

# Parkinson Hastalığının Ortaya Çıkışına Genel Anestezinin Etkisi\*

Yrd. Doç. Dr. M. Cenk Akbostancı  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Arş. Gör. Funda Tan  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Arş. Gör. Sıla Usar  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Arş. Gör. Hatice Balaban  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Nermin Mutluer  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

İletişim:

M. Cenk Akbostancı  
İbni Sina Hastanesi,  
Nöroloji Kliniği, Kat: 6  
06100 Samanpazarı, ANKARA

Tel. No: 0312 3103333 /2797

Fax: No: 0312 3106371

e-mail: yasemina@pleksus.net.tr

\*34. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde sunulmuştur.



## **Parkinson Hastalığının Ortaya Çıkışına Genel Anestezinin Etkisi**

**ÖZET** Çalışmada Parkinson hastalığı (PH) bulguları ortaya çıkmadan önce alınan genel anestezinin PH'ın ortaya çıkmasında ve seyrinde rolü olup olmadığı araştırılmıştır. Parkinson hastalığı olan 108 kişi ve 88 kontrol, özgeçmişlerinde genel anestezi alma varlığı ve sıklığı açısından değerlendirilmiştir. Ayrıca genel anestezi alan ve almayan PH'liler hastalık başlama yaşı, süresi ve şiddeti açısından karşılaştırılmıştır. Hasta ve kontrol grupları genel anestezi alma oran ve sıklığı açısından farksız

bulunmuştur. Genel anestezi alan ve almayan PH'liler arasında yaş, cinsiyet, hastalık başlama yaşı ve hastalık süresi açısından fark bulunamazken, genel anestezi alma öyküsü bulunanların hastalıkları anlamlı olarak daha şiddetli bulunmuştur. Sonuçlar bize premorbid dönemde genel anestezi almanın PH oluşumuna ve PH'nin daha erken ortaya çıkmasına yol açmadığını, ancak PH bir kez ortaya çıktıysa daha hızlı ilerlemesine yol açtığını göstermektedir. Bunun nedeni genel anestezi sırasında sık kullanılan halotan, izofloran gibi ilaçların dopaminerjik transmisyonu bozmaları olabilir. Genel anestezinin PH için çevresel bir risk faktörü olup olmadığı prospektif olarak araştırılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Parkinson hastalığı, genel anestezi, çevresel risk faktörleri.

## **Effect of General Anesthesia on the Emergence of Parkinson's Disease**

**SUMMARY** This study investigated the effect of general anesthesia (GA) administered before the onset of Parkinson's disease (PD) to the emergence and course of the disease. One hundred and eight patients with PD and 88 control subjects were evaluated in terms of presence and frequency of GA in their medical history. Patients who had GA were compared with who did not in terms of age of onset, duration of

disease, and disease severity. Patient and control groups were similar in terms of presence and frequency of administration of GA in history. Patients who had GA before the emergence of PD had more severe disease when compared with the patients who did not. This might be due to the malicious effect of drugs frequently used during GA (like halotane and isoflourane) to dopaminergic transmission. The issue of whether GA is an environmental risk factor for PD seems worth investigating prospectively.

Key words: Parkinson's disease, general anesthesia, environmental risk factors.

## **GİRİŞ**

Parkinson hastalığı (PH), primer olarak substansiya nigra pars kompaktadaki dopaminerjik nöronların dejenerasyonuna bağlı ortaya çıkan, temel klinik bulgular olarak istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postural reflekslerdeki anormallik olan bir hastalıktır (5). Yaşlılarda sık görüldüğünden, özellikle yaşlı nüfuslu ülkelerle önemli bir

toplum sağlığı sorunudur (5). Sürmekte olan yoğun araştırmalara rağmen nedeni henüz anlaşılamamıştır.

Bazı hastalarımızca, yakınmalarının geçirdikleri bir ameliyattan sonra ortaya çıktığının ifade edilmesi bizi konuyu araştırmaya yönlendirdi. Bu çalışmada genel anestezi almış olmanın PH'ye etkisi incelenmiştir.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya 66'sı (%61) erkek, yaş ortalaması 64 (dağılım 46-86) olan 108 PH'li olgu ve yaş ve cinsiyet uyumlu 46'sı (%52) erkek, yaş ortalaması 63 (dağılım 50-87) 88 kontrol alınmıştır.

Kontrol olguları nöroloji polikliniğine somatizasyon yakınmalarıyla başvuran hastalar ve refakatçiler arasından seçilmiş ve çalışmaya alınmaları için nörolojik muayenelerinin normal olma koşulu aranmıştır. Parkinson hastalıklı olgular hakkındaki bilgiler PH için tutulan dosyalardan elde edilmiştir. Kontrol grubuna daha önce ameliyat olup olmadığı sorulmuş ve ameliyat olanlardan hangi yaşlarda ne ameliyat(lar) olduğu öğrenilmiştir. Bunların içinden genel anestezi gerektiren ameliyatlara kaydedilmiştir. Hasta grubu için benzer bilgi PH'liler için tutulan dosyalardan elde edilmiş ve buna ek olarak aynı yolla, hastalık başlama yaşı, hastalık süresi ve hastalık şiddeti hakkında bilgi edinilmiştir. Hastalık şiddeti Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme ölçeği (BPHDÖ) ile ölçülmüştür. BPHDÖ, PH'li hastalarla yapılan çalışmalarda yaygın olarak kullanılan ve parkinsonizmle ilişkili 42 parametrenin 0 (yok) ile 4 (maksimum şiddette var) arasında değerlendirildiği ölçektir (4).

Doz cevap ilişkisini araştırmak amacıyla tüm olgular 'hiç ameliyat olmayanlar', 'bir kez ameliyat olanlar' ve 'iki ila beş kez ameliyat olanlar' şeklinde üç gruba ayrılmıştır. Ayrıca genel anestezinin parkinsonizmle ilişkili

parametrelere etkisini araştırmak amacıyla, PH'li olgular genel anestezi alanlar ve almayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır.

Hasta ve kontrol grupları ve ek olarak genel anestezi alan ve almayan PH'liler genel anestezi alma oranları ve sıklıkları açısından karşılaştırılmıştır. Genel anestezi alan ve almayan PH'liler hastalık başlama yaşı, hastalık süresi ve BPHDÖ skorları açısından karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel analizlerde t, ki kare ve Pearson korelasyon analizi testleri kullanılmıştır.

## BULGULAR

Hasta ve kontrol grupları yaş (t testi, p=0.2) ve cinsiyet (ki kare, p=0.2) açısından farksızdı. Parkinson hastalığı olan 108 kişinin 40'ı (%37.0) en az bir kere genel anestezi almışken, kontrol grubundaki 88 kişinin 40'ı (%45.5) en az bir kere genel anestezi almıştı (Tablo 1).

Hasta grubunun ortalama hastalık başlama yaşı 59.9 (dağılım 31-81) ve ortalama hastalık süresi 4.3 (1-24) yıldır.

Hasta ve kontrol gruplarının genel anestezi alma oranları farksız bulundu. İki grup arasında sıklık açısından da fark yoktu (hasta grubu ortalama 1.6, kontrol grubu 1.4 kez genel anestezi almıştı). Hasta ve kontrol gruplarındaki kişilerin, hiç genel anestezi almayan, bir kere alan ve bir kereden fazla genel anestezi alan gruplara dağılımı farksızdı (Tablo 1). Genel anestezi alan hastalar arasında, hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ilk genel anesteziyi alma

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol gruplarının özgeçmişde genel anestezi alma açısından dökümü.

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
Genel Anestezi Almamış	68 %63	48 %55
Bir Kez genel Anestezi Almış	25 %23	30 %34
İki-Beş Kez Genel Anestezi Almış	15 %14	10 %11
Toplam Genel Anestezi Alan	40 %37	40 %46
Toplam	108	88

yaşı farksızdı (Hasta grubu ortalaması 48.0, kontrol grubu ortalaması 46.6, p=0.7, t-testi).

Genel anestezi alan ve almayan PH'liler karşılaştırıldığında, özgeçmişlerinde genel anestezi alma öyküsü bulunan hastaların BPHDÖ skorlarının (37.8, standart sapma 15.3), bulunmayan hastalardan (31.6, standart sapma 13.7) daha yüksek olduğu saptandı (t testi, p=0.04). Özgeçmişlerinde genel anestezi alma öyküsü bulunan ve bulunmayan hastalar, hastalık başlama yaşı ve hastalık süreleri açısından farksızdı (Tablo 2). Söz konusu iki grup yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından da farksızdı.

faktörlerin de göz ardı edilemeyeceğine dair önemli bir bulgudur (6,8). Bu iki bulguyu birleştirerek hastalığın patojenezini anlamaya çalışanların ileri sürdüğü hipotez ise, bazı genetik olarak defektli detoksifikasyon sistemlerinin kişiyi bazı çevresel toksinlere duyarlı kılması sonucu hastalığın ortaya çıktığıdır (10). Bu durumda yukarıda söz edilen olası genetik ve çevresel faktörlerin somut bir şekilde saptanması PH nedeninin anlaşılmasında çok değerli olacaktır.

Diabetes mellitus ya da hipertansiyon gibi tanı koymanın teknoloji gerektirdiği hastalıkların bile bin yıllardır tanınıyor

**Tablo 2.** Parkinson hastalıklı olguların bazı klinik parametrelerinin özgeçmişlerinde genel anestezi alıp almamalarıyla ilişkilendirilmesi\*

	Özgeçmişte Genel Anestezi	Ortalama	p
BPHDÖ skoru	Var n=40	37.7	0.04
	Yok n=68	31.6	
Hastalık başlama yaşı	Var	61.9	0.1
	Yok	58.8	
Hastalık süresi	Var	3.8	0.3
	Yok	4.6	

\*karşılaştırmalarda t testi kullanılmıştır, BPHDÖ=Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği, n=hasta sayısı.

Hasta grubunda, korelasyon analizinde yaş, hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, BPHDÖ skoru ve genel anestezi alma sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

## TARTIŞMA

Bazı ailelerde idiyopatik PH'ye çok benzeyen klinik tablonun gen mutasyonlarıyla ilişkilendirilmesi, hastalığın patojenezinde genetik faktörlerin rolüne yönelik hipotezleri kuvvetlendirirken, çevresel bir toksin olan MPTP'nin yine idiyopatik PH'ye benzer tabloya yol açması, etiyolojide çevresel

olmasına rağmen, klinik bulguları son derece çarpıcı olan PH'nin tanımlanmasının 1817 yılına dek gecikmesi, hastalığın modern çağlarda ortaya çıkmaya başlayan toksinlerle ilişkili olabileceğini düşündürülebilir (3). Parkinson hastalığının etiyolojisinde çevresel faktörlerin araştırıldığı iyi metodolojili birçok çalışma olmasına rağmen, bunların içinde hastaların geçmişinde genel anestezi almış olmanın etkisinin araştırıldığı dört çalışma bulabildik. Bu çalışmaların üçü genel anestezi almayı PH gelişmesi için bir risk faktörü olarak saptamazken (1,2,7), Seidler ve arkadaşları

(10) 380 hastanın risk faktörlerini olgu kontrol yöntemiyle araştırdıkları çalışmalarında, PH'lilerin sağlıklı kontrollerden daha sık genel anesteziye maruz kaldıklarını saptamışlardır. Bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa ve bir doz-cevap ilişkisi ortaya konmasa da, yazarlar, bu bulgunun genel anesteziye kullanılan maddelerin nörotoksik etkisinin ya da PH'nin cerrahi müdahale gerektiren hastalıklara yatkınlığı artırmasının bir sonucu olabileceği yorumunu yapmışlardır. Biz, söz edilen üç çalışmayla (aslında son çalışmada da anlamlı fark bulunmadığını düşünürsek, konuyla ilgili tüm çalışmalarla) uyumlu olarak, genel anesteziye maruz kalma açısından hasta ve kontrol grubu arasında bir fark bulamadık. Ancak genel anestezi almış olan PH'lilerin ortalama BPHDÖ skoru, almamış olanlara göre daha yüksekti, yani genel anestezi almış olan hastaların hastalıkları daha şiddetliydi. Özgeçmişlerinde genel anestezi almış olan ve olmayan hastalar hastalık başlama yaşı, hastalık süresi, yaş ve cinsiyet açısından farksız bulduklarına göre, bulgularımız genel anestezi alan hastaların hastalıklarının daha hızlı ilerlediğini düşündürmektedir.

Muravchick ve Smith (9) genel anesteziye sonra PH ortaya çıkan bir hastayı sundukları yazılarında, genel anesteziye sık kullanılan halotan ve izofluran gibi maddelerin, dopaminin sinaptosomal transportunu etkileyerek dopaminerjik sistemi hasarlayabileceğini, böylece sublinik bir dopaminerjik yetmezliği manifest hale getirebileceğini öne sürmüşlerdir. Bu hipoteze göre, bulgularımızın aksine, genel anestezi almış olan PH'lilerin hastalıklarının daha erken başlaması beklenirdi.

Çalışmamızın retrospektif yapısı ve benzer noktaların araştırıldığı başka bir çalışmanın bulunmaması güvenilirliğini azaltmaktadır. Ancak, bizimki de dahil, durumu incelemiş az sayıdaki çalışmadaki ilgi çekici sonuç ve yorumlar, konunun daha iyi metodolojili çalışmalarca araştırılmasının PH'yi anlamada önemli olabileceğini düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1- Bharucha NE, Stokes L, Schoenberg BS. . A case-control study of twin pairs discordant for Parkinson's disease: a search for environmental risk factors. *Neurology*-1986;36:284-288.
- 2- De Michele G, Filla A, Volpe G ve ark. Environmental and genetic risk factors in parkinson's disease: a case-control study in southern Italy. *Mov Disord*-1996;11:17-23.
- 3- Duvoisin RC. A brief history of parkinsonism. *Neurol Clin North Am*-1992;10:301-317.
- 4- Fahn S, Elton RL, members of the UPDRS development committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: *Recent Developments in Parkinson's Disease*, Vol. 2. Edt by Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB. Macmillan, New York-1987;153-163.
- 5- Golbe LI. Epidemiology of movement disorders. In: *Parkinson's Disease and Movement Disorders* edt by Jankovic J, Tolosa E 3rd edition. Williams and Wilkins, Maryland-1998;119-132.
- 6- Golbe LI. Alpha-synuclein and Parkinson's disease. *Mov Disord*-1999;14:6-9.
- 7- Hofman A, Colette HJA, Bartelds AIM. Incidence and risk factors of Parkinson's disease in the Netherlands. *Neuroepidemiol* 1989;8:296-299.
- 8- Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic parkinsonism in humans due to a product of mepheridine-analog synthesis. *Science*-1983;219:979-980.
- 9- Muravchick S, Smith DS. Parkinsonian symptoms during emergence from general anesthesia. *Anesthesiol*-1995;82:305-307.
- 10- Seidler A, Hallenbrand W, Robra BP ve ark. . Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology*-1996;46:1275-1284.