



Parkinson Hastalığında Apatinin Motor ve Non-motor Bulgularla İlişkisi

Relation of Apathy to Motor and Non-motor Findings in Parkinson's Disease

Melek Gürbüz, Gönül Akdağ*, Özge Arıcı Düz**, Feriha Özer***, Özlem Çokar****, Lütfü Hanoğlu**

Atatürk Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Sinop, Türkiye

*Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Kütahya, Türkiye

**Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

***Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

****İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: İdiyopatik Parkinson hastalığında (İPH) motor semptomlar kadar non-motor semptomların (NMS) da yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilediği belirlenmiştir. Çalışmamızda, NMS'lerden biri olan "apati"nin motor ve NMS'lerle ilişkisi araştırılmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya, İPH tanısı alan, Hoehn-Yahr Skalasına (H&Y) göre evre 1-3 arası olan hastalar dahil edildi. DSM-IV kriterlerine göre demans tanısı alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar, Bileşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ), Non-motor Belirtiler Anketi (NMSQ), Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ), Modifiye Apati Klinik Tanı Kriterleri uygulanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 68 hastanın 26'sında apati varken 42'sinde apati saptanmadı. Her iki grup yaş, klinik, demografik özellikler, aldıkları eşdeğer L-Dopa dozları, depresyon ve NMS test puanları açısından birbiri ile karşılaştırıldı. Apatisi olan grubun dokuzu kadın, 17'si erkekti ve yaş ortalamaları 64,3±7,7 yıl idi. Apatisi olmayan grup 25 kadın, 17 erkek hastadan oluşmaktaydı ve yaş ortalamaları 66,8±9,1 yıl olarak saptandı. Gruplar arasında yaş ortalaması, eğitim düzeyi, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve eşdeğer L-Dopa dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Apatisi olan grupta erkek cinsiyet oranı anlamlı yüksekti, bu grubun GDÖ ve NMSQ ortalamaları diğer gruba göre anlamlı yüksek saptandı. Grupların H&Y evre oranlarında ve BPHDÖ toplam puan ve alt ölçeklerinde apatisi olan grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Apatisi olan grubun evre 3 yüksekliği dikkati çekmiştir. Apatisi olan grubun bradikinezi oranı, olmayan grubun tremor oranı daha yüksek saptandı.

Abstract

Aim: It has been shown that motor symptoms, as well as non-motor symptoms, significantly affect the quality of life of patients with idiopathic Parkinson's disease. In our study, the association of apathy, one of the NMS, with motor and non-motor symptoms was investigated.

Methods: Patients with stage 1-3 IPH according to the Hoehn-Yahr Scale (H&Y) were included in the study. Patients who received dementia diagnosis according to the DSM IV criteria were excluded from the study. The patients were evaluated using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), non-motor symptoms Questionnaire (NMSQ), Geriatric Depression Scale (GDS), and the revised diagnostic criteria for apathy.

Results: Apathy was found in 26 of 68 patients who were included in the study. Patients with and without apathy were compared in terms of age, clinical and demographic characteristics, L-dopa equivalent doses, depression, and NMSQ scores. The group of patients with apathy consisted of nine females and 17 males and the mean age was 64.3±7.7 years. The non-apathy group included 25 females and 17 males and the mean age was 66.8±9.1 years. There was no statistically significant difference between the groups in terms of age, education, age at onset, duration of illness and L-dopa equivalent doses. The male-to-female ratio was significantly higher in the apathy group. The mean GDS and NMSQ scores in the apathy group were significantly higher than in the non-apathy group. There was a statistically significant difference between the groups in H&Y stage and total UPDRS and subscales scores. It was noteworthy that the rate of stage 3 patients was higher in the group of patients with apathy. The number of

Sonuç: Çalışmamızda, NMS'lerinden biri olan apatinin, erkek cinsiyette daha belirgin olduğu, BPHDÖ skorları, klinik evresi ve bradikinezi ile ilişkili olduğu ve depresyonun eşlik ettiği saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Parkinson hastalığı, motor semptomlar, non-motor semptomlar, apati

patients having bradykinesia in the apathy group and the number of patients having tremor in the group without apathy was higher.

Conclusion: Our study showed that apathy, one of the non-motor symptoms, was more prominent in male gender, associated with UPDRS scores, clinical stage and bradykinesia, and accompanied by depression.

Keywords: Parkinson's disease, motor symptoms, non-motor symptoms, apathy

Giriş

İdiyopatik Parkinson hastalığı (İPH) bradikinezi, rijidite, tremor ve postural instabilite ile karakterizedir nörodejeneratif hastalıktır (1). İPH'nin seyri sırasında her evrede görülebilen depresyon, anksiyete, cinsel işlev bozukluğu, kognitif disfonksiyon, apati, psikoz, uyku bozuklukları gibi çeşitli non-motor semptomlar (NMS), motor semptomlardan daha fazla problem oluşturabilirler. NMS, hastalığın tüm evrelerinde morbiditenin önemli nedenini olabilmektedir ve İPH'nin motor belirti ve bulgularından daha önce ortaya çıkabilir (2). NMS'ler, İPH patolojisinin dopaminerjik nigrostriatal sistem dışındaki sinir sistemi yapılarını tutması ile ilişkilidir (3).

Apati prevalansı, %17-70 oranında değişmektedir (4,5). Apatinin şiddeti genel olarak motor bozuklukla değil, bilişsel bozulma ve depresyon ile ilgilidir (6,7). Klinikte özellikle günlük aktivitelere azalmış ilgi ve katılım, girişkenlikte azalma, başlatılan faaliyetlerden erken çekilmeye eğilim, ilgisizlik ve ifade küntleşme ile dikkati çeker (6). Apati; motivasyon kaybı, davranış yoksulluğu, yanıt başlangıcı ve yaratıcı düşünce azlığı ile emosyonel küntlük olarak tanımlanır. Frontal lob hastalıklarında; mezial frontal lob, anterior singulat korteks ve ilişkili subkortikal döngülerin etkilenimi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (8). Etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır ancak İPH'de mezolimbik yolların etkilendiği düşünülmektedir.

Biz bu çalışmamızda İPH tanısı ile takip edilen hastalarda apati varlığını ve klinik özellikler ile korelasyonunu incelemeyi amaçladık. İPH tanısıyla takip edilen ve Marin'in Modifiye Apati Klinik Tanı Kriterlerine göre apati saptanan olguları, apati olmayan grupta; hastalık evresi, Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ), depresyon varlığı [Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ)] ve diğer motor olmayan semptomlar açısından karşılaştırdık.

Yöntemler

Çalışmaya 68 İPH hastası alındı. Bu çalışma için İstanbul Medipol Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmış (onay no/tarih:B.08.6.Y.ÖK.2.İM.0.05.0.06.02-35/04.12.2012) ve çalışma katılımcılardan onam formu alındıktan sonra Helsinki deklarasyonuna uygun bir şekilde yapılmıştır. Tüm

hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam formu alındı. Hastaların 26'sında apati saptanırken, 42'sinde apati izlenmedi. Evre 1-3 arası hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalığın evrelendirmesi Hoehn-Yahr Skalası (H&Y) ile yapıldı (9). Klinik ciddiyet derecesi BPHDÖ ile değerlendirildi (10). Hastalarda apatinin varlığı Starkstein ve ark. (11) tarafından tanımlanan Modifiye Apati Klinik Tanı Kriterleri kullanılarak belirlendi (12). Hastalar Non-motor Belirtiler Anketi (NMSQ) (13) ve GDÖ (14,15) uygulanarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastalarda, genel kognitif performansı belirlemek amacı ile Eğitilmiş ve Eğitimsizler için Standardize Mini Mental Test uygulandı (16) ve DSM-IV'e göre demans tanısı alanlar çalışma dışı bırakıldı. Apatik olan 26 hastanın dokuzu kadın, 17'si erkekti ve yaş ortalamaları 64,3 (±7,7) [minimum (min): 50, maksimum (maks): 77] olarak saptandı. Apatisi olmayan grupta; 25 kadın, 17 erkek olmak üzere, yaş ortalamaları 66,8 (±9,1) (min: 44, maks: 84) olan toplam 42 hastadan oluşmaktaydı. Hastaların demografik özellikleri, aldıkları eşdeğer L-Dopa dozları, depresyon ve NMS test puanları ile apati ilişkisi değerlendirildi. Çalışmadan dışlanma kriterleri; DSM-IV kriterlerine göre demans tanısı almış olmak, piramidal bulgular, serebellar bulgular, belirgin bakış perezisi, dispraksi, otonomik disfonksiyon ya da öyküde Lewy body demansı düşündürülecek özelliklerin olması, öyküde kafa travması, ensefalit ve toksik maddeye maruz kalma gibi olası diğer parkinsonizme neden olabilecek özellikleri barındırması, H&Y evre 4-5 parkinson hastası olmak, İPH dışında test performanslarını etkileyebilecek düzeyde sistemik hastalığın olması olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, min, maks olarak verildi. Bağımsız gruplar arası karşılaştırmalar sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığı koşulda Student t-test, sağlanmadığı koşulda iki grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki oranları ki-kare analizi ile test edildi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi p<0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Apatisi olanların yaş ortalamaları $64,3 \pm 7,7$ yıl, olmayanların yaş ortalamaları $66,8 \pm 9,1$ yıl olarak tespit edildi. Grupların yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,255$).

Apatisi olan hasta grubun erkek cinsiyet oranı, olmayan grubun kadın cinsiyet oranı yüksekti. Grupların cinsiyet oranlarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,046$).

Apatisi olan grubun GDÖ ortalaması apatisi olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 1).

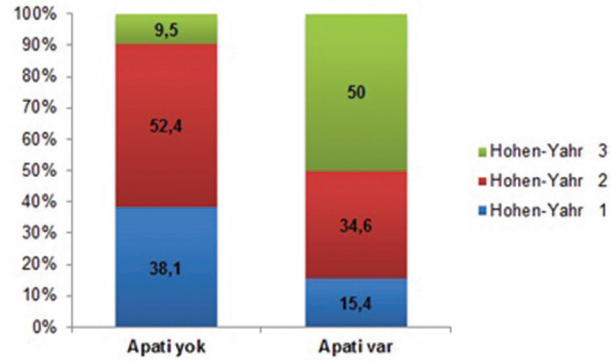
Apatisi olan grubun NMS Skala ortalamaları apatisi olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,001$) (Tablo 1).

Hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, L-Dopa eşdeğer doz ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,777$, $p=0,169$, $p=0,950$) (Tablo 1).

Apatisi olan grupta BPHDÖ total, motor, günlük yaşam ve duyu düşünce skorları yüksek saptanmıştır

(sırasıyla $p=0,002$, $p=0,004$, $p=0,014$, $p=0,005$) (Tablo 1).

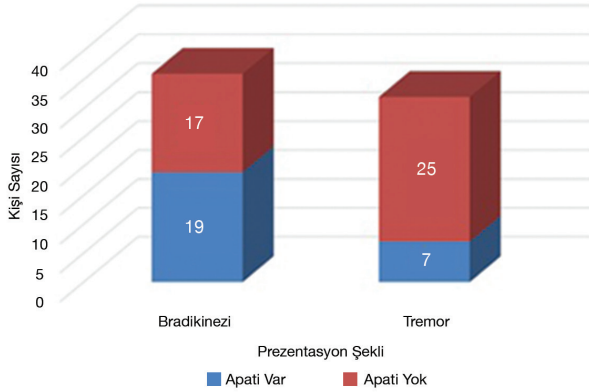
Grupların H&Y evre oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,001$). Apatisi olan grupta evre 3 yüksekliği dikkati çekmiştir. Grafik 1'de gösterilmiştir.



Grafik 1. Grupların Hoehn-Yahr evre oranları

Tablo 1. Apatisi olan ve olmayan hastaların klinik değişkenler açısından karşılaştırılması				
		Apati yok (n=42)	Apati var (n=26)	p
Yaş		66,8±9,1 (44-84)	64,3±7,7 (50-77)	0,255
Cinsiyet	Kadın	25 (59,5)	9 (34,6)	0,046
	Erkek	17 (40,5)	17 (65,4)	
Eğitim	Okuma yazması yok	10 (23,8)	5 (19,2)	0,750
	İlkokul	19 (45,2)	14 (53,8)	
	Ortaokul	8 (19,0)	5 (19,2)	
	Lise	2 (4,8)	2 (7,7)	
	Üniversite	3 (7,1)	0 (0,0)	
GDÖ		9,7±6,5 (0-23)	16,0±5,7 (6-26)	<0,001
NMSQ		9,4±5,1 (1-22)	13,7±4,8 (6-23)	0,001
Başlangıç yaşı		59,4±10,0 (40-80)	58,7±8,2 (44-74)	0,777
Hastalık süresi		7,2±4,7 (1-22)	5,7±3,8 (1-14)	0,169
L-Dopa eşdeğer dozu		646,8±379,8 (150-2000)	741,8±592,6 (38-2450)	0,950
Prezentasyon şekli	Bradikinezi	17 (40,5)	19 (73,1)	0,009
	Tremor	25 (59,5)	7 (26,9)	
Hoehn-Yahr	1	16 (38,1)	4 (15,4)	0,001
	2	22 (52,4)	9 (34,6)	
	3	4 (9,5)	13 (50,0)	
BPHDÖ	Total	23,8±12,6 (5-49)	36,6±17,1 (7-74)	0,002
	Motor	14,1±7,5 (3-30)	21,0±9,9 (3-38)	0,004
	Günlük Yaşam	7,3±5,6 (0-22)	11,5±7,3 (1-32)	0,014
	Duyu Düşünce	2,5±2,1 (0-8)	4,1±2,4 (1-11)	0,005

NMSQ: Non-motor Semptom Skalası, BPHDÖ: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği, GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği
İstatistiksel olarak anlamlı $p<0,05$, dopamin agonisti kullanan hastalarda L-Dopa eşdeğer dozları hesaplanmıştır



Grafik 2. Grupların hastalık prezentasyon şekline göre dağılımı

Hastalar İPH alt tipine göre bradikinezi hakim ve tremor hakim olmak üzere iki alt gruba ayrıldı ve apati ile ilişkisi incelendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,009$). Apatik olan grubun bradikinezi oranı, olmayan grubun tremor oranı yüksek saptanmıştır (Grafik 2).

Tartışma

Son yıllarda NMS, İPH'nin klinik yelpazesinin önemli bir parçası olarak göze çarpmaktadır. İPH'de NMS'ler, motor semptomlar ortaya çıkmadan önce başlayabilir ve hastalığın ilerlemesiyle birlikte daha yaygın hale gelme eğilimi gösterir (17).

İPH'de NMS'ler demans, depresyon, apati, dürtüsel davranış bozukluğu gibi nöropsikiyatrik semptomlardan, uyku bozukluğu, otonom, kardiyovasküler, gastrointestinal ve duyuşal semptomlara kadar değişir (17). Zamanla NMS'ler özürüllüğü artırmaya başlar ve hastanın sosyal rolünü, sosyal etkinliklerini, dolayısıyla yaşam kalitesini bozar. Erken dönem İPH'de gelişen çoğu NMS'nin non-dopaminerjik beyin sapı yapılarındaki veya periferik otonom yapılardaki lezyonlara bağlı geliştiği düşünülmektedir (17).

Apati, İPH'de sık karşılaşılan, daha çok frontal devrelerin (anterior singulat ve mesial frontal korteks) tutulumu ile ilişkili olduğu düşünülen NMS'lerden biridir (8). İPH'de apati %17-70 gibi yüksek bir prevalansa sahiptir (5). Biz çalışmamızda apati prevalansını %38,3 (26 olgu) olarak tespit ettik. Çalışılan popülasyonun büyüklüğü, klinik özellikleri, demans varlığı ve kullanılan ölçüm tekniğine göre bu oran değişebilmektedir.

Apatisi olan hastalarda depresyon skorları olmayan gruba göre oldukça yüksek tespit edildi. Depresyon varlığını belirlemek için kullanılan GDÖ puanları apatisi olan hastalarda apatisi olmayan hastalara oranla yüksek bulundu ($<0,001$). Her ne kadar apati ve depresyon İPH'de bağımsız sendromlar olarak ele alınsa da (18), somatik özellikleri arasındaki örtüşmeden dolayı

semptomların çakışabildiği düşünüldü ve literatür ile uyumluydu (19).

Isella ve ark. (20); apati ve endojen depresyonun her ikisinin de dopaminerjik mezokortikal limbik sistemin disfonksiyonu ile ortaya çıktığı hipotezinden yola çıkarak apatik parkinson hastalarında depresyonu incelemişlerdir. GDÖ'nün kullanıldığı çalışmada apatinin depresyon ile korele gitmediği tesbit edilmiştir. Ancak bu çalışmada apatisi olan hasta grubunu Apati Ölçüm Skalasını kullanarak hafif-orta-ileri apatik şeklinde aldıkları apati puanlarına göre kategorize etmiş ve gruplar arasında GDÖ skorları açısından anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır (20).

Varanese ve ark. (21) ile Reijnders ve ark.'nın (22) yaptıkları çalışmalarda İPH hastalarında depresyon varlığını değerlendirmek için Hamilton Depresyon Skalası kullanılmış ve apatisi olan grubun depresyon puanlarını olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptamışlardır. Kirsch-Darrow ve ark. (18) 2006 yılında yaptığı çalışmada 80 parkinson hastası ve kontrol grubu olarak 20 distoni hastası kullanmış ve çalışma sonucunda; apatinin Parkinson hastalarında depresyondan bağımsız bir faktör olarak ortaya çıktığı, sadece subkortikal disfonksiyon ile açıklanamayacağı ve depresyonun birçok somatik semptomu ile örtüştüğünden, apatik Parkinson hastalarında depresyon tanısı koymayı zorlaştırdığı tespit edilmiştir.

Apati-depresyon ilişkisi daha önce de birçok kez çalışılmış ve sonuçlar çelişkili çıkmıştır (20,23,24). Depresyon sendromunun apati semptomlarını içerebileceği ancak, apatinin depresyon yokluğunda ve depresyonun da apati yokluğunda oluşabileceği belirtilmiştir. Apati ile depresyon arasındaki en önemli fark, apatide üzüntü ve depresif mizacın olmaması ve disfonidir. Apati hem sevinç, hem de üzüntü durumlarında küntleşmiş affekt ile ortaya çıkar (8).

NMS Anketi (NMSQ) kullanılarak yapılan çalışmalarda erken evreden ileri evre hastalığa kadar İPH'nin her döneminde NMS görülebildiği ve hastalığın ilerlemesiyle kuvvetle korele olduğu belirlenmiştir (20,21). Belçikalı 215 Parkinson hastası ile yapılan bir çalışmada da ileri evre hastalıkta NMSQ puanları daha yüksek tespit edilmiştir (25). Bu çalışmada apati, NMSQ puanı ile korele ($p=0,001$) ve H&Y evresine göre ileri evre hastalıkta (evre 1: %15,4, evre 2: %34,6, evre 3: %50) daha yüksek oranda izlenmiştir ve literatür ile uyumludur. Pedersen ve ark. (19) tarafından yapılan diğer iki çalışmada da benzer sonuçlar saptamış ve 232 Parkinson hastasının alındığı çalışmada apati oranı %38 bulunurken, apatinin depresyon ve motor semptomlar, yani BPHDÖ ile pozitif korele, kognisyon ile negatif korele olduğu görülmüştür.

Depresyon, kognisyonun korunduğu erken dönemlerde daha sık tanınabilen bir antitedir. Demans

sürecinde olan, daha ileri kognitif kayba uğramış ve ileri yaştaki hastaların daha az depresif oldukları tespit edilmiştir. Biz de çalışmamızda ileri kognitif kaybı olan hastaları dışladığımızdan dolayı yüksek depresyon oranları saptadığımızı düşünüyoruz.

Çalışmalarının sonucunda İPH'de apatinin motor semptomların progresyonu ile paralel gittiği ve hastalığın patofizyolojisi içinde bağımsız bir davranış bozukluğu olarak ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (19).

Hastalık alt tiplerini değerlendiren Moretti ve ark.'nın (26) 2012 yılında yayınladıkları çalışmalarında apatiyi, akinetik-rijit grupta daha fazla bulmuşlardır. Bu çalışmada tremor/bradikinezi baskınlığı açısından iki alt gruba ayrılan hastalarda bradikinezi baskınlığının apatisi olan grupta anlamlı derecede yüksek olduğunu ($p=0,009$) ve BPHDÖ total skoru ve alt skorlarından BPHDÖ motor ve günlük yaşam ile (sırayla $p=0,001$, $p=0,009$, $p=0,001$) bradikinezinin korele olduğunu saptadık. Ayrıca çalışmamızda; apati, NMSQ puanı ile korele ve H&Y evresine göre ileri evre hastalıkta (evre 1: %15,4, evre 2: %34,6, evre 3: %50) daha yüksek oranda karşımıza çıkmıştı.

İPH'nin erken evrelerinden itibaren var olabilen ve sık karşılaşılan nöropsikiyatrik NMS'lerinden biri olan apatinin hastalığın ilerleme hızını arttırabileceği, erkek cinsiyette daha ön planda karşımıza çıktığı, hastalığın BPHDÖ skorları ile korele olduğu ve kötü prognoza işaret eden akinetik-rijit bir tabloyla birlikte olduğunu saptadık.

Sonuç

Çalışmamızın önemi, İPH'de emosyonel küntleşme, içe kapanma, uygunsuz yüz ifadesi, ilgisizlik ve empati kaybı ile ortaya çıkan apati sendromunu inceleyen ve hastalardaki diğer parametrelerle olan ilişkisini araştıran az sayıdaki çalışmadan biri olmasıdır.

Apati bağımsız bir risk faktörü olarak İPH'nin temelinde önemli bir yere sahiptir. Dopaminerjik ve non-dopaminerjik transmisyon sistemleri üzerinden yeni terapötik yollar kurulmaya çalışılmaktadır. Geçmiş yıllarda apatiyi saptamak için birçok ölçek geliştirilmiştir, ancak bunların güvenilirliği sınırlıdır. Apatinin kendisi ile ortak semptomlara sahip diğer hastalıklarla (depresyon, demans vb.) olan ilişkisi henüz net değildir. Apati altta yatan depresyonu maskeleyebileceği gibi, ileri depresif hastalarda yanlışlıkla apati tanısı alabilir. Bu nedenle daha geniş hasta ve kontrol grubu içeren ve kognisyon ile depresyona yönelik daha kapsamlı testlerin kullanıldığı çalışmalar yaparak apatinin sınırlarının net çizilebileceği kanısındayız.

Tanı kriterleri üzerinde fikir birliği oluşturulması, davranışsal, bilişsel ve emosyonel yönleriyle apatiyi tanıyıp tedavi olanakları üzerinde tartışmaya yönelik yeni ufuklar açacaktır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: F.Ö. Dizayn: F.Ö. Veri Toplama veya İşleme: M.G., G.A., F.Ö. Analiz veya Yorumlama: M.G., G.A., F.Ö., Ö.A.D., L.H. Literatür Arama: M.G., G.A., F.Ö., Ö.A.D., Ö.Ç. Yazan: F.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2003;54:363-75.
2. Rabinstein AA, Shulman LM. Management of behavioral and psychiatric problems in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2000;7:41-50.
3. Poewe W, Wenning G. The differential diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2002;9:23-30.
4. Dujardin K, Defebvre L. Apathy in Parkinson disease: What are the underlying mechanisms? *Neurology* 2012;79:1082-83.
5. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:2175-86.
6. Dujardin K, Sockeel P, Devos D, et al. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:778-84.
7. Kirsch-Darrow L, Marsiske M, Okun MS, Bauer R, Bowers D. Apathy and depression: separate factors in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2011;17:1058-66.
8. Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Deneve C, Destee A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale: a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:579-84.
9. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-42.
10. Lang AET, Fahn S. Assessment of Parkinson's disease. In *Munsat TLed. Quantification of Neurologic Deficit*. Stoneham: Butterworths, 1989.
11. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992 Spring;4:134-9.
12. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 1991;3:243-54.
13. Chaudhuri KR, Martinez_Martin P, Schapira AHV, et al. International multicentre pilot study of the first comprehensive self-completed non motor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study. *Mov Disorders*. 2006;21:916-23.
14. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982-1983;17:37-49.
15. Dr. Turan Ertan. Geriatrik Depresyon Ölçeği ile Kendini Değerlendirme Depresyon Ölçeği'nin 60 yaş üzeri Türk

- populasyonunda geçerlilik ve güvenilirliği. Uzmanlık Tezi İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim dalı İstanbul 1996.
16. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk Toplumunda Hafif Demans Tanısında Geçerlilik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002;13:273-81.
 17. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management.; National Institute for Clinical Excellence. *Lancet Neurol* 2006;5:235-45.
 18. Kirsch-Darrow L, Fernandez HH, Marsiske M, Okun MS, Bowers D. Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology* 2006;67:33-8.
 19. Pedersen KF, Larsen JP, Alves G, Aarsland D. Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: a community-based study. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:295-9.
 20. Isella V, Melzi P, Grimaldi M, et al. Clinical, Neuropsychological, and Morphometric Correlates of Apathy in Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 2002;17:366-71.
 21. Varanese S, Perfetti B, Ghilardi MF, Di Rocco. A. Apathy, but not depression, reflects inefficient cognitive strategies in Parkinson's disease. *PLoS One* 2011;6(3):17846.
 22. Reijnders JS, Scholtissen B, Weber WE, Aalten P, Verhey FR, Leentjens AF. Neuroanatomical Correlates of Apathy in Parkinson's Disease: A Magnetic Resonance Imaging Study Using Voxel-Based Morphometry. *Mov Disord* 2010;25:2318-25.
 23. Marin RS, Firinciogullari S, Biedrzycki RC. The sources of convergence between measures of apathy and depression. *J Affect Disord* 1993;28:117-24.
 24. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, et al. Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:314-9.
 25. Crosiers D, Pickut B, Theuns J, et al. Non-motor symptoms in a Flanders-Belgian population of 215 Parkinson's disease patients as assessed by the Non-Motor Symptoms Questionnaire. *Am J Neurodegener Dis* 2012;1:160-7.
 26. Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Apathy: a complex symptom specific to the clinical pattern of presentation of Parkinson's disease? *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2012;27:196-201.