

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PARKİNSON HASTALIĞINDA DERİN BEYİN
STİMÜLASYONU UYGULANAN HASTALARDA İMPEDANS
DEĞERİNİN KLİNİK DÜZELME İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Abdullah Yasir YILMAZ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2019**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PARKİNSON HASTALIĞINDA DERİN BEYİN
STİMÜLASYONU UYGULANAN HASTALARDA İMPEDANS
DEĞERİNİN KLİNİK DÜZELME İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Abdullah Yasir YILMAZ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Cenk AKBOSTANCI**

**ANKARA
2019**

KABUL VE ONAY SAYFASI

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr.Abdullah Yasir YILMAZ	Sınav tarihi: 26. / 08 / 2015
Anabilim/Bilim Dalı : Nöroloji	
Tez Danışmanı : Prof.Dr.M.Cenk AKBOSTANCI	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Parkinson Hastalığında Derin Beyin Stimulasyonu Uygulanan Hastalarda İmpedans Değerinin Klinik Düzeltme İle İlişkisi	
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu	ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

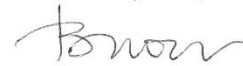
Jüri Başkanı
Prof.Dr.M.Nezih YÜCEMEN
Nöroloji Anabilim Dalı



Jüri Üyesi
Prof.Dr.M.Cenk AKBOSTANCI
Nöroloji Anabilim Dalı



Jüri Üyesi
Doç.Dr.Bilge KOÇER
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt E.A.Hastanesi
Nöroloji Kliniği



TEŞEKKÜR

Beyaz önlük giyerek Ankara Tıp'lı olduğum 2006 yılından asistanlık eğitimimi tamamlayarak uzman olduğum bugüne kadar bu köklü camianın parçası olmaktan her zaman gurur duydum. Uzun yıllar süren bu kaliteli eğitimde emeği geçen bütün hocalarıma teşekkür ederim.

Öncelikle tezimin tüm aşamalarında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, kendisiyle çalışmanın büyük keyif olduğu, asistanlık hayatım boyunca desteğini sürekli hissettiğim tez danışmanım Prof. Dr. M.Cenk Akbostancı'ya teşekkür ederim.

Her sorunumuzda yardımcı olan Anabilim Dalı başkanlarımız Prof. Dr. Nursel Aydın'a ve Prof. Dr. Özden Şener'e ve nöroloji hayatıma başlarken desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Ülkü Türk Börü'ye teşekkür ederim.

Asistan olarak geçirdiğim tüm süre boyunca birlikte çalıştığımız hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel analizi aşamasında yoğun emek sarf eden çok kıymetli Sena Öner'e teşekkür ederim.

Hayatım boyunca desteklerini her zaman hissettiğim annem, babam, abim ve hayatıma renk katan kardeşime teşekkür ederim.

Her zaman olduğu gibi zorlu tez ve uzmanlık döneminde de yanımda olan hayat arkadaşım sevgili eşim İkbale çok teşekkür ederim.

Dr. Abdullah Yasir Yılmaz

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vii
TABLolar VE ŞEKİL DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Parkinson Hastalığı ve Klinik Özellikler	2
2.2 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	3
2.3 Etiyoloji, Patogenez ve Genetik	4
2.4 Tanı ve Ayırıcı Tanı	5
2.5 Tedavi.....	6
2.5.1 Farmakolojik Tedavi	6
2.5.2 Cerrahi Tedavi.....	7
2.5.2.1 Ablatif (Destrüktif) Cerrahi Tedavi	8
2.5.2.1.1 Talamotomi	8
2.5.2.1.2 Pallidotomi	9
2.5.2.1.3 Subtalamotomi	9
2.5.2.2 Derin Beyin Stimülasyonu (DBS).....	10
2.5.2.2.1 Cerrahi İşlem	10
2.5.2.2.2 DBS Etki Mekanizması	11
2.5.2.2.3 Hasta Seçimi.....	12
2.5.2.2.4 Klinik Sonuçlar	12
2.5.2.2.5 Komplikasyonlar	13
2.5.2.2.6 Programlama	13
2.5.2.2.7 Adaptif Derin Beyin Stimülasyonu	14
2.5.2.2.8 Derin Beyin Stimülasyonunun Elektriksel Temelleri	15
2.5.2.2.9 İmpedans	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1 Katılımcıların Niteliği	19
3.2 Katılımcılardan Olur Formu Alınması	20

3.3	Çalışmanın Basamakları.....	20
3.4	Kullanılan İstatistiksel Yöntemler.....	22
3.5	Örneklem Büyüklüğünün Hesaplanması.....	27
4.	BULGULAR	28
4.1	Demografik Veriler	28
4.2	Az ve Çok İyileşen Grupların Karşılaştırılması	28
4.3	En Çok ve En Az İyileşen Grupların Karşılaştırılması	29
4.4	İmpedansı Düşük ve Yüksek Olan Grupların Karşılaştırılması.....	30
4.5	Klinik Düzeltme ve İmpedans İlişkisi	31
4.5.1	Ekstremitte İyileşme Bulguları ile İmpedans İlişkisi	31
4.5.2	Tremor İyileşmesi ve İmpedans İlişkisi	31
4.5.3	Bradikinezi İyileşmesi ve İmpedans İlişkisi	32
4.5.4	Rijidite İyileşmesi ve İmpedans İlişkisi	33
4.5.5	Yürümedeki Düzeltme ve İmpedans İlişkisi	34
4.5.6	Denge ve Yürümedeki İyileşme ile İmpedans İlişkisi	35
4.5.7	Aksiyel Semptom İyileşmesi ile İmpedans İlişkisi	35
4.5.8	Sağ ve Soldaki Toplam İyileşme ile İmpedans İlişkisi	36
4.6	Voltajlar ile İmpedans İlişkisi	37
4.7	Cinsiyet ile İmpedans İlişkisi	37
4.8	Cerrahi Süresi ile İmpedans İlişkisi	38
4.9	İlaç Kullanımı ile İmpedans İlişkisi	39
4.9.1	Rasajilin Kullanımı ile İmpedans İlişkisi	39
4.9.2	Antipsikotik Kullanımı ile İmpedans İlişkisi	39
4.9.3	Antidepresan Kullanımı ile İmpedans İlişkisi.....	41
4.9.4	Dopamin Agonisti Kullanımı ile İmpedans İlişkisi	41
4.9.5	Levodopa + Benserazid Hızlı Salımlı Tablet Kullanımı ile İmpedans İlişkisi.....	42
4.9.6	Levodopa + Benserazid Uzun Salımlı Kapsül ile İmpedans İlişkisi... 43	
4.9.7	Levodopa + Karbidopa + Entakapon Kullanımı ve İmpedans İlişkisi... 44	
4.9.8	Amantadin Kullanımı ve İmpedans İlişkisi.....	45
4.10	Ortamda Dopamin Varlığının İmpedansa Etkisi.....	45
4.11	Cerrahi Süresi ve Toplam İyileşme Değerleri Arasındaki İlişki.....	46
5.	TARTIŞMA	47

6. SONUÇLAR	53
ÖZET.....	55
ABSTRACT	57
KAYNAKÇA	59
EKLER.....	71
Ek-1. Etik Kurul Kararı.....	71
Ek-2. Gönüllü olur formu.....	72
Ek-3. Hasta takip formu	74



KISALTMALAR

Kisaltmalar	Açıklama
DBS	Derin Beyin Stimülasyonu
PH	Parkinson Hastalığı
ET	Esansiyel Tremor
SNPc	Substantia Nigra Pars Kompakta
GPI	Globus Pallidus Interna
STN	Subtalamik Nukleus
VİM	Ventral İntermedius
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MEK	Mikroelektrot Kayıtlama
BPHDÖ	Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği
aDBS	Adaptif Derin Beyin Stimülasyonu

TABLolar ve ŞEKİL DİZİNİ

Tablo 1:	Hastaların ilaç kullanım yüzdeleri.....	28
Tablo 2:	Az iyileşen ve çok iyileşen iki grubun terapi impedanslarının karşılaştırılması	29
Tablo 3:	En çok ve en az iyileşen grupların terapi impedansları ve akımlarının karşılaştırılması.....	30
Tablo 4:	İmpedansı düşük ve yüksek olan grupların iyileşme miktarlarının karşılaştırılması	30
Tablo 5:	Ekstremitte iyileşmesi ile terapi impedansları ve akımlar arasındaki ilişki	31
Tablo 6:	Toplam tremor'un sağ, sol ve ortalama terapi impedansları ve akımlar ile ilişkisi.	31
Tablo 7:	Ekstremitte tremoru ile terapi impedansları ve akımlar ile ilişkisi	32
Tablo 8:	Toplam bradikinezinin sağ, sol ve ortalama terapi impedansları ve akım ile ilişkisi.	32
Tablo 9:	Bradikinezinin terapi impedansları ve akım ile ilişkisi.....	33
Tablo 10:	Toplam rijiditenin sağ, sol ve ortalama terapi impedansları ve akım ile ilişkisi.	33
Tablo 11:	Ekstremitelerdeki rijiditenin terapi impedansları ve akım ile ilişkisi	34
Tablo 12:	Yürümedeki düzelmenin terapi impedansları ve akım ile ilişkisi.....	34
Tablo 13:	Denge ve yürümedeki iyileşmenin terapi impedansları ve akım ile ilişkisi.	35
Tablo 14:	Aksiyel semptom iyileşmesi ve impedans ilişkisi.....	35
Tablo 15:	Sağ taraf toplam iyileşmesinin terapi impedansları ve akım ile ilişkisi	36
Tablo 16:	Sol taraf toplam iyileşmesinin terapi impedansları ve akım ile ilişkisi	36
Tablo 17:	Cinsiyetler arasında terapi impedansı ve akımların karşılaştırılması	37
Tablo 18:	Cerrahi süresinin terapi impedansı ve akımlar ile ilişkisi	38
Tablo 19:	Rasajilin kullanan ve kullanmayan grupların terapi impedanslarının ve akımlarının karşılaştırılması	39

Tablo 20: Antipsikotik kullanan ve kullanmayan grupların terapi impedanslarının ve akımlarının karşılaştırılması	40
Tablo 21: Antidepresan kullanan ve kullanmayan grupların terapi impedanslarının ve akımlarının karşılaştırılması	41
Tablo 22: Dopamin agonisti kullanan ve kullanmayan grupların terapi impedanslarının ve akımlarının karşılaştırılması	42
Tablo 23: LDBh kullanan ve kullanmayan grupların terapi impedanslarının ve akımlarının karşılaştırılması	43
Tablo 24: LDB uzun salınımlı kullanan ve kullanmayan grupların terapi impedanslarının ve akımlarının karşılaştırılması	43
Tablo 25: LKE kullanan ve kullanmayan grupların terapi impedanslarının ve akımlarının karşılaştırılması	44
Tablo 26: Amantadin kullanan ve kullanmayan grupların terapi impedanslarının ve akımlarının karşılaştırılması	45
Tablo 27: Ortamda dopamin varlığının impedansa etkisi.....	45
Şekil 1: Çalışmanın basamakları	21

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Derin beyin stimülasyonu (DBS) Parkinson hastalığının tedavisinde etkinliği kanıtlanmış güvenilir bir yöntemdir. Fakat etkinlik düzeyi hastadan hastaya büyük oranda değişkenlik göstermekte ve hastaların iyileşme oranlarını ön görmek tam olarak mümkün olmamaktadır.

Cerrahi sonrası DBS programlamada önemli faktörlerden birisi impedanstır (değişken akıma karşı oluşan direnç). İmpedans, ölçüm için ek bir cerrahi işlem veya donanım gerektirmeyen ve mevcut olan bütün sistemlerin elektrotlarında kolaylıkla ölçülebilen bir parametredir.

Genel olarak 2000 ohm ve üzeri direnç değerlerinde dokuya elektrik geçişi kısıtlanırken 4000 ohm üzerindeki değerlerde elektrik geçişinin mümkün olmadığı kabul edilmektedir (1). Ancak kabul edilebilir aralıktaki değerlerin, DBS tedavisi alan Parkinson hastalarında klinik ile ilişkisi hiç araştırılmamıştır.

Bu çalışmamızda impedans değeri ölçümleri düşük olan hastaların DBS etkisinde daha çok klinik düzelme gösterip göstermediğini ve ortamdaki dopamin varlığının impedansa etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Parkinson Hastalığı ve Klinik Özellikler

Parkinson hastalığı (PH) yaklaşık 200 yıl önce James Parkinson tarafından “An essay on shaking palsy” isimli makalesinde “istemsiz titrek hareketler, hareket etmeyen vücut kısımlarında desteklense bile azalmış kas gücü ve gövdenin öne eğildiği, yürümenin koşmaya meyilli olduğu, duyuların ve zekanın etkilenmediği bir durum” olarak altı vakalık bir seride tanımlanmıştır (2). Günümüzde ise Parkinson hastalığı parkinsonizmin en sık nedeni olup sadece bir hareket bozukluğu hastalığının ötesinde motor olmayan semptomların da eşlik ettiği çok geniş ve heterojen bir klinik ile seyreden kronik progresif nörodejeneratif bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (3).

Parkinsonizm, bradikinezi ile birlikte tremor, rijidite veya her ikisinin birlikte olması ile belirlenir (4). Bu üç motor semptomun yanında postural instabilite, postür bozukluğu, küçük adımlarla yürüyüş, asosiy hareketlerin kaybı, paradoksal hiperkinezi, festinasyon, distoni, mikrografi, hipokinetik dizartri, disfaji, siyalore, glabellar refleks artışı, hipomimi gibi diğer motor bulgular da PH seyrinde görülmektedir.

Yaşam kalitesini önemli ölçüde bozan motor olmayan bulgular, sorgulanmadığı zaman hastalar tarafından genelde belirtilmemekte veya tecrübesiz bir klinisyen tarafından gözden kaçabilmektedir. Bu bulgular koku bozuklukları, uyku bozuklukları, psikiyatrik semptomlar, otonom disfonksiyon, kognitif bozulma ve ağrı gibi durumları da içeren çok geniş bir dağılım göstermektedir. Bu semptomlar PH'nin erken evrelerinde hatta motor semptomlar görülmeden önce görülebilmektedir (5). Motor olmayan bulgular, sağlık ekonomisi değerleri, hospitalizasyon oranları ve özellikle hayat kalitesinde bozulma açısından büyük öneme sahiptir (6-8). Kabızlık, REM uykusu davranış bozukluğu, depresyon, koku bozuklukları, disotonomi hastalığın prodrom döneminde, motor semptomlar henüz ortaya çıkmadan görülebilmektedir (9, 10).

Hastalık bahsedilen prodromal belirtilerle sinsi bir şekilde başlar, zaman içerisinde motor bulgular eklenir ve tablo giderek ağırlaşır. Sıklıkla tablo asimetrik,

tek taraflı başlar. Zamanla bulgular karşı vücut yarısına geçse de asimetri, semptomlar ilk tutulan tarafta daha belirgin olacak şekilde korunur.

Yukarıda bahsedildiği üzere çok geniş bir semptomatoloji olsa da hastalık temel olarak üç tipe ayrılabilir: tremor dominant tip, akinetik rijid tip ve mikst tip (11). Olguların büyük çoğunluğu mikst tip olarak görülmektedir.

2.2 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Parkinson hastalığı Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır. Tüm dünyadaki sıklığı 100.000’de 18-418 arasında değişmekle birlikte, 65-69 yaş arasında %0,5-1, 80 yaş üzerinde ise %1-3 olarak bildirilmektedir(12-14). Türkiye için PH prevalansı 100.000’de 111 ile 230 olarak iki farklı çalışmada belirtilmiştir (15, 16).

Parkinson hastalığı 50 yaşından önce nadir görülmekle birlikte, 40 yaş öncesi başlangıçlar genellikle herediter parkinsonizmi düşündürür. Yaş ile birlikte PH insidans ve prevalansı artış göstermektedir (17).

Coğrafi dağılıma göre de prevalans değişim göstermektedir. Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya’da Asya’ya göre daha yüksek prevalans görülmektedir. Ayrıca beyaz ırkta, siyah ırka göre daha sık görülmektedir (18). Cinsiyet açısından da farklılıklar çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur. Erkeklerde PH sık ve başlangıç yaşı daha erkendir(19).

Esansiyel tremor (ET) hastalarında parkinsonizm geliştiği, ET hastalarında PH riskinin 4 kata kadar arttığı gösterilmiştir (20).

Çevresel faktörlerin de hastalık gelişiminde rolü olduğu bilinmektedir. Çiftlikte yaşıyor olmak, pestisitler ve kuyu suyu kullanmak, bitkilerden elde edilen toksinler, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, organik solvent, pestisit, karbon monoksit ve karbon disülfid maruziyeti risk faktörleridir (21-24). Kafa travmasının ve beta blokör kullanımının PH riskini artırdığına dair yayınlar vardır (21, 25).

Sigara kullanmayanlarda Parkinson hastalığının daha sık görüldüğü, kahve ve kafein tüketiminin de PH'ye karşı koruyucu olduğu bilinmektedir (26).

2.3 Etiyoloji, Patogenez ve Genetik

Parkinson hastalığında temel patoloji, substansiya nigra pars kompakadaki (SNPk) ve özellikle ventrolateralindeki dopaminerjik nöronların selektif kaybıdır. Sadece nigrostriyatal yolaktaki hücrelerde değil, lokus seruleus, rafe çekirdeği ve Meynert'in bazal çekirdeği gibi birçok diğer dopaminerjik ve dopaminerjik olmayan hücre gruplarında da kayıplar görülmektedir (27). Bu kaybın başlangıcı, motor bulguların ortaya çıkmasından birkaç yıl ile on yıllar öncesine kadar uzanır. Klinik bulgular, SNPe'deki nöronların yaklaşık %60'ının ve striyatal dopamin içeriğinin de yaklaşık %80'inin kaybı sonrasında başlar (28). Bu duruma genetik faktörler, yaşlanma süreciyle dopaminerjik nöronlardaki hassasiyet artışı ve çevresel faktörler birlikte zemin hazırlamaktadır (29, 30).

Otopsi çalışmalarında beyinde tutulan bölgelerde belirgin olarak Lewy cisimcikleri görülmüş, Lewy cisimcikleri ve kognitif yıkım ilişkisi gösterilmiştir. Ancak parkin mutasyonu olan erken başlangıçlı Parkinson hastalarında Lewy cisimciklerinin bulunmaması, tek patolojik değişimin bu olmadığını düşündürmüştür.

L-DOPA ve dopaminin oksidasyonu sırasında açığa çıkan toksik metabolitlerin oksidatif stres yapıcı etkisi, hassas dopaminerjik nöronlarda ölümle sonuçlanmaktadır. Bununla birlikte süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz gibi majör antioksidan enzimlerin beyindeki eksikliği, oksidatif stres teorisini desteklemektedir (31, 32).

Mitokondriyal disfonksiyonun da PH patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Parkin proteininin endoplazmik retikulum, Golgi aygıtı gibi mitokondride de bulunması, PH'ya sıkça yol açan mutasyonlardan DJ1 ve PINK-1'in mitokondriyal proteinleri kodlaması, alfa sinüklein mutasyonunda mitokondriyal yapının bozulması ve tüm bu proteinlerin mutasyonlarında parkinsonizmin ortaya çıkması, PH patogenezinde mitokondriyal bozulmayı kanıtlar niteliktedir (33).

Ailevi PH vakalarında bazı mutasyonların keşifleriyle, etiopatogeneizde genetik faktörlerin de önemli olduğu anlaşılmıştır. Özellikle otozomal dominant geçişi olan SNCA, PARK1 ve LRRK-2 mutasyonları ile otozomal resesif geçişi olan PARK2 (Parkin), DJ-1, PINK1 gibi birçok mutasyon tanımlanmıştır. En çok görülen mutasyonlar Parkin ve LRRK-2'dir (34, 35).

2.4 Tanı ve Ayırıcı Tanı

Parkinson hastalığının tanısı klinik olarak konulmaktadır. Tanı için spesifik bir test yoktur. Yardımcı tetkikler ayırıcı tanıya giren diğer hastalıkları dışlamak için kullanılır (3). Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Beyin Bankası kriterleri, PH tanısı koymak için kullanılmaktadır. Bu kriterlerde bradikinezi ile birlikte 4-6 Hz istirahat tremoru, rijidite ve postural instabiliteden birisi olmalı ve destekleyici kriter olarak tek taraflı başlangıç, ilerleyici hastalık, asimetrinin devam etmesi, levodopaya iyi yanıt, levodopaya bağlı şiddetli kore (diskinezi), levodopa yanıtının beş yıldan fazla sürmesi ve on yıl ya da daha fazla hastalık süresi maddelerinden en az üçünün olması gerekmektedir (36).

Parkinsonizm etiolojisinde idiyopatik PH en büyük kısmı oluşturmakta olup, sekonder nedenler arasında ilaçlar (antipsikotikler, antiemetikler, verapamil, diltiazem gibi kalsiyum kanal blokerleri ve diğer ilaçlar), toksinler (mangan, karbonmonoksit, MPTP, siyanür), normal basınçlı hidrosefali, vasküler parkinsonizm, hipoksi, post-ensefalitik parkinsonizm, travma ve diğer nedenler sayılabilir.

Parkinsonizm artı sendromların da ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. Bunlar multi sistem atrofi, kortikobazal dejenerasyon, progresif supranükleer felç ve diğer sendromları içerir.

Parkinsonizm heredodejeneratif hastalıklarda da görülebilmektedir. Bunlar Huntington hastalığı, nöroakantositoz, Wilson hastalığı, Hallervorden-Spatz hastalığı ve diğer heredodejeneratif hastalıklar olarak sıralanabilir.

2.5 Tedavi

Parkinson hastalığı tedavisinde dönüm noktalarından birisi 1960 yılında Hornykiewicz'in, semptomların striatal dopamin eksikliğinden kaynaklandığını göstermesidir. Bir diğer dönüm noktası da medikal tedavinin etkinliğinin azaldığı ve komplikasyonlarının geliştiği, terapötik pencerenin daraldığı ileri evre PH'de cerrahi tedavilerin kullanıma girmesidir.

2.5.1 Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavide amaç dopaminerjik nöron hasarı ile oluşan dopamin eksikliğini ekzojen olarak gidermek veya üretilen endojen dopaminin etkisini artırmaktır (37).

Bu amaçla dopamin prekürsörü olan levodopa (L-3,4-dihidroksi fenilalanin), dopamin reseptör agonistleri, dopaminin beyinde yıkımından sorumlu monoaminoksidaz tip B (MAO-B) enzim inhibitörleri, amantadin ve antikolinerjikler kullanılmaktadır. Levodopanın periferde dopamine çevrilmesini sağlayan dopadekarboksilaz enziminin inhibitörleri ve 3-O-metildopa'ya çevrilmesini sağlayan katekol-O-metil transferaz (COMT) inhibitörleri, levodopanın yıkımını azaltarak santrale levodopa geçişini artırmak için levodopa ile birlikte kullanılmaktadır (38).

Günümüzde PH hala tedavi edilemeyen bir hastalıktır. Mevcut tedaviler semptomatik iyileşme sağlamaktadır. Ancak bu semptomatik düzelme, hayat kalitesinde düzelme ve fonksiyonelliğin yıllarca devamını sağlamış, yaşam beklentisini artırmıştır (38, 39).

MAO-B inhibitörleri (rasajilin, selejilin) endojen dopaminin, yıkımını engelleyerek etkisini artırmaktadır. Rasajilin'in monoterapide etkinliği gösterilmiştir (40). Kusma ve diskinezi yan etki olarak görülebilmektedir. Yan etki profilinin düşük olması nedeniyle tedaviye hastanın semptomatik durumu, komorbid hastalıkları da ön plana alınarak rasajilin ile başlanması önerilmektedir.

Dopamin agonistleri (ropinirol, pramipeksol, piribedil), PH semptomlarının tedavisinde potent ilaçlar olup, özellikle genç hastalarda levodopanin diskinezi ve doz sonu kötüleşmesi etkilerini geciktirmek amacı ile levodopa tedavisi başlanmadan önce tedaviye eklenmesi önerilmektedir (41, 42). Bu ilaçlar düşük dozlarda bile ortostatik hipotansiyon, diskinezi, konstipasyon, konfüzyon, insomnia yapabilmektedir. Ancak özellikle dürtü kontrol bozukluğu ve demansı olan hastalarda psikotik yan etkilerinin görülebilmesi nedeniyle dikkatli kullanım ve yakın takibi önerilmektedir (43).

Levodopa en etkili ve altın standart PH tedavisi olarak değerlendirilmektedir. Yaşam kalitesini ve motor aktiviteleri diğer ilaçlara göre daha fazla iyileştirmektedir (44, 45). Uzun süreli kullanımında doz sonu kötüleşmesi ve tepe dozu diskinezisi gibi kısıtlayıcı yan etkiler çıkabilmektedir. Daha nadir görülmekle birlikte difazik diskinezi, off distonisi gibi diskineziler ve on- off fenomeni gibi motor yan etkiler de tedavi seyrinde ortaya çıkabilmektedir.

2.5.2 Cerrahi Tedavi

Levodopanin keşfinden önce 1930'lu yılların başlarında primer motor korteks rezeksiyonu, kaudat nukleus, globus pallidum ve ansa retikularis çıkartılması gibi işlemler denenmiş, ancak ciddi mortalite ve morbidite görülmesi nedeniyle terkedilmiştir. Daha sonra 1950'lerde anterior koroidal arterin ligasyonu ile mediyal pallidal infarkt geliştirilmesi sonucu hastaların parkinsonizm semptomlarında düzelme görüldü. Bu gözlemlerle pallidotalamik projeksiyonlar keşfedildi ve stereotaktik cerrahinin de gelişmesiyle PH'de talamotominin tremor üzerindeki olumlu etkileri keşfedildi. Sonraları globus pallidus interna (GPi) cerrahisi ile hastaların fayda gördüğü bulundu, ancak altmışlı yıllarda levodopa keşfedildiği için, cerrahi işlemler levodopanin gölgesinde uzunca bir süre terkedildi. Bu süreçte epilepsi ve spastisite için serebelluma kronik stimülasyon uygulamaları ile stimülasyonun etkileri keşfedilmeye başlandı (46). 1987 yılında ise kronik talamik stimülasyonunun Parkinson tremorunda düzelme sağlayabileceği bulundu (47).

Sensorimotor bölgeler GPi'nin kaudal ve ventrolateralinde, subtalamik nukleusun (STN) dorsolateral kısmında yer almaktadır. Sensorimotor bölge yapılarında aşırı aktivite artışı görülmesi, bu bölgelerde lezyon oluşturma ve stimülasyonda hedef bölge haline getirme fikrini oluşturmuştur (48). Ayrıca PH'de talamusun ventralis intermedius çekirdeğinde aşırı aktivite artışı görülmesi, bu bölgeyi de cerrahi hedef haline getirmiştir. Bu amaçla yapılan pallidotomi, 90'lı yıllarda popüler olmuş, ancak bilateral pallidotomilerin yan etkileri, yeni tedavi arayışlarına neden olmuştur. Bu arayışlar, bilateral GPi derin beyin stimülasyonunun (DBS) keşfi ile sonuçlanmıştır (49, 50).

Bugün hareket bozukluklarının tedavisinde tremor için talamusun ventralis intermedius çekirdeği (VİM), parkinson belirtileri için GPi ve STN, ayrıca distoni ve ballizm için GPi hedef olarak seçilmektedir.

Cerrahi tedaviler ablatif cerrahi ve derin beyin stimülasyonu olarak ikiye ayrılır.

2.5.2.1 Ablatif (Destrüktif) Cerrahi Tedavi

Ablatif cerrahiler maliyetinin düşüklüğü, uzun izlem gerektirmemesi, daha az intrakraniyal girişim gerektirmesi nedeniyle avantajlı iken, bilateral uygulanamaması, yan etkilerine müdahale edilememesi ve semptomlara göre ayarlanamaması nedeniyle dezavantajlıdır.

2.5.2.1.1 Talamotomi

Talamus ve özellikle ventral intermedius nükleus (VİM), tremorun tedavisi için öncelikli hedeftir. VİM lezyonlarında, parkinson tremorunun %85'ten fazla düzeldiği gösterilmiştir (51).

İlk birkaç ayda tremorda artış olmaz ise, talamotominin etkisi uzun sürmektedir. Lezyon eğer ventral anterior nükleusa uzanır ise, rijidite ve levodopa

ilişkili diskinezi üzerine de etkili olabilmektedir. Ancak bradikinezi, rijidite (lezyon nuc. ventralis anterior'a uzanmaz ise) ve aksiyel semptomlar üzerine etkisi yoktur. Konuşma ve yürüyüşte bozulmaya neden olabilmektedir. Bilateral talamotomi ciddi kognitif bozukluk ve konuşma bozukluğuna neden olabilmektedir. Pallidotomi ve DBS ile tremor dışındaki semptomlarda daha iyi sonuçlar alındığı için, PH'de talamotomi genellikle önerilmemektedir.

2.5.2.1.2 Pallidotomi

Yapılan çalışmalarda pallidotomi yapılan hastalarda kontralateral tremor, rijidite, bradikinezi ve diskinezilerde anlamlı iyileşme görüldüğü, yürüme ve off donmalarında düzelme görüldüğü, lezyonla aynı taraflı rijidite, bradikinezi ve ilaç ilişkili diskinezilerde iyileşme olduğu bildirilmiştir (52, 53).

Pallidotomi de talamotomi gibi tek taraflı ablasyon ile sınırlandırılmıştır. Çift taraflı pallidotomi ile ciddi hipofoni, dizatri, kognitif bozulma ve nöropsikiyatrik bozulmalar görülebilmektedir. Özellikle anteromediyal lezyonlar hafıza ve kognitif bozukluk yaparken posterolateral lezyonlar kognitif bulguları ve motor performansta düzelme ile sonuçlanmaktadır (54).

2.5.2.1.3 Subtalamotomi

Subtalamik çekirdeğin (STN) hasarı hemiballismus ile sonuçlandığından subtalamotomi ile yapılan çalışma sayısı, talamotomi ve pallidotomiye göre çok daha azdır. Ancak STN DBS'in PH'de başarılı olduğunun gösterilmesiyle, özellikle DBS'e daha ucuz alternatiflerin arandığı ülkelerde, bazı vaka serileri yayınlandı. Bu serilerde tek taraflı subtalamotomide birleşik Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği (UPDRS-Türkçe kısaltması ile BPHDÖ) off skorlarında %15-58 arası düzelme görüldüğü, on skorlarında da %63 düzelme görüldüğü bildirilmiştir (55, 56). Postoperatif dönemde kore genel itibariyle hafif ve geçici olmaktadır. Ancak kalıcı olanlar da pallidotomi veya talamotomi ile düzeltilebilmektedir. Bilateral subtalamotomide konuşma ve

kognitif yan etkiler bilateral pallidotomi veya talamotomiye oranla daha hafiftir. Ayrıca bilateral subtalamotomide ilaç alımında azalma sağlanabilmektedir.

2.5.2.2 Derin Beyin Stimülasyonu (DBS)

Levodopanın keşfi ile cerrahi tedavilerin terkedilmişti. Bu sırada 1987 yılında DBS'in geri dönüşümlü ve ayarlanabilir şekilde ablatif cerrahileri taklit edebildiğinin keşfedilmesi, yeniden cerrahi tedaviyi gündeme getirdi ve post-levodopa çağını başlattı (57). 1993 yılında STN-DBS uygulanması ile bradikinezi, rijidite ve tremorda ciddi düzelmeler görüldü ve bu sayede levodopa dozunun azaltılarak levodopa ilişkili diskinezilerde ve motor dalgalanmalarda düzelme sağlandı (58, 59). Bu keşiften sonra dünya çapında binlerce hasta benzer şekilde fayda gördü ve DBS ileri PH tedavisinde günümüz kılavuzlarındaki yerini aldı (60).

2.5.2.2.1 Cerrahi İşlem

Cerrahi işlemin prosedürü beyin cerrahisi ekibine göre değişir. Öncelikle preoperatif görüntüleme ile stimülasyon için en uygun hedef yapı belirlenir. Bazı merkezler hedef belirlemek için ventrikülografi kullanırken, bazı merkezlerde sadece manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır. Ancak MRG ile görüntü distorsiyonu olabilmektedir. Varsa ventrikülografi görüntülemeleri ve MRG özel programlarla birleştirilerek stereotaktik görüntülemeler elde edilir. Ancak en iyi görüntülemelerle bile birkaç mm'lik kaymalar olabilmektedir. Bu nedenle elektrofizyolojik yöntemler kullanılmaktadır.

Uygun hedefin belirlenmesi için mikroelektrotlar ile paralel girişlerle aktivite kayıt edilmesi ile kayıtlama yapılmaktadır. Hedefin karakteristik elektrofizyolojik aktivitesini bulmak için kayıt alınır (mikroelektrot kayıtlama (MEK)) ve bulunan yer hedeflenerek elektrotlar yerleştirilir. Hedef belirlemek için giriş sayısı arttıkça kanama riski artmaktadır (61).

Hedefleme için yararlı olduğu düşünölen başka bir teknik de intraoperatif makro ve mikrostimölasyonlardır. Elektrot doğru yerde ise yüksek frekans stimölasyon ile lokal anestezi altındaki bir hastanın motor fonksiyonlarında düşük voltajlı uyarımda yan etki olmaksızın düzelme görölecektir. Yüksek voltajlı uyarımlarda ise yan etkiler (doğru hedefte en az yan etki) ortaya çıkacaktır. Düzelme yok ise elektrot yanlış yerdedir. Ayrıca karşı tarafta diskinezi oluşması da elektrodun doğru yerde olduğunu göstermektedir. Parkinsonizm bulguları ve tremor STN ve VIM hedeflerinde stimölasyon ile hemen düzelme göstermektedir, ancak distoni için uygulanan GPi stimölasyonunda intraoperatif düzelme daha az belirgindir, daha çok haftalar veya aylar içinde düzelme beklenir.

Doğru hedef bulunduğu zaman yardımcı mikroelektrot çıkartılarak kalıcı elektrot takılır. Hemen elektrot takılması sonrası veya birkaç gün sonra genel anestezi altında subklavyan bölgeye sinyal üretici implante edilir. Sinyal üreticinin geç takılması, sinyal üretici MRG için uyumlu değil ise, post-operatif MRG için süre sağlar.

2.5.2.2.2 DBS Etki Mekanizması

Keşfinin üzerinden 32 yıl geçmiş olmasına rağmen DBS etki mekanizması hala net değildir. Çok daha küçük bir lezyonla DBS ablasyonu taklit etmekle birlikte etkisi ablasyondan çok stimölasyon ile ortaya çıkmaktadır.

Yerleştirilen DBS'in fonksiyonel olarak inhibisyon yapması birkaç mekanizma yoluyla olabilir (62-64):

- Uyarılan yapıya iletilen nöronal mesajları engelleyerek anormal osilasyonları desenkronize ederek,
- Nöronal ateşlemeyi güçlü bir şekilde inhibe ederek,
- Yüksek frekanslı boşalımları eksite ederek ve yeni boşalımları indükleyerek,

- Nörotransmitterlerin salınımını ve üretimini engelleyerek.
- Aksonal iletimi durdurarak.

Bu etki mekanizmaları göz önüne alındığında DBS'in nöroprotektif etkisi de olabilir. Ancak bu durum net olarak kanıtlanamamıştır (65). Bunun yanında DBS'in elektrot uzak çevresindeki nöronlarda ve hedef çekirdek içindeki aksonlarda eksitator etkisi gösterilmiştir (66).

2.5.2.2.3 Hasta Seçimi

İdiopatik PH tanısı konulmuş ve rahatsız eden semptomları hastalığın ana semptomları olan bradikinezi, rijidite ve tremor olan hastaların STN DBS'ten fayda görmesi beklenir. Doz sonu kötüleşmesi veya tepe dozu diskinezisi görülen hastalar DBS'e adaydır. Anti-parkinson tedavi ile iyi düzelen hastalar genellikle DBS ile daha iyi düzelmektedir. Ayrıca BPHDÖ motor bölümünde daha yüksek puan alınması ve levodopa yanıtının daha belirgin olması, cerrahiden görülen faydanın bağımsız öngörücüleridir.

Demans ve bilişsel fonksiyonlar DBS'ten fayda görmemekte hatta DBS ile kötüleşebilmektedir. Ayrıca erken dönemde bozulma, genellikle atipik parkinsonizmlerde görülmektedir. Bu nedenle bilişsel fonksiyon bozukluğu gelişmiş hastalarda DBS önerilmemektedir. Ek olarak hastada defibrilatör, kardiyak pacemaker gibi elektrik artefaktı yapabilecek cihaz varsa DBS önerilmemektedir (57).

2.5.2.2.4 Klinik Sonuçlar

Tedavinin klinik iyileşme düzeyini belirleyen birçok faktör vardır. PH evresi, uyarım için hedeflenen yapı, elektrodun hedefteki konumu, elektrodun yapısı, impedans ve uygun parametrelerin seçimi (voltaj, dalga boyu, frekans gibi) bu faktörlerden bazılarıdır.

Günümüzde yaklaşık 150.000 hastanın tedavisinde DBS kullanılmakta olup bu sayı giderek artmaktadır. Tedavi yönteminin sonuçlarına dair farklı çalışmalar mevcuttur. Otuz yedi çalışmanın derlendiği 921 hastalık bir metaanaliz ve 136 hastalık başka bir retrospektif çalışmada işlem öncesi ilaçsız dönemde BPHDÖ skoru ile işlem sonrası ilaçsız dönemdeki BPHDÖ skorları karşılaştırıldığında her iki çalışmada da yaklaşık %50 oranında düzelme görülmüştür (67, 68). Birçok çalışmada motor semptomlar, günlük yaşam aktivitesi, diskineziler, yaşam kalitesi ölçeklerinde ve doz sonu kötüleşmesinde anlamlı düzelmeler görülmüştür (69, 70). Uzun süreli takip çalışmalarında da bu faydanın sebat ettiği gösterilmiştir (71, 72).

2.5.2.2.5 Komplikasyonlar

DBS genel olarak güvenli bir tedavi yöntemi olmakla birlikte, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar görülebilmektedir. İntrakranial kanama, nöbet, serebrovasküler olay, enfeksiyon, uzamış hastane yatışı, postoperatif konfüzyon gibi durumlar ile erken dönemde karşılaşılabilir. Bu komplikasyonların oranları tedavinin uygulandığı merkeze, takip şekline, cerrahın tecrübesine, cerrahi tekniğe göre değişiklik göstermektedir ancak genel olarak ciddi yan etki görülme sıklığı %1-2 arasında değişmektedir (73, 74).

Cihaz ilişkili yan etkiler de görülebilmektedir. Donanım ilişkili yan etki oranı yaklaşık %6-10'dur (75). Elektrotların kırılması, uzantı kablolarının çalışmaması, cilt erozyonu, kabloların yerinden oynaması, sinyal üreticide anormal çalışmaya bağlı etkinlik kaybı gibi durumlar görülebilmektedir. Estetik olarak yara izleri, kafada şişlik, kabloların cilt altında belirgin olması gibi durumlar görülmektedir. STN veya GPi stimülasyonu ile çoğu hasta kilo almaktadır (76).

2.5.2.2.6 Programlama

Donanım doğru olarak yerleştirildikten sonra en iyi klinik faydaya ulaşabilmek için optimum programlamanın yapılması gerekmektedir. Programlama için tek bir

algoritma yoktur. Kontakt konfigürasyonunun düzenlenmesi, voltajın, frekansın ve dalga boyunun değiştirilmesi yapılabilecek ayarlamalardır.

Öncelikle dokuya elektrik iletimini test etmek için impedans değerlendirilir. Sistemin sağlam olduğu düşünüldüğünde programlamaya başlanır. En uygun etki ve yan etki dengesi amaçlanarak yukarıda belirtilen değerler yavaşça ayarlanır. Bazı hastalarda birden fazla optimal ayar olabilir. Bu hastalarda çoklu programlama yapılır. Örneğin uygun motor yanıt sırasında dizartri geliyorsa, yürürken bu ayarı seçip konuşurken konuşmanın en iyi olduğu ayara geçiş yapılabilir (programlama cihazları bahsedilen grup geçişine izin vermektedir) (77).

2.5.2.2.7 Adaptif Derin Beyin Stimulasyonu

Hastaların semptomlarına ve ihtiyaçlarına göre şekillenen yeni sistemler üzerine yapılan çalışmalar adaptif derin beyin stimulasyonu (aDBS) sistemleri ile meyvesini vermiştir.

Adaptif DBS kapalı devre modeli ile çalışmaktadır. Akım-voltaj-dalga boyu-dalga şekli gibi parametreler hastanın klinik durumunu devamlı olarak yansıtan bir değişkene yani geri bildirim parametresine göre yeniden düzenlenir veya belirlenmiş bir uyarım, semptomlar ortaya çıkarken hastaya uygulanır. Semptomların kötüleşmesini haber verebilecek yani geri bildirim olarak kullanılabilir değişkenler üzerinde çalışılmaktadır. Bu amaçla yüzeysel EMG ve akselerometrelerden, kortikal nöro-sinyallerden, nöro-kimyasal belirteçlerden ve bazal gangliyonlardaki bölgesel alan potansiyellerinden faydalanılmaktadır (78-83).

Üzerine en çok çalışılmış olan değişken bazal gangliyonlardaki bölgesel alan potansiyelleridir. Beta osilasyonlar geniş nöronal popülasyonların senkronize aktivitesini gösterirler ve harekete hazırlık, harekete geçme ve klinik bozulma ile ilişkilidirler. Ayrıca düşük frekanslı ritm artışının diskinezi ile ilişkisi, beta osilasyonların bilişsel ve davranışsal fonksiyonlarla da ilişkili olduğu, düşük frekanslı osilasyonların karar verme sürecinde de etkili olduğu gösterilmiştir (84, 85). Bu nedenle bölgesel alan potansiyelleri hedef olarak seçilmiştir. Adaptif DBS ile beta

osilasyonlar yani klinik bozulma görüldüğünde uygun uyarı verilecek, böylece hem klinik dalgalanmaların önüne geçilecek hem sürekli uyarı verilmediği için pil ömrü uzayacak, hem yan etki azalıp etki artacak, hem de uyarım ayarı ihtiyacı azalacaktır. Teorik olarak öngörülen bu faydalar çalışmalarda da gösterilmiştir (86).

Bu alanda tedaviyi optimize etmek ve yeni geri bildirim parametreleri keşfetmek için çalışmalar devam etmektedir.

2.5.2.2.8 Derin Beyin Stimülasyonunun Elektriksel Temelleri

Temel olarak Ohm yasası olan $V=I.R$ eşitliği DBS devresinde de geçerlidir. Örneğin sabit voltaj olan bir nörostimülatörde, voltaj sabit olmasına rağmen impedans değiştiği için akım da bu denkleme göre değişim gösterecektir.

Elektrik akımı nöral elemanlar üzerinde aksiyon potansiyeli oluşturmada büyük etkiye sahiptir. Ancak asıl faktör elektriksel uyarımın yoğunluğudur. Bu uyarım yoğunluğu da beyine verilen elektriksel uyarımın hızı (akım, miliamper), akımın zaman aralığı (dalga boyu) ve elektrotun yüzey alanı ile belirlenir.

Sabit-akım nörostimülatörler için:

$$\text{Uyarım yoğunluğu} = (\text{miliamper}) * (\text{dalga boyu}) / (\text{yüzey alanı})$$

Sabit-voltaj nörostimülatörler için:

$$\text{Uyarım yoğunluğu} = (\text{volt/impedans}) * (\text{dalga boyu}) / (\text{yüzey alanı})$$

Elektrottan uzak bir noktadaki elektrik uyarım yoğunluğu da uyarımın akımı ve aktif elektrotun konfigürasyonu ile ilişkilidir. Bipolar uyarım, monopolar uyarım gibi konfigürasyonlar, uyarım yoğunluğu üzerinde etkilidir. Bunun yanında beyin dokusundaki elektriksel özellikler beyaz ve gri cevher arasında farklılık göstermektedir. Gri cevherin iletimi daha fazla su içeriğinden dolayı daha hızlıdır. Dolayısıyla elektrotun etrafındaki bölgesel anatomik yapılar da uyarımın yönünü ve yoğunluğunu etkilemektedir (87).

Sonuç olarak uyarım parametreleri ve elektrot konfigürasyonları uyarımın uzaysal yayılımını ve DBS uyarımı ile uyarılan akson sayısını belirlemek için kullanılmaktadır. Bu da hem etkinliği artırmayı hem de uyarımı hedefe odaklamayı sağlamaktadır.

2.5.2.2.9 İmpedans

İmpedans, bir alternatif akım devresinde değişken akıma karşı oluşan dirençtir (88). Kullanılan DBS sistemlerinde iki çeşit impedans ölçülmektedir. Her hastanın tedavisinde belirlenmiş parametrelerde (voltaj, akım, frekans gibi) oluşan impedansa terapi impedansı denir. Elektrotların her temas noktası için belirli monopolar uyarım parametreleriyle ölçülen impedansa ise elektrot impedansı denmektedir (89).

İmpedans dokuya elektrik geçişinin ve aktive edilen doku hacminin en büyük belirleyicilerinden birisidir. İmpedans arttıkça aktive edilen doku hacminde küçülme görülmektedir (90).

İmpedans elektrotların yapısı, boyutları, elektrot ve beyin arasındaki dokunun intra-ekstraselüler özellikleri ile belirlenmektedir. Ayrıca akıma karşı oluşan direnç ve reaktif komponentler de impedansa katkıda bulunmaktadır (91). Bu faktörler dışında implantasyon zamanı, elektrik aktivitesi, elektrotun yerleştirildiği hedef doku, elektrodun kontakt pozisyonu ve implante edilen elektrot tarafı impedansı değiştirebilmektedir (92).

Programlamaya başlandığında ilk yapılması gereken işlemlerden birisi donanımı kontrol etmek amacı ile impedans ölçümüdür. Yüksek impedanslar (özellikle 4000 ohm ve üstü) genellikle dokuya elektrik geçmediğini ve devrenin kapalı olduğunu gösterir. Postoperatif dönemde yüksek impedans değerleri DBS kabloları veya elektrotların işlem sırasında hasarlanmış olabileceği veya uyarıcı bağlantılarında problem olabileceği anlamına gelebilir. Takiplerde yeni tespit edilen bir impedans yüksekliği özellikle travma ya da twiddler sendromundaki gibi uyarıcının sürekli olarak çevrilmesine bağlı kablolardaki hasara veya kırılmaya işaret edebilir. Bunun yanında çok düşük impedans değerleri de kısa devre anlamına gelmektedir.

Ancak kabul edilebilir aralıktaki değerlerin, DBS tedavisi alan Parkinson hastalarında klinik ile ilişkisi hiç araştırılmamıştır. Bu çalışmadaki hipotezimiz impedans değeri ölçümleri dūřuk olan hastaların DBS etkisinde daha çok klinik dūzelme gösterdiği ve ortamda dopaminin bulunmasının impedansa etki ettiğidir.

Literatürde hipotezimizi farklı hasta gruplarında test eden çalışmalar mevcuttur. Benzer yöntemlerle farklı sorulara yanıt arayan başka çalışmalar da yürütölmüştür.

Distoni endikasyonu ile globus pallidus internaya DBS uygulanan hastalarda uyarım kapalı ve açık durumlarda doku impedansı karşılaştırılmış ve akım verildiği anda geri dönüşümlü olarak impedansın azaldığı gösterilmiştir. Klinięi çok ve az dūzelen hastaların impedansları karşılaştırıldığında ise aralarında fark bulunmamıştır (93). Bu alışma bizim sorularımıza tam olarak cevap verememektedir. Çünkü hem tanı Parkinson hastalığı değildir hem de distonide istenen cevabın alınması aylar sürebilmektedir (Parkinson hastalığında birçok klinik özellik açısından dakikalar içinde cevap alınır).

Elektrotların anatomik yeri ile impedans ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, ek bulgu olarak semptomlarda azalma ile impedans ilişkisine bakılmış, mutlak dūzelme ile impedans ters ilişkili, ancak göreceli dūzelme ile ilişkisiz bulunmuştur (88). Bu çalışmada göreceli dūzelme olarak stimulasyon açık durumdaki ve kapalı durumdaki motor BPHDÖ oranının doğal logaritması alınmıştır. Mutlak dūzelme olarak da stimulasyon açık durumdaki ve kapalı durumdaki motor BPHDÖ puanının farkı alınmıştır.

Başka bir çalışmada DBS tedavisinin yıllar sonra da klinik etkinliğinin sürdüğü ve impedansın yıllar içerisinde azaldığı benzer bir yöntemle gösterilmiştir (94). Ancak bu çalışmada da mevcut klinik ile impedansın ilişkisine bakılmamıştır.

İmpedansın ana belirleyicilerinden birisi de yabancı cisim yanıtı ile oluşan elektrot etrafındaki enkapsulasyon tabakasıdır (90). Enkapsulasyon tabakasında astrosit ve mikroglia gibi destek hücreleri ve azalmış ekstraselöler boşluktan oluşan bir alan vardır (95, 96). Enkapsulasyon dokusu yüksek elektrik direnci gösterir ve daha

geniş enkapsulasyon alanı daha yüksek impedans ile ilişkilidir (97). Ayrıca elektrot-elektrolit ara yüzeyinin biyolojik özellikleri nedeniyle impedans zamansal değişim göstermektedir (98, 99).

Elektrot çevresindeki enkapsulasyon dokusundaki dopamin yani ilaç etkisi impedansı etkiliyor olabilir. Literatürde yapay beyin-omurilik sıvısında dopamin miktarının artması sonrasında ölçülen impedans değerlerinde anlamlı şekilde düşüş görülmesi ile sonuçlanan bir çalışma vardır (100). Bunun tersine yorumlanabilecek başka bir çalışmada dopamin salınımı için *poli 3,4-etilendioksitiofen*, *polistirensulfonat* ve *dopamin* kaplanmış elektrotlar ile dopamin kaplanmadan *poli 3,4-etilendioksitiofen* ve *polistirensulfonat* kaplanmış elektrotlarla in-vitro ve in-vivo yapılan deneylerde iki elektrot çeşidi arasında anlamlı impedans farkı bulunmamıştır. Bu da doku içerisinde dopamin varlığının impedansa etkisinin olmadığı şeklinde yorumlanabilir (101). Bir diğer açıklama da dopamin etkisinin, elektrik geçirgenliğini arttırmasıyla değil de nöronal uyarılma eşiğini değiştirmesiyle olabileceğidir.

Ortamda dopamin varlığının klinik durumla ilişkili olduğu daha önce yapılan PET çalışmalarıyla gösterilmiştir (102). Bir başka çalışmada putaminal dopamin artışı ile bradikinezi ve rijiditenin ilişkili olduğu gösterilmiştir (103). Çalışmamızda klinik olarak on döneminde yani ortamda dopamin olduğu durumda dopamin varlığının impedansı değiştirip değiştirmediği de değerlendirilecektir.

İmpedans ek bir elektrot veya cihaz kullanmadan, DBS sisteminin kendi elektrotlarından ve kendi ayar cihazından kayıt alması nedeniyle, beyindeki bir parametreyi en kolay ve etik elde etme yollarından birisidir. Bu nedenle impedans ve klinik anlamı üzerine böyle bir çalışma planlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra başlanmıştır (Ek-1).

3.1 Katılımcıların Niteliği

Çalışmaya katılan hastalar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı klinik veya polikliniğinde takip edilen, Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Beyin Bankası tanı ölçütlerine göre Parkinson hastalığı tanısı almış, STN-DBS uygulanan hastalar arasından seçilmiştir.

Hastalar için araştırmaya dahil olma kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak
- Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Beyin Bankası tanı ölçütlerine göre idiyopatik PH tanısı almış olmak
- STN-DBS tedavisi uygulanması
- Minimental Durum Muayenesi (MMDM) test skoru 26 üzeri olmak
- Üç aydan uzun süreli DBS tedavisi uygulanması
- Derin beyin stimülatörünün kapatılmasını kabul etmek

Hastalar için araştırmadan dışlanma kriterleri:

- MMDM'den 26 altı almak veya demans tanılı olmak
- Derin beyin stimülatörünün kapatılmasını kabul etmemek ve onam vermemek

- Üç ay içerisinde DBS cerrahisi yapılması (stereotaktik cerrahi ile kabloların yerleştirilmesi işlemi)
- Bipolar elektrot konfigürasyonu olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

Hastaların DBS uygulaması sonrası üç ay içerisinde impedanslarının yaklaşık %33 azaldığı, postoperatif üçüncü aydan sonra impedansın stabilize olduğu gösterildiğinden dolayı üç aydan içerisinde DBS cerrahisi yapılan hastalar dışlanmıştır (104).

Bipolar uyarım monopolar uyarıma göre her zaman daha yüksek impedans değerlerine neden olmaktadır. Katot ve anot arasına aktif olmayan bir kontakt eklenmesi impedansı 2000 ohm'a kadar artırabilmektedir (90). Bu nedenle elektrot konfigürasyonu bipolar olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

3.2 Katılımcılardan Olur Formu Alınması

Çalışmaya dahil olma kriterlerini sağlayan hastalara ve yakınlarına çalışma kısaca açıklanmış ve katılmayı kabul ettikleri takdirde “Gönüllü olur formu” (**Ek-2**) okutulup soruları cevaplanarak imzaları alınmıştır. MMDM “Gönüllü olur formu” imzalandıktan sonra uygulanmış, demansı olan hastalar araştırmadan dışlanmıştır.

3.3 Çalışmanın Basamakları

Hastalar bir gece önceden o sabah dopaminerjik ilaçları almaması istenmiş, gün içinde klinikte değerlendirilmiştir. Değerlendirmeye hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, cerrahi süresi, dominant el, kullandığı ilaçlar, DBS parametreleri (voltaj, frekans, dalga boyu, kullanılan kontakt noktaları) öğrenilerek ve hasta takip formuna işlenerek başlanmıştır.

İlk aşamada yerleştirilebilir uyarı kaynağı -implantabl puls jeneratörü (İPJ) açık ve ilaç etkisinde değilken hastaların BPHDÖ motor skoru (bölüm 3)

değerlendirilmiştir. Sonrasında programlama cihazı ile her iki elektrotun tüm kontaktlardaki elektrot impedansları ve terapi impedansları ölçülerek kaydedilmiştir.

İkinci aşamada hastaların İPJ'leri önce her iki elektrot voltajı 0,3 volta getirilmiş, sonra da kapatılmıştır. Kötüleşme hallerinin stabilleşmesi için belli bir süre beklenmiştir. Bu süre hastaların ifadesine göre ve en az 10 dk olarak belirlenmiştir. İPJ kapalı ve ilaç etkisinde değilken BPHDÖ motor bölümü ile yeniden değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonrası İPJ her iki kontakt 0,3 volta açılmış ve terapi impedansı ölçülerek kaydedilmiştir. 0,3 volta getirilmesinin nedeni İPJ kapalı iken akım olmadan impedans ölçümü yapılamamasıdır. 0,3 volt ölçüm yapılabilen en düşük voltajdır. Önce 0,3 volta getirilip sonra İPJ'nin kapatılmasının nedeni İPJ'nin daha yüksek voltajda açılmasının impedans ölçümlerini etkileme ihtimali olmasıdır (98).

Son aşamada hastaların DBS'i orijinal ayarına getirilerek açılmış ve Parkinson tedavileri verilmiştir. Özellikle aç olarak gelmeleri istenen hastaların levodopa içeren ilaçları aç olarak verilmiştir. İlaç alımı sonrası en az bir saat beklendikten sonra hastaların en iyi hissettiklerini belirttikleri durumlarında yani en iyi on dönemlerinde tekrar BPHDÖ motor bölümü ile değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonrası İPJ açık ve ilaç etkisinde her iki elektrotun tüm kontaktlardaki elektrot impedansları ve terapi impedansları ölçülerek kaydedilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1: Çalışmanın basamakları

İmpedans ölçümleri N'Vision programlama cihazı ile (model 8840; Medtronic) kullanılarak yapılmıştır. Bu ölçümlerin tutarlı olduğu bilinmektedir (90).

3.4 Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

- Muayene değerleri BPHDÖ motor kısmına (3. Bölüm) göre hesaplandı.
- BPHDÖ alt kısımlarının değerlendirilmesinde alınan muayene bölümleri için literatürden yararlanıldı (105).
- Hastaların İPJ açık ve İPJ kapalı ilaçsız durumdaki toplam BPHDÖ farkları iyileşme olarak değerlendirildi. Toplam BPHDÖ motor kısım iyileşme değerleri ortalamasının üzerindeki grup çok iyileşen, altındaki grup az iyileşen grup olarak belirlendi. Normal dağılım gösteren impedans ve akım değerleri bağımsız gruplar t testi ile, normal dağılım göstermeyen impedans ve akım değerleri Mann-Whitney U testi analiz edildi.
- Toplam BPHDÖ'ye göre iyileşme oranlarına göre sıralanarak en iyi iyileşen %20 ve en kötü iyileşen %20 ayrı olarak karşılaştırıldı. Normal dağılım gösteren impedans ve akım değerleri bağımsız gruplar t testi ile, normal dağılım göstermeyen impedans ve akım değerleri Mann-Whitney U testi analiz edildi.
- Hastalar impedans değerlerine göre iki gruba ayrıldı. Ortalamanın üstünde kalan grup yüksek impedans, altında kalan grup düşük impedans grubu olarak tanımlandı. Sağ ve sol toplam iyileşme değerleri olan toplam 48 iyileşme değeri, iki grup arasında karşılaştırıldı.
 - Sağ toplam iyileşme değeri olan 24 değer ve sol toplam iyileşme değeri olan 24 değer normal dağılıma uymadığı için iki grup arasındaki analiz için Mann Whitney U testi kullanıldı.
- Tremordaki düzelme ile impedans ilişkileri Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi.
 - Tremor aksiyon tremoru + istirahat tremoru toplam değeri olarak belirlendi. (BPHDÖ madde 20+21)
 - İPJ kapalı ilaçsız ve İPJ açık ilaçsız tremor değerleri arasındaki matematiksel fark tremor iyileşmesi olarak değerlendirildi.

- Toplam tremor iyileşmesi, sağ ve sol taraf tremor iyileşmesi toplamı ile belirlendi.
- Toplam tremor iyileşmesi ile sağ taraf terapi impedansı ve akım değerleri, sol taraf terapi impedansı ve akım değerleri ve sağ ve sol terapi impedansı ve akım değerlerinin ortalamasının ilişkisine bakıldı.
- Çalışmada 24 sağ taraf tremor iyileşmesi değeri ve 24 sol taraf tremor iyileşmesi değerinden oluşan 48 veri ile sırasıyla 24'er sol ve 24'er sağ taraf terapi impedansları ve akımlarından oluşan 48'er verinin ilişkisi bakıldı.
- Sol taraf elektrot impedansları (ilaç etkisinde ve değil) ile sağ taraf tremor iyileşme değerlerinin ilişkisine bakıldı.
- Sağ taraf elektrot impedansları (ilaç etkisinde ve değil) ile sol taraf tremor iyileşme değerlerinin ilişkisine bakıldı.
- Bradikinezideki düzelme ile impedans ilişkileri Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi.
 - Bradikinezi parmak vurma (BPHDÖ madde 23), el hareketleri (yumruk yapıp açma) (BPHDÖ madde 24), ellerin hızlı tekrarlayıcı hareketleri (supinasyon-pronasyon) (BPHDÖ madde 25) ve ayak hareketlerinin (BPHDÖ madde 26) toplamı ile belirlendi.
 - İPJ kapalı ilaçsız ve İPJ açık ilaçsız bradikinezi değerleri arasındaki matematiksel fark bradikinezi iyileşmesi olarak değerlendirildi.
 - Toplam bradikinezi iyileşmesi sağ ve sol taraf bradikinezi iyileşmelerinin toplamı ile belirlendi.
 - Toplam bradikinezi iyileşmesi ile sağ taraf terapi impedansı ve akım değerleri, sol taraf terapi impedansı ve akım değerleri ve sağ ve sol terapi impedansı ve akım değerlerinin ortalamasının ilişkisine bakıldı.
 - Çalışmada 24 sağ taraf bradikinezi iyileşmesi değeri ve 24 sol taraf bradikinezi iyileşmesi değerinden oluşan 48 veri ile sırasıyla 24'er sol ve

24'er sağ taraf terapi impedansları ve akımlarından oluşan 48'er verinin ilişkisi bakıldı.

- Sol taraf elektrot impedansları (ilaç etkisinde ve değil) ile sağ taraf bradikinezi iyileşme değerlerinin ilişkisine bakıldı.
- Sağ taraf elektrot impedansları (ilaç etkisinde ve değil) ile sol taraf bradikinezi iyileşme değerlerinin ilişkisine bakıldı.
- Rijiditedeki düzelme ile impedans ilişkileri Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. (BPHDÖ madde 22)
 - İPJ kapalı ilaçsız ve İPJ açık ilaçsız rijidite değerleri arasındaki matematiksel fark rijidite iyileşmesi olarak değerlendirildi.
 - Toplam rijidite hem sağ hem sol taraf rijidite iyileşmesine göre belirlendi.
 - Toplam rijidite iyileşmesi ile sağ taraf terapi impedansı ve akım değerleri, sol taraf terapi impedansı ve akım değerleri ve sağ ve sol terapi impedansı ve akım değerlerinin ortalamasının ilişkisine bakıldı.
 - Çalışmada 24 sağ taraf rijidite iyileşmesi değeri ve 24 sol taraf rijidite iyileşmesi değerinden oluşan 48 veri ile sırasıyla 24'er sol ve 24'er sağ taraf terapi impedansları ve akımlarından oluşan 48'er verinin ilişkisi bakıldı.
 - Sol taraf elektrot impedansları (ilaç etkisinde ve değil) ile sağ taraf rijidite iyileşme değerlerinin ilişkisine bakıldı.
 - Sağ taraf elektrot impedansları (ilaç etkisinde ve değil) ile sol taraf rijidite iyileşme değerlerinin ilişkisine bakıldı.
- Yürümedeki düzelme ile impedans ilişkileri Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. (BPHDÖ madde 29)
 - İPJ kapalı ilaçsız ve İPJ açık ilaçsız yürüme değerleri arasındaki matematiksel fark yürüme iyileşmesi olarak değerlendirildi.

- Yürüme iyileşmesi ile sağ taraf terapi impedansı ve akım değerleri, sol taraf terapi impedansı ve akım değerleri ve sağ ve sol terapi impedansı ve akım değerlerinin ortalamasının ilişkisine bakıldı.
- Yürüme iyileşmesi ile sağ ve sol taraf elektrot impedanslarının ilişkisine bakıldı.
- Yürüme ve dengedeki düzelme ile impedans ilişkileri Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi.
 - Yürüme ve denge, sandalyeden doğrulma (BPHDÖ madde 27), postür (BPHDÖ madde 28), yürüme (BPHDÖ madde 29), postüral denge (BPHDÖ madde 30), beden bradikinezi ve hipokinezi (BPHDÖ madde 31) toplamı ile belirlendi.
 - İPJ kapalı ilaçsız ve İPJ açık ilaçsız değerleri arasındaki matematiksel fark yürüme ve denge iyileşmesi olarak değerlendirildi.
 - Yürüme ve denge iyileşmesi ile sağ taraf terapi impedansı ve akım değerleri, sol taraf terapi impedansı ve akım değerleri ve sağ ve sol terapi impedansı ve akım değerlerinin ortalamasının ilişkisine bakıldı.
 - Yürüme ve denge iyileşmesi ile sağ ve sol taraf elektrot impedanslarının ilişkisine bakıldı.
- Aksiyel semptomlardaki düzelme ile impedans ilişkileri Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi.
 - Aksiyel semptomlar, konuşma (BPHDÖ madde 18), yüz ifadesi (BPHDÖ madde 19), sandalyeden doğrulma (BPHDÖ madde 27), postür (BPHDÖ madde 28), yürüme (BPHDÖ madde 29), postüral denge (BPHDÖ madde 30), beden bradikinezi ve hipokinezi (BPHDÖ madde 31) toplamı ile belirlendi.
 - İPJ kapalı ilaçsız ve İPJ açık ilaçsız değerleri arasındaki matematiksel fark aksiyel semptom iyileşmesi olarak değerlendirildi.

- Aksiyel semptom iyileşmesi ile sağ taraf terapi impedansı ve akım değerleri, sol taraf terapi impedansı ve akım değerleri ve sağ ve sol terapi impedansı ve akım değerlerinin ortalamasının ilişkisine bakıldı.
- Aksiyel semptom iyileşmesi ile sağ ve sol taraf elektrot impedanslarının ilişkisine bakıldı.
- Ekstremitte semptomlarındaki düzelme ile impedans ilişkileri Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi.
 - Taraf semptomları, sağ ve sol taraftaki bradikinezi, rijidite ve tremor değerlerinin toplamı olarak belirlendi.
 - İPJ kapalı ilaçsız ve İPJ açık ilaçsız ekstremitte semptomu değerleri arasındaki matematiksel fark taraf semptomları iyileşmesi olarak değerlendirildi.
 - Toplam ekstremitte semptomları sağ ve sol taraf semptomları iyileşmesi toplamı ile belirlendi.
 - Toplam ekstremitte semptomları iyileşmesi ile sağ taraf terapi impedansı ve akım değerleri, sol taraf terapi impedansı ve akım değerleri ve sağ ve sol terapi impedansı ve akım değerlerinin ortalamasının ilişkisine bakıldı.
 - Çalışmada 24 sağ taraf ekstremitte iyileşmesi değeri ve 24 sol taraf ekstremitte iyileşmesi değerinden oluşan 48 veri ile sırasıyla 24'er sol ve 24'er sağ taraf terapi impedansları ve akımlarından oluşan 48'er verinin ilişkisi bakıldı.
 - Sol taraf elektrot impedansları (ilaç etkisinde ve değil) ile sağ taraf ekstremitte iyileşme değerlerinin ilişkisine bakıldı.
 - Sağ taraf elektrot impedansları (ilaç etkisinde ve değil) ile sol taraf ekstremitte iyileşme değerlerinin ilişkisine bakıldı.
- Ortamda dopamin varlığının impedansı etkileyip etkilemediğini değerlendirmek için İPJ açık ilaçsız terapi ve elektrot impedansları ile İPJ açık ilaçlı terapi ve elektrot impedansları arasındaki ilişki normal dağılıma

uyan impedanslar bağımlı gruplar t testi ile, normal dağılıma uymayan impedanslar wilcoxon testi ile değerlendirildi.

- Yaş ile impedans arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi.
- Cinsiyet ile impedans arasındaki ilişki bağımsız gruplar t testi ile değerlendirildi.
- Hastalık süresi ile impedans arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi.
- Cerrahi zamanı ile impedans arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi.
- Antipsikotik, antidepresan, amantadin, levodopa-karbidopa-entekapon, levodopa-benserazid, levodopa-benserazid uzun salınımlı, dopamin agonisti, rasajilin kullanımının impedansa etkisi ilacı kullanmayan ve kullanmayan gruplar arasındaki impedans değerlerinin ilişkisine bakılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren impedans değerlerinde student t testi ile, normal dağılım göstermeyen impedans değerlerinde Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

3.5 Örneklem Büyüklüğünün Hesaplanması

Çalışma katılımcılarının örneklem büyüklüğü G-power paket programı ile hesaplandı. Hesaplama yapılırken %95 güvenle, çalışmanın gücü %80, etki büyüklüğü 0,47 olarak hesaplandı. Örneklem büyüklüğü 24 kişi olarak hesaplandı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 8 (%33,3) kadın 16 (%66,6) erkek olmak üzere toplam 24 hasta dahil edilmiştir.

4.1 Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen 24 kişinin yaş ortalaması 54,8 olarak hesaplanmış olup 12 kişinin yaşı bu ortalama değerden küçüktür. Katılımcı olan 8 kadının yaş ortalaması 59, 16 erkeğin yaş ortalaması 53'tür. Katılımcıların ortalama hastalık süresi 14,5 yıl (medyan 13), ortalama cerrahi süresi 3,25 yıl (medyan 2 yıl) olarak hesaplanmıştır. Ortalama MMDM skoru 29,25 olarak hesaplanmıştır (en düşük değer 27(%8,3) en yüksek değer 30 (%54,2)).

Hastaların kullandıkları ilaçların yüzdeleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastaların ilaç kullanım yüzdeleri

	Kullanan (%)	Kullanmayan (%)
Rasajilin	25	75
Dopamin agonisti	70,8	29,2
Levodopa benserazid hızlı salımlı	20,8	79,2
Levodopa benserazid uzatılmış salımlı	45,8	54,2
LKE	91,7	8,3
Amantadin	58,3	41,7
Antipsikotik	16,7	83,3
Antidepresan	41,7	58,3

LKE: Levodopa + karbidopa + entakapon.

4.2 Az ve Çok İyileşen Grupların Karşılaştırılması

İyileşme değerlerinin ortalamasına göre ortalama altında kalan yani az iyileşen grupta 25 elektrot, ortalama üzerinde kalan yani çok iyileşen grupta 23 elektrot olduğu

görüldü. Çok iyileşen ve az iyileşen grupların terapi impedansları kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ve p olasılık değerleri bütün impedans değerlerinde (İPJ açık ilaçsız, İPJ kapalı ilaçsız, İPJ açık ilaçlı) 0,05'ten büyük olarak bulundu. Tablo 2'de iki grubun üç durumdaki ortalama impedans ve akım değerleri ve gruplar arasındaki farklılığın p değerleri görülmektedir.

Tablo 2: Az iyileşen ve çok iyileşen iki grubun terapi impedanslarının karşılaştırılması

	Ortalama		
	p	Az iyileşen (n=25)	Çok iyileşen (n=23)
<i>İPJ açık ilaçsız terapi impedansı</i>	0,577	1181	1223
<i>İPJ açık ilaçsız akım</i>	0,75	2231	2349
<i>İPJ kapalı ilaçsız terapi impedansı</i>	0,561	1267	1317
<i>İPJ kapalı ilaçsız akım</i>	0,766	261	269
<i>İPJ açık ilaçlı terapi impedansı</i>	0,557	1180	1222
<i>İPJ açık ilaçlı akım</i>	0,760	2235	2353

İki grubun elektrot impedansları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farkın olmadığı görüldü.

4.3 En Çok ve En Az İyileşen Grupların Karşılaştırılması

Katılımcılar düzelme oranlarına göre sıralandı. Düzelme oranı en iyi %20'de olan beş elektrot ve düzelme oranı en kötü %20'de olan on üç elektrot alındı.

İki grup karşılaştırıldığında üç durumda da impedans ve akım değerleri arasında anlamlı fark görülmedi ve p olasılık değerleri bütün impedans değerlerinde (İPJ açık ilaçsız, İPJ kapalı ilaçsız, İPJ açık ilaçlı) 0,05'ten büyük olarak bulundu. Tablo 3'te iki grubun üç durumdaki ortalama impedans değerleri ve gruplar arasındaki farklılığın p değerleri görülmektedir.

Tablo 3: En çok ve en az iyileşen grupların terapi impedansları ve akımlarının karşılaştırılması

	Ortalama		
	p	En kötü	En iyi
<i>İPJ açık ilaçsız terapi impedansı</i>	0,975	1153	1149
<i>İPJ açık ilaçsız akım</i>	0,145	2414	2972
<i>İPJ kapalı ilaçsız terapi impedansı</i>	0,899	1236	1252
<i>İPJ kapalı ilaçsız akım</i>	0,753	264	255
<i>İPJ açık ilaçlı terapi impedansı</i>	0,971	1154	1150
<i>İPJ açık ilaçlı akım</i>	0,156	2415	2964

İki grup elektrot impedansları karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü.

4.4 İmpedansı Düşük ve Yüksek Olan Grupların Karşılaştırılması

İmpedanslar düşük ve yüksek impedans olarak iki gruba ayrıldığında toplam iyileşme değerleri arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo 4).

Tablo 4: İmpedansı düşük ve yüksek olan grupların iyileşme miktarlarının karşılaştırılması

	İyileşme Ortalaması*		
	p	İmpedans düşük grup	İmpedans yüksek grup
<i>İPJ açık ilaçsız terapi impedansı</i>	0,664	5,44	5,65
<i>İPJ açık ilaçsız akım</i>	0,754	5,26	5,90
<i>İPJ kapalı ilaçsız terapi impedansı</i>	0,796	5,44	5,65
<i>İPJ kapalı ilaçsız akım</i>	0,858	5,61	5,45
<i>İPJ açık ilaçlı terapi impedansı</i>	0,362	5,16	5,96
<i>İPJ açık ilaçlı akım</i>	0,754	5,26	5,90

*İyileşme miktarları BPHDÖ'deki matematiksel farkı göstermektedir.

4.5 Klinik Düzeltme ve İmpedans İlişkisi

4.5.1 Ekstremitte İyileşme Bulguları ile İmpedans İlişkisi

Ekstremitte semptomlarındaki düzeltme ile terapi impedansı ve akım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı bulundu (Tablo 5).

Tablo 5: Ekstremitte iyileşmesi ile terapi impedansları ve akımlar arasındaki ilişki

	İPJ açık ilaçsız terapi impedansı	İPJ açık ilaçsız akım	İPJ kapalı ilaçsız terapi impedansı	İPJ kapalı ilaçsız akım	İPJ açık ilaçlı terapi impedansı	İPJ açık ilaçlı akım
<i>p</i>	0,89	0,26	0,94	0,291	0,924	0,268
<i>r</i>	-0,2	0,166	-0,011	0,156	-0,14	0,163

Ekstremitte semptomlarındaki düzeltme ile elektrot impedanslarının ilişkisinin olmadığı görüldü.

4.5.2 Tremor İyileşmesi ve İmpedans İlişkisi

Her üç durum sağ-sol ve ortalama terapi impedansları ile (İPJ açık ilaçlı, İPJ kapalı ilaçsız, İPJ açık ilaçsız) toplam ekstremitte tremorunun istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunamadı (Tablo 6).

Tablo 6: Toplam tremor'un sağ, sol ve ortalama terapi impedansları ve akımlar ile ilişkisi.

	İPJ açık ilaçlı sol terapi impedansı	İPJ açık ilaçlı sol akım	İPJ açık ilaçsız sol terapi impedansı	İPJ açık ilaçsız sol akım	İPJ kapalı ilaçsız sol terapi impedansı	İPJ kapalı ilaçsız sol akım
<i>p</i>	0,743	0,637	0,728	0,632	0,71	0,813
	İPJ açık ilaçsız sağ terapi impedansı	İPJ açık ilaçsız sağ akım	İPJ açık ilaçlı sağ terapi impedansı	İPJ açık ilaçlı sağ akım	İPJ kapalı ilaçsız sağ terapi impedansı	İPJ kapalı ilaçsız sağ akım
<i>p</i>	0,083	0,315	0,071	0,306	0,62	0,326
	Ortalama İPJ açık ilaçsız terapi impedansı	Ortalama İPJ açık ilaçsız akım	Ortalama İPJ açık ilaçlı terapi impedansı	Ortalama İPJ açık ilaçlı terapi impedansı	Ortalama İPJ kapalı ilaçsız terapi impedansı	Ortalama İPJ kapalı ilaçsız akım
<i>p</i>	0,242	0,386	0,231	0,384	0,205	0,733

Her üç durumda 24 hastanın sağ ve sol ekstremitelerindeki 48 toplam tremor iyileşme değerinin sol ve sağ toplam 48 terapi impedansı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunamadı (Tablo 7).

Tablo 7: Ekstremitte tremoru ile terapi impedansları ve akımlar ile ilişkisi

	İPJ açık ilaçsız terapi impedansı	İPJ açık ilaçsız akım	İPJ kapalı ilaçsız terapi impedansı	İPJ kapalı ilaçsız akım	İPJ açık ilaçlı terapi impedansı	İPJ açık ilaçlı akım
<i>p</i>	0,459	0,715	0,371	0,844	0,454	0,714

Tremor iyileşmesi ve elektrot impedansları arasında ilişki olmadığı görüldü.

4.5.3 Bradikinezi İyileşmesi ve İmpedans İlişkisi

Her üç durum sağ-sol ve ortalama terapi impedansları ile (İPJ açık ilaçlı, İPJ kapalı ilaçsız, İPJ açık ilaçsız) toplam ekstremitte bradikinezinin istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunamadı (Tablo 8).

Tablo 8: Toplam bradikinezinin sağ, sol ve ortalama terapi impedansları ve akım ile ilişkisi.

	İPJ açık ilaçlı sol terapi impedansı	İPJ açık ilaçlı sol akım	İPJ açık ilaçsız sol terapi impedansı	İPJ açık ilaçsız sol akım	İPJ kapalı ilaçsız sol terapi impedansı	İPJ kapalı ilaçsız sol akım
<i>p</i>	0,851	0,447	0,837	0,435	0,582	0,851
	İPJ açık ilaçsız sağ terapi impedansı	İPJ açık ilaçsız sağ akım	İPJ açık ilaçlı sağ terapi impedansı	İPJ açık ilaçlı sağ akım	İPJ kapalı ilaçsız sağ terapi impedansı	İPJ kapalı ilaçsız sağ akım
<i>p</i>	0,653	0,808	0,669	0,801	0,616	0,454
	Ortalama İPJ açık ilaçsız terapi impedansı	Ortalama İPJ açık ilaçsız akım	Ortalama İPJ açık ilaçlı terapi impedansı	Ortalama İPJ açık ilaçlı akım	Ortalama İPJ kapalı ilaçsız terapi impedansı	Ortalama İPJ kapalı ilaçsız akım
<i>p</i>	0,713	0,544	0,73	0,384	0,657	0,506

Her üç durumda 24 hastanın sağ ve sol ekstremitelerindeki toplam 48 bradikinezi iyileşme değerinin sol ve sağ toplam 48 terapi impedansı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunamadı (Tablo 9).

Tablo 9: Bradikinezinin terapi impedansları ve akım ile ilişkisi.

	İPJ açık ilaçsız terapi impedansı	İPJ açık ilaçsız akım	İPJ kapalı ilaçsız terapi impedansı	İPJ kapalı ilaçsız akım	İPJ açık ilaçlı terapi impedansı	İPJ açık ilaçlı akım
<i>p</i>	0,7	0,268	0,634	0,317	0,71	0,714

Bradikinezi iyileşmesi ile elektrot impedansları arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü.

4.5.4 Rijidite İyileşmesi ve İmpedans İlişkisi

Her üç durum sağ-sol ve ortalama terapi impedansları ile (İPJ açık ilaçlı, İPJ kapalı ilaçsız, İPJ açık ilaçsız) toplam rijidite iyileşme değerinin istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunamadı (Tablo 10).

Tablo 10: Toplam rijiditenin sağ, sol ve ortalama terapi impedansları ve akım ile ilişkisi.

	İPJ açık ilaçlı sol terapi impedansı	İPJ açık ilaçlı sol akım	İPJ açık ilaçsız sol terapi impedansı	İPJ açık ilaçsız sol akım	İPJ kapalı ilaçsız sol terapi impedansı	İPJ kapalı ilaçsız akım
<i>p</i>	0,845	0,798	0,859	0,798	0,698	0,333
	İPJ açık ilaçsız sağ terapi impedansı	İPJ açık ilaçsız sağ akım	İPJ açık ilaçlı sağ terapi impedansı	İPJ açık ilaçlı sağ akım	İPJ kapalı ilaçsız sağ terapi impedansı	İPJ kapalı ilaçsız akım
<i>p</i>	0,466	0,209	0,522	0,213	0,536	0,156
	Ortalama İPJ açık ilaçsız terapi impedansı	Ortalama İPJ açık ilaçsız akım	Ortalama İPJ açık ilaçlı terapi impedansı	Ortalama İPJ açık ilaçlı akım	Ortalama İPJ kapalı ilaçsız terapi impedansı	Ortalama İPJ kapalı ilaçsız akım
<i>p</i>	0,742	0,384	0,788	0,38	0,866	0,222

Her üç durumda 24 hastanın sağ ve sol ekstremitelerindeki toplam 48 rijidite iyileşme değerinin sol ve sağ toplam 48 terapi impedansı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunamadı (Tablo 11).

Tablo 11: Ekstremitelerdeki rijiditenin terapi impedansları ve akım ile ilişkisi

	İPJ açık ilaçsız terapi impedansı	İPJ açık ilaçsız akım	İPJ kapalı ilaçsız terapi impedansı	İPJ kapalı ilaçsız akım	İPJ açık ilaçlı terapi impedansı	İPJ açık ilaçlı akım
<i>p</i>	0,777	0,238	0,966	0,301	0,845	0,245

Rijidite iyileşmesi ile elektrot impedansları arasında anlamlı ilişki olmadığı bulundu.

4.5.5 Yürümedeki Düzeltme ve İmpedans İlişkisi

Her üç durum sağ-sol ve ortalama terapi impedansları ile (İPJ açık ilaçlı, İPJ kapalı ilaçsız, İPJ açık ilaçsız) yürümedeki düzeltme ilişkisine bakıldı. İPJ açık ilaçsız sol akım ile yürümedeki iyileşme arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulundu ($p=0,036$; $r=0,430$). İPJ açık ilaçlı sol akım ile yürümedeki iyileşme arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,034$; $r=0,434$). Bu iki değişken dışında yürümedeki düzeltme ile impedans arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo 12).

Tablo 12: Yürümedeki düzeltmenin terapi impedansları ve akım ile ilişkisi

	İPJ açık ilaçsız sol terapi impedansı	İPJ açık ilaçsız sol akım	İPJ açık ilaçlı sol terapi impedansı	İPJ açık ilaçlı sol akım	İPJ kapalı ilaçsız sol terapi impedansı	İPJ kapalı ilaçsız sol akım
<i>p</i>	0,916	0,036	0,949	0,034	0,903	0,745
	İPJ açık ilaçsız sağ terapi impedansı	İPJ açık ilaçsız sağ akım	İPJ açık ilaçlı sağ terapi impedansı	İPJ açık ilaçlı sağ akım	İPJ kapalı ilaçsız sağ terapi impedansı	İPJ kapalı ilaçsız sağ akım
<i>p</i>	0,122	0,238	0,126	0,244	0,130	0,136
	Ortalama İPJ açık ilaçsız terapi impedansı	Ortalama İPJ açık ilaçsız akım	Ortalama İPJ açık ilaçlı terapi impedansı	Ortalama İPJ açık ilaçlı akım	Ortalama İPJ kapalı ilaçsız terapi impedansı	Ortalama İPJ kapalı ilaçsız akım
<i>p</i>	0,41	0,052	0,402	0,051	0,415	0,373

Yürümedeki düzeltme ile elektrot impedansları arasında ilişki bulunamadı.

4.5.6 Denge ve Yürümedeki İyileşme ile İmpedans İlişkisi

Her üç durum sağ-sol ve ortalama terapi impedansları ile (İPJ açık ilaçlı, İPJ kapalı ilaçsız, İPJ açık ilaçsız) denge ve yürümedeki iyileşme değerinin istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunamadı (Tablo 13).

Tablo 13: Denge ve yürümedeki iyileşmenin terapi impedansları ve akım ile ilişkisi.

	İPJ açık ilaçsız sol terapi impedansı	İPJ açık ilaçsız sol akım	İPJ açık ilaçlı sol terapi impedansı	İPJ açık ilaçlı sol akım	İPJ kapalı ilaçsız sol terapi impedansı	İPJ kapalı ilaçsız akım
<i>p</i>	0,794	0,173	0,833	0,165	0,724	0,624
	İPJ açık ilaçsız sağ terapi impedansı	İPJ açık ilaçsız sağ akım	İPJ açık ilaçlı sağ terapi impedansı	İPJ açık ilaçlı sağ akım	İPJ kapalı ilaçsız sağ terapi impedansı	İPJ kapalı ilaçsız akım
<i>p</i>	0,414	0,275	0,434	0,295	0,441	0,584
	Ortalama İPJ açık ilaçsız terapi impedansı	Ortalama İPJ açık ilaçsız akım	Ortalama İPJ açık ilaçlı terapi impedansı	Ortalama İPJ açık ilaçlı akım	Ortalama İPJ kapalı ilaçsız terapi impedansı	Ortalama İPJ kapalı ilaçsız akım
<i>p</i>	0,737	0,146	0,733	0,149	0,783	0,997

Denge ve yürümedeki iyileşme ile elektrot impedansları arasında ilişki bulunamadı.

4.5.7 Aksiyel Semptom İyileşmesi ile İmpedans İlişkisi

Her üç durum sağ-sol ve ortalama terapi impedansları ile (İPJ açık ilaçlı, İPJ kapalı ilaçsız, İPJ açık ilaçsız) aksiyel semptomlardaki iyileşme değerinin istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunamadı (Tablo 14).

Tablo 14: Aksiyel semptom iyileşmesi ve impedans ilişkisi

	İPJ açık ilaçsız sol terapi impedansı	İPJ açık ilaçsız sol akım	İPJ açık ilaçlı sol terapi impedansı	İPJ açık ilaçlı sol akım	İPJ kapalı ilaçsız sol terapi impedansı	İPJ kapalı ilaçsız akım
<i>p</i>	0,522	0,431	0,472	0,588	0,546	0,421
	İPJ açık ilaçsız sağ terapi impedansı	İPJ açık ilaçsız sağ akım	İPJ açık ilaçlı sağ terapi impedansı	İPJ açık ilaçlı sağ akım	İPJ kapalı ilaçsız sağ terapi impedansı	İPJ kapalı ilaçsız akım
<i>p</i>	0,837	0,598	0,849	0,623	0,858	0,788
	Ortalama İPJ açık ilaçsız terapi impedansı	Ortalama İPJ açık ilaçsız akım	Ortalama İPJ açık ilaçlı terapi impedansı	Ortalama İPJ açık ilaçlı akım	Ortalama İPJ kapalı ilaçsız terapi impedansı	Ortalama İPJ kapalı ilaçsız akım
<i>p</i>	0,834	0,437	0,842	0,444	0,8	0,868

Aksiyel semptomlarla elektrot impedansları arasında ilişki bulunamadı.

4.5.8 Sağ ve Soldaki Toplam İyileşme ile İmpedans İlişkisi

Her üç durum sağ-sol ve ortalama terapi impedansları ile (İPJ açık ilaçlı, İPJ kapalı ilaçsız, İPJ açık ilaçsız) hem sağdaki hem de soldaki toplam (aksiyel + taraf semptomları) iyileşme değerinin istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunamadı (Tablo 15 ve 16).

Tablo 15: Sağ taraf toplam iyileşmesinin terapi impedansları ve akım ile ilişkisi

	İPJ açık ilaçsız sol terapi impedansı	İPJ açık ilaçsız sol akım	İPJ açık ilaçlı sol terapi impedansı	İPJ açık ilaçlı sol akım	İPJ kapalı ilaçsız sol terapi impedansı	İPJ kapalı ilaçsız sol akım
<i>p</i>	0,824	0,401	0,812	0,403	0,793	0,731
	İPJ açık ilaçsız sağ terapi impedansı	İPJ açık ilaçsız sağ akım	İPJ açık ilaçlı sağ terapi impedansı	İPJ açık ilaçlı sağ akım	İPJ kapalı ilaçsız sağ terapi impedansı	İPJ kapalı ilaçsız sağ akım
<i>p</i>	0,756	0,988	0,816	0,986	0,987	0,837
	Ortalama İPJ açık ilaçsız terapi impedansı	Ortalama İPJ açık ilaçsız akım	Ortalama İPJ açık ilaçlı terapi impedansı	Ortalama İPJ açık ilaçlı akım	Ortalama İPJ kapalı ilaçsız terapi impedansı	Ortalama İPJ kapalı ilaçsız akım
<i>p</i>	0,948	0,611	0,991	0,626	0,962	0,558

Tablo 16: Sol taraf toplam iyileşmesinin terapi impedansları ve akım ile ilişkisi

	İPJ açık ilaçsız sol terapi impedansı	İPJ açık ilaçsız sol akım	İPJ açık ilaçlı sol terapi impedansı	İPJ açık ilaçlı sol akım	İPJ kapalı ilaçsız sol terapi impedansı	İPJ kapalı ilaçsız akım
<i>p</i>	0,533	0,476	0,565	0,466	0,489	0,728
	İPJ açık ilaçsız sağ terapi impedansı	İPJ açık ilaçsız sağ akım	İPJ açık ilaçlı sağ terapi impedansı	İPJ açık ilaçlı sağ akım	İPJ kapalı ilaçsız sağ terapi impedansı	İPJ kapalı ilaçsız akım
<i>p</i>	0,971	0,386	0,974	0,396	0,987	0,837
	Ortalama İPJ açık ilaçsız terapi impedansı	Ortalama İPJ açık ilaçsız akım	Ortalama İPJ açık ilaçlı terapi impedansı	Ortalama İPJ açık ilaçlı akım	Ortalama İPJ kapalı ilaçsız terapi impedansı	Ortalama İPJ kapalı ilaçsız akım
<i>p</i>	0,764	0,353	0,782	0,355	0,723	0,927

Sağ ve sol taraf toplam düzelmesi ile elektrot impedansları arasında ilişki bulunamadı.

4.6 Voltajlar ile İmpedans İlişkisi

Hastaların stabil olduğu tedavi parametrelerinden uygulanan voltajlar ile impedansların ilişkisine bakıldı.

Terapi impedansları ve voltajlar arasında korelasyon bulunamadı. (İPJ açık ilaçsız, kapalı ilaçsız ve açık ilaçlı p değerleri sırasıyla 0,112; 0,101; 0,105. r korelasyon katsayısı sırasıyla 0,112; 0,101;0,105.)

Elektrot impedansları ve voltajlar arasında da korelasyon bulunamadı.

4.7 Cinsiyet ile İmpedans İlişkisi

Her üç durumdaki terapi impedansı ve elektrot impedansı değerlerinin cinsiyet ile ilişkisi değerlendirildi.

İki cinsiyet grubu arasında üç durumdaki terapi impedansları anlamlı olarak farklı bulundu (Tablo 17). Buna göre kadınlarda terapi impedansları erkeklerden yüksek olarak görüldü.

İPJ kapalı ilaçsız akım değeri normal dağılım göstermediği için ayrı değerlendirildi (Mann-Whitney U testi ile) ve cinsiyet grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görüldü.

Tablo 17: Cinsiyetler arasında terapi impedansı ve akımların karşılaştırılması

	Ortalamalar		
	p	Kadın (n=8)	Erkek (n=16)
<i>İPJ açık ilaçsız terapi impedansı</i>	0,013	1313	1143
<i>İPJ açık ilaçsız akım</i>	0,061	1994	2430
<i>İPJ kapalı ilaçsız terapi impedansı</i>	0,011	1418	1224
<i>İPJ açık ilaçlı terapi impedansı</i>	0,012	1313	1142
<i>İPJ açık ilaçlı akım</i>	0,057	1992	2437
	p		
<i>İPJ kapalı ilaçsız akım</i>	0,008	229	183

Cinsiyetler arasındaki farkın cerrahi sürelerine bağlı olup olmadığını değerlendirmek için bağımsız gruplar t testi ile değerlendirildiğinde anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,885$). Kadınların ortalama cerrahi süresi 3,1 yıl, erkeklerin 3,3 yıl olduğu görüldü. Hastalık süreleri karşılaştırıldığında ise kadınlarda 13,5 yıl, erkeklerde 15,1 yıl olduğu, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,626$).

Elektrot impedansları değerlendirildiğinde ilaçsız sağ 0,25 v c-0 ve c-1 kontaktlarında, ilaçlı sağ 0,25v c-1; 1,5v c-1, 1-2; 3v c-1 kontaktlarında ($p<0,05$) anlamlı olarak farklı görüldü. Ancak geri kalan 154 kontaktaki elektrot impedansları arasında anlamlı fark görülmedi. Bu verilerle cinsiyetlerin elektrot impedansı değerleri arasında anlamlı farkın olmadığı kabul edildi.

4.8 Cerrahi Süresi ile İmpedans İlişkisi

Cerrahi süresi ile terapi impedansları ve İPJ kapalı ilaçsız akım değeri hariç akımlar arasında ilişki olduğu görüldü. Cerrahi süresi uzadıkça impedansın azaldığı ve akım değerlerinin arttığı görüldü (Tablo 18).

Tablo 18: Cerrahi süresinin terapi impedansı ve akımlar ile ilişkisi

	İPJ açık ilaçsız terapi impedansı	İPJ açık ilaçsız akım	İPJ kapalı ilaçsız terapi impedansı	İPJ kapalı ilaçsız akım	İPJ açık ilaçlı terapi impedansı	İPJ açık ilaçlı akım
<i>p</i>	0,002	0,005	0,002	0,236	0,001	0,004
<i>r</i>	-0,44	0,40	-0,44	0,17	-0,46	0,41

Cerrahi süresi ile elektrot impedansı ilişkisine bakıldığında 160 değerden 81'i arasında anlamlı fark görüldü.

4.9 İlaç Kullanımı ile İmpedans İlişkisi

Çalışmaya katılan hastalar arasında belirtilen ilaçları kullanan ve kullanmayan gruplar arasında impedans ve akım değerleri arasında anlamlı fark olup olmadığı bakıldı.

4.9.1 Rasajilin Kullanımı ile İmpedans İlişkisi

Rasajilin kullananlar ve kullanmayanlar arasında impedans ve akım değerleri anlamlı olarak değişiklik göstermemiştir (Tablo 19).

Tablo 19: Rasajilin kullanan ve kullanmayan grupların terapi impedanslarının ve akımlarının karşılaştırılması

	Ortalamalar		
	p	Kullanmayan (n=18)	Kullanan (n=6)
<i>İPJ açık ilaçsız terapi impedansı</i>	0,494	1160	1262
<i>İPJ açık ilaçsız akım</i>	0,743	2246	2477
<i>İPJ kapalı ilaçsız terapi impedansı</i>	0,563	1236	1337
<i>İPJ açık ilaçlı terapi impedansı</i>	0,491	1157	1265
<i>İPJ açık ilaçlı akım</i>	0,756	2252	2479
<i>Mann-Whitney U</i>		Ortalamalar	
	p	Kullanmayan	Kullanan
<i>İPJ kapalı ilaçsız akım</i>	0,748	264	297

Elektrot impedansları ile rasajilin kullanımları değerlendirildiğinde sol ilaçsız 1,5v c-11, 3v c-11'de ve sağ ilaçsız 0,25 c-1 ve 0,7v c-1 kontaktlarında, ilaç kullanmayanlarda daha yüksek görüldü.

4.9.2 Antipsikotik Kullanımı ile İmpedans İlişkisi

Antipsikotik kullanan ve kullanmayan gruplar arasında tüm impedans ve akım değerlerinde anlamlı fark çıkmıştır. İlacı kullanan grupta terapi impedansları daha düşük, akım değerleri daha yüksek olarak görülmüştür (Tablo 20).

Tablo 20: Antipsikotik kullanan ve kullanmayan grupların terapi impedanslarının ve akımlarının karşılaştırılması

	Ortalamlar		
	p	Kullanmayan (n=20)	Kullanan (n=4)
<i>İPJ açık ilaçsız terapi impedansı</i>	0,003	1231	955
<i>İPJ açık ilaçsız akım</i>	0,003	2136	3144
<i>İPJ kapalı ilaçsız terapi impedansı</i>	0,004	1311	1017
<i>İPJ açık ilaçlı terapi impedansı</i>	0,003	1230	956
<i>İPJ açık ilaçlı akım</i>	0,004	2142	3142
<i>Mann-Whitney U</i>			
<i>İPJ kapalı ilaçsız akım</i>	0,022	264	313

Antipsikotik kullanan ve kullanmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı impedans farkı olmasının hastalık ve cerrahi süresi ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmek için ek analiz yapıldı. İlacı kullanan ve kullanmayan grupların cerrahi süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,867$, ilacı kullananların ortalaması 3,5 yıl, kullanmayanların ortalaması 3,2 yıl). Grupların hastalık süreleri arasında da anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,795$, kullananların ortalaması 15,5 yıl, kullanmayanlar 14,4 yıl). Hasta grubumuzda antipsikotik kullanan 4 kişi, kullanmayan 20 kişi vardı.

Antipsikotik kullanan ve kullanmayan grup arasında elektrot impedansları karşılaştırıldığında:

Sol ilaçsız 0,25 volt c-11; 0,7 volt c-11 9-11; 1,5volt c-9, 9-11; 3volt c-8, c-9, c-11, 8-11, 9-11 anlamlı fark olduğu, ayrıca normal dağılmayan grupta 0,25 9-11, 10-11; 0,7volt 10-11, 1,5v c-11; 3 volt c-10 kontaklarındaki elektrot impedansları arasında anlamlı fark olduğu görüldü.

Sol ilaçlı 0,7volt c-11, 8-11, 9-11; 1,5v 9-11;3volt c-8, c-9, c-10, c-11, 8-11, 9-11 'de ve normal dağılmayan grupta 3 volt 10-11'deki kontakt noktalarındaki elektrot impedansları anlamlı fark olduğu görüldü.

Sağ ilaçsız 0,25 volt 0-2, 0-3; 0,7volt 0-3, 1-3, 2-3; 1,5volt 0-3, 1-3; 3volt c-3, 0-1, 2-3'de; sağ ilaçlı 0,7volt 0-3, 1-3, 2-3; 1,5 volt 1-3; 3volt 0-1, c-3, 2-3 kontaktlarındaki impedanslarda anlamlı fark olduğu görüldü.

Buna göre 43 değer arasında anlamlı fark görülüp geri kalan 117 değer arasında anlamlı fark bulunamadı.

4.9.3 Antidepresan Kullanımı ile İmpedans İlişkisi

Antidepresan kullanan ve kullanmayan grupların terapi impedansları ve akım değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 21).

Tablo 21: Antidepresan kullanan ve kullanmayan grupların terapi impedanslarının ve akımlarının karşılaştırılması

	Ortalamalar		
	p	Kullanmayan (n=14)	Kullanan (n=10)
<i>İPJ açık ilaçsız terapi impedansı</i>	0,657	1170	1206
<i>İPJ açık ilaçsız akım</i>	0,322	2297	2314
<i>İPJ kapalı ilaçsız terapi impedansı</i>	0,677	1244	1286
<i>İPJ açık ilaçlı terapi impedansı</i>	0,701	1168	1207
<i>İPJ açık ilaçlı akım</i>	0,329	2303	2316
<i>Mann-Whitney U</i>			
<i>İPJ kapalı ilaçsız akım</i>	0,471	267	280

Elektrot impedansları karşılaştırıldığında ilaç kullanan ve kullanmayan gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.

4.9.4 Dopamin Agonisti Kullanımı ile İmpedans İlişkisi

Dopamin agonisti kullanan ve kullanmayan grup impedansları ve akımları arasında anlamlı fark bulundu. İlacı kullanan grup impedanslarının daha yüksek, akım değerlerinin daha düşük olduğu görüldü (Tablo 22).

Tablo 22: Dopamin agonisti kullanan ve kullanmayan grupların terapi impedanslarının ve akımlarının karşılaştırılması

Ortalamalar			
	p	Kullanmayan (n=7)	Kullanan (n=17)
<i>İPJ açık ilaçsız terapi impedansı</i>	0,006	1061	1237
<i>İPJ açık ilaçsız akım</i>	0,039	2680	2149
<i>İPJ kapalı ilaçsız terapi impedansı</i>	0,003	1114	1322
<i>İPJ açık ilaçlı terapi impedansı</i>	0,007	1062	1234
<i>İPJ açık ilaçlı akım</i>	0,038	2678	2156
<i>Mann-Whitney U</i>			
<i>İPJ kapalı ilaçsız akım</i>	0,002	337	246

Dopamin agonisti kullanan ve kullanmayan grupta elektrot impedansları karşılaştırıldığında, iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü.

Dopamin agonisti kullanan 17 kişi ve kullanmayan 7 kişilik gruplar arasında impedans farkının hastalık ve cerrahi süresi ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmek için ek analiz yapıldı. İlacı kullanan ve kullanmayan grupların cerrahi süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,864$, kullananların ortalaması 3,32 yıl, kullanmayanların ortalaması 2,07 yıl). Grupların hastalık süreleri arasında da anlamlı fark olmadığı bulundu ($p=0,320$, kullananların ortalaması 13,58 yıl, kullanmayanlar 17 yıl).

4.9.5 Levodopa + Benserazid Hızlı Salımlı Tablet Kullanımı ile İmpedans İlişkisi

Levodopa + Benserazid hızlı salımlı (LDBh) kullanan ve kullanmayan gruplar arasında pil açık ilaçsız ve ilaçlı akım değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Diğer ölçümlerde anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 23).

Tablo 23: LDBh kullanan ve kullanmayan grupların terapi impedanslarının ve akımlarının karşılaştırılması

	Ortalamalar		
	p	Kullanmayan (n=19)	Kullanan (n=5)
<i>İPJ açık ilaçsız terapi impedansı</i>	0,08	1217	1064
<i>İPJ açık ilaçsız akım</i>	0,038	2238	2554
<i>İPJ kapalı ilaçsız terapi impedansı</i>	0,097	1295	1135
<i>İPJ açık ilaçlı terapi impedansı</i>	0,083	1216	1063
<i>İPJ açık ilaçlı akım</i>	0,041	2244	2554
<i>Mann-Whitney U</i>		Ortalamalar	
<i>İPJ kapalı ilaçsız akım</i>	0,166	268	290

İlacı kullanan ve kullanmayan grupların elektrot impedansları karşılaştırıldığında sol ilaçsız 3volt'ta 8-11 temas noktasındaki impedanslar ilacı kullanmayanlarda daha yüksek olduğu, diğer 159 temas noktasında anlamlı fark olmadığı görüldü.

4.9.6 Levodopa + Benserazid Uzun Salımlı Kapsül ile İmpedans İlişkisi

İlacı kullanan ve kullanmayan gruplar arasında terapi impedansı ve akım değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (Tablo 24).

Tablo 24: LDB uzun salımlı kullanan ve kullanmayan grupların terapi impedanslarının ve akımlarının karşılaştırılması

	Ortalamalar		
	p	Kullanmayan (n=13)	Kullanan (n=11)
<i>İPJ açık ilaçsız terapi impedansı</i>	0,88	1185	1186
<i>İPJ açık ilaçsız akım</i>	0,814	2229	2392
<i>İPJ kapalı ilaçsız terapi impedansı</i>	0,915	1263	1260
<i>İPJ açık ilaçlı terapi impedansı</i>	0,827	1183	1185
<i>İPJ açık ilaçlı akım</i>	0,856	2236	2394
<i>Mann-Whitney U</i>			
<i>İPJ kapalı ilaçsız akım</i>	0,725	286	256

İlacı kullanan ve kullanmayan grupların elektrot impedansları arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

4.9.7 Levodopa + Karbidopa + Entakapon Kullanımı ve İmpedans İlişkisi

İlacı kullanan ve kullanmayan grupların impedans ve akım değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur. İlacı kullanan grubun terapi impedansı değerlerinin daha yüksek olduğu, akım değerlerinin ise daha düşük olduğu görülmüştür (Tablo 25).

Tablo 25: LKE kullanan ve kullanmayan grupların terapi impedanslarının ve akımlarının karşılaştırılması

	Ortalamalar		
	p	Kullanmayan (n=2)	Kullanan (n=22)
<i>İPJ açık ilaçsız terapi impedansı</i>	0,012	927	1209
<i>İPJ açık ilaçsız akım</i>	0,037	3135	2229
<i>İPJ kapalı ilaçsız terapi impedansı</i>	0,02	998	1286
<i>İPJ açık ilaçlı terapi impedansı</i>	0,012	926	1208
<i>İPJ açık ilaçlı akım</i>	0,037	3139	2233
<i>Mann-Whitney U</i>			
<i>İPJ kapalı ilaçsız akım</i>	0,028	337	267

İlacı kullanan ve kullanmayan iki grup arasında;

Sol ilaçsız 1,5 volta c-11, Sağ ilaçsız 0,7 volta 1-3 ve 2-3; 1,5 volta 1-3 ; 3 volta 0-1; 2-3 sağ ilaçlı, 0,7volta 1-3, 2-3; 1,5volta 1-3; 3volta 0-1, 1-2, 2-3 kontakt noktalarındaki impedanslarda ilacı kullananların elektrot impedanslarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Diğer 148 kontakta impedans değerleri arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

LKE kullanan 22 kişi ve kullanmayan 2 kişilik gruplar arasındaki impedans farkının hastalık ve cerrahi süresi ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmek için ek analiz yapıldı. Buna göre ilacı kullanan ve kullanmayan grupların cerrahi süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($p=0,428$, kullananların ortalaması 3,4 yıl, kullanmayanların ortalaması 1,5 yıl), grupların hastalık süreleri arasında da anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,554$, kullananların ortalaması 14,8 yıl, kullanmayanlar 11,5 yıl).

4.9.8 Amantadin Kullanımı ve İmpedans İlişkisi

Amantadin kullanan ve kullanmayan grup impedans ve akım değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 26).

Tablo 26: Amantadin kullanan ve kullanmayan grupların terapi impedanslarının ve akımlarının karşılaştırılması

	Ortalamalar		
	p	Kullanmayan (n=10)	Kullanan (n=14)
<i>İPJ açık ilaçsız terapi impedansı</i>	0,965	1205	1171
<i>İPJ açık ilaçsız akım</i>	0,621	2187	2388
<i>İPJ kapalı ilaçsız terapi impedansı</i>	0,987	1286	1244
<i>İPJ açık ilaçlı terapi impedansı</i>	0,993	1205	1169
<i>İPJ açık ilaçlı akım</i>	0,656	2188	2394
<i>Mann-Whitney U</i>			
<i>İPJ kapalı ilaçsız akım</i>	0,699	250	289

İlaç kullanan ve kullanmayan grupların elektrot impedansları arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

4.10 Ortamda Dopamin Varlığının İmpedansa Etkisi

İPJ açık ilaç etkisinde ve değilken akım ve terapi impedansı ölçümleri arasında anlamlı fark olmadığı, korelasyonun olduğu yani ölçümlerin benzer olduğu bulundu (Tablo 27).

Tablo 27: Ortamda dopamin varlığının impedansa etkisi

	p değeri	Farkların ortalaması değeri	İlaç etkisinde değilken ortalama	İlaç etkisinde ortalama
<i>İPJ açık ilaçsız sol terapi impedansı- İPJ açık ilaçlı sol terapi impedansı</i>	0,545	-1,25	1185	1184
<i>İPJ açık ilaçsız sol akım- İPJ açık ilaçlı sol akım</i>	0,306	4,20	2304	2308
<i>İPJ açık ilaçsız sağ terapi impedansı- İPJ açık ilaçlı sağ terapi impedansı</i>	0,841	-0,58	1214	1214
<i>İPJ açık ilaçsız sağ akım- İPJ açık ilaçlı sağ akım</i>	0,317	4,50	2265	2269

İPJ etkisinde ilaç etkisinde ve değilken yapılan elektrot impedansları ölçümleri karşılaştırıldığında sağ 1,5 v 0-1 ve 1-2 kontakt dışında diğer 158 kontakt arasında anlamlı farkın olmadığı görüldü.

4.11 Cerrahi Süresi ve Toplam İyileşme Değerleri Arasındaki İlişki

Hastaların cerrahi süreleri ile toplam iyileşme değerleri karşılaştırıldığında arada anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0,788$; $r=-0,40$).



5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Bölümü Hareket Bozuklukları Ünitesinde takip edilen 24 DBS tedavisi alan PH hastasının impedansları ile klinik bulgular, ilaç kullanımları ve demografik verilerin ilişkisine bakılması ve ilaç etkisindeyken yani ortamda dopamin varken impedansın değişip değişmediğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Örneklem grubumuzdaki 24 hastanın 8'i kadın, 16'sı erkek olup, erkek/kadın oranı 2/1'dir. Bu oran tüm PH hastalarındaki erkek/kadın oranı ile benzerdir (17, 106). Bu açıdan örneklem grubunun PH grubunu temsil ettiğini düşünmekteyiz.

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalamasının 54,8 (33-74 arası), hastalık süresinin ortalama 14,5 yıl (4-30 yıl arası), cerrahinin süresi (DBS tedavisi aldığı süre) ortalama 3,25 yıl (4 ay ile 10 yıl arası) ve ortalama hastalık başlangıç yaşının 40,2 (17-66 yıl) olduğu görüldü. Katılımcılar demansı olmayan hastalardan seçilmiş ve MMDM skoru ortalaması 29,25 olarak görülmüştü. Geç başlangıçlı PH'de kognitif bozulma erken başlangıçlı PH'ye göre daha kısa süre içerisinde ortaya çıkmaktadır (107). Çalışmadaki hastaların hastalık başlangıç yaş ortalamasının görece düşük olması bu duruma bağlı olabilir. Ayrıca doz sonu kötüleşmesi ve tepe dozu diskinezisi gibi DBS endikasyonu olan hastalık komplikasyonlarının PH başlangıç yaşı erken olan hastalarda daha sık ve erken görülmesi de DBS tedavisi alan hastaların hastalık başlangıç yaş ortalamasını düşürmüş olabilir (108, 109).

Literatürde DBS ve kognitif bozukluğun ortaya çıkma süresi araştırıldığında 57 hastalık bir seride 3 yıl içinde hastaların %24.5'inde demans geliştiği görülmüştür (110). Başka bir seride 14 hastanın 9 yıllık izleminde hastaların %29'unda ciddi kognitif yıkımın geliştiği raporlanmıştır (72). Ortalama MMDM skoru 29,25 olan hasta grubumuzda cerrahi süresinin 3,25 yıl olması, cerrahi süresi uzun hastalarda demans sıklığının artmasının ve çalışmaya demansı olan hastaların alınmamasının bir neticesi olabileceğini düşünmekteyiz.

İmpedans DBS programlamasına başlamadan önce ölçülmesi gereken ve donanım hakkında bilgiler elde edebildiğimiz önemli bir parametredir. Bunun yanında impedansın klinik sonuçlarla ilişkisi üzerine yapılan çok az sayıda çalışma vardır. Daha önceki araştırmalarda impedans ile aktive edilen doku hacminin ilişkisi çalışılmıştı. Butson ve arkadaşları elektrot impedansları 790 ve 1244 ohm olan elektrotların sabit uyarımda aktive edilen doku hacimleri arasında %52 fark olduğunu gösterdiler (90). Benzer şekilde impedansın doku içindeki elektrik dağılımına etkisi de birçok çalışma ile gösterildi (111, 112). Ancak bunun PH'da STN DBS tedavisi alan hastalarda klinik etkisi ile ilişkili yapılan tek çalışma, Satzer ve arkadaşlarının 2013 yılında yapmış olduğu, retrospektif olarak impedans ölçümleri ile on ve off dönemindeki BPHDÖ değerlendirmesinin aynı gün yapıldığı hastalardan toplam 21 elektrotluk impedans ölçümünün toplanarak analiz edildiği bir çalışmaydı (88). Bu çalışmada aktif kontakt impedansı ile mutlak (on ve off dönem BPHDÖ değerleri arasındaki matematiksel fark) semptom düzelmesi arasında ters orantı olduğu bulunmuştu. Toplam 21 elektrotluk çok küçük bir örneklem olmasının yanında çalışmanın tasarlanma şekli elektrotun anatomik lokalizasyonu ile impedans arasındaki ilişkiyi bulmaya yönelik olup elde olan verilerin impedansın klinik ile ilişkisi için kullanılması çalışmanın kısıtlılıklarıydı. Bir başka çalışmada Hemm ve arkadaşları 24 bilateral GPi DBS tedavisi alan distoni hastasını takip etmiş, klinik operasyon öncesi ve takipler sonrasındaki düzelleme miktarları ile impedansların ilişkisine bakmış ve ilişki olmadığını bulmuşlardı (93). Ancak bu çalışmada da PH'ye göre farklı patogenezi olan distoni hastaları araştırılmıştı.

Biz çalışmamızda hem terapi impedansları hem de tüm kontakt noktalarındaki elektrot impedansları ile klinik düzelmelerin ilişkisinin olmadığını bulduk. Diğer yandan voltajlar ile impedanslar arasında ilişkinin olmadığını gördük. Yani impedansı yüksek hastalarda aktive edilen doku hacmini korumak ve impedans yüksekliğini kompanse etmek için daha yüksek voltaj uygulanmıyordu. Başka bir deyişle kabul edilebilir aralıktaki impedans yüksekliği veya düşüklüğü bizim belirlediğimiz tedavi voltajlarını etkilemiyor ve hastaların en iyi klinik durumundaki voltaj değerleri impedansı yüksek hastalarda daha yüksek ayarlanmıyordu.

Bu bulgular kabul edilebilir aralıktaki impedans değişkenliğinin hastalar arasındaki varyasyondan kaynaklandığını ve iyileşme düzeyi ile ilişkisi olmadığını göstermektedir. İmpedansı düşük olan kontakt noktasını kullanmaya çalışmanın gerekli olmadığı çalışmamızda gösterilmiş olup bu durum klinik pratiğimizde kullanılacaktır.

Çalışmamızda DBS tedavisi alan hastalardan cerrahi süreleri daha uzun olanların impedanslarının daha düşük olduğunu bulduk. Bu bulgu daha önce Hartmann ve arkadaşlarının çalışmasında 13 yıla kadar DBS'in faydasının devam ettiğinin ve bu süreçte impedansın da zamanla azaldığını gösterildiği çalışmada bulunmuştu. Cheung ve arkadaşlarının daha geniş hasta grubuyla 5 yıla kadar takip ettiği hasta grubunda da benzer sonuçlar elde edilmişti (92). Bu duruma progresif nörodejenerasyonun ve buna bağlı olarak ortalama difüzivite ve izotropinin artışıının neden olabileceğini belirtmişlerdi (113). İmpedans değişkenliğine neden olabilecek bir durum da yabancı cisim reaksiyonu nedeniyle oluşan doku enkapsulasyon derecesinin ve bu enkapsulasyon dokusunun iletkenliğinin değişimi olduğu da düşünölmektedir (114).

Aksiyel semptomların altındaki pato-mekanizma hala tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle aksiyel semptom-impedans ilişkisi bakılırken net ilişki bulunamamış olabilir. Çalışmamızda sadece yürümede düzelme ile sol taraf İPJ açık ve kapalı durumdaki akım değerleri arasında ilişki bulunmuş, diğer değerler ile arasında ilişki bulunamamıştır. Dopaminerjik tedavi ve DBS uyarımı ile düzelmenin az olması, non-dopaminerjik bir eksiklik olabileceğini düşöndürtmektedir (115). Dolayısıyla DBS ve medikal tedaviye dirençli bu semptomlar ile impedans arasında herhangi ilişki bulunmaması, altta yatan farklı mekanizmaya bağlı olabilir.

Bir başka bulgu da antipsikotik kullanan hastalarda impedansın düşük olduğuydu. Antipsikotik kullanımının daha çok demansı olan veya kognitif bozukluk gelişmeye başlayan hastalarda yani daha ileri evre hastalarda endike olduğu söylenebilir. Hastalarımızın ortalama MMDM skoru 29,25 olmasına rağmen MMDM ile saptayamadığımız kognitif bozulma ihtimali olabileceğini varsayarak antipsikotik kullanan hastaların daha uzun hastalık ve cerrahi sürelerinin olduğu hipotezi ile bir analiz daha yaptık. Ancak ilacı kullanan ve kullanmayan grupların hem hastalık hem

de cerrahi süreleri arasında anlamlı fark görülmedi. Çalışmamız kullanılan ilaç ve impedans ilişkisini değerlendirmeye yönelik dizayn edilmediğinden ve antipsikotik kullanan 4 kişi ile kullanmayan 20 kişinin impedansları karşılaştırıldığından dolayı bu bulguların uygun yöntemle ve yeterli hasta sayısı ile yapılan çalışmalarla onaylanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Benzer şekilde çalışmamızda levodopa + karbidopa + entekapon (LKE) kullanan hastalarda ve dopamin agonisti kullanan hastalarda terapi impedanslarının daha yüksek olduğu bulundu. Aynı hasta gruplarının impedans farklarının cerrahi süreleri ve hastalık sürelerinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını değerlendirmek için ek analiz yaptık. İlaçları kullanan ve kullanmayan gruplar arasında hem cerrahi sürelerinin hem de hastalık sürelerinin arasında anlamlı fark olmadığını gördük. Ancak LCE kullanmayan 2 kişinin diğer 22 kişi ile karşılaştırılması nedeniyle de bu verinin güvenilirliğini şüpheli olarak görmekteyiz. Bununla birlikte çalışmamızda dopamin antagonizmasının (antipsikotik kullanımı) olduğu hastalarda impedansların düşük bulunması ve dopaminerjik ilaçların (LKE ve dopamin agonistlerinin kullanımı) kullanıldığı hastalarda impedansların yüksek bulunması birbiriyle tutarlı verilerdir. Bu nedenle ilaç kullanımının impedans ile ilişkisini değerlendirmek için tasarlanmış kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmayı tasarlarken bir diğer amacımız ilaç etkisindeyken yani ortamda dopamin varken impedansın değişip değişmediğini bulmaktır. İlaç etkisinde ve değilken yapılan ölçümlerde impedansların ilaç etkisindeyken değişmediğini bulduk. Bu bilgi on veya off döneminde ölçüm yapmanın sonuçları etkilemeyeceğini göstermesi bakımından önem taşımaktadır.

Çalışmamızda bulgular arasında kadınların impedanslarının erkeklerin impedanslarından daha yüksek olduğu görüldü. Kadın ve erkeklerin cerrahi süreleri ve hastalık sürelerini karşılaştırmak için ek bir analiz daha yapıldı ve süreler arasında fark görülmedi. Daha önce yapılan STN bölgesel alan potansiyellerinin (LFP- local field potential) cinsiyetler arasındaki farkının araştırıldığı bir çalışmada istirahat halinde alfa bandının, levodopa etkisinde de yüksek gama bandının kadınlarda daha yüksek olduğu görülmüş, STN'deki elektrik aktiviteleri ve levodopa yanıtı farkı gösterilmişti (116). Bunun yanında Cheung ve arkadaşlarının 94 hastalık impedansın uzun süreli

değişkenliğinin araştırıldığı çalışmada, cinsiyetler arasında fark olmadığı görülmüştü (92). Ancak nigrostriatal dopaminerjik yolakta cinsiyetler arasında farklılık olduğu gösterilmiştir. Kadın gonadal faktörlerinin (östradiol) dopamin kaybı için koruma sağladığı gibi erkek gonadal faktörlerinin de dopamin kaybına koruma sağlamayıp kötüleştirildiği bilinmektedir (117). Bunun yanında PH'de kadınlarda hastalığın daha çok tremorla ortaya çıktığı ve daha geç ve yavaş kötüleşme yaşadığını (118), erkeklerde rijidite ve RUDB'nin daha fazla olurken kadınlarda diskinezinin daha çok görüldüğü (119) gibi çalışmalar literatürde mevcuttur. Bu farklılıklara yapısal farklılıklar da eşlik etmektedir. Çalışmamızda bulduğumuz impedans farkının nedenini açıklayabilecek ve bunu araştırmak üzere tasarlanmış geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda cerrahi süreleri ile toplam iyileşme değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş, arada anlamlı ilişki bulunamamıştı. Yani daha uzun süreli DBS tedavisi alan hastalarda daha az veya fazla iyileşme olduğuna dair bir bulgumuz yoktu. Ancak çalışma zaman içinde hastaların düzelleme miktarlarını değerlendirmek amacıyla tasarlanmadığı için bu bilgi güvenilir değildir. Hartmann'ın çalışmasında, uzun yıllar takip edilen hastaların DBS tedavisinden gördükleri faydanın zamanla azaldığı gösterilmişti (113). Buna göre İPJ kapalı ve ilaç etkisinde değilken BPHDÖ motor kısım değerlerinin yıllar içerisinde benzer olduğunu, ancak İPJ açık iken hem ilaç etkisinde hem de değilken yapılan ölçümlerde cerrahi süresi uzadıkça BPHDÖ motor kısım değerlerinin arttığını belirttiler. Çalışmamızda impedanslar ile klinik ilişkisi değerlendirilirken hastalık süresi ve cerrahi süresi farklı hastaların çalışmaya alınmış olması, sonuçlara bu sürelerin de etki etmesine neden olmuş olabilir. Bu sebeple ileride yapılacak çalışmalarda benzer cerrahi süresi olan hasta grupları ile ölçümlerin ve karşılaştırmaların yapılması daha uygun olacaktır.

Aynı çalışmada çalışmamıza benzer şekilde off dönemde hastalar değerlendirilmiş, sonrasında mutad miktar levodopa verilerek hastalar on dönemlerinde yeniden değerlendirilmişti (113). Biz hastaların kendi kullandıkları dozda tedavilerini vererek klinik olarak en iyi hale getiren ilaç dozundaki impedanslarını değerlendirdik. Ortamdaki dopaminin varlığını ve etkisini klinik olarak ölçtüğümüzden ve bu yöntemin daha uygun sonuçlar vereceğini öngördük.

Çalışmamızın sonuçları etkileyebileceğini düşündüğümüz bazı kısıtlılıkları vardır. Bunlardan birisi hastaları değerlendirmek için kullanılan BPHDÖ'nün her bir muayene kısmını (tremor, bradikinezi vb.) sadece beş dereceli bir değerlendirme ile değerlendirmesidir. Örneğin tremoru pil kapalı iken “üç” olarak değerlendirilen hastanın pil açıldığında hafif düzelme olmasına rağmen yine “üç” olarak değerlendirilmesi gibi durumlar, hafif düzelmeleri hiç düzelme olmamış gibi göstermiş ve sonuçları etkilemiştir. Bunun yanında görsel olarak değerlendirme yapıldığı için bu değerlendirmeler subjektiftir. Hastaların giyilebilir ölçüm cihazları gibi daha objektif değerlendirme yöntemleri ile değerlendirilmesi farklı sonuçlara neden olabileceğinden ileride yapılan çalışmalarda bu durum göz önünde bulundurulabilir.

İmpedans ve klinik düzelme ilişkisi bakılan bu çalışmada sonuçları etkileyen bir durum da elektrotun anatomik yerleşimi olabilir (88). Gri cevher su içeriğinden dolayı daha yüksek iletim hızına sahip olduğundan daha düşük impedansa sahiptir. Dolayısıyla farklı bölgede bulunan elektrot temas noktası impedans üzerinde etkili olabilir. Ayrıca hastalardan bir kısmının çok iyi düzeliyor bir kısmının iyi düzelmemesinde elektrotun anatomik yerleşimi yanında doğru hedefleme de önem taşımaktadır. Operasyon sırasında yanlış hedefleme veya sonradan doğru hedeften kayma gibi durumlardan kaynaklı çok düzelmeyen hastalar çalışmamızda yer almış olabilir. Bu açıdan ileride yapılan çalışmalarda MR ve MEK kayıtları da ek parametre olarak kullanılabilir.

6. SONUÇLAR

1. Kadınlarda terapi impedansı değerleri erkeklerden daha yüksektir.
2. Cerrahi süresi arttıkça elektrot ve terapi impedansları azalmaktadır.
3. Antipsikotik kullananlarda terapi impedansları daha düşük olarak görülmüştür. İlacı kullanan ve kullanmayan gruplar arasında hem cerrahi süreleri hem de hastalık süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.
4. Dopamin agonisti kullananlarda terapi impedansı kullanmayanlara göre daha yüksektir. İlacı kullanan ve kullanmayan gruplar arasında hem cerrahi süreleri hem de hastalık süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.
5. Levodopa + benserazid kullanan hastalarda İPJ açık ilaç etkisinde ve değilken akım değerleri ilacı kullanmayan hastalara göre düşük bulunmuştur.
6. Levodopa + karbidopa + entekapon kullanan hastalarda ilacı kullanmayanlara göre terapi impedansları daha yüksek, akım değerleri daha düşük bulunmuştur.
7. Ortamda dopamin varlığının impedans üzerine etkisi yoktur.
8. Az iyileşen ve çok iyileşen grupların terapi ve elektrot impedansları arasında fark yoktur.
9. En çok ve en az iyileşen grupların terapi ve elektrot impedansları arasında fark saptanmamıştır.
10. İmpedansı yüksek ve düşük grupların iyileşme miktarları arasında fark yoktur.
11. Ekstremitte semptomlarındaki iyileşme, tremor, bradikinezi, rijidite (sağ, sol ve toplam), yürüme, denge ve yürüme, aksiyel semptomlar, sağ ve soldaki toplam iyileşme değerleri ile impedans arasında ilişki yoktur.

12. Hastaların en iyi hissettikleri tedavi voltajları ile impedanslar ilişkili değildir, yani impedans arttıkça kompanse etmek için tedavi voltajları yükseltilmemektedir.
13. Cerrahi süresi ile toplam iyileşme değerleri arasında ilişki yoktur.
14. Çalışmamız, impedans ile iyileşme miktarının ilişkisini değerlendirmek ve ortamda dopamin varlığının impedansa etki edip etmediğini değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır. Cinsiyet, ilaç kullanımı, cerrahi süresi ile impedans ilişkileri elde edilen verilen analizleri ile değerlendirilmiştir.



ÖZET

Parkinson Hastalığında Derin Beyin Stimülasyonu Uygulanan Hastalarda İmpedans Değerinin Klinik Düzelmeye İlişkisi

Parkinson Hastalığı (PH) kronik nörodejeneratif ve özürleyici bir hastalıktır. İleri evre PH tedavisinde derin beyin stimülasyonu (DBS) önemli bir tedavi alternatifi olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı subtalamik çekirdek (STN) DBS uygulanan hastalarda impedans değerinin klinik düzelmeye ilişkisini değerlendirmek ve ortamda dopamin varlığının impedans üzerinde etkisinin olup olmadığını değerlendirmektir.

Çalışmaya PH tanısı olan ve STN DBS tedavisi alan, Minimental durum muayenesinden (MMDM) 26 üzerinde puan alan, üç aydan daha uzun süredir DBS tedavisi uygulanan ve implantabl pulse jeneratörünün (İPJ) çalışmanın bir basamağında kapatılmasını kabul eden toplam 24 hasta dahil edilmiştir. Çalışmanın ilk aşamasında hastalar gece boyu dopaminerjik tedavilerini almamış, sabah off durumunda İPJ açık iken Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (BPHDÖ) motor bölümü ile değerlendirilmiş ve impedansları ölçülmüştür. İkinci aşamada İPJ kapatılmış ve off döneminde iken BPHDÖ motor bölümü ile değerlendirilmiş, sonrasında elektrot impedansları ve 0,3 v uyarı verilerek terapi impedansları ölçülmüştür. Son aşamada İPJ açılarak hastalara dopaminerjik tedavileri (kullandıkları dozda hızlı etkili levodopa içeren preparat) verilmiş, en iyi hissettiklerini söyledikleri durumda BPHDÖ motor bölümü değerlendirilerek impedansları ölçülmüştür. Hastaların klinik düzelmeye miktarı olarak pil açık ve kapalı ilaçsız durumdaki BPHDÖ motor bölümleri arasındaki matematiksel fark alınmıştır.

Hastaların klinik düzelmeye miktarları ile hem terapi hem de elektrot impedansları arasında ilişki bulunamamıştır. Başka bir deyişle impedansı yüksek olan hastalar daha az iyileşmemektedir.

Hastaların İPJ açık ilaç etkisinde ve değilken impedans değerleri arasında fark görülmemiştir. Yani impedans ölçümlerinin ilaç etkisinde veya değilken yapılması ölçüm sonuçlarını etkilememektedir.

Çalışma sırasında elde edilen verilerde kadınların terapi impedans değerlerinin erkeklerin terapi impedans değerlerinden daha yüksek olduğu grlmştir. Ayrıca antipsikotik kullanan hastaların kullanmayan hastalara göre terapi impedanslarının daha düşük olduğu, levodopa + karbidopa + entekapon kullanan ve dopamin agonisti kullanan hastalarda terapi impedansının daha yüksek olduğu grlmştir. İlaç kullanan ve kullanmayan hasta gruplarının hastalık süreleri ve cerrahi süreleri arasında fark yoktur. Bu sonuçların doğrulanması için ilaç kullanan ve kullanmayan hastaların impedanslarını karşılaştırmaya yönelik dizayn edilmiş, kontrollü ve daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine kadın ve erkek hastaların impedanslarını karşılaştırmak için tasarlanmış geniş katılımlı çalışmalar ile sonuçlarımızın doğrulanmaya ihtiyaı vardır.

Sonuç olarak hem terapi hem de elektrot impedansları iyileşme miktarlarını etkilemediği ve ortamda dopamin bulunmasının impedanslar üzerine etkisi olmadığı bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: Parkinson hastalığı, derin beyin stimülasyonu, impedans.

ABSTRACT

The Relation Between the Impedance Value and Clinical Improvement in Parkinson's Disease Patients with Deep Brain Stimulation

Parkinson's Disease (PD) is a chronic, neurodegenerative, and debilitating disease. Deep brain stimulation (DBS) is used as an alternative treatment in advanced PD. The aim of this study is to analyze the relationship between impedance value and clinical improvement in patients with subthalamic nucleus (STN) DBS and to understand if dopamine existence in the environment affects the impedance.

There are twenty-four patients involved in this study who have diagnoses of PD, are getting treatment of STN DBS, have a score of 26 or more on the mini-mental status exam (MMSE), and agreed to have their internal pulse generator turned off at a step of the study. At the first step of the study, the patients' did not get their dopaminergic treatment and in the morning when they were in off status, and Implantable Pulse Generators (IPG) was on, patients were assessed by the motor part of Movement Disorder Society's' Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and impedances were measured. At the second step of the study, IPGs were turned off, and while patients were in off status, they were assessed by the motor part of the UPDRS and electrode impedances, and therapy impedances with 0.3 mv stimulus were measured. At the last step, while IPGs were on, the patients were given their dopaminergic treatments (fast-acting levodopa was given in their regular treatment doses), and then they were assessed with the motor part of UPDRS, and their impedances were measured when the patients feel themselves the best just after the treatments. The quantitative differences of assessment of the patients with motor part of UPDRS without dopaminergic therapy while IPGs were on vs. off, were taken as the measure of clinical improvement.

There was no correlation between the clinical improvements of the patients and the electrode impedances. In other words, patients with high impedance did not show less improvement.

There were no differences in the impedances when the patients were or were not under the effect of dopaminergic treatment while IPGs were on. That is to say; the impedances do not change if the patients are on the treatment or not.

The study shows that the therapy impedance measurements of women are higher than men. The patients that are on antipsychotic treatment have lower therapy impedances. The patients that are taking levodopa+carbidopa+ entacapone and the patients that are taking dopamine agonists have higher therapy impedance. There were no significant differences in disease duration and the duration of DBS usage among patients who take medication and who don't take medication.

Further controlled studies with more patients with and without medication treatment, need to be done to compare patient's impedances and confirm these results. Again, further studies need to be designed with larger samples to compare female and male patients' impedances.

As a result, both therapy and electrode impedances did not affect the clinical improvement, and the existence of dopamine in the environment did not affect the impedances.

Keywords: Parkinson's Disease, Deep Brain Stimulation, Impedance

KAYNAKÇA

1. Volkmann J, Herzog J, Kopper F, Deuschl G. Introduction to the programming of deep brain stimulators. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2002;17 Suppl 3:S181-7.
2. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2002;14(2):223-36.
3. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*. 2008;79(4):368-76.
4. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2015;30(12):1591-601.
5. Chaudhuri KR, Yates L, Martinez-Martin P. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential. *Current neurology and neuroscience reports*. 2005;5(4):275-83.
6. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2000;69(3):308-12.
7. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology*. 2006;5(3):235-45.
8. Findley L, Aujla M, Bain PG, Baker M, Beech C, Bowman C, et al. Direct economic impact of Parkinson's disease: a research survey in the United Kingdom. *Movement Disorders*. 2003;18(10):1139-45.
9. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, Burn DJ, Hawkes CH, Oertel W, et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2012;27(5):617-26.
10. Tolosa E, Gaig C, Santamaría J, Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology*. 2009;72(7 Supplement 2):S12-S20.

11. Marras C, Lang A. Parkinson's disease subtypes: lost in translation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(4):409-15.
12. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(14):1356-64.
13. Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurologic Clinics*. 1996;14(2):317-35.
14. De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2006;5(6):525-35.
15. Özbek SE, Zarifoğlu M, Karlı N, Özçakır A, Yıldız D, Aslan D. Hareket Bozukluklarının Bursa İli Orhangazi İlçesinde Görülme Prevalansı (Türkiye Toplum Tabanlı Prevalans Çalışması). *Türk Nöroloji Dergisi*. 2009;15(3):109-18.
16. Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D, Özdemir G. Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. *Eur J Neurol*. 1995;2(suppl 1):44-5.
17. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *American Journal of Epidemiology*. 2003;157(11):1015-22.
18. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*. 2014;29(13):1583-90.
19. Twelves D, Perkins KS, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2003;18(1):19-31.
20. Benito-Leon J, Louis E, Bermejo-Pareja F. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2009;80(4):423-5.
21. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Annals of Neurology*. 2012;72(6):893-901.

22. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Priyadarshi SS. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a metaanalysis. *Environmental research*. 2001;86(2):122-7.
23. Corrigan F, Murray L, Wyatt C, Shore R. Diorthosubstituted polychlorinated biphenyls in caudate nucleus in Parkinson's disease. *Experimental neurology*. 1998;150(2):339-42.
24. Richardson JR, Shalat SL, Buckley B, Winnik B, O'Suilleabhain P, Diaz-Arrastia R, et al. Elevated serum pesticide levels and risk of Parkinson disease. *Archives of Neurology*. 2009;66(7):870-5.
25. Goldman SM, Tanner CM, Oakes D, Bhudhikanok GS, Gupta A, Langston JW. Head injury and Parkinson's disease risk in twins. *Annals of neurology*. 2006;60(1):65-72.
26. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Morens DM, Grandinetti A, Tung K-H, et al. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *Jama*. 2000;283(20):2674-9.
27. Dickson DW. Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2018;46:S30-S3.
28. Postuma RB, Berg D. Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*. 2016;12(11):622.
29. Schapira AH, Jenner P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Movement disorders*. 2011;26(6):1049-55.
30. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Goetz CG, Marin C, Kordower JH, Rodriguez M, et al. Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nature medicine*. 2010;16(6):653.
31. Barnham KJ, Masters CL, Bush AI. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nature reviews Drug discovery*. 2004;3(3):205.
32. Spina MB, Cohen G. Dopamine turnover and glutathione oxidation: implications for Parkinson disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1989;86(4):1398-400.

33. Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*. 2006;443(7113):787.
34. Hardy J, Cai H, Cookson MR, Gwinn-Hardy K, Singleton A. Genetics of Parkinson's disease and parkinsonism. *Annals of neurology*. 2006;60(4):389-98.
35. Shulman JM, De Jager PL, Feany MB. Parkinson's disease: genetics and pathogenesis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2011;6:193-222.
36. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archives of neurology*. 1999;56(1):33-9.
37. Münchau A, Bhatia K. Pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Postgraduate medical journal*. 2000;76(900):602-10.
38. Singh N, Pillay V, Choonara YE. Advances in the treatment of Parkinson's disease. *Progress in neurobiology*. 2007;81(1):29-44.
39. Goldenberg MM. Medical management of Parkinson's disease. *Pharmacy and Therapeutics*. 2008;33(10):590.
40. Siderowf A, Stern M, Shoulson I, Kieburtz K, Oakes D, Day D, et al. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Archives of neurology*. 2002;59(12):1937-43.
41. Group PS. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Jama*. 2000;284(15):1931-8.
42. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(20):1484-91.
43. Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Archives of Neurology*. 2007;64(8):1089-96.
44. Lees A, Katzenschlager R, Head J, Ben-Shlomo Y. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: a randomized trial. *Neurology*. 2001;57(9):1687-94.

45. Nutt JG, Wooten GF. Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(10):1021-7.
46. Cooper I. Effect of stimulation of posterior cerebellum on neurological disease. *The Lancet*. 1973;301(7815):1321.
47. Benabid A-L, Pollak P, Louveau A, Henry S, De Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 1987;50(1-6):344-6.
48. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*. 1990;249(4975):1436-8.
49. Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery*. 1994;35(6):1126-30.
50. Pollak P, Benabid A, Gross C, Gao D, Laurent A, Benazzouz A, et al. Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease. *Revue neurologique*. 1993;149(3):175-6.
51. KELLY PJ, AHLSSKOG JE, GOERSS SJ, DAUBE JR, DUFFY JR, KALL BA, editors. Computer-assisted stereotactic ventralis lateralis thalamotomy with microelectrode recording control in patients with Parkinson's disease. *Mayo Clinic Proceedings*; 1987: Elsevier.
52. de Bie RM, de Haan RJ, Nijssen PC, Rutgers AWF, Beute GN, Bosch DA, et al. Unilateral pallidotomy in Parkinson's disease: a randomised, single-blind, multicentre trial. *The Lancet*. 1999;354(9191):1665-9.
53. Shannon K, Penn R, Kroin J, Adler CH, Janko K, York M, et al. Stereotactic pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease: Efficacy and adverse effects at 6 months in 26 patients. *Neurology*. 1998;50(2):434-8.
54. Lombardi WJ, Gross RE, Trepanier LL, Lang AE, Lozano AM, Saint-Cyr JA. Relationship of lesion location to cognitive outcome following microelectrode-guided pallidotomy for Parkinson's disease: support for the existence of cognitive circuits in the human pallidum. *Brain*. 2000;123(4):746-58.

55. Patel NK, Heywood P, O'Sullivan K, McCarter R, Love S, Gill SS. Unilateral subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease. *Brain*. 2003;126(5):1136-45.
56. Alvarez L, Macias R, Lopez G, Alvarez E, Maragoto C, Obeso J, et al., editors. Bilateral dorsal subthalamotomy in Parkinson's disease (PD): initial response and evolution after 2 years. *Movement Disorders*; 2002: WILEY-LISS DIV JOHN WILEY & SONS INC, 605 THIRD AVE, NEW YORK, NY 10158-0012 USA.
57. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2009;8(1):67-81.
58. Benazzouz A, Gross C, Féger J, Boraud T, Bioulac B. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *European Journal of Neuroscience*. 1993;5(4):382-9.
59. Benabid A, Pollak P, Gross C, Hoffmann D, Benazzouz A, Gao D, et al. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 1994;62(1-4):76-84.
60. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(16):1105-11.
61. Palur RS, Berk C, Schulzer M, Honey CR. A metaanalysis comparing the results of pallidotomy performed using microelectrode recording or macroelectrode stimulation. *Journal of neurosurgery*. 2002;96(6):1058-62.
62. Fang JY, Tolleson C. The role of deep brain stimulation in Parkinson's disease: an overview and update on new developments. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2017;13:723.
63. Ashkan K, Rogers P, Bergman H, Ughratdar I. Insights into the mechanisms of deep brain stimulation. *Nature Reviews Neurology*. 2017;13(9):548.

64. Meissner W, Leblois A, Hansel D, Bioulac B, Gross CE, Benazzouz A, et al. Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain*. 2005;128(10):2372-82.
65. WARNKE P, HILKER R, PORTMAN A, VOGES J, STAAL M, BURGHAUS L, et al. Disease progression continues in patients with advanced Parkinson's disease and effective subthalamic nucleus stimulation. Commentary. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*. 2005;76(9):1217-21.
66. Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *Journal of neuroscience*. 2003;23(5):1916-23.
67. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(9):896-908.
68. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2006;21(S14):S290-S304.
69. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Jama*. 2009;301(1):63-73.
70. Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *The Lancet Neurology*. 2010;9(6):581-91.
71. Visser-Vandewalle V, van der Linden C, Temel Y, Celik H, Ackermans L, Spincemaille G, et al. Long-term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease: a four year follow-up study. *Parkinsonism & related disorders*. 2005;11(3):157-65.
72. Zibetti M, Merola A, Rizzi L, Ricchi V, Angrisano S, Azzaro C, et al. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2011;26(13):2327-34.

73. Chen T, Mirzadeh Z, Chapple K, Lambert M, Ponce FA. Complication rates, lengths of stay, and readmission rates in “awake” and “asleep” deep brain stimulation. *Journal of neurosurgery*. 2017;127(2):360-9.
74. Voges J, Hilker R, Bötzel K, Kiening KL, Kloss M, Kupsch A, et al. Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2007;22(10):1486-9.
75. Hamani C, Lozano AM. Hardware-related complications of deep brain stimulation: a review of the published literature. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2006;84(5-6):248-51.
76. Macia F, Perlemoine C, Coman I, Guehl D, Burbaud P, Cuny E, et al. Parkinson's disease patients with bilateral subthalamic deep brain stimulation gain weight. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2004;19(2):206-12.
77. Volkmann J, Moro E, Pahwa R. Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2006;21(S14):S284-S9.
78. Arlotti M, Rosa M, Marceglia S, Barbieri S, Priori A. The adaptive deep brain stimulation challenge. *Parkinsonism & related disorders*. 2016;28:12-7.
79. Basu I, Graupe D, Tuninetti D, Shukla P, Slavin KV, Metman LV, et al. Pathological tremor prediction using surface electromyogram and acceleration: potential use in ‘ON–OFF’ demand driven deep brain stimulator design. *Journal of neural engineering*. 2013;10(3):036019.
80. Chang S-Y, Kimble CJ, Kim I, Paek SB, Kressin KR, Boesche JB, et al. Development of the Mayo Investigational Neuromodulation Control System: toward a closed-loop electrochemical feedback system for deep brain stimulation. *Journal of neurosurgery*. 2013;119(6):1556-65.
81. Grahn PJ, Mallory GW, Khurram OU, Berry BM, Hachmann JT, Bieber AJ, et al. A neurochemical closed-loop controller for deep brain stimulation: toward individualized smart neuromodulation therapies. *Frontiers in neuroscience*. 2014;8:169.

82. Little S, Brown P. What brain signals are suitable for feedback control of deep brain stimulation in Parkinson's disease? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012;1265(1):9-24.
83. Weinberger M, Hutchison WD, Dostrovsky JO. Pathological subthalamic nucleus oscillations in PD: can they be the cause of bradykinesia and akinesia? *Experimental neurology*. 2009;219(1):58-61.
84. Marceglia S, Fumagalli M, Priori A. What neurophysiological recordings tell us about cognitive and behavioral functions of the human subthalamic nucleus. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2011;11(1):139-49.
85. Alonso-Frech F, Zamarbide I, Alegre M, Rodriguez-Oroz MC, Guridi J, Manrique M, et al. Slow oscillatory activity and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Brain*. 2006;129(7):1748-57.
86. Little S, Beudel M, Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, Hariz M, et al. Bilateral adaptive deep brain stimulation is effective in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(7):717-21.
87. Marks Jr WJ. *Deep brain stimulation management*: Cambridge University Press; 2015.
88. Satzer D, Maurer EW, Lanctin D, Guan W, Abosch A. Anatomic correlates of deep brain stimulation electrode impedance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(4):398-403.
89. Montgomery Jr EB. *Deep brain stimulation programming: principles and practice*: Oxford University Press; 2010.
90. Butson CR, Moks CB, McIntyre CC. Sources and effects of electrode impedance during deep brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 2006;117(2):447-54.
91. Bronstein JM, Tagliati M, McIntyre C, Chen R, Cheung T, Hargreaves EL, et al. The rationale driving the evolution of deep brain stimulation to constant-current devices. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2015;18(2):85-9.
92. Cheung T, Nuño M, Hoffman M, Katz M, Kilbane C, Alterman R, et al. Longitudinal impedance variability in patients with chronically implanted DBS devices. *Brain stimulation*. 2013;6(5):746-51.

93. Hemm S, Vayssiere N, Mennessier G, Cif L, Zanca M, Ravel P, et al. Evolution of brain impedance in dystonic patients treated by GPi electrical stimulation. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2004;7(2):67-75.
94. Hartmann CJ, Wojtecki L, Vesper J, Volkmann J, Groiss SJ, Schnitzler A, et al. Long-term evaluation of impedance levels and clinical development in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(10):1247-50.
95. Vedam-Mai V, Krock N, Ullman M, Foote K, Shain W, Smith K, et al. The national DBS brain tissue network pilot study: need for more tissue and more standardization. *Cell and tissue banking*. 2011;12(3):219-31.
96. Moss J, Ryder T, Aziz T, Graeber M, Bain P. Electron microscopy of tissue adherent to explanted electrodes in dystonia and Parkinson's disease. *Brain*. 2004;127(12):2755-63.
97. Williams JC, Hippensteel JA, Dilgen J, Shain W, Kipke DR. Complex impedance spectroscopy for monitoring tissue responses to inserted neural implants. *Journal of neural engineering*. 2007;4(4):410.
98. Lempka SF, Miocinovic S, Johnson MD, Vitek JL, McIntyre CC. In vivo impedance spectroscopy of deep brain stimulation electrodes. *Journal of neural engineering*. 2009;6(4):046001.
99. Wei XF, Grill WM. Impedance characteristics of deep brain stimulation electrodes in vitro and in vivo. *Journal of neural engineering*. 2009;6(4):046008.
100. Xing P, Miled MA, Sawan M, editors. Glutamate, GABA and dopamine hydrochloride concentration effects on the conductivity and impedance of cerebrospinal fluid. 2013 6th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER); 2013: IEEE.
101. Sui L, Song X, Ren J, Cai W, Ju L, Wang Y, et al. In vitro and in vivo evaluation of poly (3, 4-ethylenedioxythiophene)/poly (styrene sulfonate)/dopamine-coated electrodes for dopamine delivery. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2014;102(6):1681-96.
102. Brooks DJ. PET studies on the function of dopamine in health and Parkinson's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;991(1):22-35.

103. Pavese N, Evans A, Tai Y, Hotton G, Brooks D, Lees A, et al. Clinical correlates of levodopa-induced dopamine release in Parkinson disease: a PET study. *Neurology*. 2006;67(9):1612-7.
104. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *Journal of neurosurgery*. 1996;84(2):203-14.
105. Vassar SD, Bordelon YM, Hays RD, Diaz N, Rausch R, Mao C, et al. Confirmatory factor analysis of the motor unified Parkinson's disease rating scale. *Parkinson's Disease*. 2012;2012.
106. Miller IN, Cronin-Golomb A. Gender differences in Parkinson's disease: clinical characteristics and cognition. *Movement Disorders*. 2010;25(16):2695-703.
107. Locascio JJ, Corkin S, Growdon JH. Relation between clinical characteristics of Parkinson's disease and cognitive decline. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2003;25(1):94-109.
108. Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, Poewe W, Schapira AH, Emre M, et al. Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2013;28(8):1064-71.
109. Kumar N, Van Gerpen JA, Bower JH, Ahlskog JE. Levodopa-dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset. *Movement disorders*. 2005;20(3):342-4.
110. Aybek S, Gronchi-Perrin A, Berney A, Chiuvé SC, Villemure JG, Burkhard PR, et al. Long-term cognitive profile and incidence of dementia after STN-DBS in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2007;22(7):974-81.
111. Miocinovic S, Lempka SF, Russo GS, Maks CB, Butson CR, Sakaie KE, et al. Experimental and theoretical characterization of the voltage distribution generated by deep brain stimulation. *Experimental neurology*. 2009;216(1):166-76.
112. Gimsa U, Schreiber U, Habel B, Flehr J, van Rienen U, Gimsa J. Matching geometry and stimulation parameters of electrodes for deep brain stimulation experiments—numerical considerations. *Journal of neuroscience methods*. 2006;150(2):212-27.

113. Hartmann C, Wojtecki L, Vesper J, Volkmann J, Groiss S, Schnitzler A, et al. Long-term evaluation of impedance levels and clinical development in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2015;21(10):1247-50.
114. Wong J, Gunduz A, Shute J, Eisinger R, Cernera S, Ho KWD, et al. Longitudinal Follow-up of Impedance Drift in Deep Brain Stimulation Cases. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2018;8:542.
115. Visser JE, Allum JH, Carpenter MG, Esselink RA, Speelman JD, Borm GF, et al. Subthalamic nucleus stimulation and levodopa-resistant postural instability in Parkinson's disease. *Journal of neurology*. 2008;255(2):2052-10.
116. Marceglia S, Mrakic-Sposta S, Foffani G, Cogiamanian F, Caputo E, Egori M, et al. Gender-related differences in the human subthalamic area: a local field potential study. *European Journal of Neuroscience*. 2006;24(11):3213-22.
117. Gillies GE, Pienaar IS, Vohra S, Qamhawi Z. Sex differences in Parkinson's disease. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2014;35(3):370-84.
118. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJ, Leenders KL, Eshuis S, et al. Gender differences in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007;78(8):819-24.
119. Martinez-Martin P, Pecurariu CF, Odin P, Van Hilten JJ, Antonini A, Rojo-Abuin JM, et al. Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Journal of neurology*. 2012;259(8):1639-47.

EKLER

Ek-1. Etik Kurul Kararı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU						
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Parkinson Hastalığında Derin Beyin Stimmülasyonu Uygulanan Hastalarda İmpedans Değerinin Klinik Düzeltme ile İlişkisi					
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU						
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>		
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:08-501-18	Tarih:07 Mayıs 2018				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu 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.Mehmet MELLİ				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>M. Melli</i>
Prof.Dr.İrfan SOYKAN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>M. Soykan</i>
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Tabii Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>S. Öztürk</i>
Prof.Dr.Levent YAZICIOĞLU	Kalp ve Damar Cerrahisi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>L. Yazıcıoğlu</i>
Prof.Dr.Şule ŞENGÜL	Nefroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>S. Şengül</i>
Prof.Dr.İnci İLHAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>I. İlhan</i>
Prof.Dr.Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>S. Sivri</i>
Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Z. Şenocak</i>
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>B. Çakır</i>
Doç.Dr.Derya GÖKMEN	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>D. Gökmen</i>
Doç.Dr.Selami Koçak TOPRAK	Hematoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>S. Koçak</i>
Dr.Öğr.Üyesi Nüket KUTLAY	Tabii Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>N. Kutlay</i>
Dr.Öğr.Üyesi Ali Doğan DURSUN	Fizyoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>A. Dursun</i>
Dr.Öğr.Üyesi Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>O. İlgili</i>
İffet BERKTAŞ	Matematik Mühendisliği	Türkiye Kömür İşletmeleri Genel Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>I. Berktaş</i>
*Toplantıda Bulunma						
Etik Kurul Başkanının						
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ						
İmza: <i>M. Melli</i>						
Aslı BOZER ÇİFTÇİ A.Ü.T.F. Kimlik Araştırmaları Etik Kurulu Aslı Gibidir						
Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.						

Ek-2. Gönüllü olur formu

Parkinson Hastalığında Derin Beyin Stimülasyonu Uygulanan Hastalarda İmpedans Değerinin Klinik Durum İle İlişkisi Çalışması için Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Derin Beyin Stimülasyonu (Beyin Pili) tedavisinde cihaz ile pil ayarı yapılırken değerlendirilen parametreler (değişkenler) arasında impedans adında bir değişken de vardır. Bu, pilin dokuya uyarı verirken karşılaştığı direnci belirten bir değerdir.

Bu değer klinik durum ile yani hastanın Parkinson açısından iyiliği veya kötülüğü ile ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Bunu öğrenmek amacı ile gece ilacınız varsa dozu atlanarak sabah henüz ilaçlarınızı almadan önce stimülatörünüz (piliniz) kapalıyken ve açıkken Parkinson hastalığı için muayene edecek ve pil ayar cihazı ile pilinizin ölçtüğü impedans değerini değerlendireceğiz.

Bu amaçla siz eğer gönüllüyseniz Prof. Dr. Cenk Akbostancı bilgisi dahilinde Dr. A. Yasir Yılmaz tarafından muayene edileceksiniz.

Muayene işleminde iki kez el açma kapatma, el hareketlerini değerlendirme, yürüme gibi yöntemlerle hareketleriniz değerlendirilecektir. Bu çalışma sırasında karşılaşılabileceğiniz herhangi bir pilinizin kapalı olmasının verdiği rahatsızlık dışında rahatsızlık veya risk yoktur.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz, araştırma başladıktan sonra devam etmek istemediğinizde vazgeçebilirsiniz. Gerekli görürsek biz de sizi araştırma dışı bırakabiliriz.

Bu araştırma için siz ve sosyal güvencenizi sağlayan kurum ek yük altına girmeyecektir.

Elde edilen muayene bulguları, minimal test sonucu, yaş, cinsiyet, hastalığın ve pil tedavisinin süresi ve impedans değerleri gibi sizden istenen veriler bu çalışmada ve eğer olursa gelecekteki diğer bilimsel çalışmalarda da kullanmak için onamınız (izniniz) istenmektedir.

*Bu çalışma bana açıklandı. Çalışma ile ilgili tüm sorulara tatmin edici
yanıtlar aldım. Çalışmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.*

Hasta Adı Soyadı :

Tarih :

İmza:

Dr. Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Tanıklık Eden Kurum Yetkilisi Adı Soyadı:

Tarih :

İmza:

Ek-3. Hasta takip formu

**Parkinson Hastalığında Derin Beyin Stimülasyonu Uygulanan Hastalarda
İmpedans Değerinin Klinik Düzelmeye İle İlişkisi Hasta Takip Formu**

Kullandığı İlaçlar:

Adı-Soyadı:

Telefon:

Yaşı:

Cinsiyet:

Hastalık Süresi:

Cerrahi Süresi:

Minimental test sonucu:

Dominant el:

BPHDÖ Motor Bölümü	Pil Açık, ilaçsız		Pil kapalı ilaçsız		Pil açık ilaçlı	
	R	L	R	L	R	L
18. Konuşma 0- Normal 1-İlmlı 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- İlmlı, 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.						

BPHDÖ Motor Bölümü	Pil Açık, İlaçsız		Pil kapalı ilaçsız		Pil açık ilaçlı	
	R	L	R	L	R	L
<p>20. İstirahat Tremoru</p> <p>0- Yoktur</p> <p>1- Hafif ve seyrek olarak saptanır.</p> <p>2- Düşük amplitüdü ve sürekli ya da orta amplitüdü, ancak arasıra mevcuttur.</p> <p>3- Orta amplitüdü ve çoğu zaman vardır.</p> <p>4- Yüksek amplitüdü ve çoğu zaman vardır.</p>						
<p>21. Ellerde Aksiyon veya Postüral Tremor</p> <p>0- Yoktur</p> <p>1- Hafiftir, hareketle ortaya çıkar.</p> <p>2- Orta amplitüdüdür, hareketle ortaya çıkar.</p> <p>3- Orta amplitüdüdür, hareketle olduğu kadar postürün sürdürülmesiyle de ortaya çıkar</p> <p>4- Yüksek amplitüdüdür, yemek yemesini engeller '</p>						
<p>22. Rijidite (Hasta oturur durumda ve gevsek bir haldeyken büyük eklemlerin pasif hareketlerine göre değerlendirilir, dişli çark ihmal edilir)</p> <p>0- Yoktur</p> <p>1- Hafiftir veya sadece karşı uzvun hareketi sırasında saptanabilir.</p> <p>2- Hafif - orta derecededir.</p> <p>3- Belirgindir, hareketin tüm hareket açıklığı kolaylıkla gerçekleştirilir.</p> <p>4- Ağırdır, hareketin tüm hareket açıklığı güçle gerçekleştirilir.</p>						
<p>23. Parmak Vurma (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, başparmak ve işaret parmağını mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak birbirine vurur)</p> <p>0- Normal</p> <p>1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.</p> <p>2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.</p> <p>3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette duraklamalar olabilir.</p> <p>4- Hareket çok güç yapılabilir</p>						
<p>24. El Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, elini mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak açıp kapatır)</p> <p>0- Normal</p> <p>1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.</p> <p>2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.</p> <p>3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.</p> <p>4- Hareket çok güç yapılabilir.</p>						

BPHDÖ Motor Bölümü	Pil Açık, İlaçsız		Pil kapalı ilaçsız		Pil açık ilaçlı	
	R	L	R	L	R	L
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, arasıra hareket duraklayabilir. 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir. 4- Hareket çok güç yapılabilir.						
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, arasıra 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 erek postür. 1- Tam olarak erek 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. 4- Destekle bile hiç yürüyemez.						

BPHDÖ Motor Bölümü	Pil Açık, İlaçsız		Pil kapalı ilaçsız		Pil açık ilaçlı	
	R	L	R	L	R	L
<p>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)</p> <p>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.</p>						
<p>31. Beden Bradikinezisi ve Hipokinezisi (Yavaşlık, kararsızlık, kol sallamada azalma, amplitüd küçülmesi ve genel hareket fakirliğinin kombinasyonudur.).</p> <p>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 amplitüdü olması. 4- Belirgin yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.</p>						
Toplam						