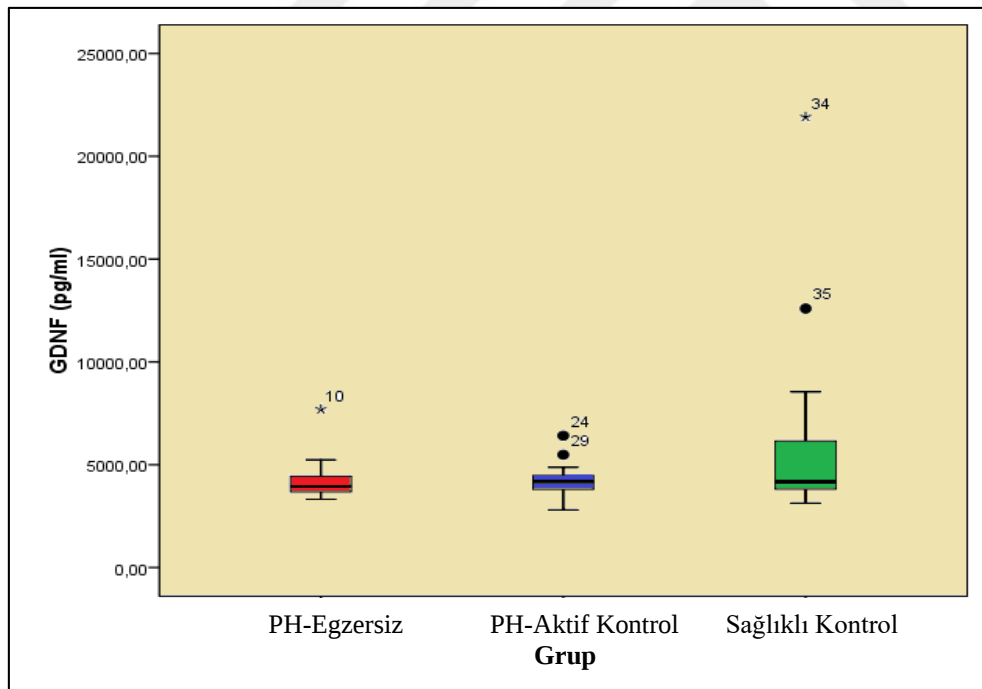
Şekil 4.13. Grupların eğitim sonrası serum BDNF düzeyinin karşılaştırılması



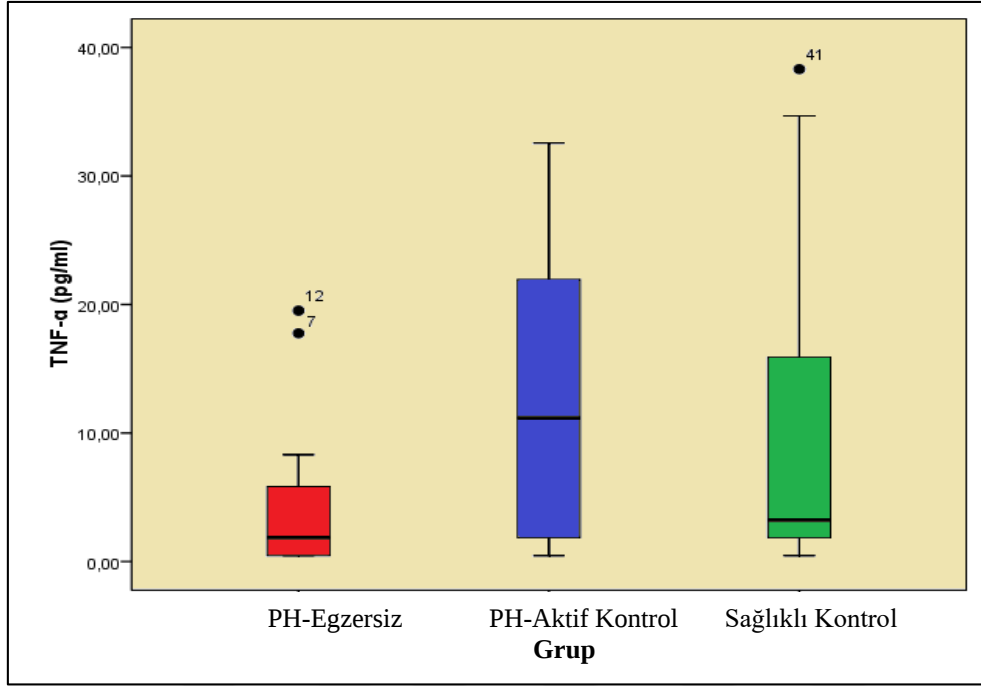
Şekil 4.14. Grupların eğitim sonrası serum IGF-1 düzeyinin karşılaştırılması



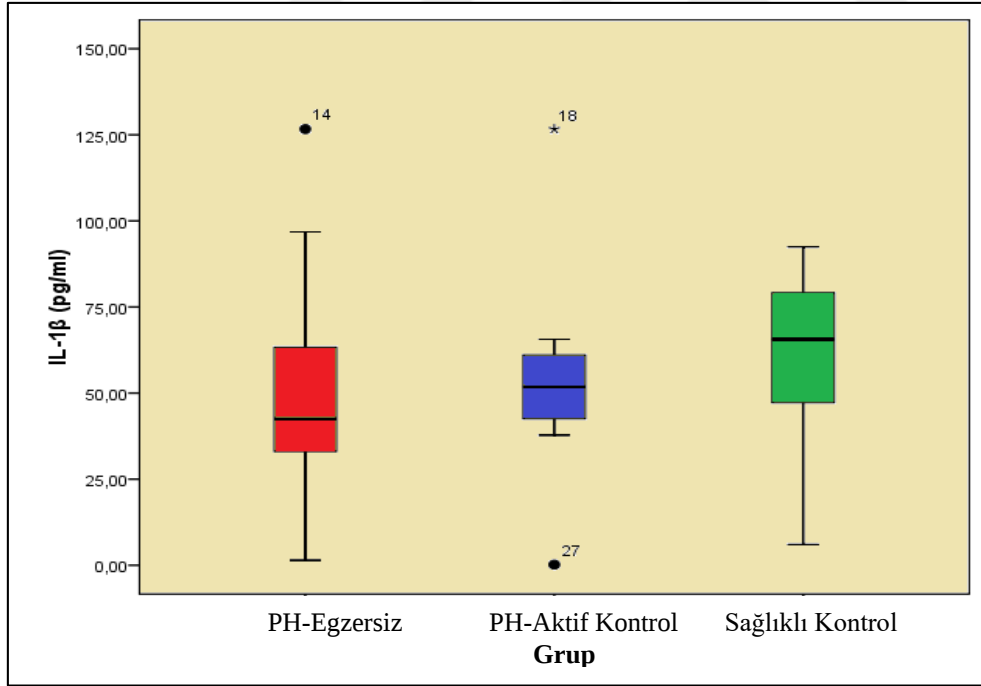
Şekil 4.15. Grupların eğitim sonrası serum VEGF düzeyinin karşılaştırılması



Şekil 4.16. Grupların eğitim sonrası serum GDNF düzeyinin karşılaştırılması



Şekil 4.17. Grupların eğitim sonrası serum TNF- α düzeyinin karşılaştırılması



Şekil 4.18. Grupların eğitim sonrası serum IL-1 β düzeyinin karşılaştırılması



5. TARTIŞMA

Parkinson hastalarında aerobik eğitimle kombine görev odaklı eğitimin serum BDNF, IGF-1, VEGF, GDNF, TNF- α ve IL-1 β düzeyine etkisini incelemeyi amaçladığımız bu çalışmada, ilk ölçümlerde PH gruplarının sağlıklı bireylere göre; serum BDNF düzeyinin düşük olduğu bulunurken, serum VEGF, GDNF, IGF-1, TNF- α ve IL-1 β düzeyinin benzer olduğu görüldü.

PH-egzersiz grubunda 8 haftalık aerobik eğitimle kombine görev odaklı eğitim sonrasında serum BDNF, IGF-1, VEGF, GDNF, TNF- α ve IL-1 β düzeyinde değişiklik olmazken, PH-aktif kontrol grubunda da 8 haftalık aerobik eğitim sonrası değişim tespit edilmedi.

PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol gruplarında biyokimyasal faktörlerin düzeyinde görülen değişimler arasında da anlamlı fark bulunamadı.

PH gruplarının serum BDNF düzeyinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da, eğitim sonrasında PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol grubunda bulunan bireylerin serum BDNF düzeyinin sağlıklı bireylerin serum BDNF düzeyine ulaştığı görüldü.

Aerobik eğitimle kombine görev odaklı eğitimin Parkinson hastalarında; denge, denge güven algısı, yürüme kapasitesi, fonksiyonel mobilite, hastalık şiddeti, motor semptomlar, günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesini geliştirdiği görüldü. Aerobik eğitimin ise, Parkinson hastalarında yürüme kapasitesi, fonksiyonel mobilite, hastalık şiddeti ve motor semptomları geliştirdiği görüldü.

Aşağıda çalışmamızda yer alan tüm sonuçlar sırası ile literatürle tartışılarak yorumlanacaktır.

5.1. Biyokimyasal Faktörler

5.1.1. Nörotrofik faktörler

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör

Çalışmamızda PH gruplarının serum BDNF düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. Literatür incelendiğinde, bu sonucun diğer çalışmalarla desteklendiği görülmektedir.

BDNF, MSS’de en sık incelenen nörotrofik faktördür ve insan beyinde nöronal hayatta kalım ve farklılaşmayı düzenlemede önemli rol oynamaktadır [104]. Parkinson hastaları ve sağlıklı bireylerin serum BDNF düzeyini karşılaştıran çalışmalar incelendiğinde, sonuçların çalışmamıza benzer olduğu görülmektedir [104-106]. Postmortem yapılan çalışmada, Parkinson hastalarının özellikle nükleus kaudatus, putamen ve SN gibi dopaminerjik bölgelerindeki BDNF konsantrasyonunun sağlıklı bireylere göre azaldığı gösterilmiştir [102]. Ayrıca, BDNF düzeyinin PH’nin patojenik mekanizmalarıyla ilişkili olarak erken evrelerde azaldığı ve ileri evrelerde kompensatuar bir mekanizmaya bağlı arttığı bildirilmiştir [104]. Bu durum, BDNF düzeyinin hastalığın progresyonuyla ilişkili olarak değişebildiğini ve koruyucu bir rol oynadığını göstermektedir.

BDNF’nin KBB’yi hem beyinden periferde hem de kandan beyine doğru çift yönlü olarak geçebildiği bilinmektedir [98]. Serum BDNF ve kortikal BDNF düzeyi arasındaki ilişki, serumdaki BDNF düzeyinin beyindeki BDNF düzeyini yansıttığına işaret etmektedir [99-101]. Bu nedenle, Parkinson hastalarının ve sağlıklı bireylerin hem serum hem de kortikal BDNF düzeyini inceleyen çalışma sonuçlarının birbiriyle tutarlı olduğunu görmekteyiz.

Çalışmamızda 8 hafta sonunda hem PH-egzersiz hem de PH-aktif kontrol grubunun serum BDNF düzeyinde artış olduğu görülse de, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ayrıca, PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol gruplarında serum BDNF düzeyinde görülen değişimler arasında da anlamlı fark bulunmadı. Bu sonuç çalışmamızın hipotezini desteklemese de, daha detaylı değerlendirme yapabilmek için PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol gruplarında değişim görülen vaka sayısını ve ortalama değişim miktarını inceledik.

Bu noktada en dikkat çeken sonuç, PH gruplarında eğitim öncesinde sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğunu tespit ettiğimiz serum BDNF düzeyinin eğitim sonrası her iki grupta da sağlıklılara benzer düzeye gelmesi oldu.

Bu sonuç bize aerobik eğitimin tek başına veya GOE ile kombine edildiğinde BDNF düzeyinin gelişmesine katkı verdiği ile ilgili ipucu vermektedir.

Bu aşamada vaka sonuçlarını tek tek daha detaylı incelediğimizde ise dikkat çeken başka bir sonuca ulaşılmış ve GOE ile kombine yapılan aerobik eğitim ile daha fazla bireyde ve daha fazla miktarda serum BDNF düzeyinde artış olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç çalışmamızın temel hipotezi olan; görev odaklı yoğun egzersizin aerobik eğitimle kombine edildiğinde nöralplastisiteyi daha fazla destekleyeceği hipotezimizi destekliyor gibi görünmektedir. Diğer taraftan sonuçlarımız net olarak bu yorumu yapmamıza olanak sağlamamakta ek çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Literatürü incelediğimizde, çalışmamızda olduğu gibi kombine egzersiz eğitiminin etkilerini inceleyen Angelucci ve arkadaşları 2015 yılında yayınladıkları çalışmada, Parkinson hastalarına (n:9, H&Y:2-3) haftanın 5 günü aerobik, denge ve genel fizyoterapi egzersizlerinden oluşan kombine bir eğitimi 4 hafta süresince uygulamışlardır [29]. Eğitim sonrası 30-90 günler arasında ise, her gün en az 1 saatlik ev egzersiz programı verilmiştir. BDNF düzeyi; eğitim öncesi, 7, 14, 21, 30 ve 90. günlerde değerlendirilmiştir. Çalışma metodu yönüyle çalışmamızla karşılaştırdığımızda, BDNF'nin daha düzenli ve uzun süreli ölçüldüğü, kombine eğitimin durasyonunun daha kısa olmasına karşın daha yoğun verildiği, görev odaklı egzersizlerin yer almadığı ve aerobik eğitimin düşük şiddette olduğu (kalp rezervinin ≤ 60) görülmektedir. Çalışmacılar; Parkinson hastalarının serum BDNF düzeyini karşılaştırdığında; tedavi öncesine göre yalnızca 7. günde yapılan ölçümde anlamlı artış olduğunu bulmuştur. 7. günden sonraki ölçümlerde BDNF düzeyinin giderek azaldığı görülmüştür. Çalışmamızda sık ölçümler yapılamaması nedeniyle BDNF düzeyindeki değişimler net olarak değerlendirilememesine karşın eğitim sonrası 8. hafta ölçüm sonuçlarımız, çalışmanın eğitim sonrası ve takip sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur.

Erken evre Parkinson hastalarında (H&Y:1-1.5) kombine eğitimin serum BDNF düzeyine etkisini inceleyen Frazzitta ve arkadaşları (2014), 4 hafta boyunca haftada 5 gün eğitim vermiştir [30]. Egzersiz grubuna (n:14); yaklaşık 1 saatlik 3 seans içeren egzersiz programı

uygulanmıştır. Birinci seans; genel fizyoterapi egzersizlerini, ikinci seans; aerobik eğitim (kalp rezervinin ≤ 60) ile denge-yürüme eğitimini ve üçüncü seans; günlük yaşam aktivitelerini geliştirmeye yönelik görev odaklı egzersizleri içermiştir. Kontrol grubuna (n:10) herhangi tedavi programı verilmemiştir. BDNF düzeyi tedavi öncesi, 10. gün, 20. gün ve 28. günde değerlendirilmiştir. Eğitim grubunda; serum BDNF düzeyinin eğitim öncesiyle karşılaştırıldığında; 10., 20. ve 28. gün yapılan ölçümlerde anlamlı derecede arttığı, kontrol grubunda ise değişmediği görülmüştür. Serum BDNF düzeyindeki değişim eğitim grubunda kontrol grubuna göre fazla bulunmuştur. Buna karşın, eğitim grubunda serum BDNF düzeyinin 28. günde ölçümde azalmaya başladığı görülmüştür. Temel prensipleri aynı gibi görülen egzersizler uyguladığımız halde egzersiz grubumuzun serum BDNF düzeyinde anlamlı artış bulunamamasının nedenini düşündüğümüzde; haftada 5 güne karşın 3 gün egzersiz uygulamış olmamız veya çalışmamızda çoğunlukla orta evre hastaların bulunması sonuca etki etmiş olabileceği sonucuna vardık. Bu nedenle, PH'de BDNF düzeyine etki edebilmek için haftada 5 gün egzersiz yapılması gerektiği düşünülebilir. Ayrıca, araştırmacılar 28. gün yaptıkları ölçümlerde serum BDNF düzeyinin azalmaya başlamasının serumdan beyne geçen BDNF düzeyine işaret ettiğini ifade etmişlerdir. Çalışmamızda ara ölçümler yapılabilseydi benzer şekilde egzersize cevabın daha çarpıcı olduğu görülebilirdi diye düşünmekteyiz.

Landers ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladıkları çalışmada, Parkinson hastalarına (H&Y:1-3) uygulanan kombine eğitimin BDNF düzeyine etkisi incelenmiştir [31]. Eğitim 8 hafta boyunca haftada 3-4 kez uygulanmıştır. Yüksek yoğunluklu eğitim grubuna (n:13); 30 dk aerobik eğitim (MKH'nin %70-80'inde), kuvvetlendirme, denge, hareket açıklığı ve germe egzersizleri olmak üzere toplam 90 dk, klasik tedavi grubuna (n:11) ise; 15 dk aerobik eğitim (MKH'nin %50-65'inde), kuvvetlendirme, denge ve germe egzersizleri ile birlikte 10 dk dinleme aralığını içeren 60 dk eğitim verilmiştir. Her iki grupta da eğitim öncesiyle karşılaştırıldığında; eğitim sonrasında ve 6. ayda yapılan ölçümlerde BDNF düzeyinde anlamlı artış olduğu görülmüştür. Bu çalışma ile çalışmamızın dizaynı açısından farklılıklar olduğu görülmektedir. Öncelikle, Landers ve arkadaşlarının çalışma grubunun eğitim programını çalışmamızdan ayıran temel faktörün kuvvetlendirme eğitimi olduğu görülmektedir. Kuvvetlendirme eğitimi BDNF düzeyinde ek artışa neden olmuş olabilir.

Parkinson hastalarında egzersizin serum BDNF düzeyine etkisini araştıran diğer çalışmalarda ise, PH-aktif kontrol grubumuza benzer şekilde yalnızca aerobik eğitimin etkisinin incelendiği görülmektedir.

Parkinson hastalarında (n:12, modifiye H&Y:1-3) orta şiddette intervalli aerobik eğitimin BDNF düzeyine etkisini inceleyen Zoladz ve arkadaşları (2014), 8 hafta boyunca haftada 3 gün 60 dk eğitim uygulamıştır. Sabit bisiklet kullanılarak verilen interval eğitimi; 10 dk ısınma, 8 set x 5dk eğitim (3 dk $\geq$ 60 devir/dakika tercihen 80-90 devir/dakika olan hızlı faz ve 2 dk $\leq$ 60 devir/dakika olan yavaş faz) ve 10 dk soğuma periyotlarından oluşmuştur. Ek olarak, %60-75 kalp hızında eğitim verilmesi hedeflenmiştir [28]. Eğitim sonrasında; serum BDNF düzeyinde yaklaşık %34 oranında bir artış belirlenmiş ve bu artışın anlamlı olduğu görülmüştür. Benzer eğitim programının Parkinson hastalarında (n:11, H&Y:1-3) BDNF düzeyine etkisini inceleyen Marusiak ve arkadaşlarının çalışmasında da (2014), eğitim sonrasında BDNF düzeyinde artış olduğu bulunmuştur [27]. Çalışmamızda, aerobik eğitim sırasındaki kalp hızlarının kaydedildiği takip formları incelendiğinde; PH-egzersiz grubundaki bireylerin ortalama MKH'nin %68.9'una, PH-aktif kontrol grubundaki bireylerin ise ortalama MKH'nin %67.6'sına ulaştıkları görüldü. Hastalara daha yüksek şiddette eğitim verilerek MKH'nin %80'i gibi daha yüksek değerlere ulaşılabilseydi, BDNF düzeyinde daha fazla artış görülebilirdi. BDNF'nin; ruh hali, diyet, kilo, enerji alımı, glikoz ve yağ metabolizması, fiziksel aktivite düzeyi, gen polimorfizmi gibi birçok bireysel özellikten etkilenmesi de [93, 303-306] benzer çalışmalarda farklı sonuçların bulunmasına neden olmaktadır. Ayrıca, her ne kadar örneklem büyüklüğümüz yeterli görünse de daha fazla hasta sayısı ile daha anlamlı sonuçlara ulaşabileceğimizi de düşünmekteyiz. Dolayısıyla, PH'de BDNF ve egzersiz arasındaki ilişki araştırılması gereken bir konu gibi görünmektedir.

Bizim çalışmamıza benzer biçimde, Castellano ve arkadaşları MS hastalarında aerobik eğitimin serum BDNF düzeyine etkisini araştırmıştır. Aerobik eğitim; 8 hafta, haftada 3 gün, 30 dk ve VO₂maks'ın %60'ında verilmiştir. Eğitim öncesine göre; 4. Haftada BDNF düzeyinde anlamlı artış olduğu görülürken, 8. haftada ise BDNF düzeyi eğitim öncesine benzer duruma gelmiştir [307]. Ayrıca, BDNF'nin kandan yani periferden önce kaslara ilerleyen zamanda ise MSS'ye geçmekte olduğu da bildirilmiştir [98]. Bu nedenle; çalışmamızda BDNF analizinin yalnızca 8. haftada yapılması sebebiyle net bir yorum yapamasak dahi, 8 hafta boyunca böyle bir dalgalanma görülebileceğini ve BDNF'nin MSS'ye geçmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Szuhany ve arkadaşlarının 29 çalışmayı derledikleri meta analizde ise, egzersizin BDNF üzerine etkisini incelenmiştir. BDNF'nin egzersize cevabının akut dönemde yani egzersizin hemen sonrasında daha fazla olduğu ve düzenli egzersiz yapanlarda akut cevabın daha da artacağı bildirilmiştir. Düzenli egzersizin istirahat BDNF düzeyini etkilediği, ancak bu etkinin egzersizin akut etkisine göre daha az olduğu görülmüştür [308]. Benzer biçimde, çalışmamızda uzun süreli egzersiz eğitiminin BDNF düzeyini hem PH-egzersiz (%17.98) hem de PH-aktif kontrol (%7.69) gruplarında arttırmasına karşın bu artışın anlamlı olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak, 8 haftalık kombine egzersiz eğitimi ile serum BDNF düzeyinde anlamlı artış olmadığı görülmüştür. Buna karşın, anlamlı olmasa da PH gruplarının BDNF düzeyindeki artış PH grupları ve sağlıklı bireyler arasındaki serum BDNF düzeyi farkının ortadan kalkmasına yol açmıştır. Ayrıca, PH-egzersiz grubunda ortalama serum BDNF düzeyi artışının ve serum BDNF düzeyinde artış görülen hastaların oranının PH-aktif kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın fazla olduğu bulunmuştur (356.00 pg/ml, %60 ve 142.49 pg/ml, %50.0, sırasıyla). Bu durum, PH'de serum BDNF düzeyini arttırmak için göreve yönelik ve yoğun egzersiz programlarının etkili olabileceğini göstermiştir.

Çalışmamızda Parkinson hastalarında; egzersiz eğitiminin BDNF düzeyine etkisini inceleyen diğer çalışmalardan farklı olarak; aerobik eğitimle kombine GOE'nin ve orta şiddette sürekli aerobik eğitimin Parkinson hastalarında etkisi ilk kez incelenmiştir. Çalışmamızdaki bu farklılıklarla, bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda bazı limitasyonların giderilerek literatüre katkı sağlandığını düşünmekteyiz.

Parkinson hastalarında egzersiz eğitimin BDNF düzeyine etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için serum, plazma, BOS, kas örneği gibi farklı hücresel kaynaklarda salınan örneklerin incelendiği, farklı egzersiz tiplerinin karşılaştırıldığı, eğitim sırasında ve sonrasında daha sık BDNF düzeyinin değerlendirildiği, BDNF'yi etkileyebilecek bireysel faktörlerin kontrol altına alındığı ve daha fazla katılımcıyı içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

Çalışmamızda PH grupları ve sağlıklı kontrol grubunun serum IGF-1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Literatürde Parkinson hastaları ve sağlıklı bireylerin IGF-1 düzeyini karşılaştıran çalışmalar incelendiğinde, sonuçların birbiriyle uyumsuz olduğu görülmektedir. Çalışmalar çoğunlukla, Parkinson hastaları ve sağlıklı bireylerin serum IGF-1 düzeyinin benzer olduğunu göstermektedir [122-125]. Bununla birlikte, konu ile ilgili diğer çalışmalarda ise, Parkinson hastalarının serum IGF-1 düzeyinin sağlıklı bireylere göre fazla olduğu bulunmuştur [117, 120, 121]. BOS IGF-1 düzeyinin incelendiği bir çalışmada ise, Parkinson hastalarında BOS IGF-1 düzeyinin sağlıklı bireylerden yüksek olduğu görülmüştür. Bu durumun, hasara uğramış beyinde nöronlara ek olarak mikrogliaların da IGF-1 üretmesine bağlı olduğu ve kortikal nöronlarda hasarın büyüklüğü arttıkça nöronlardan daha fazla reaktif glial hücrelerin IGF-1 üreteceği ifade edilmiştir. IGF-1 üretiminin, PH'de görülen dejeneratif değişikliklere bir tepki olabileceği ve nöroprotektif rol oynayabileceği de bildirilmiştir [117].

Yapılan serum çalışmaları, IGF-1 seviyelerinde ani ve kısa süreli değişimler olmadığını göstermektedir. Büyüme hormonu, vücut yapısı, yaş, insülin ve beslenme durumu serum IGF-1 düzeyinin en önemli belirleyicileri olarak ifade edilmektedir [110, 309]. Bu nedenle, bireysel özelliklerdeki farklılıkların serum IGF-1 düzeyini etkileyebileceği ve sonuçlar arasındaki tutarsızlıklara neden olabileceği görülmektedir.

Çalışmamızda 8 hafta sonunda PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol grubunun serum IGF-1 düzeyinde artış olduğu görülse de, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol gruplarında serum IGF-1 düzeyinde görülen değişimler arasında ise, anlamlı fark olmadığı görüldü. PH-egzersiz grubunda serum IGF-1 düzeyindeki ortalama artışın ve serum IGF-1 düzeyinin arttığı hastaların yüzdesinin istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın PH-aktif kontrol grubundan fazla olduğu bulundu.

Literatür incelendiğinde; Parkinson hastalarında egzersiz eğitiminin serum IGF-1 düzeyi üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmaya rastlanmamıştır. Farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda ise, hem aerobik hem direnç eğitimlerinin serum IGF-1 düzeyi üzerine olan

akut ve kronik etkilerinin çelişkili olduğu görülmektedir [310-315]. Bu farklılıkların serum IGF-1 düzeyinin; beslenme durumu, kilo, vücut yağı, su kullanımı, glikoz metabolizması ve nörotrofik faktör fonksiyonunu etkileyen ilaç kullanımı ve enerji dengesi gibi değişkenlere bağlı olarak ortaya çıktığı belirtilmiştir. Bu değişkenlere ek olarak PH gibi nörodejeneratif hastalıklarda ortaya çıkan IGF-1 direncinin [316] de çalışmamızda IGF-1 düzeyinde değişiklik oluşmasını engellediğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ki sonuçları daha detaylı incelediğimizde ise, PH-egzersiz grubunda serum IGF-1 düzeyindeki ortalama artışın ve serum IGF-1 düzeyinde artış görülen hastaların oranının PH-aktif kontrol grubuna göre daha fazla olduğu bulunmuştur (14.28 ng/ml, %73.3 ve 12.87 ng/ml, %57.1 sırasıyla). Bu nedenle, Parkinson hastalarında yoğun egzersiz eğitimlerinin serum IGF-1 düzeyini arttırmada daha etkili olabileceği görülmektedir. Çalışmamızın, Parkinson hastalarında egzersizin serum IGF-1 düzeyine etkisini inceleyen ilk çalışma olması ve hem aerobik hem de kombine eğitimi içermesi nedeniyle literatüre katkı sağladığını düşünmekteyiz.

Parkinson hastalarında egzersiz eğitiminin IGF-1 üzerine olan etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için; IGF-1 düzeyini farklı hücrel kaynaklarda (serum, kas örneği, BOS) inceleyen, farklı egzersiz tiplerini karşılaştıran, egzersizin akut ve kronik etkilerini belirleyen ve özellikle beslenme olmak üzere IGF-1 düzeyini etkileyen faktörlerin etkisini en aza indiren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Vasküler endotelial büyüme faktörü

Çalışmamızda PH grupları ve sağlıklı kontrol grubunun serum VEGF düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Çalışmamıza benzer olarak serum VEGF düzeyinin incelendiği diğer çalışmalarda Parkinson hastaları ve sağlıklı bireylerin serum VEGF düzeyinin benzer olduğunu göstermiştir [140, 141]. Buna karşın, Parkinson hastalarının sağlıklı bireylere göre, SN ve BOS VEGF düzeyi yüksek bulunmuştur [138, 139]. SN'deki artışın vasküler yeniden şekillenme yoluyla nörojenezi geliştirmek için kompensatuar bir mekanizmadan kaynaklanabileceği belirtilmiştir [138]. SN'de ve BOS'da görülen belirgin VEGF artışının

serumda görülememesi, periferel VEGF düzeyinin MSS'de bulunan VEGF düzeyini net olarak yansıtamaması ile ilgili olabileceği bildirilmiştir [141].

Çalışmamızda 8 hafta sonunda PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol grubunun serum VEGF düzeyinde artış olduğu görülse de, bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol gruplarında serum VEGF düzeyinde görülen değişimler arasında ise, anlamlı fark olmadığı görüldü. PH-egzersiz grubunda serum VEGF düzeyindeki ortalama artışın, PH-aktif kontrol grubunda ise serum VEGF düzeyinde artış görülen hastaların oranının istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın fazla olduğu bulundu.

Al-Jarrah ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları çalışmada, treadmill eğitiminin Parkinson fare modellerinde anjiyogenez belirteçleri üzerinde etkisi araştırılmıştır. Çalışmada; sedanter kontrol (n:10), egzersiz kontrol (n:10), sedanter Parkinson (n:10) ve egzersiz Parkinson (n:10) olmak üzere 4 grup oluşturulmuştur. Treadmill eğitimi 4 hafta boyunca, haftada 5 gün, 40 dakika uygulanmıştır. Parkinson-egzersiz grubunun striatumdaki kan damar yoğunluğu Parkinson-sedanter gruba göre fazla bulunurken, sedanter kontrol grubunun ise Parkinson-sedanter gruba göre fazla bulunmuştur. Araştırmacılar, kronik PH olan farelerde 4 haftalık treadmill eğitiminin anjiyogenezi desteklediği ve bu durumun kısmen egzersizin faydalı rolünü açıkladığını ifade etmiştir [25].

Villar-Cheda ve arkadaşları 2009 yılında yayınladıkları çalışmada, yaşa bağlı olarak SNc vaskülarizasyonundaki ve VEGF ekspresyonundaki değişimlere ek olarak bu değişimler üzerinde egzersizin rolünü araştırmışlardır. Çalışmada genç, orta yaş ve yaşlı farelerin bulunduğu 3 grup oluşturulmuş ve her bir grubun yarısına treadmill eğitimi verilmiştir. Genç farelerin; SNc kan damar yoğunluğunun hem orta yaş hem de yaşlı farelere göre, ventral mezensefalon VEGF ekspresyonunun ise yaşlı farelere göre anlamlı derecede fazla olduğu görülmüştür. Orta yaş ve yaşlı grupta; egzersiz yapan farelerin SNc'de kan damar yoğunluğu ve ventral mezensefalonda VEGF ekspresyonu egzersiz yapmayan farelere göre anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Yaşlanmanın SNc kan damar yoğunluğunu azaltarak dopaminerjik nöronların hasar görmesini ve PH gelişme riskini arttırabileceği ifade edilmiştir ve egzersizle bu risk faktörlerinin azaltılabileceği belirtilmiştir [317].

Literatür incelendiğinde; Parkinson hastalarında egzersizin serum VEGF düzeyine etkisini inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Bu durumun, VEGF'in KBB'yi geçememesine bağlı olduğu düşünülse bile beyin damar dizilişi ve yayılışı aracılığıyla VEGF'in nörojenezi kontrol edebileceği ifade edilmektedir [133]. Özellikle aerobik egzersizi takiben, periferik dokulardaki VEGF KBB'yi geçmekte ve böylelikle anjiyojenik ve nörojenik etkiler oluşturmaktadır [134]. Yapılan hayvan çalışmaları da aerobik eğitimin yeni damar oluşumlarının ve kan damar yoğunluğunun artmasını sağlayarak VEGF düzeyini arttırdığını bildirmiştir [25, 317, 318]. Burdan yola çıkarak yaptığımız çalışmada, aerobik eğitimi içeren her iki Parkinson grubunda da VEGF düzeyinin artmadığı görülmüştür. Çalışmamıza benzer biçimde; farklı popülasyonlarda yapılan aerobik tipte eğitimlerinde VEGF düzeyini arttırmadığı görülmüştür [310, 319-321]. Bu durumun nedeni olarak ise, egzersiz sonrası VEGF düzeyinin hızlı ve geçici olarak artmasına ve bu durumun akut bir artışı yansıtmamasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz [322, 323].

Sonuç olarak, 8 haftalık kombine egzersiz eğitimi ve aerobik eğitim ile Parkinson hastalarında serum VEGF düzeyinde anlamlı artış bulunamamıştır. PH-egzersiz grubunda serum VEGF düzeyinde görülen ortalama artışın PH-aktif kontrol grubundan neredeyse 5 kat fazla olması ve serum VEGF düzeyinde artış görülen hastaların oranının iki grupta da benzer olması nedeniyle Parkinson hastalarında göreve odaklı ve yoğun egzersizlerin serum VEGF düzeyini daha fazla etkileyebileceği görülmüştür (527.23 pg/ml, %60 ve 109.16 pg/ml, %64.3, sırasıyla). Çalışmamızın, Parkinson hastalarında egzersizin serum VEGF düzeyine etkisini inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle bu konu ile ilgili yapılacak ileriki çalışmalara yol göstereceğini düşünmekteyiz.

Parkinson hastalarında egzersiz eğitiminin VEGF üzerine etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için farklı hücresel kaynaklarda (serum, plazma, BOS gibi) salınan VEGF düzeyinin birlikte incelendiği, farklı egzersiz tiplerinin (aerobik, direnç vb.), sürelerinin, yoğunluklarının ve frekanslarının VEGF düzeyine etkisini karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Glia kökenli büyüme faktörü

Çalışmamızda PH grupları ve sağlıklı kontrol grubunun serum GDNF düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Literatürde Parkinson hastalarında serum GDNF düzeyini inceleyen çalışmaya rastlanmamakla birlikte, postmortem yapılan bir çalışmada Parkinson hastalarında SN'de bulunan nöronlarda %19.4 ve nöropillerde %20.2 oranında GDNF'de azalma tespit edilmiştir. Diğer nörotrofik faktörlerle karşılaştırıldığında, GDNF miktarının 2-8 kat daha fazla azalması, GDNF'nin PH'de en duyarlı ve en erken dönemde azalmaya başlayan nörotrofik faktör olduğunu göstermiştir [156].

Çalışmamızda 8 hafta sonunda PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol grubunda serum GDNF düzeyinde artış gözlenmesine karşın bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu. PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol gruplarında serum GDNF düzeyinde görülen değişimler arasında da anlamlı fark olmadığı görüldü. PH-egzersiz grubunda serum GDNF düzeyindeki ortalama artışın ve serum GDNF düzeyinin arttığı hastaların yüzdesinin istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın PH-aktif kontrol grubundan fazla olduğu bulundu.

Literatürde Parkinson hastalarında egzersizin serum GDNF düzeyine olan etkisini inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Parkinson hayvan modellerinde egzersizin, MSS içindeki GDNF konsantrasyonuna olan etkisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır.

Speck ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladıkları çalışmada, 2 haftalık aerobik eğitimin 6-OHDA kullanılarak oluşturulan hemiparkinsoniyen fare örneklerinin striatumundaki GDNF düzeyinde ve motor fonksiyonlarında artışa neden olduğu görülmüştür [324]. Lau ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladıkları çalışmada ise, 18 haftalık aerobik eğitimin Parkinson fare modellerinde striatumda GDNF ve SN'de BDNF düzeyini arttırdığı bulunmuştur [325]. Parkinson fare örnekleri üzerinde Tajiri ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise (2010), 4 hafta uygulanan aerobik eğitimin hem lezyona uğrayan hem de lezyona uğramayan striatumda GDNF düzeyini arttırdığı bulunmuştur [24]. Parkinson fare modellerinde yapılan çalışmalar, egzersizin GDNF düzeyini artırarak dopaminerjik sistem üzerinde nöroprotektif etki oluşturduğunu ve motor fonksiyonu geliştirdiğini göstermiştir.

Parkinson hastalarında egzersiz eğitiminin serum GDNF seviyeleri üzerine etkisinin ilk defa incelendiği bu çalışmanın sonunda 8 haftalık kombine eğitimin serum GDNF seviyeleri üzerine belirgin etkisinin olmadığı görüldü. Serum GDNF düzeyindeki ortalama artışın ve artış görülen hastaların oranının PH-egzersiz grubunda ve PH- aktif kontrol grubunda benzer olması (371.73 pg/ml, %73.3 ve 362.59, %71.4, sırasıyla) farklı egzersiz tiplerinin serum

GDNF düzeyini benzer biçimde arttırabileceğini göstermiştir. PH'de egzersizin GDNF üzerine etkisini gösteren çalışmalar, muhtemelen GDNF KBB'yi geçemediğinden dolayı deney hayvanlarıyla sınırlı kalmıştır. Bu çalışmalarda ise, egzersizin MSS'deki GDNF seviyelerini belirgin biçimde arttırdığı belirlenmiştir. Ek olarak, KBB'yi geçebilme özelliği olmadığından, serum GDNF düzeyinin ve MSS'deki GDNF düzeyini yansıtmadığı yorumu da yapılabilir. Ancak, serum GDNF; ruhsal bozukluklarla ve kognitif performansla ilişkilendirildiği [326-328] ve periferik ve enterik sinir sistemindeki nöronları etkileyebildiği [145] için PH'de yapılan egzersiz çalışmalarında GDNF düzeyinin incelenmesinin yararlı olacağını düşünmekteyiz.

5.1.2. Proinflamatuvar sitokinler

Tümör nekroz faktör alfa

Çalışmamızda PH grupları ve sağlıklı kontrol grubunun serum TNF- α düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Literatür incelendiğinde Parkinson hastaları ve sağlıklı bireylerin TNF- α düzeyini karşılaştıran çalışmaların sonuçlarının çelişkili olduğu görülmektedir. Bazı çalışmalarda Parkinson hastaları ve sağlıklı bireylerin serum ve BOS örneğindeki TNF- α düzeyinin benzer olduğu gösterilirken [173, 177, 178] konu ile ilişkili diğer çalışmalarda, Parkinson hastalarının serum ve BOS örneğindeki TNF- α düzeyinin sağlıklı bireylerden yüksek olduğu gösterilmiştir [170, 172, 174-176]. Diğer yandan postmortem yapılan bir çalışmada, Parkinson hastalarının striatumunda TNF- α düzeyinin sağlıklı bireylere oranla %366 gibi büyük bir oranda fazla olduğu görülmüştür [172].

TNF- α , MSS'de dahil olmak üzere birçok organda immün aracılı inflamasyon için anahtar rol oynamaktadır [159]. TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin beyne girişi, daha fazla inflamatuvar faktör üretilmesine ve nöronal ölüme neden olmaktadır. Bu durum, periferik inflamasyon ve nöroinflamasyon arasındaki bağlantıyı açıklamaktadır [171]. Bu nedenle, Parkinson hastalarının serum TNF- α düzeyinin sağlıklı bireylerden farklı çıkması beklenmektedir. Ancak, Parkinson çalışmalarındaki hastaların farklı klinik özelliklere sahip olması, TNF- α 'nın etkilenen dokularda üretilmesi ve üretildikten kısa bir süre sonra bozunması nedeniyle sonuçların birbiriyle uyumsuz olduğunu düşünmekteyiz.

İnterlökin-1 beta

Çalışmamızda PH grupları ve sağlıklı kontrol grubunun serum IL-1 β düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Literatürde Parkinson hastalarının serum ve plazma IL-1 β düzeyinin sağlıklı bireylerle benzer olduğunu gösteren çalışmalardan [175, 196] farklı olarak, Parkinson hastalarının serum ve BOS IL-1 β düzeyini sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde fazla olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [170, 174, 196, 197]. Postmortem yapılan bir çalışmada ise, Parkinson hastalarında, SN'de IL-1 β ekspresyonunu sağlayan glial hücrelerin yoğunluğunda ve özellikle serebral korteks, putamen ve nükleus kaudatus IL-1 β düzeyinde artış gözlenmiştir [194].

IL-1 β , MSS'de nörodejenerasyonda temel rol oynamaktadır [186]. Bu nedenle, Parkinson hastalarında, MSS'de IL-1 β düzeyinin yükselmiş olması beklenmektedir. MSS'de meydana gelen değişimin periferik kana yansıdığı da bilinmektedir [175]. Buna karşın, çalışmamıza benzer bazı çalışmalarda Parkinson hastalarının IL-1 β düzeyinin sağlıklı bireylere benzer çıkması, PH'de görülen nöroimmün disfonksiyonun MSS'yle sınırlı olabileceğine ve periferik sistemi önemli ölçüde etkilemeyeceğine [196] işaret etmektedir.

Çalışmamızda 8 hafta sonunda PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol grubunun serum TNF- α ve IL-1 β düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol gruplarında serum TNF- α ve IL-1 β düzeyinde görülen değişimler arasında anlamlı fark bulunmadı. PH-egzersiz grubunda serum TNF- α ve IL-1 β düzeyindeki ortalama düşüşün ve serum TNF- α ve IL-1 β düzeyinde düşüş görülen hastaların yüzdesinin istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın PH-aktif kontrol grubundan fazla olduğu bulundu.

Bizim çalışmamızda olduğu gibi kombine egzersiz eğitiminin serum TNF- α düzeyine etkisini inceleyen Landers ve arkadaşlarının çalışmasında (2019), Parkinson hastalarına (H&Y:1-3) 8 hafta boyunca haftada 3-4 kez kombine eğitim vermişlerdir. Yüksek yoğunluklu eğitim (n:13); aerobik eğitim, kuvvetlendirme, denge, hareket açıklığı ve germe egzersizleri olmak üzere toplam 90 dakikadan, klasik eğitim (n:11); aerobik eğitim, kuvvetlendirme, denge, germe ve dinlenme olmak üzere 60 dakikadan oluşmuştur. Eğitim sonunda; iki grubunda TNF- α değerlerinin neredeyse sabit kaldığı belirlenmiştir. Buna

karşın, eğitim sonunda her iki grupta anti-inflamatuar özellikte olan IL-10 düzeyinde ve IL-10/TNF- α oranında anlamlı düzeyde artış gösterdiği, böylelikle anti-inflamatuar bir ortam oluştuğu ifade edilmiştir [31]. Aerobik eğitim ve görev odaklı denge egzersizlerini içeren çalışmanın sonucunun çalışmamızla uyumlu olduğu görülmektedir. Ek olarak, çalışmamızın önemli bir limitasyonu olan anti-inflamatuar sitokinleri değerlendiren çalışma, proinflamatuar sitokinlerin miktarı değişmese bile anti-inflamatuar çevrenin değişebileceğini göstermiştir.

Pochmann ve arkadaşları 2018 yılında yayınladıkları çalışmada, su içi egzersizlerin (60dk/g, 2g/h, 1 ay) Parkinson hastalarında (n:12, H&Y:1-3) IL-1 β düzeyine akut ve kronik etkisi incelenmiştir. Su içi egzersizler; ısınma, direnç (yürüme, denge, propriyosepsiyon, kuvvetlendirme), entegrasyon (grup etkileşimini arttırmak için eğlenceli oyunlar) ve relaksasyon olmak üzere 4 kategoriden oluşmuştur. Tedavi öncesiyle karşılaştırıldığında; ilk seanstan hemen sonra ve tedavi bittikten 48 saat sonra yapılan ölçümlerde IL-1 β düzeyinin azaldığı, tedaviden 1 ay sonra yapılan ölçümde ise sonuçların benzer olduğu görülmüştür. Ayrıca, IL-1 reseptör antagonisti düzeyinin ise, yapılan tüm değerlendirmelerde tedavi öncesine göre yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmacılar, su içi egzersizlerin kısa ve uzun dönemde PH'de görülen immün yanıtları azaltabileceğini ifade etmiştir [329]. Son yayınlanan sistematik derlemede (2019), Parkinson hastalarında su içi egzersizlerin kara egzersizlerine göre denge, düşme korkusu ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin daha fazla olduğu belirtilmektedir [330]. Bu nedenle, çalışmamızda kara egzersizlerinin bulunması nedeniyle daha az fonksiyonel gelişme ortaya çıktığı ve bu durumun serum IL-1 β düzeyine de yansımış olabileceğini düşünmekteyiz.

Aerobik eğitimin serum TNF- α düzeyine etkisini inceleyen Zoladz ve arkadaşları (2014), Parkinson hastalarına (n:12, modifiye H&Y:1-3) orta şiddette intervalli aerobik eğitim (60dk/g, 3g/h, 8h) vermişlerdir. Sabit bisiklette verilen aerobik eğitim; 10 dk ısınma, 8x5 set eğitim (3 dk 80-90 devir/dakika olan hızlı faz ve 2 dk $\leq$ 60 devir/dakika olan yavaş faz) ve 10 dk soğuma periyotlarından oluşmuştur. Eğitimi sonrasında; serum TNF- α düzeyinde anlamlı derecede azalma, BDNF düzeyinde ise anlamlı derecede artış bulunmuştur [28]. BDNF ve TNF- α değişimleri arasında ters bir ilişki olduğu belirtilmektedir [12, 235]. Buna bağlı olarak, çalışmamızda BDNF düzeyinde yeterince değişim ortaya çıkmaması nedeniyle TNF- α düzeyindeki değişim de etkilenmiş olabilir.

Sonuç olarak, 8 haftalık kombine egzersiz eğitimi ile serum TNF- α ve IL-1 β düzeyinde anlamlı değişim olmadığı görüldü. Serum TNF- α ve IL-1 β düzeyindeki ortalama düşüşün ve serum TNF- α ve IL-1 β düzeyinde düşüş görülen hastaların oranının PH-egzersiz grubunda (-1.42 pg/ml, %60 ve -12.00 pg/ml, %73.3, sırasıyla) PH-aktif kontrol grubuna göre (0.07 pg/ml, %57.1 ve -8.97, %64.3, sırasıyla) fazla olması göreve yönelik, yoğun egzersizlerin proinflatuar sitokinler üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir. Çalışmamızda Parkinson hastalarında egzersiz eğitiminin TNF- α ve IL-1 β üzerine etkilerini inceleyen diğer çalışmalardan farklı olarak, GOE uygulandı ve serum IL-1 β düzeyi aktif kontrol grubu dahil edilerek incelendi. Çalışmamızdaki bu farklılıklarla literatüre katkı sağlandığını düşünmekteyiz.

Parkinson hastalarında egzersiz eğitiminin TNF- α ve IL-1 β gibi proinflatuar sitokinler üzerine etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için; farklı hücresel kaynaklarda (serum, BOS, kas örneği) oluşan değişimlerin incelendiği, farklı egzersiz tiplerinin (intervalli/sürekli aerobik, motor öğrenme temelli, su içi vb.) karşılaştırıldığı ve proinflatuar sitokinlerin düzeyindeki değişimlerin fonksiyonel sonuç ölçümlerine yansımalarının belirlendiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5.2. Denge

Çalışmamızda, PH-egzersiz grubuna haftada 3 gün olmak üzere 8 hafta süresince aerobik egzersiz ve GOE'den oluşan kombine egzersiz eğitimi verilerek denge, postüral stabilite, stabilite limitleri, duysal organizasyon, reaktif denge ve denge güven algısında anlamlı gelişme sağlandı. Aynı süre içinde aerobik eğitim verilen PH-aktif kontrol grubunun denge değerlendirmelerinde ise anlamlı gelişme olmadığı görüldü. Ek olarak, PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol gruplarının duysal organizasyon parametrelerinde ortaya çıkan değişimler arasında fark olmadığı bulundu.

Literatür incelendiğinde; GOE'nin daha yoğun biçimde uygulanmasına olanak sağlayan istasyon eğitiminin Parkinson hastalarında denge üzerine etkinliğini inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Buna karşın, özellikle inme ve MS gibi nörolojik hastalıklarda GOE'nin; dengeyi, stabilite limitlerini ve postüral salınımları geliştiren, geleneksel fizyoterapiye göre daha etkili bir yöntem olduğu belirtilmiştir [44, 45, 331, 332].

Parkinson hastalarında (n:70, H&Y:2.5-4) görev odaklı egzersizleri içeren 8 haftalık multidisipliner rehabilitasyon programının etkisini inceleyen Monticone ve arkadaşlarının çalışmasında da (2015), benzer biçimde Parkinson hastalarının dengelerinin geliştiği belirlenmiştir [263]. Smania ve arkadaşlarının çalışmasında (2010), postüral instabilitesi olan Parkinson hastalarında (n:55, H&Y:3-4) görev odaklı egzersizleri içeren denge eğitiminin etkinliği incelenmiştir. Eğitim sonunda; Parkinson hastalarının; denge ve denge güven algısının arttığı, düşme sayılarının ise azaldığı belirlenmiştir [333]. Görev odaklı egzersizleri içeren yaklaşımların; çalışmamızda olduğu gibi hem dengeyi hem de denge algısını değiştirdiği görülmektedir. Ayrıca, çalışmamızın limitasyonu olarak; dengenin gelişmesinin günlük yaşama yansiyarak düşmeleri azalttığı ve elde edilen kazanımların 1 yıla kadar korunabildiği ifade edilmiştir.

Parkinson hastalarının sağlıklı bireylere göre öğrenme performansı ve hızının azalmasına karşın motor öğrenme kapasitelerini korudukları görülmüştür [23]. Bu nedenle PH'nin nörorehabilitasyonunda; motor öğrenme prensiplerinin kullanılması önerilmiştir [251]. Motor öğrenme prensiplerini temel alan özel denge egzersizlerini içeren HiBalance programı ve sanal gerçeklik uygulaması gibi eğitim programlarının, çalışmamıza benzer olarak Parkinson hastalarının denge ve postüral stabilitelerini geliştirdiği ve postüral salınımlarını azalttığı görülmüştür [334, 335]. Bu sonuçlar, Parkinson hastalarında özgünlük, ilerleyici yüklenme, değişkenlik, zenginleştirilmiş ortam ve uygun geribildirim gibi motor öğrenme prensiplerinin kullanan GOE benzeri yeni yaklaşımların dengenin gelişmesini sağlayabileceği fikrini desteklemektedir.

Çalışmamızda uygulanan GOE; duyuşal entegrasyon (değişik zeminlerde yürüme gibi), antipatuar postüral ayarlamalar (hareketin hızına ve amplitüdüne dikkat eden postüral geçişler), motor çeviklik (öngörülen ve öngörülemeyen durumlarda hareket etme) ve stabilite limitleri gibi PH'ye özgü 4 temel denge bozukluğuna [334] odaklanmıştır. Parkinson hastalarında denge komponenti içeren Ai Chi [336], Tai Chi [337], sanal gerçeklik [335, 338] gibi spesifik eğitimlerin yanısıra dengeye özel zorlayıcı, farklı tipte geribildirimler kullanan ve pertürbasyon içeren eğitimlerin de [334, 339-341]; denge, postüral stabilite, stabilite limitleri, duyuşal organizasyon, reaktif denge ve denge güven algısının gelişmesini sağladığı bildirilmiştir. Bu durum, Parkinson hastalarında birçok denge komponentini içeren motor rehabilitasyon programlarının, hastaların denge performanslarını ve algılarını olumlu etkileyeceğini göstermektedir.

Parkinson hastalarında reaktif denge bozulmakta ve hastalık ilerledikçe daha da kötüleşmektedir [342, 343]. Bozulan reaktif denge ise, düşme sıklığının artmasıyla ilişkilendirilmektedir [344]. Bu nedenle, çalışmamızda reaktif dengenin geliştirilmesi amacıyla; hareketli zemin ve son yıllarda Parkinson hastalarında önerilen boks istasyonları yer almıştır. Parkinson hastalarında yapılan çalışmaları da içeren Gerards ve arkadaşlarının 8 çalışmayı içeren sistematik derlemesinde (2017), pertürbasyon eğitimlerinin reaktif denge kontrolünü arttıracak ve düşmeleri azaltacak belirtilmiştir. Ayrıca, pertürbasyon eğitimleri sırasında duyuşsal, çevresel ve bilişsel zorluklar eklenmesinin gerçek hayatta reaktif denge kontrolünü geliştirmeye yardımcı olabileceği belirtilmiştir [341]. Combs ve arkadaşlarının çalışmasında (2013), Parkinson hastalarında (n:31, medyan H&Y:2) boks egzersizini içeren kombine egzersiz programlarının dengeyi geliştirdiği görülmüştür [345]. Çalışmamızda, özellikle boks eğitiminin kullanılmasının ve hareketli zeminde pertürbasyonun zemin değişiklikleri ve ek görevler içermesinin reaktif dengeyi geliştirdiğini düşünmekteyiz.

Aerobik eğitimin, Parkinson hastalarında (n:338, H&Y:1-3) denge üzerine etkisini inceleyen Lamotte ve arkadaşları çalışmasında (2015), 8 randomize kontrollü çalışma derlenmiştir. Bu çalışmalara bakıldığında; yoğunluklarının MKH'nin %60-85'i, frekanslarının 60-180 dk/h ve durasyonlarının 6-64 hafta arasında değiştiği görülmüştür. Aerobik eğitimin kardiyorespiratuar kapasiteyi ve yürümeyi geliştirmesine karşın tek başına kullanıldığında dengeyi geliştirmede yeterli olmadığı ifade edilmiştir [238]. Çalışmamızla uyumlu yoğunluk, frekans ve durasyon aralıklarını içeren sistematik derlemenin sonuçlarının yalnızca aerobik eğitim verdiğimiz PH-aktif kontrol grubuyla uyumlu olduğu görülmektedir. Aerobik eğitimin spesifik olarak denge üzerine odaklanan bir egzersiz programı olmaması nedeniyle Parkinson hastalarında dengeyi geliştiremediğini düşünmekteyiz.

Son yayınlanan meta-analizler incelendiğinde ise [228, 346], dengeyi geliştirmek için özellikle yüksek yoğunluklu denge egzersizlerinin önerildiği ve PH-egzersiz grubumuza benzer biçimde denge egzersizleriyle kombine treadmill eğitimi uygulanmasının tek başına denge egzersizlerinden daha etkili olduğu ifade edilmiştir. Parkinson hastalarında dengenin geliştirilmesi için, çalışmamızda kullanılan GOE'ye benzer yüksek yoğunluklu, zorlayıcı, basitten zora doğru ilerleyen ve motor öğrenme prensiplerine dayanan denge eğitimlerinin etkili olduğu görülmüştür [15, 334, 347].

Sonuç olarak, çalışmamızda farklı fonksiyonel aktiviteler sırasında farklı zeminler, farklı destek yüzeyleri ve ikinci bir görev kullanılarak verilen GOE ile birlikte aerobik eğitim; denge, postüral stabilite, stabilite limitleri, duyuşsal organizasyon, reaktif denge ve denge güven algısında gelişme sağlamıştır. Tek başına yürüme eğitiminin denge ve denge güven algısının gelişmesinde yeterli olmadığı, eğitimin denge eğitimini içeren egzersizlerle kombine edilmesi gerektiği görülmüştür. Ayrıca, GOE ile birlikte verdiğimiz bu eğitimin, denge gerektiren günlük yaşam aktivitelerinde denge güven algısını arttırarak düşme riskini azaltmasının ise önemli bir kazanç olduğu belirlenmiştir. GOE gibi günlük yaşamla uyumlu eğitimlerin yalnızca klinik ölçüm sonuçlarını değil hastanın algısını da olumlu etkileyerek yaşam kalitesini geliştirebileceği için fizyoterapistlere yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

5.3. Yürüme Kapasitesi ve Fonksiyonel Mobilite

Çalışmamızda 8 hafta sonunda hem PH-egzersiz hem de PH-aktif kontrol grubunun yürüme kapasitesi ve fonksiyonel mobilite düzeyinde gelişme olduğu görüldü.

Parkinson hastalarında GOE'nin yürüme kapasitesi ve fonksiyonel mobilite düzeyi üzerine etkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. İnme hastalarında GOE'nin etkinliğini inceleyen meta-analiz [348] ve sistematik derlemelere [41-43] bakıldığında; GOE'nin yürüme kapasitesinin ve fonksiyonel mobilitenin gelişmesini sağlayan etkili ve güvenli bir yaklaşım olduğu görülmüştür. Ayrıca, inme hastalarının günlük yaşamdaki bağımsızlık düzeyini arttırdığı da ifade edilmiştir. Çalışmamızda, GOE'nin Parkinson hastalarında da benzer kazanımların açığa çıkmasını sağladığı ve denge parametrelerinde görülen değişimlerin de bu kazanımların elde edilmesine katkı sağladığı görülmektedir.

Landers ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladıkları çalışmada, Parkinson hastalarına (H&Y:1-3) aerobik eğitimi ve denge egzersizlerini içeren kombine eğitim 8 hafta boyunca haftada 3-4 kez uygulanmıştır. Eğitim sonunda hem yüksek yoğunluklu (n:13) hem de düşük yoğunluklu (n:11) grubun yürüme kapasitesinde gelişme görülmüştür [31]. Erken evre Parkinson hastalarında (n:24, H&Y:1-1.5) aerobik eğitimle kombine göreve özel günlük yaşam aktivitesi egzersizlerini içeren eğitimin etkinliğini inceleyen Frazzitta ve arkadaşları (2014), eğitim sonunda yürüme kapasitesinin geliştiğini belirtmiştir [30]. Çalışmamıza benzer biçimde; aerobik eğitimi ve boks egzersizini içeren kombine egzersiz programı,

Parkinson hastalarında (n:31, ortalanca H&Y:2) hem yürüme kapasitesini hem de fonksiyonel mobilite düzeyini arttırmıştır [345]. Çalışmamızda; aerobik eğitim ve denge üzerine odaklanan GOE'nin kombinasyonunun benzer sonuçların elde edilmesini sağladığını düşünmekteyiz. Ayrıca, çalışmamızın bir limitasyonu olan 6. ay takip değerlendirmesi sonucunda yürüme kapasitesinde elde edilen kazanımın kaybedildiği görülmüştür. Bu nedenle, Parkinson hastalarının yürüme kapasitesinde elde edilen gelişmeleri koruyabilmesi için yürümeye odaklanan egzersizlerin düzenli olarak yapılmasını önermekteyiz.

Parkinson hastalarında (n:901, H&Y:1-4) aerobik eğitimin yürüme ve fonksiyonel mobilite üzerine etkinliğini inceleyen Shu ve arkadaşları (2014), 18 çalışmayı derlemiştir. Aerobik egzersizin; kadens dışında hız, adım uzunluğu, mesafe gibi yürüme parametreleri üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir. Özellikle, yürüme kapasitesi ve fonksiyonel mobilite düzeyini geliştirdiği belirlenmiştir. Ayrıca, çalışmada yer alan; egzersizlerin yaklaşık %80'inin yoğun (2-4g/h ve 6-14h) ve hastaların ise çoğunlukla erken-orta evre olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar, Parkinson hastalarında orta ve hafif şiddetli aerobik egzersizlerin uygulanmasının hastalığın özelliklerine ve müdahalenin güvenliğine uygun olduğu belirtilmiştir [226]. Sistematik derlemeye uyumlu olarak, çalışmamızda yoğun (3g/h, 8h) ve orta şiddetli eğitim uygulanmasının yürüme kapasitesini ve fonksiyonel mobilitayı geliştirdiği ve herhangi bir yan etkiye de neden olmadığını görmektedir.

Treadmill eğitiminin Parkinson hastalığında (n:623, çoğunlukla H&Y:1-3) etkinliği inceleyen Mehrholz ve arkadaşları (2016), 18 çalışmayı derlemiştir. Treadmill eğitiminin; yürüme hızını ve çift adım uzunluğunu geliştirdiği belirtilmiştir. Araştırmacılar, özellikle kısmen daha genç ve formda olan Parkinson hastalarında, yürüyüş hipokinezisinin spesifik bir parametresi olan yürüyüş hızının geliştirilmesinde treadmill eğitiminin kullanılmasını önermiştir [227]. Çalışmamıza benzer olarak, Parkinson hastalarında (n:30, H&Y:1.5-2.5) orta şiddetli treadmill eğitiminin etkinliğini inceleyen Arfa-Fatollahkhani ve arkadaşlarının çalışmasında (2019), yürüme kapasitesi ve fonksiyonel mobilite düzeyinin arttığı belirlenmiştir [349]. Son yıllarda teknolojinin gelişmesiyle birlikte yaygın olarak kullanılmaya başlanılan robotik yardımcı treadmill eğitiminin de Parkinson hastalarında yürüme kapasitesini ve fonksiyonel mobilitayı geliştirdiği ve elde edilen gelişmelerin treadmill eğitime benzer olduğu görülmüştür [350, 351]. Çalışmamızda da benzer sonuçların bulunmasının özellikle çift adım uzunluğunun ve yürüme hızının artmasına bağlı olarak ortaya çıktığını düşünmekteyiz. Bu nedenle, PH'nin özellikleri dikkate alındığında;

özellikle orta şiddetli aerobik eğitimin yürümenin ve fonksiyonel mobilitenin geliştirilmesini hedefleyen rehabilitasyon programlarının içinde yer almasını önermekteyiz.

Tedavi sonuçlarını yorumlamak için klinikte birçok sürekli veya kategorik ölçüm yöntemi kullanılır. Ancak, bu yöntemlerde oluşan değişimlerin klinik anlamlılığının yorumlanması zordur. Bu nedenle, tedavi sonuçlarını daha iyi anlamak için oluşturulan minimal klinik anlamlı değişim, hastaların klinik olarak yararlı olduğunu algıladığı en küçük değişim veya fark olarak tanımlanır [352]. Bu yöntemin tedavi hedeflerinin belirlenmesi için oldukça önemli olduğu görülmektedir. Ortaya çıkan değişimleri müdahaleyi alan kişinin perspektifinden tahmin ettiği için araştırmalara ek olarak klinikte de yaygın olarak kullanılmaktadır [353].

PH-egzersiz grubunun 6DYT’de minimal klinik anlamlı değişim değerine ulaştığı görülürken, PH-aktif kontrol grubunun ise ulaşamadığı görülmüştür (70.67 m ve 31.14 m, sırasıyla). Benzer biçimde SKYT’yi tamamlama süresinde görülen gelişimin; PH-egzersiz grubunda klinik anlamlı değişim değerlerine ulaştığı, PH-aktif kontrol grubunda ise ulaşamadığı bulunmuştur (-3.53 sn ve -1.05 sn, sırasıyla). Bu durum, PH-egzersiz grubumuzun yürüme kapasitesinde ve fonksiyonel mobilite düzeyinde görülen değişimin kliniğe yansıdığını ve kombine eğitimin aerobik eğitime göre yürüme kapasitesinin ve fonksiyonel mobilitenin geliştirilmesinde daha etkili olduğunu göstermiştir.

Her iki PH grubunda da yürüme performanslarının gelişmesi eğitime özel sonuç alınabileceğini göstermektedir. Ayrıca, yürüme kapasitesi ve fonksiyonel mobilite; denge, postüral stabilite, stabilite limitleri, duyuşsal organizasyon, farklı denge tiplerinin kullanımı, denge güven algısı, kardiyopulmoner endurans ve günlük yaşamda karşılaşılan farklı koşullara adaptasyon yeteneği gibi birçok faktörle ilişkilidir. Parkinson hastalarında, fonksiyonel ve katılımı arttıracak bir yürüme ve mobilite hedeflendiğinde bu sistemlerin tümüne yönelik egzersizler verilmesi gerekmektedir. Burdan yola çıkarak, bu sistemlere yönelik egzersizlerden oluşturduğumuz kombine eğitim programımızda ortaya çıkan gelişmelerin tek başına aerobik eğitimden farklı olarak kliniğe de yansıdığı görülmüştür. Bu nedenle, Parkinson hastalarında yürümenin geliştirilmesi için kombine eğitimimize benzer yaklaşımların kullanılmasını önermekteyiz.

5.4. Hastalık Şiddeti ve Motor Semptomlar

Çalışmamızda 8 hafta sonunda hem PH-egzersiz hem de PH-aktif kontrol grubunun hastalık şiddetinde ve motor semptomlarında anlamlı derecede gelişme olduğu görüldü.

Daha önce bahsedilen Frazzitta ve arkadaşlarının çalışmasında, göreve özel günlük yaşam aktiviteleri eğitimi sonrasında klinik motor semptomların azaldığı görülmüştür [30]. Aynı rehabilitasyon programının orta evre Parkinson hastalarında (n:16, H&Y:2-3) etkinliğini inceleyen Fontanesi ve arkadaşlarının çalışmasında (2016), eğitim sonunda klinik motor semptomlara ek olarak hastalık şiddetinin de azaldığını belirlenmiştir [354]. Görev odaklı egzersizleri 8 haftalık multidisipliner eğitim programının içinde kullanan Monticone ve arkadaşlarının çalışmasında ise (2015), Parkinson hastalarının klinik motor semptomlarının azaldığı ve bu gelişmenin 12 ay sonraki takip değerlendirmelerinde devam ettiği görülmüştür [263]. Görev odaklı egzersizleri içeren eğitim programlarının hastalık şiddetini ve klinik motor semptomları azalttığını gösteren çalışmaların sonuçlarının çalışmamız ile uyumlu olduğu görülmektedir. Ayrıca, çalışmamızın bir limitasyonu olan 12. ay takip değerlendirmesinde de motor semptomlarda elde edilen gelişmelerin korunduğu gösterilmiştir.

Kim ve arkadaşlarının 2019 yılında, PH için egzersiz rehberlerini derledikleri ve sentezledikleri çalışmasında, Parkinson hastalarında haftada 3-5 gün, 20-60 dk ve orta şiddette aerobik egzersizlerin yapılması önerilmiştir [355]. Shu ve arkadaşları (2014) ise, Parkinson hastalarında (n:901, H&Y:1-4) aerobik eğitimin klinik motor semptomlar üzerine etkisini incelemek amacıyla 18 randomize kontrollü çalışmayı derlemiştir. Aerobik çalışmaların çoğunluğunun haftada 2-4 saat ve 6-14 hafta süresince uygulandığı ve sonuç olarak motor semptomları azalttığı bildirilmiştir [226]. Çalışmamızda uygulanan aerobik eğitimin, bu sistematik derlemelerde yer alan yoğunluk, frekans ve durasyon aralıklarında olması nedeniyle hastalık şiddeti ve motor semptomları azalttığını görmekteyiz.

PH-egzersiz grubunda hem BPHDÖ-III hem de BPHDÖ toplam puanlarında klinik olarak anlamlı değişim bulunurken (-7.73 ve -12.73, sırasıyla), PH-aktif kontrol grubunda ise bulunamamıştır (-3.71 ve -5.07, sırasıyla). Bu durum, PH-egzersiz grubundaki gelişmenin klinik olarak anlamlı olduğunu gösterdiğinden; kombine eğitimin aerobik eğitime göre

hastalık şiddetinin ve motor semptomların azalması bakımından daha etkili olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda; aerobik eğitimin tek başına klinik motor semptomları ve hastalık şiddetini azaltmasına karşın aerobik eğitime GOE'nin eklenmesinin bu kazanımları daha da geliştirdiği ve klinik olarak anlamlı duruma getirdiğini düşünmekteyiz.

5.5. Günlük Yaşam Aktiviteleri ve Yaşam Kalitesi

PH'nin en sık görülen klinik özelliklerini; istirahat tremoru, bradikinezi ve rijiditeyi içeren motor semptomlar oluşturmaktadır [356]. Bu semptomlar yürüme, sandalyeden kalkma ve yemek yeme gibi günlük yaşam aktivitelerinde zorluk yaşanmasına neden olmaktadır [357]. Hastalığın ilerlemesiyle hem temel hem de enstrümental günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlık giderek kaybolmaktadır [358]. Günlük yaşam aktiviteleri yaşam kalitesiyle doğrudan ilişkili olduğundan [359], günlük yaşam aktivitelerinde ortaya çıkan limitasyonlar yaşam kalitesinin de azalmasına yol açmaktadır [357, 360].

Perry ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladıkları meta-analizde, Parkinson hastalarında (n:1015, H&Y:1-4) fonksiyonel görev eğitimlerinin günlük yaşam aktiviteleri üzerine etkinliğini incelemek amacıyla 8 çalışmayı derlemiştir. Fonksiyonel görev eğitimi içeren egzersiz müdahalelerinin, müdahalenin olmamasına veya plaseboya göre, eğitimin hemen ardından ve ilk takipte yapılan değerlendirmelerde günlük yaşam aktiviteleri üzerinde klinik olarak anlamlı gelişme sağladığı bulunmuştur. Ayrıca, fonksiyonel görev eğitimlerinin Parkinson hastalarının yeteneklerine göre olabildiğince yoğun olması önerilmiştir [361]. Meta-analizde önerildiği gibi çalışmamızda yoğun biçimde uygulanan ve fonksiyonel aktivitelerden oluşan GOE, Parkinson hastalarının günlük yaşam aktivitelerinin gelişmesini sağlamıştır.

Göreve odaklı günlük yaşam aktivitesi egzersizlerini içeren Frazzitta ve arkadaşlarının çalışmasında (2014), Parkinson hastalarına uygulanan rehabilitasyon programının günlük yaşam aktivitelerini geliştirdiği görülmüştür [30]. Görev odaklı egzersizleri içeren multidisipliner rehabilitasyon programının Parkinson hastalarında etkinliğini inceleyen Monticone ve arkadaşlarının çalışmasında (2015), 8 hafta sonunda günlük yaşam aktivitelerinin ve yaşam kalitesinin geliştiği ve bu kazanımların 1 yıl korunduğu

belirlenmiştir [263]. Çalışmamıza benzer biçimde; görev odaklı egzersizleri içeren kombine ve multidisipliner eğitim yöntemlerinin günlük yaşam aktivitelerini ve yaşam kalitesini geliştirdiği görülmüştür. Ek olarak, çalışmamızda yapılmayan 1 yıl sonraki takip ölçümlerinde bile elde edilen gelişmelerin korunduğu görülmüştür.

Çalışmamıza benzer biçimde erken-orta evre Parkinson hastalarında (n:338, H&Y:1-3) endurans egzersizlerinin günlük yaşam aktivitelerine ve yaşam kalitesine etkilerini inceleyen Lamotte ve arkadaşlarının çalışmasında (2015), 8 randomize kontrollü çalışma derlenmiştir. Sistematik derlemedeki çalışmalarda hedeflenen; yoğunluğun MKH'nin %60-85'inde, frekansın 60-180dk/h ve durasyonun 6-64 hafta arasında değiştiği belirlenmiştir. Araştırmacılar; endurans egzersizlerinin fiziksel durumu geliştirmesine karşın günlük yaşam aktivitelerinde ve yaşam kalitesinde anlamlı derecede gelişme sağlayamadığını bildirmiştir [238]. Shulman ve arkadaşlarının çalışmasında ise (2013), Parkinson hastalarına (n:67, H&Y:1-3) 12 hafta boyunca haftada 3 gün uygulanan hem yüksek şiddette (MKH'nin %70-80'inde) hem de düşük şiddette (MKH'nin %40-50'sinde) treadmill eğitimin günlük yaşam aktivitelerini ve yaşam kalitesini etkilemediği bulunmuştur [362]. Çalışmamıza benzer biçimde veya farklı şiddette uygulanan aerobik eğitimlerin, günlük yaşam aktivitelerini ve yaşam kalitesini etkilemediği belirtilmiştir. Bu nedenle, Parkinson hastalarında günlük yaşam aktivitelerinin ve yaşam kalitesinin yalnızca hastalık şiddetine ve motor bozukluklara bağlı olmadığını hastaların günlük yaşamdaki fonksiyonel düzeyinden daha fazla etkilendiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, PH-egzersiz grubunun hem BPHDÖ-II hem de PHA-8 puanında minimal klinik anlamlı değişim elde edilirken (-3.73 ve -9.83, sırasıyla), PH-aktif kontrol grubunda ise elde edilememiştir (-1.14 ve -1.96, sırasıyla). Bu nedenle, aerobik eğitimle kombine GOE'nin, klinikte fark edilebilir bir değişim ortaya çıkarması bakımından aerobik eğitime üstünlük sağladığı belirlenmiştir.

Özetle, Parkinson hastalarında egzersizin avantajlarıyla ilgili kanıtlar giderek artmasına karşın, denge ve yürümede elde edilen gelişmelerin “gerçek-yaşam” içine aktarılıp aktarılamayacağı belli değildir [14, 228]. Parkinson hastalarında, zorlayıcı motor ve kognitif gereksinimleri içeren aerobik egzersizlerle kombine göreve özel eğitimlerin, nöralplastisitenin gelişmesini uyarabileceği [5] ve böylelikle eğitimin açığa çıkardığı

etkilerin gerçek yaşamdaki durumlara transferinin gelişmesini sağlayabileceği belirtilmektedir [363].

Sonuç olarak, yürüme eğitimi ile kombine GOE'nin; fonksiyonel egzersizlerden oluşması ve günlük yaşam aktiviteleri temelli olması nedeniyle günlük yaşam aktivitelerini ve yaşam kalitesini geliştirmede sadece yürüme eğitiminden daha üstün olduğunu göstermektedir. Bu durum, yürüme eğitimi ile kombine GOE'nin fizyoterapinin en önemli hedefi olan klinik gelişmelerin günlük yaşama transferini sağladığına ve katılımı arttırdığına işaret etmektedir. Bu nedenle, PH'nin nörorehabilitasyonunda; nöralplastisiteyi de destekleyebilecek özellikte ve hastaların hem klinik semptomlarını hem de yaşamlarını olumlu yönde etkileyebilecek göreve özel ve günlük yaşamla ilişkili eğitimlerin bulunmasını önermekteyiz.

• Çalışmanın gücü ve limitasyonları

Parkinson hastalarında egzersiz eğitiminin serum BDNF, IGF-1, VEGF, GDNF, TNF- α ve IL-1 β düzeyi üzerine etkilerini incelediğimiz çalışmamızda, hasta sayısını belirlenmesi amacıyla Parkinson hastalarında egzersiz eğitiminin serum BDNF düzeyi üzerine etkilerinin incelendiği çalışma göz önüne alınarak; PH-egzersiz grubuna ve PH-aktif kontrol grubuna 13 bireyin alınması gerektiği hesaplanmıştır. Çalışmamızda PH-egzersiz grubuna 15 ve PH-aktif kontrol grubuna 14 birey dahil edilerek yeterli güce ulaşılmıştır.

Gelecekteki çalışmalarda; Hoehn&Yahr Evrelendirme Ölçeği'ne göre kategorizasyon yapılmasının, egzersizin akut etkisinin incelenmesinin, egzersiz eğitimi sırasında ara değerlendirmelerin ve egzersiz sonrasında takip değerlendirmelerinin yapılmasının, serum örneğinin dışında kas gibi farklı fizyolojik kaynaklardaki metabolik değişimlerin incelenmesinin ve biyokimyasal faktörlerin serumdaki düzeyini etkileyebilecek bireysel özelliklerin mümkün olduğunca kontrol altına alınmasının; PH'de egzersizin etkilerinin anlaşılabilmesine ek katkıda bulunacağı ve daha net yorumlar yapabilmemizi sağlayacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, Parkinson hastalarında aerobik eğitimle kombine görev odaklı eğitimin serum BDNF, IGF-1, VEGF, GDNF, TNF- α ve IL-1 β düzeyi üzerine etkisinin ilk kez incelendiği çalışmamızda, istatistiksel veriler 8 haftalık kombine eğitimin serum BDNF, IGF-1, VEGF, GDNF, TNF- α ve IL-1 β düzeyinde anlamlı değişime işaret etmese de, bu eğitimin gelişme

sağlayacak yönde bir potansiyelinin olduğu düşünülmektedir. Bu olumlu potansiyel etki ile eğitim öncesi sağlıklı bireyler ve Parkinson hastalarının serum BDNF düzeyi arasındaki farkın eğitimin sonunda ortadan kalktığı görülmektedir. PH'nin patofizyolojisinde rol alan nörodejeneratif süreçlerle ilişkisi bulunan BDNF, IGF-1, VEGF, GDNF, TNF- α ve IL-1 β üzerine egzersiz eğitiminin etkilerinin anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın diğer bir sonucu ise; aerobik eğitimle kombine görev odaklı eğitimin Parkinson hastalarında denge, denge güven algısı, yürüme kapasitesi, fonksiyonel mobilite, hastalık şiddeti, motor semptomlar, günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesinde gelişme sağladığıdır. Bu sonuç, motor öğrenmenin ve fonksiyonel eğitimin gücünü gösteren önemli bir sonuçtur ve fizyoterapistlere fonksiyonel, hedefe yönelik egzersizlerin yoğun kullanımı ile oluşturacakları egzersiz programlarının çok yönlü etkileri olacağını söylemektedir.

Bu sonuçlar, aerobik eğitimle kombine görev odaklı eğitimin; klinik motor semptomları azaltacağını ve günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesini arttıracaklarını göstermektedir. Ayrıca, PH'de hastalık modifikasyonunu sağlayabilecek nöroproteksiyon, nöralplastisite ve nöroinflamasyon için önemli olan nörotrofik faktörlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin düzeyini de değiştirebileceğine işaret etmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçların ve çalışma dizaynımızın hem araştırmacılara hem de klinisyenlere yol göstereceğini düşünmekteyiz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Parkinson hastalarında 8 haftalık aerobik eğitimle kombine görev odaklı eğitimin serum BDNF, IGF-1, VEGF, GDNF, TNF- α ve IL-1 β düzeyine etkisi başta olmak üzere; denge, denge güven algısı, yürüme kapasitesi, fonksiyonel mobilite, hastalık şiddeti, motor semptomlar, günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini inceleyen bu çalışmanın sonuçları aşağıda verilmektedir:

1. Çalışmamızda aerobik eğitimle kombine görev odaklı eğitim verilen PH-egzersiz grubu, aerobik eğitim verilen PH-aktif kontrol grubu ve Parkinson hastaları ile benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı bireylerin serum BDNF, IGF-1, VEGF, GDNF, TNF- α ve IL-1 β düzeyini içeren biyokimyasal faktörlerin analiz sonuçlarında;
 - PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol grubunun eğitim öncesi serum BDNF düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülürken, serum IGF-1, VEGF, GDNF, TNF- α ve IL-1 β düzeyinin benzer olduğu görüldü.
 - Parkinson hastalarında; hem aerobik eğitimle kombine görev odaklı eğitim hem de aerobik eğitim tek başına uygulandığında serum BDNF, IGF-1, VEGF, GDNF, TNF- α ve IL-1 β düzeyinde anlamlı değişim olmadığı görüldü.
 - PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol grubunda eğitim sonrası serum BDNF düzeyinde görülen anlamlı olmayan artış sonucunda; PH-egzersiz grubu, PH-aktif kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grubunun eğitim sonrası serum BDNF, IGF-1, VEGF, GDNF, TNF- α ve IL-1 β düzeyinin benzer olduğu görüldü.
2. Çalışmamızda fizyoterapist gözetiminde kombine eğitim verilen PH-egzersiz grubu ve aerobik eğitim verilen PH-aktif kontrol grubunun 8 haftalık eğitim sonundaki denge, denge güven algısı, yürüme kapasitesi, fonksiyonel mobilite, hastalık şiddeti, motor semptomlar, günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesinin değerlendirildiği klinik motor semptomların ölçüm sonuçlarında;
 - PH-egzersiz grubunun değerlendirilen tüm denge ölçümlerinde anlamlı gelişme olduğu, PH-aktif kontrol grubunun ise değerlendirilen tüm denge ölçümlerinde değişim olmadığı görüldü. Parkinson hastalarında 8 haftalık aerobik eğitimle kombine görev odaklı eğitimin dengeyi geliştirdiği tespit edildi.
 - Aktiviteye özgü denge güven ölçeği ile değerlendirilen günlük yaşam aktivitelerindeki denge güven algısının PH-egzersiz grubunda geliştiği, PH-aktif kontrol grubunda ise değişim olmadığı görüldü. Parkinson hastalarında 8 haftalık aerobik eğitimle kombine

görev odaklı eğitimin günlük yaşamda denge gerektiren aktivitelerdeki güven algısını geliştirdiği tespit edildi.

- Bu iki sonuç; yürüme eğitiminin tek başına denge ve denge güven algısının gelişmesinde yeterli olmadığını, eğitimin denge eğitimini içeren egzersizlerle kombine edilmesi gerektiğini göstermektedir. Görev odaklı eğitim ile verdiğimiz bu kombine eğitimin, denge gerektiren günlük yaşam aktivitelerinde düşme riskini azaltmış olması ise önemli bir kazançtır.
- PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol grubunun 6DYT ile değerlendirilen yürüme kapasitesinde anlamlı gelişme olduğu görüldü. Parkinson hastalarında 8 haftalık aerobik eğitimle kombine görev odaklı eğitimin yürüme kapasitesini geliştirdiği tespit edildi.
- PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol grubunun SKYT ile değerlendirilen fonksiyonel mobilitelerinde gelişme olduğu görüldü. Parkinson hastalarında 8 haftalık aerobik eğitimle kombine görev odaklı eğitimin ve aerobik eğitimin fonksiyonel mobilitayı geliştirdiği tespit edildi.
- Her iki PH grubunda yürüme performansındaki gelişmeyi gösteren bu iki sonuç bize eğitime özel sonuç alınabileceğini göstermektedir.
- PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol grubunun BPHDÖ toplam puanı ile değerlendirilen hastalık şiddetinde azalma olduğu görüldü. Parkinson hastalarında 8 haftalık aerobik eğitimle kombine görev odaklı eğitimin ve aerobik eğitimin hastalık şiddetini azalttığı tespit edildi.
- PH-egzersiz ve PH-aktif kontrol grubunun BPHDÖ-III puanı ile değerlendirilen motor semptomlarında azalma olduğu görüldü. Parkinson hastalarında 8 haftalık aerobik eğitimle kombine görev odaklı eğitimin ve aerobik eğitimin motor semptomları azalttığı tespit edildi.
- Çalışmamızda PH-egzersiz grubunun BPHDÖ-II ile değerlendirilen günlük yaşam aktivitelerinde gelişme olduğu, PH-aktif kontrol grubunda ise değişim olmadığı görüldü. Parkinson hastalarında 8 haftalık aerobik eğitimle kombine görev odaklı eğitimin günlük yaşam aktivitelerini geliştirdiği tespit edildi. PH-egzersiz grubunda görülen bu ek gelişmenin, görev odaklı eğitim ile verilen kombine eğitimin günlük yaşam aktiviteleri temelli olmasından kaynaklandığı düşünülmekte ve fizyoterapinin en önemli hedefi olan klinik gelişmelerin günlük yaşama transferini sağladığına işaret etmektedir.
- Çalışmamızda PH-egzersiz grubunun yaşam kalitesinde gelişme olduğu, PH-aktif kontrol grubunda ise değişim olmadığı görüldü. Parkinson hastalarında 8 haftalık aerobik

eğitimle kombine görev odaklı eğitimin yaşam kalitesini geliştirdiği tespit edildi. Bu sonuç da bize yürüme eğitiminin fonksiyonel egzersizlerden oluşan bir eğitim ile kombine edilmesinin katılımı geliştirmede sadece yürüme eğitimi uygulanmasından daha üstün olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın sonunda özetle; haftada 3 gün uygulanan 8 haftalık aerobik eğitimle kombine görev odaklı eğitim ile Parkinson hastalarının serum BDNF, IGF-1, VEGF, GDNF, TNF- α ve IL-1 β düzeyinde değişim olmadığı ancak denge, denge güven algısı, yürüme kapasitesi, fonksiyonel mobilite, hastalık şiddeti, motor semptomlar, günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesinde gelişme olduğu görüldü. Çalışmamızın sonucunda; Parkinson hastalarında bu önemli gelişmeleri sağlayan kombine eğitimin frekansının, şiddetinin ve durasyonunun, çalışmamızla benzer sonuçlara ulaşmayı hedefleyen fizyoterapistler için yol gösterici nitelikte olduğunu düşünmekteyiz.



KAYNAKLAR

1. Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(4), 368-376.
2. Ali, S. F., Binienda, Z. K., and Imam S. Z. (2011). Molecular aspects of dopaminergic neurodegeneration: gene-environment interaction in parkin dysfunction. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(12), 4702-4713.
3. Bezard, E., Yue, Z., Kirik, D., and Spillantini, M. G. (2013). Animal models of Parkinson's disease: limits and relevance to neuroprotection studies. *Movement Disorders*, 28(1), 61-70.
4. Lang, A. E., and Espay, A. J. (2018). Disease modification in Parkinson's disease: current approaches, challenges, and future considerations. *Movement Disorders*, 33(5), 660-677.
5. Petzinger, G. M., Fisher, B. E., McEwen, S., Beeler, J. A., Walsh, J. P., and Jakowec, M. W. (2013). Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 12(7), 716-726.
6. Hirsch, M. A., Iyer, S. S., and Sanjak, M. (2016). Exercise-induced neuroplasticity in human Parkinson's disease: What is the evidence telling us?. *Parkinsonism & Related Disorders*, 22, 78-81.
7. Francardo, V., Schmitz, Y., Sulzer, D., and Cenci, M.A. (2017). Neuroprotection and neurorestoration as experimental therapeutics for Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 298, 137-147.
8. da Silva, P. G. C., Domingues, D. D., de Carvalho, L. A., Allodi, S., and Correa, C. L. (2016). Neurotrophic factors in Parkinson's disease are regulated by exercise: evidence-based practice. *Journal of the Neurological Sciences*, 363, 5-15.
9. Hirsch, E. C., and Hunot, S. (2009). Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection?. *The Lancet Neurology*, 8(4), 382-397.
10. Wang, Q., Liu, Y., and Zhou, J. (2015). Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target. *Translational Neurodegeneration*, 4(1), 19.
11. Di Filippo, M., Sarchielli, P., Picconi, B., and Calabresi, P. (2008). Neuroinflammation and synaptic plasticity: theoretical basis for a novel, immune-centred, therapeutic approach to neurological disorders. *Trends in Pharmacological Sciences*, 29(8), 402-412.
12. Calabrese, F., Rossetti, A. C., Racagni, G., Gass, P., Riva, M. A., and Molteni, R. (2014) Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between inflammation and neuroplasticity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8, 430.
13. Nisticò, R., Salter, E., Nicolas, C., Feligioni, M., Mango, D., Bortolotto, Z. A., Gressens, P., Collingridge, G. L., and Peineau, S. (2017). Synaptoimmunology-roles in health and disease. *Molecular Brain*, 10(1), 26.

14. Tomlinson, C. L., Patel, S., Meek, C., Herd, C. P., Clarke, C. E., Stowe, R., Shah, L., Sackley, C. M., Deane, K. H., and Wheatley, K. (2013) Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9.
15. Shen, X., Wong-Yu, I. S., and Mak, M. K. (2016). Effects of exercise on falls, balance, and gait ability in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 30(6), 512-527.
16. Goodwin, V. A., Richards, S. H., Taylor, R. S., Taylor, A. H., and Campbell, J. L. (2008). The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 23(5), 631-640.
17. Petzinger, G. M., Fisher, B. E., Van Leeuwen, J. E., Vukovic, M., Akopian, G., Meshul, C. K., Holschneider, D. P., Nacca, A., Walsh, J. P., and Jakowec, M. W. (2010). Enhancing neuroplasticity in the basal ganglia: the role of exercise in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(S1), 141-145.
18. Petzinger, G. M., Holschneider, D., Fisher, B., McEwen, S., Kintz, N., Halliday, M., Toy, W., Walsh, J., Beeler, J., and Jakowec, M. (2015). The effects of exercise on dopamine neurotransmission in Parkinson's disease: targeting neuroplasticity to modulate basal ganglia circuitry. *Brain Plasticity*, 1(1), 29-39.
19. Keus, S., Munneke, M., Graziano, M., Paltamaa, J., Pelosin, E., Domingos, J., Brühlmann, S., Ramaswamy, B., Prins, J., and Struiksma, C. (2014). *European physiotherapy guideline for Parkinson's disease*. The Netherlands: KNGF/ParkinsonNet, 31-42.
20. Domingos, J., Keus, S. H., Dean, J., de Vries, N. M., Ferreira, J. J., and Bloem, B.R. (2018). The European Physiotherapy Guideline for Parkinson's Disease: Implications for Neurologists. *Journal of Parkinson's Disease*, 8(4): 499-502.
21. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (Great Britain). (2006). *Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care*. London: Royal College of Physicians (UK), 135-146.
22. Abbruzzese, G., Trompetto, C., and Marinelli, L. (2009). The rationale for motor learning in Parkinson's disease. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 45(2), 209-214.
23. Abbruzzese, G., Marchese, R., Avanzino, L., and Pelosin, E. (2016). Rehabilitation for Parkinson's disease: Current outlook and future challenges. *Parkinsonism & Related Disorders*, 22, 60-64.
24. Tajiri, N., Yasuhara, T., Shingo, T., Kondo, A., Yuan, W., Kadota, T., Wang, F., Baba, T., Tayra, J. T., and Morimoto, T. (2010). Exercise exerts neuroprotective effects on Parkinson's disease model of rats. *Brain Research*, 1310: 200-207.
25. Al-Jarrah, M., Jamous, M., Al Zailaey, K., and Bweir, S. O. (2010). Endurance exercise training promotes angiogenesis in the brain of chronic/progressive mouse model of Parkinson's Disease. *NeuroRehabilitation*, 26(4), 369-373.

26. Jang, Y., Koo, J. H., Kwon, I., Kang, E. B., Um, H. S., Soya, H., Lee, Y., and Cho, J. Y. (2017). Neuroprotective effects of endurance exercise against neuroinflammation in MPTP-induced Parkinson's disease mice. *Brain Research*, 1655, 186-193.
27. Marusiak, J., Żeligowska, E., Mencel, J., Kisiel-Sajewicz, K., Majerczak, J., Zoladz, J. A., Jaskólski, A., and Jaskólska, A. (2015). Interval training-induced alleviation of rigidity and hypertonia in patients with Parkinson's disease is accompanied by increased basal serum brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 47(4), 372-375.
28. Zoladz, J., Majerczak, J., Żeligowska, E., Mencel, J., Jaskolski, A., Jaskolska, A., and Marusiak, J. (2014). Moderate-intensity interval training increases serum brain-derived neurotrophic factor level and decreases inflammation in Parkinson's disease patients. *Journal of Physiology Pharmacology*, 65(3), 441-448.
29. Angelucci, F., Piermaria, J., Gelfo, F., Shofany, J., Tramontano, M., Fiore, M., Caltagirone, C., and Peppe, A. (2016). The effects of motor rehabilitation training on clinical symptoms and serum BDNF levels in Parkinson's disease subjects. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 94(4), 455-461.
30. Frazzitta, G., Maestri, R., Ghilardi, M. F., Riboldazzi, G., Perini, M., Bertotti, G., Boveri, N., Buttini, S., Lombino, F. L., and Uccellini, D. (2014). Intensive rehabilitation increases BDNF serum levels in parkinsonian patients: a randomized study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 28(2), 163-168.
31. Landers, M. R., Navalta, J. W., Murtishaw, A. S., Kinney, J. W., and Richardson, S.P. (2019). A high-intensity exercise boot camp for persons with Parkinson disease: a phase II, pragmatic, randomized clinical trial of feasibility, safety, signal of efficacy, and disease mechanisms. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 43(1), 12-25.
32. Black, J. E., Isaacs, K. R., Anderson, B. J., Alcantara, A. A., and Greenough, W. T. (1990). Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(14), 5568-5572.
33. Seo, H.G., Kim, D. Y., Park, H. W., Lee, S. U., and Park S. H. (2010). Early motor balance and coordination training increased synaptophysin in subcortical regions of the ischemic rat brain. *Journal of Korean Medical Science*, 25(11), 1638-1645.
34. Ahlskog, J. E. (2018). Aerobic exercise: evidence for a direct brain effect to slow Parkinson disease progression. *Mayo Clinic Proceedings*, 93(3), 360-372.
35. Beall, E. B., Lowe, M. J., Alberts, J. L., Frankemolle, A. M., Thota, A. K., Shah, C., and Phillips, M. D. (2013). The effect of forced-exercise therapy for Parkinson's disease on motor cortex functional connectivity. *Brain Connectivity*, 3(2), 190-198.
36. Mathiowetz, V., and Haugen, J. B. (1994). Motor behavior research: implications for therapeutic approaches to central nervous system dysfunction. *American Journal of Occupational Therapy*, 48(8), 733-745.

37. Harvey, R. L. (2009). Improving poststroke recovery: neuroplasticity and task-oriented training. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 11(3), 251-259.
38. Hubbard, I. J., Parsons, M. W., Neilson, C., and Carey, L. M. (2009) Task-specific training: evidence for and translation to clinical practice. *Occupational Therapy International*, 16(3-4), 175-189.
39. Bayona, N. A., Bitensky, J., Salter, K., and Teasell, R. (2005). The role of task-specific training in rehabilitation therapies. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 12(3), 58-65.
40. Dean, C. M., Richards, C. L., and Malouin, F. (2000). Task-related circuit training improves performance of locomotor tasks in chronic stroke: a randomized, controlled pilot trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 81(4), 409-417.
41. Wevers, L., Van De Port, I., Vermue, M., Mead, G., and Kwakkel, G. (2009). Effects of task-oriented circuit class training on walking competency after stroke: a systematic review. *Stroke*, 40(7), 2450-2459.
42. English, C., and Hillier, S. (2011). Circuit class therapy for improving mobility after stroke: a systematic review. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 43(7), 565-573.
43. English, C., Hillier, S. L., and Lynch, E. A. (2017). Circuit class therapy for improving mobility after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6.
44. Chisari, C., Venturi, M., Bertolucci, F., Fanciullacci, C., and Rossi, B. (2014). Benefits of an intensive task-oriented circuit training in Multiple Sclerosis patients with mild disability. *NeuroRehabilitation*, 35(3), 509-518.
45. Salcı, Y., Fil, A., Armutlu, K., Yildiz, F. G., Kurne, A., Aksoy, S., Nurlu, G., and Karabudak, R. (2017). Effects of different exercise modalities on ataxia in multiple sclerosis patients: a randomized controlled study. *Disability and Rehabilitation*, 39(26), 2626-2632.
46. Olanow, C. W., Stern, M. B., and Sethi, K. (2009). The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology*, 72(21 Supplement 4), 1-136.
47. Twelves, D., Perkins, K. S., and Counsell, C. (2003). Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 18(1), 19-31.
48. Fahn, S. (2003). Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 991(1), 1-14.
49. Torun, Ş., Uysal, M., Gücüyener, D., and Özdemir, G. (1995). Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. *European Journal of Neurology*, 2(Supplement 1), 44-45.
50. Dorsey, E., Constantinescu, R., Thompson, J., Biglan, K., Holloway, R., Kieburtz, K., Marshall, F., Ravina, B., Schifitto, G., and Siderowf, A. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68(5), 384-386.

51. Kowal, S. L., Dall, T. M., Chakrabarti, R., Storm, M. V., and Jain, A. (2013). The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States. *Movement Disorders*, 28(3), 311-318.
52. Watts, R. L., and Koller, W. C. (2004). Movement disorders: neurologic principles & practice. In C. Marras and C. M. Tanner (Eds.), *Epidemiology of Parkinson's disease*. Second Edition. New York: McGraw-Hill, pp. 177-195.
53. Weintraub, D., Comella, C. L., and Horn, S. (2008). Parkinson's disease--Part 1: Pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis, and assessment. *The American Journal of Managed Care*, 14(2 Suppl), 40-48.
54. Elbaz, A., Grigoletto, F., Baldereschi, M., Breteler, M., Manubens-Bertran, J., Lopez-Pousa, S., Dartigues, J., Alperovitch, A., Tzourio, C., and Rocca, W. A. (1999). Familial aggregation of Parkinson's disease: a population-based case-control study in Europe. *Neurology*, 52(9), 1876-1876.
55. Rybicki, B. A., Johnson, C. C., Peterson, E. L., Kortsha, G. X., and Gorell, J. M. (1999). A family history of Parkinson's disease and its effect on other PD risk factors. *Neuroepidemiology*, 18(5), 270-278.
56. Bertoli-Avella, A. M., Oostra, B. A., and Heutink, P. (2004). Chasing genes in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Human Genetics*, 114(5), 413-438.
57. Kumar, A., Calne, S. M., Schulzer, M., Mak, E., Wszolek, Z., Van Netten, C., Tsui, J. K., Stoessl, A. J., and Calne D. B. (2004). Clustering of Parkinson disease: shared cause or coincidence?. *Archives of Neurology*, 61(7), 1057-1060.
58. Bellou, V., Belbasis, L., Tzoulaki, I., Evangelou, E., and Ioannidis J. P. (2016). Environmental risk factors and Parkinson's disease: an umbrella review of meta-analyses. *Parkinsonism & Related Disorders*, 23, 1-9.
59. De Lau, L. M., and Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(6), 525-535.
60. Georgiev, D., Hamberg, K., Hariz, M., Forsgren, L., and Hariz, G. M. (2017). Gender differences in Parkinson's disease: A clinical perspective. *Acta Neurologica Scandinavica*, 136(6), 570-584.
61. Hernán, M. A., Takkouche, B., Caamaño-Isorna, F., and Gestal-Otero, J. J. (2002). A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 52(3), 276-284.
62. Goldman, S. M., Tanner, C. M., Oakes, D., Bhudhikanok, G. S., Gupta, A., and Langston, J. W. (2006). Head injury and Parkinson's disease risk in twins. *Annals of Neurology*, 60(1), 65-72.
63. Fang, F., Chen, H., Feldman, A. L., Kamel, F., Ye, W., and Wirdefeldt, K. (2012). Head injury and Parkinson's disease: A population-based study. *Movement Disorders*, 27(13), 1632-1635.

64. Schwarzschild, M. A., Schwid, S. R., Marek, K., Watts, A., Lang, A. E., Oakes, D., Shoulson, I., and Ascherio, A. (2008). Serum urate as a predictor of clinical and radiographic progression in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 65(6), 716-723.
65. Yang, F., Trolle Lagerros, Y., Bellocchio, R., Adami, H. O., Fang, F., Pedersen, N. L., and Wirdefeldt, K. (2014). Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. *Brain*, 138(2), 269-275.
66. Pınar, L. (2014). *Sinir ve kas fizyolojisi temel bilgileri*. (İkinci Basım). Ankara: Akademisyen Kitabevi, 217-221.
67. Melnick, M. E. (2013). Basal ganglia disorders. In D. A. Umphred, R. Lazaro, M. L. Roller and G. U. Burton (Eds.), *Umphred's neurological rehabilitation*. Sixth Edition. St. Louis, Missouri: Elsevier/Mosby, pp. 601-630.
68. Dudman, J. T., and Krakauer, J. W. (2016). The basal ganglia: from motor commands to the control of vigor. *Current Opinion in Neurobiology*, 37, 158-166.
69. Kim, H. F., and Hikosaka, O. (2015). Parallel basal ganglia circuits for voluntary and automatic behaviour to reach rewards. *Brain*, 138(7), 1776-1800.
70. de Miranda, B. R., and Greenamyre, J. T. (2017). Etiology and Pathogenesis of Parkinson's Disease. In R. Franco, J. A. Doorn and J. C. Rochet (Eds.), *Oxidative stress and redox signalling in Parkinson's disease*. First Edition. London: The Royal Society of Chemistry, pp. 1-26.
71. Jellinger, K. A. (2002). Recent developments in the pathology of Parkinson's disease. In K. A. Jellinger, R. Schmidt and M. Windisch (Eds.), *Ageing and dementia current and future concepts*. Vienna: Springer, pp. 347-384.
72. Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A., Steur, E. N. J., and Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197-211.
73. Kalia, L. V., and Lang, A. E. (2016). Parkinson disease in 2015: evolving basic, pathological and clinical concepts in PD. *Nature Reviews Neurology*, 12(2), 65.
74. Venda, L. L., Cragg, S. J., Buchman, V. L., and Wade-Martins, R. (2010). α -Synuclein and dopamine at the crossroads of Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences*, 33(12), 559-568.
75. Galvan, A., and Wichmann, T. (2008). Pathophysiology of parkinsonism. *Clinical Neurophysiology*, 119(7), 1459-1474.
76. Engelen, S., and Isacson, O. (2017). The threshold theory for Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences*, 40(1), 4-14.
77. Obeso, J. A., Rodriguez-Oroz, M. C., Rodriguez, M., Lanciego, J. L., Artieda, J., Gonzalo, N., and Olanow, C. W. (2000). Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends in neurosciences*, 23, 8-19.

78. Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A., Ghiglieri, V., and Di Filippo, M. (2014), Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nature Neuroscience*, 17(8), 1022-1030.
79. Surmeier, D. J., Ding, J., Day, M., Wang, Z., and Shen, W. (2007). D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends in Neurosciences*, 30(5), 228-235.
80. Gittis, A. H., and Kreitzer, A. C. (2012). Striatal microcircuitry and movement disorders. *Trends in Neurosciences*, 35(9), 557-564.
81. Outeiro, T. F., and Lopes, L. V. (2011): Synaptic dysfunction in Parkinson's Disease: from protein misfolding to functional alterations. In A. Wytenbach and V. O'Connor (Eds.), *Folding for the synapse*. First Edition. Boston: Springer, pp. 257-267.
82. Group, B. D. W., Atkinson Jr, A. J., Colburn, W. A., DeGruttola, V. G., DeMets, D. L., Downing, G. J., Hoth, D. F., Oates, J. A., Peck, C. C., and Schooley, R. T. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69(3), 89-95.
83. Börger, M., Funke, S., Bähr, M., Grus, F., and Lingor, P. (2015). Biomarker sources for Parkinson's disease: Time to shed tears?. *Basal Ganglia*, 5(2-3), 63-69.
84. Schapira, A. H. (2013). Recent developments in biomarkers in Parkinson disease. *Current Opinion in Neurology*, 26(4), 395-400.
85. Moore, D. J., West, A. B., Dawson, V. L., and Dawson, T. M. (2005). Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. *Annual Review of Neuroscience*, 28, 57-87.
86. McGeer, P. L., and McGeer, E. G. (2008). Glial reactions in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(4), 474-483.
87. Hegarty, S. V., O'Keefe, G. W., and Sullivan, A. M. (2014). Neurotrophic factors: from neurodevelopmental regulators to novel therapies for Parkinson's disease. *Neural Regeneration Research*, 9(19), 1708-1711.
88. Tansey, M. G., and Goldberg, M. S. (2010). Neuroinflammation in Parkinson's disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. *Neurobiology of Disease*, 37(3), 510-518.
89. Sullivan, A. M., and Toulouse, A. (2011). Neurotrophic factors for the treatment of Parkinson's disease. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 22(3), 157-165.
90. Vivekanantham, S., Shah, S., Dewji, R., Dewji, A., Khatri, C., and Ologunde, R. (2015) Neuroinflammation in Parkinson's disease: role in neurodegeneration and tissue repair. *International Journal of Neuroscience*, 125(10), 717-725.
91. Lee, J. K., Tran, T., and Tansey, M. G. (2009). Neuroinflammation in Parkinson's disease. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 4(4), 419-429.

92. Binder, D. K., and Scharfman, H. E. (2004). Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors (Chur, Switzerland)*, 22(3), 123-131.
93. Bathina, S., and Das, U. N. (2015). Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Archives of Medical Science*, 11(6), 1164-1178.
94. Matthews, V., Åström, M. B., Chan, M., Bruce, C., Krabbe, K., Prelovsek, O., Åkerström, T., Yfanti, C., Broholm, C., and Mortensen, O. (2009). Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia*, 52(7), 1409-1418.
95. Sen, S., Duman, R., and Sanacora, G. (2008). Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biological Psychiatry*, 64(6), 527-532.
96. Lommatzsch, M., Zingler, D., Schuhbaeck, K., Schloetcke, K., Zingler, C., Schuff-Werner, P., and Virchow, J. C. (2005). The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of Aging*, 26(1), 115-123.
97. Fujimura, H., Altar, C. A., Chen, R., Nakamura, T., Nakahashi, T., Kambayashi, J. I., Sun, B., and Tandon, N. N. (2002). Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thrombosis and Haemostasis*, 87(04), 728-734.
98. Pan, W., Banks, W. A., Fasold, M. B., Bluth, J., and Kastin, A. J. (1998). Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*, 37(12), 1553-1561.
99. Karege, F., Bondolfi, G., Gervasoni, N., Schwald, M., Aubry, J. M., and Bertschy, G. (2005). Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biological Psychiatry*, 57(9), 1068-1072.
100. Sartorius, A., Hellweg, R., Litzke, J., Vogt, M., Dormann, C., Vollmayr, B., Danker-Hopfe, H., and Gass, P. (2009). Correlations and discrepancies between serum and brain tissue levels of neurotrophins after electroconvulsive treatment in rats. *Pharmacopsychiatry*, 42(6), 270-276.
101. Blugeot, A., Rivat, C., Bouvier, E., Molet, J., Mouchard, A., Zeau, B., Bernard, C., Benoliel, J. J., and Becker, C. (2011). Vulnerability to depression: from brain neuroplasticity to identification of biomarkers. *Journal of Neuroscience*, 31(36), 12889-12899.
102. Mogi, M., Togari, A., Kondo, T., Mizuno, Y., Komure, O., Kuno, S., Ichinose, H., and Nagatsu, T. (1999). Brain-derived growth factor and nerve growth factor concentrations are decreased in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 270(1), 45-48.
103. Howells, D., Porritt, M. J., Wong, J., Batchelor, P., Kalnins, R., Hughes, A., and Donnan, G. (2000). Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's disease substantia nigra. *Experimental Neurology*, 166(1), 127-135.

104. Scalzo, P., Kümmer, A., Bretas, T. L., Cardoso, F., and Teixeira, A. L. (2010). Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 257(4), 540-545.
105. Wang, Y., Liu, H., Zhang, B. S., Soares, J. C., and Zhang, X. Y. (2016). Low BDNF is associated with cognitive impairments in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 29, 66-71.
106. Khalil, H., Alomari, M. A., Khabour, O. F., Al-Hieshan, A., and Bajwa, J. A. (2016). Relationship of circulatory BDNF with cognitive deficits in people with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 362, 217-220.
107. Sievers, C., Schneider, H. J., and Stalla, G. K. (2008). Insulin-like growth factor-1 in plasma and brain: regulation in health and disease. *Frontiers in Bioscience*, 13, 85-99.
108. Lowe, W., Adamo, M., Werner, H., Roberts, C., and LeRoith, D. (1989). Regulation by fasting of rat insulin-like growth factor I and its receptor. Effects on gene expression and binding. *The Journal of Clinical Investigation*, 84(2), 619-626.
109. Liu, X., Yao, D. L., Bondy, C. A., Brenner, M., Hudson, L. D., Zhou, J., and Webster, H. D. (1994). Astrocytes express insulin-like growth factor-I (IGF-I) and its binding protein, IGFBP-2, during demyelination induced by experimental autoimmune encephalomyelitis. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 5(5), 418-430.
110. Clemmons, D. R. (1994). Peptide growth factors. In C. R. Kahn and C. W. Gordon (Eds.), *Joslin's: Diabetes mellitus*. Thirteenth Edition. Philadelphia: A Waverly Company, pp. 177-192.
111. Yao, D. L., Liu, X., Hudson, L. D., and Webster, H. (1995). Insulin-like growth factor I treatment reduces demyelination and up-regulates gene expression of myelin-related proteins in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(13), 6190-6194.
112. Anlar, B., Sullivan, K. A., and Feldman, E. L. (1999). Insulin-like growth factor-I and central nervous system development. *Hormone and Metabolic Research*, 31(02/03), 120-125.
113. Carro, E., Nuñez, A., Busiguina, S., and Torres-Aleman, I. (2000). Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *Journal of Neuroscience*, 20(8), 2926-2933.
114. Bondy, C. A., and Cheng, C. M. (2004). Signaling by insulin-like growth factor 1 in brain. *European Journal of Pharmacology*, 490(1-3), 25-31.
115. De Keyser, J., Wilczak, N., and Goossens, A. (1994). Insulin-like growth factor-I receptor densities in human frontal cortex and white matter during aging, in Alzheimer's disease, and in Huntington's disease. *Neuroscience Letters*, 172(1-2), 93-96.
116. Zawada, W. M., Kirschman, D. L., Cohen, J. J., Heidenreich, K. A., and Freed, C. R. (1996). Growth factors rescue embryonic dopamine neurons from programmed cell death. *Experimental Neurology*, 140(1), 60-67.

117. Mashayekhi, F., Mirzajani, E., Naji, M., and Azari, M. (2010). Expression of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding proteins in the serum and cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neuroscience*, 17(5), 623-627.
118. Offen, D., Shtaf, B., Hadad, D., Weizman, A., Melamed, E., and Gil-Ad, I. (2001). Protective effect of insulin-like-growth-factor-1 against dopamine-induced neurotoxicity in human and rodent neuronal cultures: possible implications for Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 316(3), 129-132.
119. Benarroch, E. E. (2012). Insulin-like growth factors in the brain and their potential clinical implications. *Neurology*, 79(21), 2148-2153.
120. Godau, J., Knaul, K., Weber, K., Brockmann, K., Maetzler, W., Binder, G., and Berg, D. (2011). Serum insulinlike growth factor 1 as possible marker for risk and early diagnosis of Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 68(7), 925-931.
121. Godau, J., Herfurth, M., Kattner, B., Gasser, T., and Berg, D. (2010). Increased serum insulin-like growth factor 1 in early idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(5), 536-538.
122. Numao, A., Suzuki, K., Miyamoto, M., Miyamoto, T., and Hirata, K. (2014). Clinical correlates of serum insulin-like growth factor-1 in patients with Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(2), 212-216.
123. Picillo, M., Pivonello, R., Santangelo, G., Pivonello, C., Savastano, R., Auriemma, R., Amboni, M., Scannapieco, S., Pierro, A., and Colao, A. (2017). Serum IGF-1 is associated with cognitive functions in early, drug-naïve Parkinson's disease. *PloS One*, 12(10), e0186508.
124. Tuncel, D., Inanc Tolun, F., and Toru I. (2009). Serum insulin-like growth factor-1 and nitric oxide levels in Parkinson's disease. *Mediators of Inflammation*, 2009, 132464.
125. Schaefer, S., Vogt, T., Nowak, T., Kann, P., and Board G. K. (2008). Pituitary function and the somatotrophic system in patients with idiopathic Parkinson's disease under chronic dopaminergic therapy. *Journal of Neuroendocrinology*, 20(1), 104-109.
126. Ferrara, N. (2004). Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocrine Reviews*, 25(4), 581-611.
127. Lecouter, J., Lin, R., and Ferrara, N. (2004). EG-VEGF: A novel mediator of endocrine-specific angiogenesis, endothelial phenotype, and function. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1014(1), 50-57.
128. Ferrara, N. (2005). The role of VEGF in the regulation of physiological and pathological angiogenesis. *Experientia Supplementum*, 94, 209-231.
129. Góra-Kupilas, K., and Joško, J. (2005). The neuroprotective function of vascular endothelial growth factor (VEGF). *Folia Neuropathologica*, 43(1), 31-39.

130. Palmer, T. D., Willhoite, A. R., and Gage, F. H. (2000). Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *Journal of Comparative Neurology*, 425(4), 479-494.
131. Lambrechts, D., Storkebaum, E., Morimoto, M., Del-Favero, J., Desmet, F., Marklund, S. L., Wyns, S., Thijs, V., Andersson, J., and van Marion, I. (2003). VEGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons against ischemic death. *Nature Genetics*, 34(4), 383-394.
132. Storkebaum, E., and Carmeliet, P. (2004). VEGF: a critical player in neurodegeneration. *The Journal of Clinical Investigation*, 113(1), 14-18.
133. Ruiz de Almodovar, C., Lambrechts, D., Mazzone, M., and Carmeliet, P. (2009). Role and Therapeutic Potential of VEGF in the Nervous System. *Physiological Reviews*, 89(2), 607-648.
134. Cotman, C. W., Berchtold, N. C., and Christie L. A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in Neurosciences*, 30(9), 464-472.
135. Faucheux, B. A., Agid, Y., Hirsch, E. C., and Bonnet, A. M. (1999). Blood vessels change in the mesencephalon of patients with Parkinson's disease. *The Lancet*, 353(9157), 981-982.
136. Faucheux, B. A., Nillesse, N., Damier, P., Spik, G., Mouatt-Prigent, A., Pierce, A., Leveugle, B., Kubis, N., Hauw, J. J., and Agid, Y. (1995). Expression of lactoferrin receptors is increased in the mesencephalon of patients with Parkinson disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(21), 9603-9607.
137. Yasuhara, T., Shingo, T., Kobayashi, K., Takeuchi, A., Yano, A., Muraoka, K., Matsui, T., Miyoshi, Y., Hamada, H., and Date, I. (2004). Neuroprotective effects of vascular endothelial growth factor (VEGF) upon dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, 19(6), 1494-1504.
138. Wada, K., Arai, H., Takanashi, M., Fukae, J., Oizumi, H., Yasuda, T., Mizuno, Y., and Mochizuki, H. (2006). Expression levels of vascular endothelial growth factor and its receptors in Parkinson's disease. *Neuroreport*, 17(7), 705-709.
139. Janelidze, S., Lindqvist, D., Francardo, V., Hall, S., Zetterberg, H., Blennow, K., Adler, C. H., Beach, T. G., Serrano, G. E., and Van Westen, D. (2015). Increased CSF biomarkers of angiogenesis in Parkinson disease. *Neurology*, 85(21), 1834-1842.
140. Mihci, E., Ozkaynak, S. S., Sallakci, N., Kizilay, F., and Yavuzer, U. (2011). VEGF polymorphisms and serum VEGF levels in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 494(1), 1-5.
141. Infante, J., Mateo, I., Rodríguez-Rodríguez, E., Berciano, J., and Combarros, O. (2007). VEGF serum levels are not associated with Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 14(8), e6.
142. Airaksinen, M. S., and Saarma, M. (2002). The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(5), 383-394.

143. Lin, L. F., Doherty, D. H., Lile, J. D., Bektesh, S., and Collins, F. (1993). GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science*, 260(5111), 1130-1132.
144. Popova, N., Ilchibaeva, T., and Naumenko, V. (2017). Neurotrophic factors (BDNF and GDNF) and the serotonergic system of the brain. *Biochemistry (Moscow)*, 82(3), 308-317.
145. Ibáñez, C. F., and Andressoo, J. O. (2017). Biology of GDNF and its receptors—relevance for disorders of the central nervous system. *Neurobiology of Disease*, 97, 80-89.
146. Lapchak, P. A., Jiao, S., Collins, F., and Miller, P. J. (1997). Glial cell line-derived neurotrophic factor: distribution and pharmacology in the rat following a bolus intraventricular injection. *Brain Research*, 747(1), 92-102.
147. Olson, L. (1997). The coming of age of the GDNF family and its receptors: gene delivery in a rat Parkinson model may have clinical implications. *Trends in Neurosciences*, 20(7), 277-279.
148. Strömberg, I., Björklund, L., Johansson, M., Tomac, A., Collins, F., Olson, L., Hoffer, B., and Humpel, C. (1993). Glial cell line-derived neurotrophic factor is expressed in the developing but not adult striatum and stimulates developing dopamine neurons in vivo. *Experimental Neurology*, 124(2), 401-412.
149. Saarma, M., and Sariola, H. (1999). Other neurotrophic factors: Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF). *Microscopy Research and Technique*, 45(4-5), 292-302.
150. Kastin, A. J., Akerstrom, V., and Pan, W. (2003). Glial cell line-derived neurotrophic factor does not enter normal mouse brain. *Neuroscience Letters*, 340(3), 239-241.
151. Boado, R. J., and Pardridge, W. M. (2009). Comparison of blood-brain barrier transport of glial-derived neurotrophic factor (GDNF) and an IgG-GDNF fusion protein in the rhesus monkey. *Drug Metabolism and Disposition*, 37(12), 2299-2304.
152. Dietz, G. P., Valbuena, P. C., Dietz, B., Meuer, K., Müller, P., Weishaupt, J. H., and Bähr, M. (2006). Application of a blood–brain-barrier-penetrating form of GDNF in a mouse model for Parkinson's disease. *Brain Research*, 1082(1), 61-66.
153. Slevin, J. T., Gerhardt, G. A., Smith, C. D., Gash, D. M., Kryscio, R., and Young, B. (2005). Improvement of bilateral motor functions in patients with Parkinson disease through the unilateral intraputaminial infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor. *Journal of Neurosurgery*, 102(2), 216-222.
154. Eslamboli, A., Georgievska, B., Ridley, R. M., Baker, H. F., Muzyczka, N., Burger, C., Mandel, R. J., Annett, L., and Kirik, D. (2005). Continuous low-level glial cell line-derived neurotrophic factor delivery using recombinant adeno-associated viral vectors provides neuroprotection and induces behavioral recovery in a primate model of Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*, 25(4), 769-777.

155. Grandoso, L., Ponce, S., Manuel, I., Arrúe, A., Ruiz-Ortega, J. A., Ulibarri, I., Orive, G., Hernández, R. M., Rodríguez, A., and Rodríguez-Puertas, R. (2007). Long-term survival of encapsulated GDNF secreting cells implanted within the striatum of parkinsonized rats. *International Journal of Pharmaceutics*, 343(1-2), 69-78.
156. Chauhan, N. B., Siegel, G. J., and Lee, J. M. (2001). Depletion of glial cell line-derived neurotrophic factor in substantia nigra neurons of Parkinson's disease brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 21(4), 277-288.
157. Szelényi, J. (2001). Cytokines and the central nervous system. *Brain Research Bulletin*, 54(4), 329-338.
158. Ouchi, Y., Yagi, S., Yokokura, M., and Sakamoto, M. (2009). Neuroinflammation in the living brain of Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15, 200-204.
159. Feldmann, M., and Maini, R. N. (2003). TNF defined as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nature Medicine*, 9(10), 1245-1250.
160. Tracey, D., Klareskog, L., Sasso, E. H., Salfeld, J. G., and Tak, P. P. (2008). Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacology & Therapeutics*, 117(2), 244-279.
161. Okada, H., and Murakami, S. (1998). Cytokine expression in periodontal health and disease. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 9(3), 248-266.
162. Michaud, M., Balardy, L., Moulis, G., Gaudin, C., Peyrot, C., Vellas, B., Cesari, M., and Nourhashemi, F. (2013). Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(12), 877-882.
163. Bradham, W. S., Bozkurt, B., Gunasinghe, H., Mann, D., and Spinale, F. G. (2002). Tumor necrosis factor-alpha and myocardial remodeling in progression of heart failure: a current perspective. *Cardiovascular Research*, 53(4), 822-830.
164. Sethi, G., Sung, B., and Aggarwal, B. B. (2008). TNF: a master switch for inflammation to cancer. *Frontiers in Bioscience*, 13(2), 5094-5107.
165. Olmos, G., and Lladó, J. (2014). Tumor necrosis factor alpha: a link between neuroinflammation and excitotoxicity. *Mediators of Inflammation*, 2014.
166. Pan, W., and Kastin, A. J. (2007). Tumor necrosis factor and stroke: role of the blood-brain barrier. *Progress in Neurobiology*, 83(6), 363-374.
167. Gutierrez, E. G., Banks, W. A., and Kastin, A. J. (1993). Murine tumor necrosis factor alpha is transported from blood to brain in the mouse. *Journal of Neuroimmunology*, 47(2), 169-176.
168. Teismann, P., Tieu, K., Cohen, O., Choi, D. K., Wu, D. C., Marks, D., Vila, M., Jackson-Lewis, V., and Przedborski, S. (2003). Pathogenic role of glial cells in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 18(2), 121-129.

169. Montgomery, S. L., and Bowers, W. J. (2012). Tumor necrosis factor- α and the roles it plays in homeostatic and degenerative processes within the central nervous system. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 7(1), 42-59.
170. Reale, M., Iarlori, C., Thomas, A., Gambi, D., Perfetti, B., Di Nicola, M., and Onofri, M. (2009). Peripheral cytokines profile in Parkinson's disease. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(1), 55-63.
171. Qin, L., Wu, X., Block, M. L., Liu, Y., Breese, G. R., Hong, J. S., Knapp, D. J., and Crews, F. T. (2007). Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia*, 55(5), 453-462.
172. Mogi, M., Harada, M., Riederer, P., Narabayashi, H., Fujita, K., and Nagatsu, T. (1994). Tumor necrosis factor- α (TNF- α) increases both in the brain and in the cerebrospinal fluid from parkinsonian patients. *Neuroscience Letters*, 165(1-2), 208-210.
173. Lindqvist, D., Hall, S., Surova, Y., Nielsen, H. M., Janelidze, S., Brundin, L., and Hansson, O. (2013). Cerebrospinal fluid inflammatory markers in Parkinson's disease—associations with depression, fatigue, and cognitive impairment. *Brain, Behavior, and Immunity*, 33, 183-189.
174. Zakarya, S., Abd El Sameena, E., and Abd ElBaky, A. (2004). Does Parkinson's disease have an immunological basis? The evidence and its therapeutic implications. *Egyptian Journal of Neurology Psychiatry and Neurosurgery*, 41, 273-282.
175. Koziorowski, D., Tomasiuk, R., Szlufik, S., and Friedman, A. (2012). Inflammatory cytokines and NT-proCNP in Parkinson's disease patients. *Cytokine*, 60(3), 762-766.
176. Brodacki, B., Staszewski, J., Toczyłowska, B., Kozłowska, E., Drela, N., Chalimoniuk, M., and Stępien, A. (2008). Serum interleukin (IL-2, IL-10, IL-6, IL-4), TNF α , and INF γ concentrations are elevated in patients with atypical and idiopathic parkinsonism. *Neuroscience Letters*, 441(2), 158-162.
177. Scalzo, P., Kümmer, A., Cardoso, F., and Teixeira, A. L. (2009). Increased serum levels of soluble tumor necrosis factor- α receptor-1 in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neuroimmunology*, 216(1-2), 122-125.
178. Lindqvist, D., Kaufman, E., Brundin, L., Hall, S., Surova, Y., and Hansson, O. (2012). Non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease—correlations with inflammatory cytokines in serum. *PloS One*, 7(10), e47387.
179. Dinarello, C. A. (2011). Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*, 117(14), 3720-3732.
180. Dinarello, C. A. (1994). The interleukin-1 family: 10 years of discovery. *The FASEB Journal*, 8(15), 1314-1325.
181. Tatakis, D. (1993). Interleukin-1 and bone metabolism: a review. *Journal of Periodontology*, 64(5 Suppl), 416-431.

182. Apte, R. N., and Voronov, E. (2002). Interleukin-1-A major pleiotropic cytokine in tumor–host interactions. *Seminars in Cancer Biology*, 12(4), 277-290.
183. Schett, G., Dayer, J. M., and Manger, B. (2016). Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nature Reviews Rheumatology*, 12(1), 14-24.
184. Osborn, O., Gram, H., Zorrilla, E. P., Conti, B., and Bartfai, T. (2008). Insights into the roles of the inflammatory mediators IL-1, IL-18 and PGE2 in obesity and insulin resistance. *Swiss Medical Weekly*, 138(45-46), 665-673.
185. Van Tassell, B. W., Raleigh, J. M. V., and Abbate, A. (2015). Targeting interleukin-1 in heart failure and inflammatory heart disease. *Current Heart Failure Reports*, 12(1), 33-41.
186. Rothwell, N., Allan, S., and Toulmond, S. (1997). The role of interleukin 1 in acute neurodegeneration and stroke: pathophysiological and therapeutic implications. *The Journal of Clinical Investigation*, 100(11), 2648-2652.
187. Walsh, J. G., Muruve, D. A., and Power, C. (2014). Inflammasomes in the CNS. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(2), 84-97.
188. Muldoon, L. L., Alvarez, J. I., Begley, D. J., Boado, R. J., Del Zoppo, G. J., Doolittle, N. D., Engelhardt, B., Hallenbeck, J. M., Lonser, R. R., and Ohlfest, J. R. (2013). Immunologic privilege in the central nervous system and the blood–brain barrier. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 33(1), 13-21.
189. Blamire, A., Anthony, D., Rajagopalan, B., Sibson, N., Perry, V., and Styles, P. (2000). Interleukin-1 β -induced changes in blood–brain barrier permeability, apparent diffusion coefficient, and cerebral blood volume in the rat brain: a magnetic resonance study. *Journal of Neuroscience*, 20(21), 8153-8159.
190. Argaw, A.T., Zhang, Y., Snyder, B. J., Zhao, M. L., Kopp, N., Lee, S. C., Raine, C. S., Brosnan, C. F., and John, G. R. (2006). IL-1 β regulates blood-brain barrier permeability via reactivation of the hypoxia-angiogenesis program. *The Journal of Immunology*, 177(8), 5574-5584.
191. Perera, M. N., Ma, H. K., Arakawa, S., Howells, D. W., Markus, R., Rowe, C. C., and Donnan, G. A. (2006). Inflammation following stroke. *Journal of Clinical Neuroscience*, 13(1), 1-8.
192. Huang, Z. B., and Sheng, G. Q. (2010). Interleukin-1 β with learning and memory. *Neuroscience Bulletin*, 26(6), 455-468.
193. Goshen, I., and Yirmiya, R. (2009). Interleukin-1 (IL-1): a central regulator of stress responses. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 30(1), 30-45.
194. Beal, M. F. (2003). Mitochondria, oxidative damage, and inflammation in Parkinson's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 991(1), 120-131.
195. Gao, H. M., Liu, B., Zhang, W., Hong, J. S. (2003). Novel anti-inflammatory therapy for Parkinson's disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 24(8), 395-401.

196. Blum-Degen, D., Müller, T., Kuhn, W., Gerlach, M., Przuntek, H., and Riederer, P. (1995). Interleukin-1 β and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients. *Neuroscience Letters*, 202(1-2), 17-20.
197. Dursun, E., Gezen-Ak, D., Hanağası, H., Bilgiç, B., Lohmann, E., Ertan, S., Atasoy, İ. L., Alaylıoğlu, M., Araz, Ö. S., and Önal, B. (2015). The interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta, interleukin 6 and alpha-2-macroglobulin serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease, mild cognitive impairment or Parkinson's disease. *Journal of Neuroimmunology*, 283, 50-57.
198. Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., and Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 55(3), 181-184.
199. Hughes, A. J., Ben-Shlomo, Y., Daniel, S. E., and Lees, A. J. (1992). What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*, 42(6), 1142-1142.
200. Berg, D., Lang, A. E., Postuma, R. B., Maetzler, W., Deuschl, G., Gasser, T., Siderowf, A., Schapira, A. H., Oertel, W., and Obeso, J. A. (2013). Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: obstacles and opportunities. *The Lancet Neurology*, 12(5), 514-524.
201. Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., and Lang, A. E. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(12), 1591-1601.
202. Tarakad, A., and Jankovic, J. (2017). Diagnosis and management of Parkinson's disease. *Seminars in neurology*, 37(2), 118-126.
203. Goldenberg, M. M. (2008). Medical management of Parkinson's disease. *Pharmacy and Therapeutics*, 33(10), 590-606.
204. Fahn, S., and Poewe, W. (2015). Levodopa: 50 years of a revolutionary drug for Parkinson disease. *Movement Disorders*, 30(1), 1-3.
205. Cakmur, R. (2010). Parkinson hastalığı ve medikal tedavisi. *Klinik Gelişim*, 23(1), 53-61.
206. Tran, T. N., Vo, T. N., Frei, K., and Truong, D. D. (2018). Levodopa-induced dyskinesia: clinical features, incidence, and risk factors. *Journal of Neural Transmission*, 125(8), 1109-1117.
207. Antonini, A., Moro, E., Godeiro, C., and Reichmann, H. (2018). Medical and surgical management of advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 33(6), 900-908.
208. Kaakkola, S. (2000). Clinical pharmacology, therapeutic use and potential of COMT inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs*, 59(6), 1233-1250.

209. Fox, S. H., Katzenschlager, R., Lim, S. Y., Barton, B., de Bie, R. M., Seppi, K., Coelho, M., Sampaio, C., and Committee, M. D. S. E. B. M. (2018). International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 33(8), 1248-1266.
210. Lee, D. J., Dallapiazza, R. F., De Vloo, P., and Lozano, A. M. (2018). Current surgical treatments for Parkinson's disease and potential therapeutic targets. *Neural Regeneration Research*, 13(8), 1342.
211. Rossi, M., Cerquetti, D., Mandolesi, J., and Merello, M. (2016). Thalamotomy, pallidotomy and subthalamotomy in the management of Parkinson's disease. In N. Gálvez-Jiménez, H. H. Fernandez, A. J. Espay and S. H. Fox (Eds.), *Parkinson's Disease current and future therapeutics and clinical trials. First Edition*. Cambridge, Cambridge University Press, 175-185.
212. Álvarez, L., Macías, R., Pavón, N., López, G., Rodríguez-Oroz, M. C., Rodríguez, R., Álvarez, M., Pedroso, I., Teijeiro, J., and Fernández, R. (2009). Therapeutic efficacy of unilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: results in 89 patients followed for up to 36 months. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(9), 979-985.
213. Obeso, J., Jahanshahi, M., Alvarez, L., Macias, R., Pedroso, I., Wilkinson, L., Pavon, N., Day, B., Pinto, S., and Rodríguez-Oroz, M. (2009). What can man do without basal ganglia motor output? The effect of combined unilateral subthalamotomy and pallidotomy in a patient with Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 220(2), 283-292.
214. Worth, P. F. (2013). How to treat Parkinson's disease in 2013. *Clinical Medicine*, 13(1), 93-96.
215. Bohnen, N. I., and Cham, R. (2006). Postural control, gait, and dopamine functions in parkinsonian movement disorders. *Clinics in Geriatric Medicine*, 22(4), 797-812.
216. Karachi, C., Grabli, D., Bernard, F. A., Tandé, D., Wattiez, N., Belaid, H., Bardinet, E., Prigent, A., Nothacker, H. P., and Hunot, S. (2010). Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(8), 2745-2754.
217. Pavese, N., Rivero-Bosch, M., Lewis, S. J., Whone, A. L., and Brooks, D. J. (2011). Progression of monoaminergic dysfunction in Parkinson's disease: a longitudinal 18F-dopa PET study. *Neuroimage*, 56(3), 1463-1468.
218. Calabresi, P., Di Filippo, M., Ghiglieri, V., Tambasco, N., and Picconi, B. (2010). Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to-bedside gap. *The Lancet Neurology*, 9(11), 1106-1117.
219. Garcia-Ruiz, P. J., Castrillo, J. C. M., Alonso-Canovas, A., Barcenas, A. H., Vela, L., Alonso, P. S., Mata, M., Gonzalez, N. O., and Fernandez, I. M. (2014). Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(8), 840-844.

220. Radder, D. L., Sturkenboom, I. H., van Nimwegen, M., Keus, S. H., Bloem, B. R., and de Vries, N. M. (2017). Physical therapy and occupational therapy in Parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience*, 127(10), 930-943.
221. Gage, H., and Storey, L. (2004). Rehabilitation for Parkinson's disease: a systematic review of available evidence. *Clinical Rehabilitation*, 18(5), 463-482.
222. Nijkrake, M., Keus, S., Kalf, J., Sturkenboom, I., Munneke, M., Kappelle, A., and Bloem, B. (2007). Allied health care interventions and complementary therapies in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 13, 488-494.
223. Frazzitta, G., Balbi, P., Maestri, R., Bertotti, G., Boveri, N., and Pezzoli, G. (2013). The beneficial role of intensive exercise on Parkinson disease progression. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 92(6), 523-532.
224. Keus, S. H., Munneke, M., Nijkrake, M. J., Kwakkel, G., and Bloem, B. R. (2009). Physical therapy in Parkinson's disease: evolution and future challenges. *Movement Disorders*, 24(1), 1-14.
225. Ni, M., Hazzard, J. B., Signorile, J. F., and Luca, C. (2018). Exercise guidelines for gait function in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 32(10), 872-886.
226. Shu, H. F., Yang, T., Yu, S. X., Huang, H. D., Jiang, L. L., Gu, J. W., and Kuang, Y. Q. (2014). Aerobic exercise for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One*, 9(7), e100503.
227. Mehrholz, J., Kugler, J., Storch, A., Pohl, M., Hirsch, K., and Elsner, B. (2015). Treadmill training for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9.
228. Allen, N. E., Sherrington, C., Paul, S. S., and Canning, C. G. (2011). Balance and falls in Parkinson's disease: a meta-analysis of the effect of exercise and motor training. *Movement Disorders*, 26(9), 1605-1615.
229. Sharp, K., and Hewitt, J. (2014). Dance as an intervention for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 47, 445-456.
230. Adkins, D. L., Boychuk, J., Remple, M. S., and Kleim, J. A. (2006). Motor training induces experience-specific patterns of plasticity across motor cortex and spinal cord. *Journal of Applied Physiology*, 101(6), 1776-1782.
231. Hennigan, A., O'callaghan, R., and Kelly, A. (2007). Neurotrophins and their receptors: roles in plasticity, neurodegeneration and neuroprotection. *Biochemical Society Transactions*, 35(2), 424-427.
232. Bramham, C. R., and Messaoudi, E. (2005). BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. *Progress in Neurobiology*, 76(2), 99-125.

233. Shen, C. H., Tsai, R. Y., and Wong, C. S. (2012). Role of neuroinflammation in morphine tolerance: Effect of tumor necrosis factor- α . *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, 50(4), 178-182.
234. Hunot, S., and Hirsch, E. (2003). Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 53(3), 49-60.
235. Yirmiya, R., and Goshen, I. (2011). Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(2), 181-213.
236. Gibney, S. M., McGuinness, B., Prendergast, C., Harkin, A., and Connor, T. J. (2013). Poly I: C-induced activation of the immune response is accompanied by depression and anxiety-like behaviours, kynurenine pathway activation and reduced BDNF expression. *Brain, Behavior, and Immunity*, 28, 170-181.
237. Hovens, I. B., Schoemaker, R. G., van der Zee, E. A., Absalom, A. R., Heineman, E., and van Leeuwen, B. L. (2014). Postoperative cognitive dysfunction: involvement of neuroinflammation and neuronal functioning. *Brain, Behavior, and Immunity*, 38, 202-210.
238. Lamotte, G., Rafferty, M. R., Prodoehl, J., Kohrt, W. M., Comella, C. L., Simuni, T., and Corcos, D. M. (2015). Effects of endurance exercise training on the motor and non-motor features of Parkinson's disease: a review. *Journal of Parkinson's Disease*, 5(1), 21-41.
239. Hawkins, M. N., Raven, P. B., Snell, P. G., Stray-Gundersen, J., and Levine, B. D. (2007). Maximal oxygen uptake as a parametric measure of cardiorespiratory capacity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 39(1), 103-107.
240. Dalebout, W., and Olson M. (2016). *U.S. Patent No. 9, 254, 409*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
241. Voss, M. W., Nagamatsu, L. S., Liu-Ambrose, T., and Kramer, A. F. (2011). Exercise, brain, and cognition across the life span. *Journal of Applied Physiology*, 111(5), 1505-1513.
242. Mackay, C. P., Kuys, S. S., and Brauer, S. G. (2017). The effect of aerobic exercise on brain-derived neurotrophic factor in people with neurological disorders: a systematic review and meta-analysis. *Neural Plasticity*, 2017, 4716197.
243. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. (2008). *Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report 2008*. Washington, DC: US Department of Health and Human Services.
244. U.S. Department of Health & Human Services. (2008). Physical Activity Guidelines for Americans, 2008. www.health.gov/PAGuidelines/guidelines/default.aspx adresinden 15.12.2019'da alınmıştır.

245. Nelson, M. E., Rejeski, W. J., Blair, S. N., Duncan, P. W., Judge, J. O., King, A. C., Macera, C. A., and Castaneda-Sceppa, C. (2007). Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, 116(9), 1094.
246. Hall, E. E., Ekkekakis, P., and Petruzzello, S. J. (2002). The affective beneficence of vigorous exercise revisited. *British Journal of Health Psychology*, 7(1), 47-66.
247. LeWitt, P. A., Bharucha, A., Chitrit, I., Takis, C., Patil, S., Schork, M. A., and Pichurko, B. (1994). Perceived exertion and muscle efficiency in Parkinson's disease: L-DOPA effects. *Clinical Neuropharmacology*, 17(5), 454-459.
248. Hirsch, M., and Farley, B. (2009). Exercise and neuroplasticity in persons living with Parkinson's disease. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 45(2), 215-229.
249. Krakauer, J. W. (2006). Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. *Current Opinion in Neurology*, 19(1), 84-90.
250. Rostami, H. R., and Ashayeri, H. (2009). Effects of motor skill practice on reaction time and learning retention in Parkinson's disease. *Neurology India*, 57(6), 768.
251. Nieuwboer, A., Rochester, L., Müncks, L., and Swinnen, S. P. (2009). Motor learning in Parkinson's disease: limitations and potential for rehabilitation. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15, 53-58.
252. Krakauer, J. W., and Mazzoni, P. (2011). Human sensorimotor learning: adaptation, skill, and beyond. *Current Opinion in Neurobiology*, 21, 636-644.
253. Fitts, P. M., and Posner, M. I. (1967). *Human performance*. Belmont, CA: Brooks/Cole.
254. Poole, J. L. (1991). Application of motor learning principles in occupational therapy. *American Journal of Occupational Therapy*, 45(6), 531-537.
255. Doyon, J. (2008). Motor sequence learning and movement disorders. *Current Opinion in Neurology*, 21(4), 478-483.
256. Olson, M., Lockhart, T. E., and Lieberman, A. (2019). Motor Learning Deficits in Parkinson's disease (PD) and their effect on training response in gait and balance: a narrative review. *Frontiers in Neurology*, 10, 62.
257. Foerde, K., and Shohamy, D. (2011). The role of the basal ganglia in learning and memory: insight from Parkinson's disease. *Neurobiology of Learning and Memory*, 96(4), 624-636.
258. Wilkinson, L., Khan, Z., and Jahanshahi, M. (2009). The role of the basal ganglia and its cortical connections in sequence learning: evidence from implicit and explicit sequence learning in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 47(12), 2564-2573.

259. Bass-Haugen, J., and Mathiowetz, V. (2008). Optimizing motor behavior using the occupational therapy task-oriented approach. In M. V. Radomski and C. T. Latham (Eds.), *Occupational therapy for physical dysfunction*. Sixth Edition. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 598-617.
260. Mathiowetz, V. (2008). Assessing abilities and capacities: Motor behavior. In M. V. Radomski and C. T. Latham (Eds.), *Occupational therapy for physical dysfunction*. Sixth Edition. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 186-211.
261. Mathiowetz, V. (2016). Task-oriented approach to stroke rehabilitation. In G. Gillen (Eds.), *Stroke rehabilitation a function-based approach*. Fourth Edition. St. Louis, MO: Mosby, pp. 59–78.
262. English, C. K., Hillier, S. L., Stiller, K. R., and Warden-Flood, A. (2007). Circuit class therapy versus individual physiotherapy sessions during inpatient stroke rehabilitation: a controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 88(8), 955-963.
263. Monticone, M., Ambrosini, E., Laurini, A., Rocca, B., and Foti, C. (2015). In-patient multidisciplinary rehabilitation for Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Movement Disorders*, 30(8), 1050-1058.
264. Straudi, S., Martinuzzi, C., Pavarelli, C., Charabati, A. S., Benedetti, M. G., Foti, C., Bonato, M., Zancato, E., and Basaglia, N. (2014). A task-oriented circuit training in multiple sclerosis: a feasibility study. *BMC Neurology*, 14(1), 124.
265. Will, B., Galani, R., Kelche, C., and Rosenzweig, M. R. (2004). Recovery from brain injury in animals: relative efficacy of environmental enrichment, physical exercise or formal training (1990–2002). *Progress in Neurobiology*, 72(3), 167-182.
266. Fisher, B. E., and Sullivan, K. J. (2001). Activity-dependent factors affecting poststroke functional outcomes. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 8(3), 31-44.
267. Yang, Y. R., Wang, R. Y., Lin, K. H., Chu, M. Y., and Chan, R. C. (2006). Task-oriented progressive resistance strength training improves muscle strength and functional performance in individuals with stroke. *Clinical Rehabilitation*, 20(10), 860-870.
268. Salbach, N., Mayo, N., Wood-Dauphinee, S., Hanley, J., Richards, C., and Cote, R. (2004). A task-orientated intervention enhances walking distance and speed in the first year post stroke: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 18(5), 509-519.
269. Kanık, E. A., Taşdelen, B., and Erdoğan, S. (2011). Klinik denemelerde randomizasyon. *Marmara Medical Journal*, 24, 149-155.
270. Berg, K., Wood-Dauphine, S., Williams, J., and Gayton, D. (1989). Measuring balance in the elderly: preliminary development of an instrument. *Physiotherapy Canada*, 41(6), 304-311.
271. Gündüz A.G., Otman A. S., Köse N., Bilgin S., and Elibol B. (2009). Parkinson hastalığında farklı denge ölçeklerinin karşılaştırılması. *Fizyoterapi Rehabilitasyon*, 20, 17-24.

272. Biodex Medical Systems, Inc. (1999). *Balance system operations and service manual* Shirley, NY: Author.
273. Cachupe, W. J., Shifflett, B., Kahanov, L., and Wughalter, E. H. (2001). Reliability of biodex balance system measures. *Measurement in Physical Education and Exercise Science*, 5(2), 97-108.
274. Alexander, N. B. (1994). Postural control in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 42(1), 93-108.
275. Newton, R. A. (2001). Validity of the multi-directional reach test: a practical measure for limits of stability in older adults. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(4), 248-252.
276. Pickerill, M. L., and Harter, R. A. (2011). Validity and reliability of limits-of-stability testing: a comparison of 2 postural stability evaluation devices. *Journal of Athletic Training*, 46(6), 600-606.
277. Wernick-Robinson, M., Krebs, D. E., and Giorgetti, M. M. (1999). Functional reach: does it really measure dynamic balance? *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 80(3), 262-269.
278. Shumway-Cook, A., and Horak, F. B. (1986). Assessing the influence of sensory interaction on balance: suggestion from the field. *Physical Therapy*, 66(10), 1548-1550.
279. Ford-Smith, C. D., Wyman, J. F., Elswick Jr, R., Fernandez, T., and Newton, R. A. (1995). Test-retest reliability of the sensory organization test in noninstitutionalized older adults. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 76(1), 77-81.
280. Kim, S., Nussbaum, M. A., and Madigan, M. L. (2008). Direct parameterization of postural stability during quiet upright stance: effects of age and altered sensory conditions. *Journal of Biomechanics*, 41(2), 406-411.
281. Üneri, A. (2005). Bilgisayarlı dinamik posturografi. In F. N. Ardiç (Editör), *Vertigo*, İzmir: İzmir Güven Kitabevi. s. 97-108.
282. Fahn, S., Elton, R., and UPDRS program members. (1987). Unified Parkinson's disease rating scale. In S. Fahn, C. D. Marsden, M. Goldstein and D. B. Calne (Eds.), *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information, pp. 153-163.
283. Powell, L. E., and Myers, A. M. (1995). The activities-specific balance confidence (ABC) scale. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 50(1), 28-34.
284. Myers, A. M., Fletcher, P. C., Myers, A. H., and Sherk, W. (1998). Discriminative and evaluative properties of the activities-specific balance confidence (ABC) scale. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 53(4), 287-294.

285. Lajoie, Y., and Gallagher, S. (2004). Predicting falls within the elderly community: comparison of postural sway, reaction time, the Berg balance scale and the Activities-specific Balance Confidence (ABC) scale for comparing fallers and non-fallers. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 38(1), 11-26.
286. Ayhan Ç., Büyükturan Ö., Kırdı N., Yakut Y., and Güler Ç. (2014). The Turkish version of the activities specific balance confidence (ABC) scale: its cultural adaptation, validation and reliability in older adults. *Turkish Journal of Geriatrics/Türk Geriatri Dergisi*, 17(2), 157-163.
287. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. (2002). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166(1), 111-117.
288. Steffen, T., and Seney, M. (2008). Test-retest reliability and minimal detectable change on balance and ambulation tests, the 36-item short-form health survey, and the unified Parkinson disease rating scale in people with parkinsonism. *Physical Therapy*, 88(6), 733-746.
289. Perera, S., Mody, S. H., Woodman, R. C., and Studenski, S. A. (2006). Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(5), 743-749.
290. Podsiadlo, D., and Richardson, S. (1991). The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American geriatrics Society*, 39(2), 142-148.
291. Spagnuolo, G., Faria, C. D., Da Silva, B. A., Ovando, A. C., Gomes-Osman, J., and Swarowsky, A. (2018). Are functional mobility tests responsive to group physical therapy intervention in individuals with Parkinson's disease?. *NeuroRehabilitation*, 42(4), 465-472.
292. Ramaker, C., Marinus, J., Stiggelbout, A. M., and Van Hilten, B. J. (2002). Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 17(5), 867-876.
293. Schrag, A., Sampaio, C., Counsell, N., and Poewe, W. (2006). Minimal clinically important change on the unified Parkinson's disease rating scale. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 21(8), 1200-1207.
294. Akbostancı, M., Balaban, H., and Atbaşoğlu, C. (2000). Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği Motor Muayene Bölümü ve Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği'nin değerlendiriciler arası güvenilirlik çalışması. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi*, 3(2), 7-13.
295. Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., Peto, V., Greenhall, R., and Hyman, N. (1997a). The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age and Ageing*, 26(5), 353-357.

296. Martinez-Martin, P., Jeukens-Visser, M., Lyons, K. E., Rodriguez-Blazquez, C., Selai, C., Siderowf, A., Welsh, M., Poewe, W., Rascol, O., and Sampaio, C. (2011). Health-related quality-of-life scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Movement Disorders*, 26(13), 2371-2380.
297. Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., Peto, V., Greenhall, R., and Hyman, N. (1997b). The PDQ-8: development and validation of a short-form Parkinson's disease questionnaire. *Psychology and Health*, 12(6), 805-814.
298. Peto, V., Jenkinson, C., and Fitzpatrick, R. (1998). PDQ-39: A review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. *Journal of Neurology*, 245(1), 10-14.
299. Kahraman, T., Genc, A., Söke, F., Göz, E., Çolakoğlu, B. D., and Keskinöğlu, P. (2018). Validity and Reliability of the Turkish Version of the 8-Item Parkinson's Disease Questionnaire. *Archives of Neuropsychiatry*, 55(4), 337-340.
300. Luo, N., Tan, L. C., Zhao, Y., Lau, P. N., Au, W. L., and Li, S. C. (2009). Determination of the longitudinal validity and minimally important difference of the 8-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8). *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 24(2), 183-187.
301. Fletcher, G. F., Ades, P. A., Kligfield, P., Arena, R., Balady, G. J., Bittner, V. A., Coke, L. A., Fleg, J. L., Forman, D. E., and Gerber, T. C. (2013). Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 128(8), 873-934.
302. Borg, G. A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 14(5), 377-381.
303. Hashizume, M., Hachisu, M., Yoshida, H., Kim, M., Kim, H. K., and Amano, Y. (2015). Serum brain-derived neurotrophic factor level in elderly women depression: a community-based study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 56, 109-116.
304. Mattson, M. P. (2005). Energy intake, meal frequency, and health: a neurobiological perspective. *Annual Review Nutrition*, 25, 237-260.
305. Huang, T., Larsen, K. T., Ried-Larsen M., Møller, N. C., and Andersen, L. B. (2014). The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 24(1), 1-10.
306. Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., Zaitsev E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B., and Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112(2), 257-269.
307. Castellano, V., and White, L. J. (2008). Serum brain-derived neurotrophic factor response to aerobic exercise in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 269(1), 85-91.

308. Szuhany, K. L., Bugatti, M., and Otto, M. W. (2015). A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Psychiatric Research*, 60, 56-64.
309. Ghigo, E., Arvat, E., Gianotti, L., Ramunni, J., DiVito, L., Maccagno, B., Grottoli, S., and Camanni, F. (1996). Human aging and the GH-IGF-I axis. *Journal of pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*, 9, 271-278.
310. Maass, A., Düzel, S., Brigadski, T., Goerke, M., Becke, A., Sobieray, U., Neumann, K., Lövdén, M., Lindenberger, U., and Bäckman, L. (2016). Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *Neuroimage*, 131, 142-154.
311. Krogh, J., Rostrup, E., Thomsen, C., Elfving, B., Videbech, P., and Nordentoft, M. (2014). The effect of exercise on hippocampal volume and neurotrophins in patients with major depression—a randomized clinical trial. *Journal of Affective Disorders*, 165, 24-30.
312. Leech, K. A., and Hornby, T. G. (2017). High-intensity locomotor exercise increases brain-derived neurotrophic factor in individuals with incomplete spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma*, 34(6), 1240-1248.
313. Silva, B. A., Cassilhas, R. C., Attux, C., Cordeiro, Q., Gadelha, A. L., Telles, B. A., Bressan, R. A., Ferreira, F. N., Rodstein, P. H., and Daltio, C. S. (2015). A 20-week program of resistance or concurrent exercise improves symptoms of schizophrenia: results of a blind, randomized controlled trial. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 37(4), 271-279.
314. Kim, T., Chang, J. S., Kim, H., Lee, K. H., and Kong, I. D. (2015). Intense walking exercise affects serum IGF-1 and IGFBP3. *Journal of Lifestyle Medicine*, 5(1), 21-25.
315. Tsai, C. L., Wang, C. H., Pan, C. Y., and Chen, F. C. (2015). The effects of long-term resistance exercise on the relationship between neurocognitive performance and GH, IGF-1, and homocysteine levels in the elderly. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 23.
316. Trejo, J. L., Carro, E., Garcia-Galloway, E., and Torres-Aleman, I. (2004). Role of insulin-like growth factor I signaling in neurodegenerative diseases. *Journal of Molecular Medicine*, 82(3), 156-162.
317. Villar-Cheda, B., Sousa-Ribeiro, D., Rodriguez-Pallares, J., Rodriguez-Perez, A. I., Guerra, M. J., and Labandeira-Garcia, J. L. (2009). Aging and sedentarism decrease vascularization and VEGF levels in the rat substantia nigra. Implications for Parkinson's disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 29(2), 230-234.
318. Hillman, C. H., Erickson, K. I., and Kramer, A. F. (2008). Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 58-65.

319. Mortensen, S. P., Winding, K. M., Iepsen, U. W., Munch, G. W., Marcussen, N., Hellsten, Y., Pedersen, B. K., and Baum, O. (2019). The effect of two exercise modalities on skeletal muscle capillary ultrastructure in individuals with type 2 diabetes. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 29(3), 360-368.
320. Brenner, D. R., Ruan, Y., Adams, S. C., Courneya, K. S., and Friedenreich, C. M. (2019). The impact of exercise on growth factors (VEGF and FGF2): results from a 12-month randomized intervention trial. *European Review of Aging and Physical Activity*, 16(1), 8.
321. Voss, M. W., Erickson, K. I., Prakash, R. S., Chaddock, L., Kim, J. S., Alves, H., Szabo, A., Phillips, S. M., Wójcicki, T. R., and Mailey, E. L. (2013). Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. *Brain, Behavior, and Immunity*, 28, 90-99.
322. Gustafsson, T., Ameln, H., Fischer, H., Sundberg, C., Timmons, J., and Jansson, E. (2005). VEGF-A splice variants and related receptor expression in human skeletal muscle following submaximal exercise. *Journal of Applied Physiology*, 98(6), 2137-2146.
323. Wahl, P., Zinner, C., Achtzehn, S., Behringer, M., Bloch, W., and Mester, J. (2011). Effects of acid-base balance and high or low intensity exercise on VEGF and bFGF. *European Journal of Applied Physiology*, 111(7), 1405-1413.
324. Speck, A. E., Schamne, M. G., Aguiar, A. S., Cunha, R. A., and Prediger, R. D. (2019). Treadmill exercise attenuates l-DOPA-induced dyskinesia and increases striatal levels of Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) in hemiparkinsonian mice. *Molecular Neurobiology*, 56(4), 2944-2951.
325. Lau, Y. S., Patki, G., Das-Panja, K., Le, W. D., and Ahmad, S. O. (2011). Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. *European Journal of Neuroscience*, 33(7), 1264-1274.
326. Niitsu, T., Shirayama, Y., Matsuzawa, D., Shimizu, E., Hashimoto, K., and Iyo, M. (2014). Association between serum levels of glial cell-line derived neurotrophic factor and attention deficits in schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 575, 37-41.
327. Xiao, W., Ye, F., Liu, C., Tang, X., Li, J., Dong, H., Sha, W., and Zhang, X. (2017). Cognitive impairment in first-episode drug-naive patients with schizophrenia: relationships with serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 76, 163-168.
328. Takebayashi, M., Hisaoka, K., Nishida, A., Tsuchioka, M., Miyoshi, I., Kozuru, T., Hikasa, S., Okamoto, Y., Shinno, H., and Morinobu, S. (2006). Decreased levels of whole blood glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in remitted patients with mood disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9(5), 607-612.

329. Pochmann, D., Peccin, P. K., da Silva, I. R. V., Dorneles, G. P., Peres, A., Nique, S., Striebel, V., and Elsner, V. R. (2018). Cytokine modulation in response to acute and chronic aquatic therapy intervention in Parkinson disease individuals: A pilot study. *Neuroscience Letters*, 674, 30-35.
330. Cugusi, L., Manca, A., Bergamin, M., Di Blasio, A., Monticone, M., Deriu, F., and Mercurio, G. (2019). Aquatic exercise improves motor impairments in people with Parkinson's disease, with similar or greater benefits than land-based exercise: a systematic review. *Journal of Physiotherapy*, 65(2), 65-74.
331. Kim, B., Park, Y., Seo, Y., Park, S., Cho, H., Moon, H., Lee, H., Kim, M., and Yu, J. (2016). Effects of individualized versus group task-oriented circuit training on balance ability and gait endurance in chronic stroke inpatients. *Journal of Physical Therapy Science*, 28(6), 1872-1875.
332. Choi, J. U., and Kang, S. H. The effects of patient-centered task-oriented training on balance activities of daily living and self-efficacy following stroke. *Journal of Physical Therapy Science*, 27(9), 2985-2988.
333. Smania, N., Corato, E., Tinazzi, M., Stanzani, C., Fiaschi, A., Girardi, P., and Gandolfi, M. (2010). Effect of balance training on postural instability in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 24(9), 826-834.
334. Conradsson, D., Löfgren, N., Nero, H., Hagströmer, M., Ståhle, A., Lökk, J., and Franzén, E. (2015) The effects of highly challenging balance training in elderly with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 29(9), 827-836.
335. Mhatre, P. V., Vilares, I., Stibb, S. M., Albert, M. V., Pickering, L., Marciniak, C. M., Kording, K., and Toledo, S. (2013). Wii Fit balance board playing improves balance and gait in Parkinson disease. *PM&R*, 5(9), 769-777.
336. Kurt, E. E., Büyükturan, B., Büyükturan, Ö., Erdem, H. R., and Tuncay, F. (2018). Effects of Ai Chi on balance, quality of life, functional mobility, and motor impairment in patients with Parkinson's disease. *Disability and Rehabilitation*, 40(7), 791-797.
337. Li, F., Harmer, P., Fitzgerald, K., Eckstrom, E., Stock, R., Galver, J., Maddalozzo, G., and Batya, S. S. (2012). Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 366(6), 511-519.
338. Liao, Y. Y., Yang, Y. R., Cheng, S. J., Wu, Y. R., Fuh, J. L., and Wang, R. Y. (2015). Virtual reality-based training to improve obstacle-crossing performance and dynamic balance in patients with Parkinson's disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 29(7), 658-667.
339. Shen, X., and Mak, M. K. (2014). Balance and gait training with augmented feedback improves balance confidence in people with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 28(6), 524-535.

340. Rossi-Izquierdo, M., Ernst, A., Soto-Varela, A., Santos-Pérez, S., Faraldo-García, A., Sesar-Ignacio, Á., and Basta, D. (2013). Vibrotactile neurofeedback balance training in patients with Parkinson's disease: reducing the number of falls. *Gait & Posture*, 37(2), 195-200.
341. Gerards, M. H., McCrum, C., Mansfield, A., and Meijer, K. (2017). Perturbation-based balance training for falls reduction among older adults: Current evidence and implications for clinical practice. *Geriatrics & Gerontology International*, 17(12), 2294-2303.
342. Bekkers, E. M. J., Van Rossom, S., Heremans, E., Dockx, K., Devan, S., Verschueren, S. M. P., and Nieuwboer, A. (2018). Adaptations to postural perturbations in patients with freezing of gait. *Frontiers in Neurology*, 9, 540.
343. Alves, G., Forsaa, E. B., Pedersen, K. F., Gjerstad, M. D., and Larsen, J. P. (2008). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 255(5), 18-32.
344. Paul, S. S., Allen, N. E., Sherrington, C., Heller, G., Fung, V. S., Close, J. C., Lord, S. R., and Canning, C. G. (2014). Risk factors for frequent falls in people with Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 4(4), 699-703.
345. Combs, S. A., Diehl, M. D., Chrzastowski, C., Didrick, N., McCoin, B., Mox, N., Staples, W. H., and Wayman, J. (2013). Community-based group exercise for persons with Parkinson disease: a randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation*, 32(1), 117-124.
346. Yitayeh, A., and Teshome, A. (2016). The effectiveness of physiotherapy treatment on balance dysfunction and postural instability in persons with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, 8(1), 17.
347. Sparrow, D., DeAngelis, T. R., Hendron, K., Thomas, C. A., Saint-Hilaire, M., and Ellis, T. (2016). Highly challenging balance program reduces fall rate in Parkinson disease. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 40(1), 24-30.
348. van Wissen, K., and Blanchard, D. (2018). Circuit class therapy for improving mobility after stroke: A Cochrane review summary. *International Journal of Nursing Studies*, 97, 130-131.
349. Arfa-Fatollahkhani, P., Cherati, A. S., Habibi, S. A. H., Shahidi, G. A., Sohrabi, A., and Zamani, B. (2019). Effects of treadmill training on the balance, functional capacity and quality of life in Parkinson's disease: A randomized clinical trial. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*.
350. Capecci, M., Pournajaf, S., Galafate, D., Sale, P., Le Pera, D., Goffredo, M., De Pandis, M. F., Andrenelli, E., Pennacchioni, M., and Ceravolo, M. G. (2019). Clinical effects of robot-assisted gait training and treadmill training for Parkinson's disease. A randomized controlled trial. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 62, 303-312.

351. Picelli, A., Melotti, C., Origano, F., Neri, R., Waldner, A., and Smania, N. (2013). Robot-assisted gait training versus equal intensity treadmill training in patients with mild to moderate Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Parkinsonism & Related Disorders*, 19(6), 605-610.
352. Jaeschke, R., Singer, J., and Guyatt, G. H. (1989). Measurement of health status: ascertaining the minimal clinically important difference. *Controlled Clinical Trials*, 10(4), 407-415.
353. Hauser, R. A., Auinger, P., and Group, P. S. (2011). Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(5), 813-818.
354. Fontanesi, C., Kvint, S., Frazzitta, G., Bera, R., Ferrazzoli, D., Di Rocco, A., Rebholz, H., Friedman, E., Pezzoli, G., and Quartarone, A. (2016). Intensive rehabilitation enhances lymphocyte BDNF-TrkB signaling in patients with Parkinson's Disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 30(5), 411-418.
355. Kim, Y., Lai, B., Mehta, T., Thirumalai, M., Padalabalanarayanan, S., Rimmer, J. H., and Motl, R. W. (2019). Exercise Training Guidelines for Multiple Sclerosis, Stroke, and Parkinson Disease: Rapid Review and Synthesis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 98(7), 613-621.
356. Suchowersky, O., Gronseth, G., Perlmuter, J., Reich, S., Zesiewicz, T., and Weiner, W. (2006). Practice Parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 66(7), 976-982.
357. Morris, M. E. (2000). Movement disorders in people with Parkinson disease: a model for physical therapy. *Physical Therapy*, 80(6), 578-597.
358. Shulman, L. M., Gruber-Baldini, A. L., Anderson, K. E., Vaughan, C. G., Reich, S. G., Fishman P. S., and Weiner, W. J. (2008). The evolution of disability in Parkinson disease. *Movement Disorders*, 23(6), 790-796.
359. Visser, M., van Rooden, S. M., Verbaan, D., Marinus, J., Stiggelbout, A. M., and van Hilten J. J. (2008). A comprehensive model of health-related quality of life in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 255(10), 1580-1587.
360. Soh, S. E., Morris, M. E., and McGinley, J. L. (2011). Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(1), 1-9.
361. Perry, S., Nelissen, P., Siemonsma, P., and Lucas, C. (2018). The effect of functional-task training on activities of daily living for people with Parkinsons disease, a systematic review with meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine*, 42, 312-321.
362. Shulman, L. M., Katzel, L. I., Ivey, F. M., Sorkin, J. D., Favors, K., Anderson, K. E., Smith, B. A., Reich, S. G., Weiner, W. J., and Macko, R. F. (2013). Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease. *JAMA Neurology*, 70(2), 183-190.

363. Katak, S. S., and Winstein, C. J. (2012). Learning–performance distinction and memory processes for motor skills: A focused review and perspective. *Behavioural Brain Research*, 228(1), 219-231.





EKLER

EK-1. Çalışma Etik Kurul Raporu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

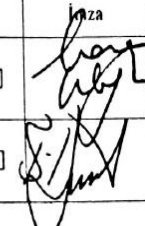
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Parkinson Hastalarında Aerobik Eğitimle kombine Görev Odaklı Eğitimin Nörotrofik Faktörler, Proinflamatuvar Sitokinler ve Klinik Motor Semptomlar Üzerine Etkisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Arzu Güçlü GÜNDÜZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniv. Sağlık Bilimleri Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Anket çalışmaları- -Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji kolleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar-Egzersiz gibi vücut fizyolojisi ile ilgili araştırmalar- Antrometrik ölçümlere dayalı olarak yapılan araştırmalar- Doktora Tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

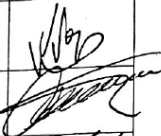
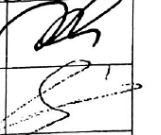
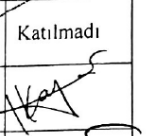
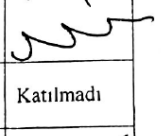
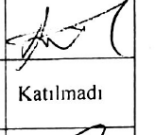
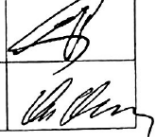
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	03.11.2017	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	03.11.2017	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 605	Toplantı tarihi: 25.12.2017
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI				İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:				Prof. Dr. Canan ULUOĞLU					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza	
Prof. Dr. Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E ☐ K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof. Dr. Birol DEMİREL BAŞKAN YARD.	Adli Tıp AD.	G.Ü.T.F	E ☒ K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		

EK-1. (devam) Çalışma Etik Kurul Raporu

Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof. Dr. Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Öznur L. BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya A.D.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aslı KURUOĞLU ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	COMMAT Ltd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Mutlu DOĞAN ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	Ank. Numune Eğt. ve Araşt. Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. N. Arda DEMIRKAN ÜYE	Genel Cerrahi AD.	A.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. Anıl TAPISIZ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast. AD. Ç. Nör. BD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Pınar ÖZDEMİR ÜYE	Biyoistatistik AD.	H.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Mustafa GÖKSU ÜYE	Hukukçu	G.Ü. Hukuk Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Aysel ÖZER ÜYE	Sivil Temsilci	Emekli Öğr. Üyesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

- Araştırma ile İlişki
- Toplantıda Bulun

EK-2. Hoehn&Yahr Evrelendirme Ölçeği

Hoehn&Yahr Evrelendirme Ölçeği

Evre 1: Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postüral dengesizlik.

Evre 2: İki taraflı tremor, rijidite, akinezi veya bradimimi, yutma güçlükleri, aksiyel rijidite (özellikle boyun), öne eğilmiş postür, yavaş veya ayağını sürüyerek yürüme ve genel katılık gibi aksiyel bulgularla birlikte veya tek başına postüral anormallikler.

Evre 3: Evre 2'deki bulgulara ilaveten hastada denge bozukluğunun olması, ancak hasta tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir.

Evre 4: Hasta günlük yaşam aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardım gereksinimi duymaktadır.

Evre 5: Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlıdır.

EK-3. Hasta Erişkinler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
“GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR”
İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Parkinson Hastalarında Aerobik Eğitimle Kombine Görev Odaklı Eğitimin Nörotrofik Faktörler, Proinflamatuvar Sitokinler ve Klinik Motor Semptomlar Üzerine Etkisi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Doç. Dr. Arzu GÜÇLÜ-GÜNDÜZ

Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Fatih Söke, Uzm. Dr. Bilge Gönenli Koçer, Prof. Dr. Işıl Fidan

Destekleyici (varsa):

“Parkinson hastalarında Aerobik Eğitimle Kombine Görev Odaklı Eğitimin Nörotrofik Faktörler, Proinflamatuvar Sitokinler ve Klinik Motor Semptomlar Üzerine Etkisi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde Parkinson hastalığı’nın görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında, Doç. Dr. Arzu GÜÇLÜ GÜNDÜZ sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Parkinson Hastalığı’nda görülen temel klinik motor semptomları; denge kaybı, hareketlerde yavaşlama, titreme, kaslarda sertlik ve yürüme bozuklukları oluşturmaktadır. Nörotrofik faktörler ve proinflamatuvar sitokinler olarak adlandırılan bazı maddelerin ise Parkinson Hastalığı’nın seyri üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı; Parkinson hastalarında aerobik eğitimle kombine görev odaklı eğitimin nörotrofik faktörler, proinflamatuvar sitokinler ve klinik motor semptomlar üzerine etkisini

EK-3 (devam) Hasta Erişkinler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği

incelemektir. Çalışmanın 30 hasta ve 15 sağlıklı birey dahil edilerek 2 yıl içinde tamamlanması planlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmeniz sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Çalışmaya uzman nörolog tarafından, Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü'ne yönlendirilen Parkinson hastaları dâhil edilecektir. Çalışmaya katılmayı kabul ederseniz biyokimyasal analizler için kan örneğiniz alınacak, hastalığınızla ilgili semptomlar ve fiziksel performansınız değerlendirilecek ve yaşam kalitenizi değerlendirmek için anket doldurmanız istenecektir. Kan örneğiniz Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi'nde hemşire tarafından alınacak olup, fiziksel performans değerlendirmeleriniz Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesinde uzman fizyoterapist tarafından yapılacaktır. Değerlendirmeler sonrasında, 8 hafta boyunca haftada 3 gün olacak şekilde uzman fizyoterapist eşliğinde egzersizlerden oluşan bir eğitim verilecektir. Eğitim 2 farklı grupta uygulanacak olup, hangi grupta olacağınız rastgele yöntem ile belirlenecektir. Birinci grupta iseniz; yürüme bandında 30 dakikalık yürüme ile birlikte, denge ve yürümeyi geliştirmeyi hedefleyen yaklaşık 50 dakikalık görev odaklı eğitim uygulanacaktır. İkinci grupta iseniz; sadece yürüme bandında 30 dakika yürüme eğitimi verilecektir.

Görev odaklı eğitim 11 farklı egzersizi içermektedir. Her egzersiz 3 dakika süreyle yapılır ve bir sonraki egzersize başlamadan 1 dakika dinlenme verilir. Görev odaklı eğitim aşağıdaki egzersizleri kapsamaktadır:

EK-3 (devam) Hasta Erişkinler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği

1. Otur-Kalk Egzersizi



2. Kalk ve Yürü Egzersizi



3. Eğimli Zeminde Yürüme Egzersizi



4. Step Egzersizi



EK-3 (devam) Hasta Erişkinler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği

5. Hareketli Zeminde Denge Egzersizi



6. Uzanma Egzersizi



7. Merdiven Egzersizi



8. Slalom Egzersizi



EK-3 (devam) Hasta Erişkinler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği

9. Aynadaki Farklı Noktalara Dokunma Egzersizi



10. Yerden Nesne Alarak Yürüme Egzersizi



11. Boks Egzersizi



Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Araştırma sırasında öngörülen herhangi bir risk bulunmamaktadır. Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim ve bu konudaki tüm harcamalar tarafımızdan karşılanacaktır.

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Parkinson hastalarında denge ve yürüme problemlerinin olduğu bilinmektedir. Bu problemlerle hastaların fiziksel aktivitelerinin kısıtlandığı, bazı günlük yaşam aktivitelerinde zorlandıkları ve sonuç olarak da yaşam kalitelerinin olumsuz yönde etkilendiği görülmektedir. Bu problemlerin tedavisinde egzersiz eğitiminin faydalarını

EK-3 (devam) Hasta Erişkinler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği

gösteren çalışmalar bulunmakla beraber kan değerlerindeki gelişmeler tam olarak bilinmemektedir. Size yapılacak değerlendirmeler ve tedavi programı ile aerobik eğitimle kombine görev odaklı eğitimin biyokimyasal faktörler, fiziksel performans ve yaşam kalitesini nasıl ve ne derece etkilediği belirlenecektir. Kombine egzersiz eğitimi yararlı sonuçlar oluştursa Parkinson hastaları için faydalı yeni bir eğitim yöntemi ortaya konulmuş olacaktır.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Doç. Dr. Arzu GÜÇLÜ-GÜNDÜZ
GÖREVİ : Öğretim Üyesi
TELEFON : 0312 216 26 29

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim dalında, Doç. Dr. Arzu GÜÇLÜ-GÜNDÜZ tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim).* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

EK-3 (devam) Hasta Erişkinler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümündeki **Doç. Dr. Arzu GÜÇLÜ-GÜNDÜZ'ü 0532 652 85 33** numaralı telefonda arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen fizyoterapist

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

EK-4. Sağlıklı Erişkinler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
 “GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR”
 İÇİN KONTROL GRUBU OLARAK YER ALACAK
 SAĞLIKLI ERİŞKİNLER İÇİN
 BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Parkinson Hastalarında Aerobik Eğitimle Kombine Görev Odaklı Eğitimin Nörotrofik Faktörler, Proinflamatuvar Sitokinler ve Klinik Motor Semptomlar Üzerine Etkisi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Doç. Dr. Arzu GÜÇLÜ-GÜNDÜZ

Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Fatih Söke, Uzm. Dr. Bilge Gönenli Koçer, Prof. Dr. Işıl Fidan

Destekleyici (varsa):

“Parkinson hastalarında Aerobik Eğitimle Kombine Görev Odaklı Eğitimin Nörotrofik Faktörler, Proinflamatuvar Sitokinler ve Klinik Motor Semptomlar Üzerine Etkisi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde Parkinson hastalığı’nın görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında, Doç. Dr. Arzu GÜÇLÜ GÜNDÜZ sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Parkinson Hastalığı’nda görülen temel klinik motor semptomları; denge kaybı, hareketlerde yavaşlama, titreme, kaslarda sertlik ve yürüme bozuklukları oluşturmaktadır. Nörotrofik faktörler ve proinflamatuvar sitokinler olarak adlandırılan bazı maddelerin ise Parkinson Hastalığı’nın seyri üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı; Parkinson hastalarında aerobik eğitimle kombine görev odaklı eğitimin nörotrofik

EK-4 (devam) Sağlıklı Erişkinler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği

faktörler, proinflatuar sitokinler ve klinik motor semptomlar üzerine etkisini incelemektir. Çalışmanın 30 hasta ve 15 sağlıklı birey dahil edilerek 2 yıl içinde tamamlanması planlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Çalışmaya uzman nörolog tarafından, Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü'ne yönlendirilen Parkinson hastaları dâhil edilecektir. Çalışmaya katılmayı kabul ederseniz biyokimyasal analizler için kan örneğiniz alınacak ve sonuçlar referans değer olarak kaydedilecektir. Kan örneğiniz Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi'nde hemşire tarafından alınacak olup, fiziksel performans değerlendirmeleriniz Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesinde uzman fizyoterapist tarafından yapılacaktır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Araştırma sırasında öngörülen herhangi bir risk bulunmamaktadır. Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim ve bu konudaki tüm harcamalar tarafımızdan karşılanacaktır.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

Parkinson hastalarında denge ve yürüme problemlerinin olduğu bilinmektedir. Bu problemlerle hastaların fiziksel aktivitelerinin kısıtlandığı, bazı günlük yaşam aktivitelerinde zorlandıkları ve sonuç olarak da yaşam kalitelerinin olumsuz yönde etkilendiği görülmektedir. Bu problemlerin tedavisinde egzersiz eğitiminin faydalarını gösteren çalışmalar bulunmakla beraber kan değerlerindeki gelişmeler tam olarak bilinmemektedir. Size yapılacak değerlendirmeler ve tedavi programı ile aerobik eğitimle kombine görev odaklı eğitimin biyokimyasal faktörler, fiziksel performans ve yaşam

EK-4 (devam) Sağlıklı Erişkinler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği

kalitesini nasıl ve ne derece etkilediği belirlenecektir. Kombine egzersiz eğitimi yararlı sonuçlar oluştursa Parkinson hastaları için faydalı yeni bir eğitim yöntemi ortaya konulmuş olacaktır.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Doç. Dr. Arzu GÜÇLÜ-GÜNDÜZ

GÖREVİ : Öğretim Üyesi

TELEFON : 0312 216 26 29

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim dalında, Doç. Dr. Arzu GÜÇLÜ-GÜNDÜZ tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim).* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

EK-4 (devam) Sağlıklı Erişkinler İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümündeki **Doç. Dr. Arzu GÜÇLÜ-GÜNDÜZ'ü 0532 652 85 33** numaralı telefonda arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen fizyoterapist

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

EK-5. Demografik Bilgiler Değerlendirme Formu

Adı Soyadı	
Adres	
Telefon	
Meslek	
Doğum tarihi / Yaş	
Değerlendirme tarihi	
Cinsiyet	Kadın ☐ Erkek ☐
Eğitim	İlköğretim ☐ Lise ☐ Üniversite ☐
Kilo	 kg
Boy:	m
Vücut kütle indeksi	:.....kg/m ²
Düzenlenmiş Mini Mental Test Değeri	
Baskın el	Sağ ☐ Sol ☐
Kronik hastalıkları	
Özgeçmiş	
Soygeçmiş	
Hikaye	
Hastalığın başladığı taraf	Sağ ☐ Sol ☐
Hastalık Süresi	
Düşme Sayısı	1 ay:..... 6 ay:..... 1 yıl:.....
Donma Sayısı	1 ay:..... 6 ay:..... 1 yıl:.....
Hoehn ve Yahr Evresi	

EK-6. Berg Denge Ölçeği

Berg Denge Ölçeği

1. Oturma Pozisyonundayken Ayağa Kalkmak

Yönerge: Lütfen ayağa kalkın. Ellerinizden destek almamaya çalışın.

4 Ellerini kullanmadan ayağa kalkabilir ve kendi kendine denge sağlayabilir.

3 Ellerini kullanarak ayağa kalkabilir.

2 Birkaç denemeden sonra ellerini kullanarak ayağa kalkabilir.

1 Ayağa kalkmak ve denge kurmak için çok az yardıma ihtiyacı vardır.

0 Ayağa kalkmak için orta düzeyde ya da çok yardıma ihtiyacı vardır.

2. Desteksiz Ayakta Durmak

Yönerge: Lütfen hiçbir yere tutunmadan iki dakika ayakta durun.

4 2 dakika emniyetli bir şekilde ayakta durabilir.

3 Gözetim altında 2 dakika ayakta durabilir.

2 Desteksiz 30 saniye ayakta durabilir.

1 Desteksiz 30 saniye ayakta durabilmek için birkaç denemeye ihtiyacı var.

0 Yardım almadan 30 saniye ayakta duramaz.

Eğer bir olgu 2 dakika boyunca desteksiz ayakta durabiliyorsa, desteksiz oturma için tam puan verin. 4. maddeye geçin.

3. Ayaklar Yerde Ya Da Bir Tabure Üstündeyken Arkaya Yaslanmadan Oturmak (Desteksiz Oturma)

Yönerge: Lütfen kollarınızı kavuşturarak iki dakika oturun.

4 Emniyetli bir şekilde 2 dakika oturabilir.

3 Gözetim altında 2 dakika oturabilir.

2 30 saniye oturabilir.

1 10 saniye oturabilir.

0 Desteksiz 10 saniye oturamaz.

4. Ayaktayken Oturma Pozisyonuna Geçmek

Yönerge: Lütfen oturun.

4 Ellerinden asgari düzeyde yardım alarak emniyetli bir şekilde oturabilir.

3 Ellerinden yardım alarak kontrollü bir şekilde oturur.

2 Bacaklarıyla sandalyeden destek alarak kontrollü bir şekilde oturur.

1 Kendi başına oturabilir ama kontrollü değildir.

0 Oturmak için yardıma ihtiyacı vardır.

EK-6 (devam) Berg Denge Ölçeği

5. Transfer

Yönerge: Sandalyeleri transfer yapılacak şekilde göre yerleştirin. Hastaya bir kolluklu bir de kolluksuz koltuğa doğru yer değiştirmesini söyleyin. İki sandalye (biri kolluklu diğeri kolluksuz) ya da bir yatak ve bir koltuk kullanabilirsiniz.

- 4 Ellerini çok az kullanarak emniyetli bir şekilde transfer olabiliyor.
- 3 Emniyetli bir şekilde transfer olabiliyor, ellerini kesinlikle kullanıyor.
- 2 Sözlü kılavuzlukla ve gözetimle veya gözetimsiz transfer olabiliyor.
- 1 Yardım edecek bir kişiye gereksinimi var.
- 0 Güvende olabilmesi için yardım edecek veya gözetecek iki kişiye gereksinimi var.

6. Gözler Kapalıyken Desteksiz Ayakta Durmak

Yönerge: Lütfen gözlerinizi kapayın ve ayakta 10 saniye hareketsiz durun.

- 4. 10 saniye emniyetli bir şekilde ayakta durabilir.
- 3 Gözetim altında 10 saniye ayakta durabilir.
- 2 3 saniye ayakta durabilir.
- 1 Gözlerini üç saniyeden fazla kapalı tutamaz ama ayakta sabit durabilir.
- 0 Düşmemek için yardıma ihtiyacı vardır.

7. Ayaklar Bitişikken Desteksiz Ayakta Durmak

Yönerge: Ayaklarınızı birleştirin ve tutunmadan ayakta durun.

- 4 Kendi başına ayaklarını birleştirip 1 dakika emniyetli bir şekilde ayakta durabilir.
- 3 Kendi başına ayaklarını birleştirip 1 dakika gözetim altında ayakta durabilir.
- 2 Kendi başına ayaklarını birleştirip 30 saniye ayakta durabilir.
- 1 Yardım ile istenilen pozisyona gelebilir, ama ayaklar bitişik vaziyette ancak 15 saniye ayakta durabilir.
- 0 Yardım ile istenilen pozisyona gelebilir, ama bu pozisyonu 15 saniye muhafaza edemez.

8. Ayaktayken Kollar Gergin Öne Doğru Uzanmak

Yönerge: Kollarınızı 90 derece kaldırın. Parmaklarınızı uzatın ve öne doğru uzanabildiğiniz kadar uzanın. (Gözetmen eller 90 derecedeyken hastanın parmak uçları hizasında bir cetvel tutar. Öne uzanırken hastanın parmakları cetvele değmemelidir. Hastanın en ileri uzanabildiği noktada parmak uçlarının katettiği mesafe kaydedilmelidir. Gövdenin dönmesini önlemek için, hastaya mümkünse iki kolunu da uzatmasını söyleyin.)

- 4 Rahatça öne uzanabilir >25 cm.
- 3 Rahatça öne uzanabilir >12.5 cm.

EK-6 (devam) Berg Denge Ölçeği

2 Rahatça öne uzanabilir >5 cm.

1 Öne uzanabilir ama gözleme ihtiyacı vardır.

0 Öne uzanmaya çalışırken dengesini kaybeder/dışarıdan destek gerekir.

9. Ayaktayken Yerden Nesne Almak

Yönerge: Ayağınızın hemen önünde bulunan ayakkabıyı/terliği alın.

4 Terliği rahatça alabilir.

3 Terliği alabilir ama gözetim eşliğinde.

2 Terliği alamaz ama terliğe 2-5 cm kadar yaklaşabilir ve kendi kendine denge sağlayabilir.

1 Terliği alamaz, almaya çalışırken de gözetime ihtiyacı vardır.

0 Terliği almayı denemez/düşmemek ya da dengesini kaybetmemek için yardıma ihtiyacı vardır.

10. Ayaktayken Sağ Ya Da Sol Omuz Üzerinden Dönerek Geriye Bakmak

Yönerge: Sol omzunuzun üzerinden dönerek arkanıza bakın. Aynısını sağ tarafınızda tekrar edin. Gözetmen deneğin daha iyi bir dönüş hareketi gerçekleştirmesini sağlamak için deneğin arkasında yer alan bir nesneyi bakış noktası olarak belirleyebilir.

4 Her iki vücut yanından da arkaya bakabiliyor ve ağırlık aktarımı iyi.

3 Sadece bir yanından arkaya bakabiliyor, diğer yandan olan bakışta denge aktarımı çok iyi değil.

2 Yanlara dönebiliyor ama dengesini koruyor.

1 Dönerken gözetime gereksinimi var.

0 Dengesini kaybetmemek veya düşmemek için yardıma gereksinimi var.

11. 360° Derece Dönmek

Yönerge: Tam daire çizerek şekilde kendi etrafınızda dönün. Durun. Sonra ters yönde tam daire çizin.

4 4 saniye ya da daha kısa sürede emniyetli bir şekilde 360 derece dönebilir.

3 4 saniye ya da daha kısa sürede sadece bir tarafa doğru emniyetli bir şekilde 360 derece dönebilir.

2 Emniyetli bir şekilde fakat yavaş bir şekilde 360 derece dönebilir.

1 Yakın gözetime ya da sözlü uyarıya ihtiyacı vardır.

0 Dönerken yardıma ihtiyacı vardır.

EK-6 (devam) Berg Denge Ölçeği

12. Desteksiz Ayakta Dururken Alterne Olarak Ayağı Basamak veya Tabureye Yerleştirmek

Yönerge: İki ayağı da sırasıyla taburenin üstüne koyun. Her iki ayak da tabureye 4 kere değene kadar harekete devam edin.

4 Kendi başına emniyetli bir şekilde ayakta durabilir ve 20 saniyede 8 adımı tamamlayabilir.

3 Kendi başına ayakta durabilir ve 8 adımı 20 saniyeden daha uzun bir sürede tamamlayabilir.

2 Gözetim altında yardım almadan 4 adım tamamlayabilir.

1 Az yardımla 2 adım tamamlayabilir.

0 Düşmemek için yardıma ihtiyacı vardır/çaba gösteremez.

13. Bir Ayak Önde Olarak Desteksiz Ayakta Durmak

Yönerge: Hastaya gösterin: Bir ayağınızı diğerinin tam önüne koyun. Bunu yapamıyorsanız, ayağınızı, topuk kısmı öteki ayağınızın başparmağı hizasına gelecek şekilde bir adım atın (3 puan vermek için adımın mesafesi diğer ayağın uzunluğunu geçmeli ve duruşun genişliği deneğin normal yürüyüş adımıdaki genişliğe yakın olmalı).

4 Normal yürüyüş adımını bağımsız olarak atabiliyor ve 30 saniye tutabiliyor.

3 Ayağını diğerinin önüne bağımsız olarak koyabiliyor ve 30 saniye tutabiliyor.

2 Bağımsız olarak küçük adım atabiliyor ve 30 saniye tutabiliyor.

1 Adım atmak için yardıma ihtiyacı var ama 15 saniye durabiliyor.

0 Adım atarken veya ayakta dururken yardıma ihtiyacı var.

14. Tek Ayak Üstünde Ayakta Durmak

Yönerge: Tek ayak üzerinde tutunmadan durabildiğiniz kadar durun.

4 Bacağını bağımsız olarak kaldırıp >10 saniye tutabiliyor.

3 Bacağını bağımsız olarak kaldırıp 5-10 saniye tutabiliyor.

2 Bacağını bağımsız olarak kaldırıp ≥ 3 saniye tutabiliyor.

1 Bacağını kaldırmağa çalışıyor, 3 saniye tutamıyor ama bağımsız olarak ayakta durabiliyor.

0 Deneyemiyor ve düşmemek için yardıma gereksinimi var.

EK-7. Biosway Denge Değerlendirme Formu

Biosway Denge Değerlendirmesi

Postüral Stabilite Testi	Ortalama	
Stabilite İndeksi (Puan)	Anterior-Posterior	
	Medial-Lateral	
	Toplam	
	Öne	
	Arkaya	
	Sola	
Stabilite Limiti Testi	Sağa	
Yön Kontrol Puanı (%)	Öne-sola	
	Öne-sağa	
	Arkaya-sola	
	Arkaya-sağa	
	Durum-1 Gözler Açık-Sert Zemin	
Modifiye Sensori Organizasyon Testi	Durum-2 Gözler Kapalı-Sert Zemin	
Salınım İndeksi (Puan)	Durum-3 Gözler Açık-Yumuşak Zemin	
	Durum-4 Gözler Kapalı-Yumuşak Zemin	

EK-8. Aktiviteye Özgü Denge Güven Ölçeği

Aktiviteye Özgü Denge Güven Ölçeği

Aşağıdaki aktivitelerin her birisi için lütfen belirtilen değerlendirme ölçeğine karşılık gelen sayıyı seçerek kendinize güven seviyenizi belirtiniz:

%0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	%100
Hiç										Kesinlikle
Güvenmiyorum										Güveniyorum

Aşağıdakileri yaparken dengenizi koruyabilme ve sabit durabilme konusunda kendinize ne kadar güveniyorsunuz?

1. Evin çevresinde dolaşmak? _____%
2. Merdiven inip - çıkmak? _____%
3. Eğilip dolabın dibinden terlik almak? _____%
4. Boy hizasındaki bir raftan küçük bir kutu almak? _____%
5. Başınızın üstündeki bir şeye parmak uçlarında yükselip uzanmak? _____%
6. Sandalyeye çıkarak bir şeye uzanmak? _____%
7. Yer süpürmek? _____%
8. Evden çıkıp sokağa yürümek? _____%
9. Arabaya binip - inmek? _____%
10. Park yerinden geçerek alışveriş merkezine gitmek? _____%
11. Yokuş çıkıp - inmek? _____%
12. Bir alışveriş merkezinde koşuşturan kalabalıkta yürümek? _____%
13. Alışveriş merkezinde yürürken ona buna çarpmak? _____%
14. Tırabzana tutunarak yürüyen merdivende inip - çıkmak? _____%
15. Eliniz dolu olduğu için tırabzandan tutamadığınız durumda yürüyen merdivende inip - çıkmak? _____%
16. Kaygan kaldırımda yürümek? _____%

EK-9. Borg Ölçeği

Borg Ölçeği

6	
7	Çok çok hafif
8	
9	Çok hafif
10	
11	Oldukça hafif
12	
13	Biraz zor
14	
15	Zor
16	
17	Çok zor
18	
19	Çok çok zor
20	

EK-10. Altı Dakika Yürüme Testi ve Süreli Kalk Yürü Testi Değerlendirme Formu

Altı Dakika Yürüme Testi		Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
		Önce	Sonra	Önce	Sonra
	Kalp hızı				
	Kan basıncı				
	Dispne				
	Yorgunluk				
	Mesafe				

Süreli Kalk Yürü Testi	Tedavi öncesi :.....sn
	Tedavi sonrası:.....sn

EK-11. Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

I. Mental Durum, Davranış Ve Ruhsal Durum

(1 - 4. maddeler) Her madde hasta ile görüşme temelinde değerlendirilir.

1. Entelektüel Yıkım

0- Yoktur.

1- Hafif derecededir. Olayları kısmen unutma dışında güçlük yok, sürekli unutkanlık hali.

2- Orta derecededir. Dezoryantasyon ve kompleks problemlerle baş etmede güçlük ile giden orta derecede bellek yitimi. Evdeki fonksiyonlarda hafif ama kesin bir bozukluk ve zaman zaman yönlendirme gereksinimi mevcut.

3- Ağır bellek yitimi. Zaman ve yer dezoryantasyonu ile giden ağır bellek yitimi. Problemlerle baş etmede ağır bozukluk.

4- Ağır bellek yitimi. Sadece kişi oryantasyonun korunması ile giden ağır bellek yitimi. Muhakeme veya problem çözmeyi başaramaz. Bakım için çok fazla yardım gereksinimi vardır. Hiçbir zaman yalnız bırakılamaz.

2. Düşünce Bozuklukları (Demans veya İlaç Entoksikasyonuna Bağlı)

0- Yoktur.

1- Canlı rüyalar vardır.

2- İç görünün korunduğu "benign" halüsinasyonlar.

3- Ara sıra veya sık sık hallüsinasyon ya da hezeyanlar, içgörü bozulmuştur; günlük aktiviteleri engelleyebilir.

4- Sürekli hallüsinasyon, veya belirgin psikoz vardır. Kendine bakamaz.

3. Depresyon

0- Yoktur.

1- Mutsuzluk veya suçluluk dönemleri normalden fazla, ancak gün boyu ya da haftalarca sürmez.

2- Sürekli depresyon hali (1 hafta veya daha fazla).

3- Vejetatif semptomlarla birlikte sürekli depresyon hali (uykusuzluk, anoreksi, kilo yitimi, ilgi yitimi).

4- Vejetatif semptomlar ve intihar düşünceleri ya da niyeti ile giden sürekli depresyon.

EK-11 (devam) Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

4. Motivasyon / İnisiyatif

0- Normal.

1- Eskisinden daha az hakkını savunur, daha pasif.

2- Seçilmiş (rutin olmayan) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

3- Günlük (rutin) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

4- İçer kapanıklık, tam motivasyon yitimi.

II. Günlük Yaşam Aktiviteleri

“On/off” dönemleri belirtilir.

(5-17. maddeler) Her madde “on” ve “off” dönemleri için ayrı ayrı değerlendirilir. “on” ve “off” dönemlerinden neyin kastedildiğinin hasta tarafından anlaşılması sağlanmalıdır. Böylece On ve Off dönemleri için günlük fonksiyonel yeterliliği hakkındaki sorularınızı yanıtlatabilir.

5. Konuşma

0- Normal.

1- Hafif derecede bozulmuştur. Anlaşılmasında güçlük yoktur.

2- Orta derecede bozulmuştur. Bazen tekrarlaması istenir.

3- Ağır derecede bozulmuştur. Sık sık tekrarlaması istenir.

4- Çoğu zaman anlayamaz.

6. Salivasyon

0- Normal.

1- Hafif, ancak ağızda tükürük birikmesi kesindir; geceleri tükürük akabilir.

2- Orta derecede tükürük birikimi, minimal derece akabilir.

3- Belirgin tükürük artışı ile giden bir miktar tükürük akması olur.

4- Belirgin biçimde tükürük birikimi ve sürekli mendil gereksinimi mevcut.

7. Yutma

0- Normal.

1- Nadiren yutma problemi.

2- Ara sıra yutma problemi.

3- Yumuşak gıda gerektirecek kadar yutma problemi.

4- Nazogastrik tüp veya gastrostomi gereklidir.

EK-11 (devam) Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

8. Yazı

0- Normal.

1- Hafif yavaşlama veya harflerde küçülme.

2- Orta derecede yavaşlama veya harflerde küçülme; tüm kelimeler okunabilir.

3- Ağır derecede bozulma, kelimelerin tümü okunamaz.

4- Kelimelerin büyük çoğunluğu okunamaz.

9. Bıçak ve Diğer Mutfak Gereçlerini Kullanma

0- Normal.

1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur.

2- Beceriksiz ve yavaş olmasına karşın birçok gıda maddesini kesebilir, kısmen yardım gereksinimi vardır.

3- Gıdalar başkası tarafından kesilmelidir, ancak halen, yavaş bir şekilde yiyebilir.

4- Beslenmede tamamen yardıma muhtaçtır.

10. Giyinme

0- Normal.

1- Biraz yavaş, fakat yardım gereksinimi yoktur.

2- Zaman zaman düğme ilikleme, giysilerin kollarını geçirmede yardım gerekir.

3- Önemli ölçüde yardım gereksinimi vardır, ancak bazılarını yalnız yapabilir.

4- Tamamen yardım gerekir.

11. Kişisel Temizlik

0- Normal.

1- Biraz yavaş, ancak yardım gereksinimi yoktur.

2- Duş ya da banyo yapmasında yardım gerekir, veya çok yavaş olarak yapabilir.

3- Yıkanma, diş fırçalama, saç tarama, banyoya gitmede yardım gerekir.

4- Foley sonda veya diğer mekanik araçlara gereksinimi vardır.

12. Yatakta Dönme ve Yatak Örtüleri ile Başedebilme

0- Normal.

1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur.

2- Yalnız başına dönebilir veya örtüler ile başedebilir/düzeltebilir, ancak büyük ölçüde güçlük vardır.

3- Başlayabilir, fakat tek başına dönemez ya da örtüler ile başedemez/düzeltemez.

4- Yardımsız yapamaz.

EK-11 (devam) Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

13. Düşme (Donma ile İlişkisiz)

- 0- Yoktur.
- 1- Nadiren düşme.
- 2- Ara sıra düşme, günde bir kereden az.
- 3- Günde ortalama bir kere düşme.
- 4- Günde bir kereden fazla düşme.

14. Yürürken Donma

- 0- Yoktur.
- 1- Yürürken nadiren donma; yürümeyi başlatmada tereddüt olabilir.
- 2- Zaman zaman yürürken donma.
- 3- Sık sık donma, ara sıra donmaya bağlı düşme.
- 4- Donmaya bağlı sık sık düşme.

15. Yürüme

- 0- Normal.
- 1- Ilımlı güçlük. Kollarını sallamayabilir ya da ayaklarını sürüyebilir.
- 2- Orta derecede güçlük, ancak hafif destek gerekebilir ya da gerekmez.
- 3- Yürümeye ağır derecede bozukluk, destek gerekir.
- 4- Destekle dahi hiç yürüyemez.

16. Tremor

- 0- Yoktur.
- 1- Hafif ve seyrek olarak vardır.
- 2- Orta derecededir; hastayı rahatsız eder.
- 3- İleri derecededir; birçok aktiviteyi engeller.
- 4- Çok ağır derecededir, aktivitelerin çoğunu etkiler.

17. Parkinsonizmle İlgili Duysal Yakınmalar

- 0- Yoktur.
- 1- Zaman zaman uyuşma, karıncalanma veya hafif ağrı.
- 2- Sık sık uyuşma, karıncalanma veya ağrı; ızdırap verici ölçüde değil.
- 3- Sık sık ağrılı duyumlar.
- 4- ızdırap verici ağrı.

EK-11 (devam) Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

III. Motor Muayene

(18-31.maddeler) Muayene sırasında hastanın içinde bulunduğu durum zemininde her madde değerlendirilir. İlerideki takiplerde hastanın muayenesi günün aynı saatinde ve hastanın ilaç alma aralıklarına uygun bir zamanda yapılır.

18. Konuşma

0- Normal.

- 1- Ilımlı ekspresyon, diksiyon ve/veya volüm kaybı.
- 2- Orta derecede bozulma: Monoton, dizartrik, fakat anlaşılabilir.
- 3- Belirgin derecede bozulmuştur, anlaşılması güçtür.
- 4- Anlaşılamaz.

19. Yüz İfadesi

0- Normal.

- 1- Minimal hipomimi, normal olabilir (Pokerci Yüzü).
- 2- Ilımlı, fakat yüz ifadesinde kesin olarak azalma vardır.
- 3- Orta derecede hipomimi; dudaklar zaman zaman hafif aralık kalır.
- 4- Yüz ifadesinin ağır derecede veya tam kaybı ile birlikte maske yüz; dudaklar 0.6 cm veya daha fazla aralık kalır.

20. İstirahat Tremoru

0- Yoktur.

- 1- Hafif ve seyrek olarak saptanır.
- 2- Düşük amplitüdlü ve sürekli ya da orta amplitüdlü, ancak ara sıra mevcuttur.
- 3- Orta amplitüdlü ve çoğu zaman vardır.
- 4- Yüksek amplitüdlü ve çoğu zaman vardır.

21. Ellerde Aksiyon veya Postüral Tremor

0- Yoktur.

- 1- Hafiftir, hareketle ortaya çıkar.
- 2- Orta amplitüdlüdür, hareketle ortaya çıkar.
- 3- Orta amplitüdlüdür, hareketle olduğu kadar postürün sürdürülmesiyle de ortaya çıkar.
- 4- Yüksek amplitüdlüdür, yemek yemesini engeller. '

EK-11 (devam) Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

22. Rijidite (Hasta oturur durumda ve gevsek bir haldeyken büyük eklemlerin pasif hareketlerine göre değerlendirilir, dişli çark ihmal edilir).

0- Yoktur.

1- Hafiftir veya sadece karşı uzvun hareketi sırasında saptanabilir.

2- Hafif-orta derecededir.

3- Belirgindir, hareketin tüm hareket açıklığı kolaylıkla gerçekleştirilir.

4- Ağırdır, hareketin tüm hareket açıklığı güçlükle gerçekleştirilir.

23. Parmak Vurma (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, başparmak ve işaret parmağını mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak birbirine vurur).

0- Normal.

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

24. El Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, elini mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak açıp kapatır).

0- Normal.

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, ara sıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

25. Ellerin Hızlı Tekrarlayıcı Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak pronasyon ve supinasyon hareketlerini vertikal ya da horizontal planda yapar).

0- Normal.

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, ara sıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

EK-11 (devam) Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

26. Ayak Hareketleri (Hasta ayağının tümünü kaldırmak suretiyle topuğunu ardarda yere vurur, hareketin amplitüdü yaklaşık 7.5 cm olmalıdır).

0- Normal.

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, ara sıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

27. Sandalyeden Doğrulma (Hasta arkası düz ahşap veya metal bir sandalyeden kollarını göğsünde çaprazlayarak kalkmaya çalışır).

0- Normal.

1- Yavaştır; birden fazla girişim gerekebilir.

2- Sandalyenin kolundan destek alarak yapabilir.

3- Sandalyeye tekrar düşme eğilimi vardır ve birden fazla girişim gerekebilir, ancak yardımsız kalkabilir.

4- Yardımsız kalkamaz.

28. Postür

0- Normal erekt postür.

1- Tam olarak erekt postür yoktur, hafifçe öne eğik postürdedir, yaşlı kişiler için normal kabul edilebilir.

2- Orta derecede öne eğik postürdedir, kesinlikle anormaldir; bir tarafa doğru hafifçe eğilebilir.

3- Kifozla birlikte ileri derecede öne eğik postürdedir; bir tarafa doğru orta derecede eğilebilir.

4- Postürde aşırı derecede bozuklukla birlikte belirgin fleksiyon vardır.

29. Yürüme

0- Normal.

1- Yavaş yürür, küçük adımlarla ayak sürüyebilir, ancak giderek hızlanma (festination) veya öne eğilme (propulsion) yoktur.

2- Güçlkle yürür ancak pek az yardım gerekir ya da gerekmez; giderek hızlanma, küçük adımlar veya öne eğilme biraz olabilir.

3- Destek gerektiren ileri derecede yürüyüş bozukluğu.

EK-11 (devam) Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

4- Destekle bile hiç yürüyemez.

30. Postüral Denge (Hastanın ayakları birbirinden hafifçe uzak ve gözleri açık konumda ayakta duruyorken, omuzlarından ani olarak geriye doğru çekilmesine verdiği yanıt değerlendirilir. Pull Test. Hasta önceden uyarılır).

0- Normal.

1- Geriye doğru gider, ancak yardımsız toparlanır.

2- Postüral yanıt yoktur. Muayene eden tarafından tutulmazsa düşer.

3- Çok dengesizdir, kendiliğinden dengesini kaybetme eğilimindedir.

4- Destek olmadan ayakta duramaz.

31. Beden Bradikinezi ve Hipokinezi (Yavaşlık, kararsızlık, kol sallamada azalma, amplitüd küçülmesi ve genel hareket fakirliğinin kombinasyonudur).

0- Yoktur.

1- Hareketi temkinli gösteren minimal yavaşlık, bazı kimseler için normal sayılabilir. Olasılıkla amplitüd azalması mevcut.

2- Hareketin kesinlikle anormal derecede olmak üzere hafif derecede yavaşlığı ve fakirliği ya da amplitüdünün kısmen düşüklüğü.

3- Orta derecede yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdlü olması.

4- Belirgin yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdlü olması.

IV.Tedavi Komplikasyonları (Son Bir Haftaya Ait)

A. Diskineziler

32. Süre: Diskineziler uyanırken günün ne kadarını kapsıyor? (anamnez bilgisi)

0- Yoktur.

1- Günün %1-25'ini.

2- Günün %26-50'sini.

3- Günün %51-75'ini.

4- Günün %76-100'ünü.

33. Diskineziler ne kadar özürlülük (disabilite) yaratmaktadır? (Anamnez bilgisi; muayene ile değişikliğe uğrayabilir).

0- Özürlülük yaratmaz.

1- Hafif derecede özürlülük.

2- Orta derecede özürlülük.

EK-11 (devam) Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

3- Ağır derecede özürlülük.

4- Tamamen.

34. Ağrılı Diskineziler: Diskineziler ne kadar ağrılıdır?

0- Ağrılı diskenizi yoktur.

1- Hafif derecededir.

2- Orta derecededir.

3- Şiddetlidir.

4- Ağırdır.

35. Erken Sabah Distonisi Varlığı: (Anamnez bilgisi)

0- Hayır.

1- Evet.

B- Klinik Dalgalanmalar

36. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenen "off" dönemi var mı ?

0- Hayır.

1- Evet.

37. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenmedik "off" dönemi var mı?

0- Hayır.

1- Evet.

38. Herhangi bir "off" dönemi aniden, örneğin birkaç saniye içinde ortaya çıkıyor mu?

0- Hayır.

1- Evet.

39. Gündüz uyanık olduğu zaman "off" döneminde geçen ortalama süresi ne kadardır?

0- Yoktur.

1- Günün %1-25'i.

2- Günün %26-50'si.

3- Günün %51-75'i.

4- Günün %76-100'ü.

C. Diğer Komplikasyonlar

40. Hastanın anoreksi, bulantı veya kusması var mı?

0- Hayır.

1- Evet.

EK-11 (devam) Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

41. Hastanın insonmi veya hipersomnolans gibi herhangi bir uyku bozukluğu var mı?

0- Hayır.

1- Evet.

42. Hastanın semptomatik ortostatik hipotansiyonu var mı?

0- Hayır.

1- Evet



EK-12. Parkinson Hastalığı Değerlendirme Anketi-8

Parkinson Hastalığı Yaşam Kalitesi Anketi-8

Parkinson hastalığından dolayı,
son bir ay boyunca ne sıklıkla...

*Her soru için lütfen **bir** kutuyu işaretleyiniz*

	Hiç bir zaman	Arada sırada	Bazen	Sık sık	Her zaman
1. Evinizin dışında, sokakta dolaşmakta zorluk çektiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐
2. Giyinmekte zorluk çektiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐
3. Kendinizi depresyonda hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐
4. Yakın kişisel ilişkilerinizde (örn; aileniz ve/veya arkadaşlarınızla) sorunlarınız oldu mu?	☐	☐	☐	☐	☐
5. Dikkatinizi toparlamakta problemler yaşadınız mı, örneğin okurken veya televizyon seyrederken?	☐	☐	☐	☐	☐
6. İnsanlarla kolay bir şekilde iletişim kuramadığınızı hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐
7. Ağrılı kas kramplarınız ya da spazmlarınız oldu mu?	☐	☐	☐	☐	☐
8. Topluluk içindeyken Parkinson hastalığınız olduğu için utandınız mı?	☐	☐	☐	☐	☐

EK-13. Kalp Hızı Takip Formu

Ad Soyad				
Tarih				
0 dk nabız				
Hız				
3 dk nabız				
Hız				
5 dk nabız				
Hız				
10 dk nabız				
Hız				
15 dk nabız				
Hız				
20 dk nabız				
Hız				
25 dk nabız				
Hız				
27 dk nabız				
Hız				
30 dk nabız				
Hız				

EK-14. Hasta İzin Beyannamesi

HASTA İZİN BEYANNAMESİ

“PARKİNSON HASTALARINDA AEROBİK EĞİTİMLE KOMBİNE GÖREV ODAKLI EĞİTİMİN NÖROTROFİK FAKTÖRLER, PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLER VE KLİNİK MOTOR SEMPTOMLAR ÜZERİNE ETKİSİ” isimli doktora tez çalışmasına gönüllü olarak katıldım. Tezin gereç ve yöntemler kısmında yer alan fotoğrafların iznim dahilinde araştırmacı Uzm. Fzt. Fatih SÖKE ile birlikte çekildiğini ve tezde gözler açık olarak iznim dahilinde kullanıldığını ilgili makama beyan ederim.

10.01.2020

ŞÜKRÜ DURMUŞ

Tel No: 0532 666 56 29



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : SÖKE, Fatih
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 09.10.1989 / Bergama
 Telefon : 0 506 932 81 02
 e-mail : fthsk_8993@hotmail.com



Eğitim Derecesi	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi / Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı	Devam Ediyor
Yüksek Lisans	Dokuz Eylül Üniversitesi / Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı	2015
Lisans	Dumlupınar Üniversitesi	2011
Lise	Bergama Anadolu Öğretmen Lisesi	2007
İş Deneyimi, Yıl	Yer	Görev
2016- devam ediyor	Gazi Üniversitesi	Araştırma Görevlisi
2015-2015	Dokuz Eylül Üniversitesi	Araştırma Görevlisi
2014-2015	Celal Bayar Üniversitesi	Araştırma Görevlisi
2011-2013	Özel Boğaziçi Gelişim Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi	Fizyoterapist

Yabancı Dil

İngilizce

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler

Türkiye Fizyoterapistler Derneği

Yayınlar

1. Soke, F., Guclu-Gunduz, A., Ozkan, T., Ozkul, C., Gulsen, C. ve Kocer, B. (2020). Reliability and validity of the timed 360° turn test in people with multiple sclerosis. *European Geriatric Medicine*, 1-10.

2. Soke, F., Guclu-Gunduz, A., Kocer, B., Fidan, I. ve Keskinoglu, P. (2019). Task-oriented circuit training combined with aerobic training improves motor performance and balance in people with Parkinson's Disease. *Acta Neurologica Belgica*, 1-9.
3. Soke, F., Guclu-Gunduz, A., Ozkul, C., Cekim, K., Irkeç, C. ve Gonenli-Kocer, B. (2019). Reliability and validity of the timed 360° turn test in people with multiple sclerosis. *Physiotherapy Theory and Practice*, 1-12.
4. Soke, F., Colakoglu, B. D., Keskinoglu, P. ve Genc, A. (2019). Reliability, validity and responsiveness of the squares test for manual dexterity in people with Parkinson's Disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 186, 105542.
5. Kahraman, T., Genc, A., Söke, F., Göz, E., Çolakoğlu, B.D. ve Keskinoglu, P. (2018). Validity and Reliability of the Turkish Version of the 8-Item Parkinson's Disease Questionnaire. *Archives of Neuropsychiatry*, 55, 337-340.
6. Söke, F., Karaali, H.K., Ilgin, D., Yüksel, E., Özcan, Ö. ve Arslan, T. (2018). Relationship between postural control and hand function in the subjects aged 65 years and over. *Türk Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*, 29(1), 33-38.

Kitap Bölümleri

1. Güçlü-Gündüz, A., Özkul, Ç., Söke, F. ve Özkan, T. (2018). *Normal Mobilitenin Kontrolü*, A. Güçlü-Gündüz, S. Bilgin, Ç. Öksüz, Ö. Ertekin ve G. İyigün (Editörler). *Motor Kontrol*. Beşinci Baskı. Ankara: Hipokrat Yayınevi, 309-340.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..

