

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ONDOKUZ MADDELIK DOZ SONU KÖTÜLEŞMESİ ANKETİNİN
TÜRKÇE İÇİN GEÇERLİLİK GÜVENİRLİK ÇALIŞMASI VE BU ANKETİ
ALTIN STANDART KABUL EDİP TEK MADDELIK SORU İLE DOZ SONU
KÖTÜLEŞMESİNİN SAPTANMASI**

Dr. Hafize ÇOTUR LEVENT

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2017

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ONDOKUZ MADDELIK DOZ SONU KÖTÜLEŞMESİ ANKETİNİN
TÜRKÇE İÇİN GEÇERLİLİK GÜVENİRLİK ÇALIŞMASI VE BU ANKETİ
ALTIN STANDART KABUL EDİP TEK MADDELIK SORU İLE DOZ SONU
KÖTÜLEŞMESİNİN SAPTANMASI**

Dr. Hafize ÇOTUR LEVENT

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. M. Cenk AKBOSTANCI

ANKARA

2017

KABUL ve ONAY SAYFASI

Düzenleme tarihi: 24/12/2018

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: Hatize Çotur Levent
Anabilim/Bilim Dalı	: Ankara Üniversitesi Nefesli ABD
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Cenk Akbaşkınıcı
Sınav tarihi: 09. / 01. / 2018.	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Otokuz maddelelik doz sınırlarının belirlenmesi Anketinin Türkiye için geçerlilik güvenliği çalışması ve bu anketin Altın Standart kabul edilişi. Tek Maddelelik dozu ile doz sınırlarının belirlenmesi.	
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 gerekli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı
..... N. N. N. Anabilim/Bilim Dalı
N. N. N.

Jüri Üyesi
..... M. M. M. Anabilim/Bilim Dalı
M. M. M.

Jüri Üyesi
..... Dr. Ali V. LEVENT Anabilim/Bilim Dalı
Dr. Ali V. LEVENT
ANKARA ÜNİVERSİTESİ

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasında 19 maddelik doz sonu kötüleşme anketinin Türkçe için geçerlilik güvenilirlik çalışmasını yapmak ve aynı zamanda bu anketi altın standart kabul edip hastalara ‘‘Gün içerisinde şikayetleriniz bir iyi bir kötü oluyor mu?’’ sorusunu sorarak aynı sonuçları elde edip edemediğimizi saptamak amaçlanmıştır.

Öncelikle tez konusunu seçerken ve tezimin her aşamasında bana yardımcı olan tez danışmanım Prof. Dr. M. Cenk AKBOSTANCI' ya teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nursel Aydın'a, asistanlık hayatım süresince hiçbir zaman desteğini eksik etmeyen Prof. Dr. Cenk Akbostancı'ya, her çalışmamda istatistik konusunda bana gönülden yardımcı olan değerli arkadaşım Batuhan Bakırarar'a, bu zorlu tez sürecinde desteğini hep hissettiğim sevgili hayat arkadaşım Çağrı Levent'e, Ankara Tıp Nöroloji Anabilim Dalının değerli hocalarına, tüm eğitim hayatım boyunca benden her türlü desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan sevgili aileme, her ihtiyacım olduğunda yanımda olan arkadaşlarımla Müge Kuzu Kumcu'ya ve Sabiha Tezcan Aydemir'e ve tüm sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLOLAR DİZİNİ	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Klinik Özellikler.....	2
2.2. Yaş ve Sıklık	3
2.3. Etyopatogenez	4
2.4. Risk Faktörleri.....	5
2.5. Genetik	6
2.6. Tanı	7
2.7. Tedavi.....	7
2.8. Motor ve Non Motor Komplikasyonlar	9
2.9. Komplikasyonların Tedavisi	12
2.10. Doz Sonu Kötüleşmesi Anketi	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1 İstatistiksel Analiz.....	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇLAR	30
ÖZET.....	32
SUMMARY	34
KAYNAKLAR	36
EKLER.....	44
Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	44

KISALTMALAR

PH	Parkinson Hastalığı
DSK	Doz Sonu Kötüleşmesi
DBS	Derin Beyin Stimülasyonu
STN	Subtalamik nükleus
SNPc	Substantia Nigra Pars Kompakta



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 2.1. Parkinson hastalığının yaş aralığı – sıklık dağılımı	3
Grafik 4.1 A. Doz sonu kötüleşmesi anketinde motor semptomların görülme sıklığı ve ilaç sonrası düzelme oranları.....	21
Grafik 4.2 B. Doz sonu kötüleşmesi anketinde non motor semptomların görülme sıklığı ve ilaç sonrası düzelme oranları	22



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3.1. 19 maddelik doz sonu kötöleşme anketinin Türkçe versiyonu	17
Tablo 4.1. Hoehn Yahr Evrelerine Göre Hasta Dağılımları	21
Tablo 4.2. Ankette bildirilen semptomlar ve ilaç sonrası düzelme oranları.....	23
Tablo 4.3. Test- yeniden test semptom var-yok arasındaki uyum.....	25
Tablo 4.4. Test-yeniden test ilaçla düzelme arasındaki uyum.....	26



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson hastalığı (PH) motor ve non motor semptomlarla karakterize santral sinir sisteminin idiyopatik bir hastalığıdır. Hastalığın ilk tanımlanması iki yüz yıl kadar önce yapılmıştır.

Bu çalışmanın amacı 19 maddelik doz sonu kötüleşme anketinin Türkçe için geçerlilik güvenilirlik çalışmasını yapmak ve aynı zamanda bu anketi altın standart kabul edip hastalara ‘’ 1-Son iki hafta içinde Parkinson hastalığı ile ilgili hangi şikayetiniz sizi en fazla rahatsız etti? ‘’2- Bu şikayetleriniz gün içerisinde bir iyi bir kötü oluyor mu?’’ sorusunu sorarak aynı sonuçları elde edip edemediğimizi saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Klinik Özellikler

PH'nın klasik motor semptomları James Parkinson tarafından 19. yüzyılda farkedilmiştir ve sonrasında Jean Martin Charcot tarafından geliştirilmeye devam edilmiştir¹. Bu semptomlar bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru, postural instabilite ve donmadır². Parkinson hastalığındaki motor semptomlar heterojen olup hastalık alt tiplendirilmesinde kullanılır³ ve iki alt tip önerilmektedir: Tremor dominant tip (diğer motor semptomların göreceli yokluğu ile) ve non tremor dominant tip (bu durum aynı zamanda akinetik rijid form olarak da bilinir). Diğer bir ek grup da bu ikisinin kombinasyonu şeklinde olan hastalardır. Tremor dominant tip non tremor dominant tipe göre daha iyi prognozlu olup daha yavaş ilerleme gösterir⁴. Bu nedenden dolayı farklı alt tipler için farklı etyopatolojiler olduğu öne sürülmüştür⁵.

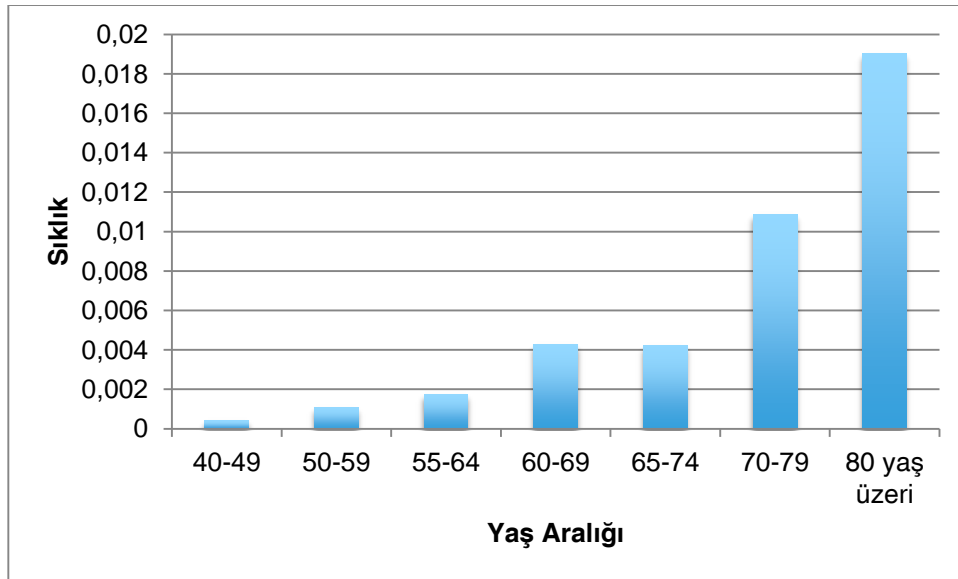
Non motor özellikler olfaktör disfonksiyon, kognitif bozulma, psikiyatrik semptomlar, uyku bozuklukları, otonomik disfonksiyon, ağrı ve fatigue (bitkinlik) içerir. Bu semptomlara PH'nın erken evrelerinde sıklıkla rastlanır⁶ ve bozulmuş yaşam kalitesi ile ilişkilidirler^{7 8}. Kabızlık, hiposmi, REM uykusu davranış bozukluğu, ortostatik hipotansiyon, depresyon, urge üriner inkontinans ve erektil disfonksiyon gibi non motor semptomlar motor semptomlardan çok daha önce görülmeye başlar^{9 10}. Premotor dönem uzamış olabilir örneğin REM uykusu davranış bozukluğu ile PH motor semptomlarının başlaması arasında 12-14 yıl kadar vardır¹⁰. Parkinson hastalığına neden olan patolojik sürecin premotor fazda olduğu öngörülmektedir ve substantia nigra pars kompaktadaki dopaminerjik nöronlara ek olarak periferik ve merkezi sinir sistemini beraber tutan bir süreç olduğu düşünülmektedir. Böylece bu prodromal dönem potansiyel hastalık modifiye edici tedaviler için zamansal pencere aralığı sağlar¹¹. Hastalık ilerlemesini durduran ya da nörodejenerasyonu ortadan kaldıran hastalık modifiye edici tedaviler henüz yoktur ve bu tedavilere çok büyük ihtiyaç vardır. Ama hastalık patogenezi ile ilgili bilgilerimiz artmaya devam ediyor ve bu durum hastalık modifiye edici tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

Hastalık progresyonu ile genelde motor semptomlarda kötüleşme görülür ve hastalık ilerlediği için uzun süreli semptomatik tedavi ile ilişkili motor ve non motor

dalgalanmalar, diskinezi ve psikoz gibi komplikasyonlarda artış görülür ¹² ve aynı zamanda postural instabilite, donma, düşmeler, disfaji ve konuşma bozukluğu gibi orta hat semptomları da görülmeye başlar. Bu tedavi ilişkili komplikasyonlar ile başa çıkmak hastalığın ileri evrelerinde çok zorlayıcı olabilir. Yaklaşık hastalığın 17. yılı civarında hastaların %80'inde donma ve düşmeler gözlenir ¹³. Üriner inkontinans, laksatif ihtiyacı olacak şekilde kabızlık ve semptomatik postural hipotansiyon gibi otonomik semptomlar PH'nın ileri evrelerinde sık görülen non motor semptomlardır ¹³. Demans özellikle hastalığın 20. yılında neredeyse hastaların % 83'ünde görülür ¹³. Son dönem PH'nın levodopaya dirençli semptomları özürülülüğe büyük katkıda bulunur ve mortaliteye güçlü bir öngörü sağlar ¹³.

2.2. Yaş ve Sıklık

Parkinson hastalığı çoğunlukla yaşlı hastalarda görülse de genç hastalarda da görülebilir ama özellikle 40 yaşın altında nadir görülür ¹³. Tipik olarak 55-65 yaşları arasında başlar ve 60 yaş üzerinde %1-2 sıklığında görülür ve 85-89 yaş arasında sıklığı %3.5'lara kadar artar. Yaklaşık olarak genel popülasyonun %0.3'ü etkilenmiştir ¹³. Dünya genelinde 10 milyon kadar kişinin bu hastalıktan etkilendiği düşünülmektedir ¹⁴. Prevalansı değişik ülkelerde 35.8-12500/100.000 arasında değişir ve insidansı 1.5-346/100.000 arasında değişir ^{15 16}.



Grafik 2.1. Parkinson hastalığının yaş aralığı – sıklık dağılımı ¹⁷

Dünya genelinde yapılan metaanalizler sonucunda elde edilen veriler yaş ile artan bir prevalans olduğunu göstermektedir ²⁷.

2.3. Etyopatogenez

Parkinson hastalığının esansiyel özelliği substantia nigra pars kompaktadaki (SNPc) dopaminerjik nöronların kaybıdır. Substantia nigra pars kompaktanın en belirgin etkilenen bölgesi ventrolateral bölgesidir ve bu bölgedeki dopaminerjik nöronlar dorsal putamene doğru projekte olurlar. Patolojik değişiklikler motor semptomlardan en az yirmi yıl kadar önce başlar ¹⁸. Bu dopaminerjik nöronlardaki seçici nöron kaybı motor kontrolde bozukluk ile sonuçlanır. Parkinson hastalığı semptomları ortaya çıktığında SNPc'daki nöronların %60-70'i kaybedilmiştir ^{19 20}.

Patolojik doğrulama çalışmaları bu bölgedeki dopaminerjik nöronların kaybının motor semptomlara, bradikinezi ve rijiditeye neden olduğunu göstermiştir ²¹ ve dopaminerjik nöronların orta derecede kaybının hastalığın erken evrelerine denk geldiğini ve hala daha kurtarılacak dopaminerjik nöron olduğunu göstermiştir ²². Parkinson hastalığında nöronal kayıp bazı başka bölgelerde de meydana gelir. Bunlar lokus sereleus, Meynertin bazal çekirdeği, pedinkülopontin çekirdek, rafe çekirdeği, vagusun dorsal motor çekirdeği, amigdala ve hipotalamustur ²³.

Parkinson hastalığının diğer bir özelliği de Lewy patolojisidir. Anormal şekilde katlanan proteinlerin birikmesi, PH da dahil çoğu nörodejeneratif hastalıkta ortak bir tema olarak ortaya çıkmaktadır. Her nörodejeneratif hastalık, en bol olan proteine göre kategorize edilir ²⁴. Parkinson hastalığında bu proteinin alfa sinüklein olduğu anlaşılmıştır ve bu proteinin SNCA geni tarafından kodlandığı bilinmektedir ^{25 26}. Yanlış katlanma durumunda, α -sinüklein çözünmez hale gelip intrasellüler olarak birikmeye başlar. Bu intrasellüler inklüzyon cisimciklerine "Lewy cisimciği" adı verilir ²⁷. Lewy cisimcikleri ya da intrasellüler anormal agregatlar, alfa sinüklein ve ubiquitin gibi nöronal fonksiyonda görev alan çeşitli proteinler içerir. Lewy cisimcikleri sadece beyinde olmayıp aynı zamanda spinal kord, vagus siniri, sempatik ganglionlar, kardiyak pleksus, enterik sinir sistemi, tükürük bezleri, adrenal medulla, deri sinirlerinde ve siyatik sinirlerde de saptanmıştır ^{28 29 30 31}.

Lewy patolojisi ile non motor semptomlar arasındaki ilişki en belirgin olarak kognitif tutulumda gösterilmiştir. Bazı yapılan patoloji çalışmalarından elde edilen bulgular demans ile kortikal Lewy miktarı arasında doğru orantı saptamışlardır^{32 33}.

Lewy patolojisinin hastalık tanısını koymada bir biyomarker olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür ama daha sonra yapılan çalışmalar PH'nın daha karmaşık bir yapısı olduğunu ve Lewy cisimciklerinin biyomarker olarak kullanılamayacağını göstermiştir. Son olarak PH'nın monogenik formları bulduktan sonra bu hastalarda Lewy patolojisi olmadan PH'nın meydana geldiği gösterilmiştir^{34 35 36}.

Nöroinflamasyon PH patolojisinde rol alan diğer bir faktördür³⁷. Başta astrosit ve mikroglialar aracılığı ile yürütülen inflamasyonun uzun zamandır olduğu bilinmektedir. Hem reaktif astrosit aracılı gliozis hem de reaktif mikroglia aracılı gliozis PH'nda nörodejenerasyon alanlarında gösterilmiştir. Astrosit ve mikroglia her ikisi de ekstrasellüler debrisin temizlenmesini sağlar ve bu durum aslında diğer nöronların korunmasını sağlar. Aktive mikroglialardan beyin aracılı nörotrofik faktör ve glia aracılı nörotrofik faktör gibi faktörler ve eş zamanlı olarak serbest oksijen radikalleri, proinflamatuvar sitokinler de salınır. Bu iki durum arasındaki oran önemlidir ve bazen zararlı sonuçlara neden olabilir³⁸.

Son yayınlar çevresel stresin ve yaşlanmanın kendisinin de nöropatolojiyi tetiklediği yönündedir. Özellikle çevresel toksinlere (pestisit vb.) maruz kalma, ilaç kötüye kullanımı ya da yaşlanmanın verdiği stres kronik düşük seviyede nöroinflamasyonu tetikler³⁹. Bu inflamasyon zaman içerisinde beyindeki nöronlarda hücrenel yaşlanmaya neden olur^{40 41}.

2.4. Risk Faktörleri

Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır^{42 43}. Ortalama başlangıç yaşı yaklaşık 50 ile 60 yaş arasında olan PH ile en ilişkili risk faktörü ileri yaştır^{44 45}. İnsidansı ve prevalansı yaş artışı ile ilişkili olarak artış gösterir ve yaklaşık 80 yaşından sonra pik yapar^{46 47}. Sıklığının yaşla artış göstermesi ve artan uzun yaşam sürelerine bağlı olarak 2030 yılında Parkinson hastalarının sayısının iki katına çıkacağı öngörülmektedir⁴⁸.

Parkinson hastalığı prevalansı Avrupada ve Kuzey-Güney Amerikada, Afrika, Asya ve Arap ülkelerine göre biraz daha sık görülür ⁴⁹.

Cinsiyet belirlenmiş bir risk faktörüdür ve erkek/kadın: 3/2'dir ⁵⁰. Etnik köken de aynı zamanda belirlenmiş bir risk faktörüdür. Amerikada insidans en yüksek olarak hispaniklerde daha sonra non hispaniklerde ve en az siyahlarda görülür ⁴⁹. Beyaz ırkta Asyalı ya da Afrikalılara göre daha sık görülür ^{51 52}.

Aile geçmişi (genetik bağlantı) ve pestisit maruziyetinin de diğer önemli iki risk faktörü olduğu belirlenmiştir.

Epidemiyolojik kanıtlar o kadar da güçlü olmasa da birçok başka risk faktörü de öne sürülmüştür. Bunlar kuyu suyu kullanımı, süt tüketimi, fazla vücut ağırlığı, hidrokarbona maruz kalma, kafa travması, kırsal alanlarda yaşama, tarım veya tarımsal işler ile uğraşma, kentsel alanlarda bakıra maruz kalma, sanayi bölgesinde manganez ve kurşuna maruz kalma, diyetle yüksek demir alımı, anemi öyküsü ve yüksek eğitim seviyeleridir ⁵³.

Azalmış risk faktörü ile ilişkili çevresel faktörler sigara tüketimi, kahve tüketimi, non steroid anti inflamatuvar kullanımı ve alkol kullanımı bulunmuştur ⁵⁴. Sigaraya başlama ile PH arasında ters orantı mevcuttur yani PH'na yatkın kişiler sigaraya daha az başlıyor da denebilir ⁵⁵.

2.5. Genetik

Parkinson hastalığına genetiğin katkısı aile hikayelerinden gelmektedir ⁵⁶ ve en inandırıcı kanıtlar PH'nın monogenik formlarının keşfedilmesinden sonra gelmiştir. Alfa sinükleini kodlayan SNCA geni kalıtsal PH ile ilişkili ilk genidir ⁵⁷. Parkin ve LRRK2 mutasyonları en sık görülen mutasyonlardır ⁵⁸. Parkinson hastalığı geliştirme için en önemli risk faktörü GBA mutasyonu olmasıdır. Bu gen beta glukoserebrosidazı kodlar ve homozigot mutasyonu Gaucher hastalığına neden olur ⁵⁹. Çok merkezli yapılan bir çalışmada 5000 Parkinson hastası ve 5000 kontrol grubu alınmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre GBA mutasyonu saptananlar beş kattan daha fazla PH'na yakalanma riskine sahiptir ⁶⁰.

2.6. Tanı

Klinik olarak PH tanısı bradikineziye ek olarak rijidite ve istirahat tremorunun olması ile konulur. Postural instabilite ileri evre PH'nın tipik bir özelliğidir. Hastanın öyküsünde semptomlar progrese olursa ve sonrasında levodopa tedavisine iyi yanıt verirse muhtemelen doğru tanı olacaktır ^{61 62}. Parkinson hastalığı tanı olasılığını artıran özellikler arasında bradikinezi, mikrografi, yatakta dönmede zorluk, sandalyeden kalkmada zorluk, nesnelere kontrol etmede zorluk gibi özellikler vardır. Aksine, hastalığın erken döneminde düşme, başlangıçta simetrik tremor, hastalığın hızlı ilerlemesi, dopamin tedavisine yanıtın çok az olması gibi özellikler PH olasılığını azaltır ⁶³.

Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası tanı ölçütleri klinik olarak PH tanısı koymak için kullanılır ⁶⁴. Bu kriterlerin duyarlılığı %90 civarındadır ⁶⁵. Tanı için altın standart nöropatolojik değerlendirmedir ⁶⁶. Genel olarak PH tanısı SNpc'daki nöronların orta-ağır kaybına ve aynı zamanda hayatta kalan nöronlarda Lewy patolojisinin gösterilmesine ve diğer parkinsonizm yapan patolojilerin olmamasına bağlıdır ^{64 67}.

PET ya da SPECT gibi görüntüleme yöntemleri SNpc'dan striatuma projekte olan dopaminerjik nöronal terminallerdeki dopamin miktarını ölçer ⁶⁸. Bu görüntüleme yöntemleri PH'nı SNpc'da dopaminerjik nöron kaybı olmayan esansiyel tremor gibi hastalıklardan ayırmaya yarar. Erken PH'nı gösterebilme durumu çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. SPECT ve PET gibi dopaminerjik görüntüleme yöntemleri SNpc'da ciddi düzeyde dopaminerjik kayıp olduğunda ancak gösterebilir ⁶⁹. Fakat PH'nın bu dopaminerjik kayıplardan çok daha önce başladığı düşünülür. Amaç SNpc'da nörodejenerasyon meydana gelmeden önce hastalık tanısını koyabilmektir.

2.7. Tedavi

Parkinson hastalığının tedavisinde ana tedavi dopamin konsantrasyonunu artıran ya da direk dopamin reseptörüne bağlanan semptomatik kontrol sağlayan ilaç tedavileridir. Şuana kadar yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar hastalık

modifikasyonu yapan bir ilaç olmadığı ve tüm ilaçların semptomatik tedavi için olduğu yönündedir.

Hastalığın başlangıç döneminde intraserebral dopamin konsantrasyonunu arttıran ya da doğrudan dopamin reseptörlerine bağlanan ilaçlar PH'nın motor semptomlarını kontrol altına almada ana ilaçlardır. Bu ilaçlar levodopa, dopamin agonistleri, MAO-B inhibitörleri ve daha az sıklıkla kullanılan amantadindir^{70 71}. Bradikinezi ve rijidite belirgin olarak dopaminerjik tedaviden yarar görür. MAO-B inhibitörleri hastalığın erken evrelerinde tek başına faydalıdır. Dopamin agonistleri ve levodopa semptomlar biraz daha ciddileşince düşünülmelidir. Bradikinezi ve rijiditeye ters olarak tremor dopamin agonistlerinin düşük dozlarına çok iyi cevap verir. Parkinson hastalarında tedaviye ilk başlarken bu ilaçların yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Dopamin agonistleri ve levodopanin her ikisi de bulantı, gün içinde uykululuk ve ödem yapar ama bu yan etkiler dopamin agonistleri ile daha sık olma eğilimindedir. Patolojik kumar oynama, hiperseksualite, aşırı yeme ve kompulsif para harcama gibi dürtü kontrol bozuklukları dopamin agonistleri ile çok daha sıktır. Özgeçmişinde bağımlılığı, obsesif kompulsif bozukluğu veya dürtüsel kişiliği olanlarda dürtü kontrol bozukluğu geliştirme riski daha fazla olduğu için daha dikkatli kullanılmalıdır ve mümkünse kaçınılmalıdır. Dopamin agonistleri aynı zamanda yaşlı hastalarda ve kognitif bozukluğu olanlarda sıklıkla halüsinasyonlara neden olur. Levodopa en iyi semptomatik kontrolü sağlar fakat uzun süreli kullanımda motor komplikasyonlar görülmeye başlar. Bu komplikasyonlardan kaçınmak için öncelikle tedaviye MAO-B inhibitörleri ile başlayıp dopamin agonistleri ile devam etmek önerilir.

Parkinson hastalığında görülen psikoz çok etkin bir şekilde klozapin tarafından kontrol altına alınabilir fakat klozapin kullanılırken aralıklı kan sayımı takibi gerekir. Nadiren de olsa hayatı tehdit eden agranülositoza ve idiyosenkratik ilaç reaksiyonuna neden olabilir. Parkinson hastalığı psikozunda ketiapin klozapine göre biraz daha az etkilidir ama kan sayımı gerektirmez. Diğer nöroleptik ilaçlardan kaçınılmalıdır çünkü parkinsonizmi kötüleştirebilir.

Rivastigmin gibi kolinesteraz inhibitörleri demansı olan hastalarda halüsinasyonları ve delüzyonları azaltır⁷². Selektif serotonin 5-HT_{2A} inverse

agonisti olan pimavanserin parkinsonizm semptomlarını artırmadan psikotik semptomlarda azalma sağladığı için FDA onayı almıştır ⁷³. Klozapinden farklı olarak pimavanserin için kan sayımı gerekmez ve agranülositoz beklenmez.

Parkinson hastalığının motor semptomlarının çoğundan farklı olarak non motor semptomlar genellikle sınırlı tedaviye sahiptir. Bu tedaviler etkin bir şekilde bazı non motor semptomları iyileştirebilir. Bunlar psikiyatrik semptomlar, uyku bozuklukları, otonomik disfonksiyon ve bitkinliktir ⁷⁴. Hastalık ile ilişkili depresyon tipik olarak antidepresanlar ile tedavi edilebilir. Kanıtlar özellikle desipramin ve nortriptilin gibi trisiklik antidepresanların PH depresyonunda etkin olduğunu göstermiştir. Günlük pratikte sitalopram, fluoksetin, paroksetin ve sertralin gibi selektif serotonin gerilim inhibitörleri çok sık olarak PH ile ilişkili depresyonun tedavisinde kullanılır. Uzun salınımlı venlafaksin ve bir dopamin agonisti olan pramipeksol ile yapılan çalışmada bu ilaçların depresyona iyi geldiğini göstermiştir ^{75 76}.

Derin beyin stimülasyonu (DBS) PH motor semptomlarının kontrolü için iyi bir yöntemdir. Cerrahi tedavi optimal medikal tedaviye rağmen motor dalgalanmaları ve diskinezisi olan hastalarda yapılmalıdır. Çalışmalar hem subtalamik DBS'nin hem globus pallidusa yapılan DBS'nin orta-ileri evre PH'nın tedavisinde etkin olduğunu göstermiştir ⁷⁷. Talamik DBS tremor için iyi bir tedavi seçeneğidir. Non motor dalgalanmalar, uykuya ilişkili semptomlar, davranışsal anormalliklerde DBS sonrasında iyileşme görülebilir ⁷⁸. Son yapılan EARYLSTIM çalışması motor komplikasyonlar ortaya çıkar çıkmaz yapılan cerrahi tedavinin daha etkin olduğunu göstermiştir ⁷⁹.

2.8. Motor ve Non Motor Komplikasyonlar

Levodopa ilk kullanıma girdiği 1960 yılından beri PH'nın motor semptomlarının kontrolünde altın standart tedavi olmayı sürdürmüştür ⁸⁰. Erken evrelerde levodopa doz bağımlı olarak parkinsonian semptomlarda iyileşme sağlamakla beraber günlük 600 mg/gün levodopa alan ve 40 hafta boyunca takip edilen hastaların %30'unda doz sonu kötüleşmesi (DSK) ve %17'sinde diskinezi gelişmiştir ^{81 82}. Bu durum neredeyse tüm Parkinson hastalarını etkiler fakat genellikle bu durumun farkında olunmaz ya da DSK'nin hastalığın erken evrelerinde bulunmayacağı düşünülür ⁸³. Gerçekte DSK tedaviye başladıktan sonra doz bağımlı

olarak aylar içinde ya da birkaç yıl içinde görülmeye başlar ^{84 85}. Bazı çalışmalara göre beş yıl levodopa kullandıktan sonra hastaların %50'sinden fazlasında bir veya daha fazla motor komplikasyon ortaya çıkar ve 10. yılın sonunda bu rakam %80'lere ulaşır ⁸⁶.

Doz sonu kötüleşmesi apomorfin ya da diğer dopamin agonistlerinin kullanımı ile de görülebilir. Kronik dopaminerjik tedavi kullanımı sonrasında motor komplikasyonlar gelişir ve bu komplikasyonlar belirgin özürleyicidir ^{87 88 89}. Hastalık ilerledikçe levodopaya verilen cevap süresi giderek kısalır; motor komplikasyonların ve motor dalgalanmaların gelişmesinde hastalığın süresi, hastalığın ağırlığı ve esas rolü levodopa farmakokinetiği ve dağılımı oluşturur ⁹⁰. Hastalığın erken evresinde tek doz levodopanin plazma yarı ömrü 60-90 dakika olmasına rağmen ilaç etki süresi dört saatten uzun sürmektedir. Bir veya daha fazla levodopa dozu unutulsa bile alınan motor cevaplar sabittir, iyilik hali devam eder ve kötüleşme görülmez ⁹¹. Hastalık ilerledikçe bu durum ortadan kalkar. Motor komplikasyonlar, oral levodopa alındıktan sonra 90 dakika içinde maksimum doza ulaşan ve sonrasında azalma gösteren plazma levodopa konsantrasyonu ve striatal dopaminerjik nöronların pulsatil stimülasyonu ile doğrudan ilişkilidir ^{92 93}.

Sıklıkla ilk motor komplikasyon DSK'dir. Tedavinin iyilik durumu bir sonraki levodopa dozuna kadar sürmez ve hem motor hem de non motor semptomlar diğer ilaç dozu alınmadan önce tekrar ortaya çıkar. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte levodopaya verilen cevap kötüleşir ve tedavi cevabı tahmin edilemez hale gelir ⁹⁴. Hastalar DSK ve aynı zamanda beklenmeyen zamanlarda aniden gelişen "on-off" fenomeni de yaşamaya başlarlar ⁹⁵. Bazen ilaç dozu alınmasına rağmen ilacın etkin hale gelmesi daha fazla zaman alabilir ve buna "gecikmiş on" denir. Bazen de ilaç alınmasına rağmen hiç etkisi olmaz buna da "no on" denir ⁹⁶.

Tedaviyle beraber ciddi özürleyici olabilen diskineziler de görülür. Hastalıkta motor semptomlar kötüleştikçe günlük alınması gereken dopamin ihtiyacı da artmaktadır. Başlangıçta düşük dozlarda dopamin ile semptomları kontrol altında olan bir hastada zamanla hem kullanılan dopamin miktarı artmakta hem de ilacın alınması gereken sıklık artmaktadır ve bu duruma ikincil olarak özürleyici diskineziler daha fazla görülmeye başlar ⁹⁷. Parkinson hastalarında görülen

diskineziler istemsiz hareketler olup levodopanin maksimum plazma konsantrasyonuna ulaştığı dönemde görülür ve buna ‘‘tepe dozu diskinezi’’ denir ⁹⁸. Bu diskineziler tipik olarak koreiform özelliktedir ve vücudun herhangi bir bölümünde görülebilir fakat distonik ya da miyoklonik karakterde de olabilir. Diskineziler aynı zamanda ‘‘on’’ dönemi başlarken ya da sonlanırken de görülebilir. Buna da ‘‘difazik diskinezi’’denir. Bu hastalarda anormal hareketler ritmik, stereotipik, asimetrik ve özellikle bacaklarda görülme eğilimindedir. Oral levodopa farmakokinetiğinin iyileştirilmesi ve levodopanin daha kararlı bir plazma konsantrasyonuna ulaşması ile motor dalgalanmalar ve ilacın indüklediği diskineziler azaltılabilir ⁹⁹. Dopaminerjik tedaviye ne kadar erken başlanırsa daha uzun süreli klinik iyilik durumu olacağının göstergesidir ¹⁰⁰. Levodopa başlanmadan önce dopamin agonistlerinin başlanması motor komplikasyonların geciktirilmesinde etkin bulunmuştur ^{101 102 103}.

Standart dozlar beyinde dopaminerjik nöronların aralıklı ve pulsatil uyarımına neden olur ¹⁰⁴. Hem DSK’nin hem de diskinezilerin reseptörlerin pulsatil uyarımına sekonder geliştiği düşünülür ¹⁰⁴. Motor dalgalanmaların ileri evre PH’nda dopaminerjik presinaptik terminallerin kaybı ile striatal dopamin depolama kapasitesinin azalmasına bağlı olduğu öne sürülmüştür ^{105 106}.

Non motor komplikasyonlar duyu duruma bozukluğu, kognitif disfonksiyon, disotonomi ve ağrı gibi semptomlardaki dalgalanmalardır ¹⁰⁷. Non motor semptomların en az motor semptomlar kadar sık görüldüğü bilinmektedir ^{108 109} fakat non motor semptomlar çoğunlukla tanınmamaktadır ¹¹⁰. Anksiyete, aşırı terleme, kognisyonda yavaşlama, bitkinlik ve akatizi en sık bildirilen non motor semptomlardır.

Birçok alışma Parkinson hastalarında levodopa komplikasyonu gelişmesindeki prediktör ve potansiyel patofizyolojik mekanizmaları araştırmıştır. Hastalık süresi ve evresi, levodopa kullanma süresi, cinsiyet, hastalığın başlama yaşının erken olması ve vücut ağırlığı motor komplikasyonların ve dalgalanmaların gelişmesinde rol oynadığı düşünülür ^{111 112}.

Hastalığın ilerlemesi ve uzun süreli dopaminerjik tedavi uygulanmasına ikincil olarak PH’nın ileri evrelerinin tedavisi daha karışık hale gelmektedir ^{113 114}. Eğer

tedaviye levodopa ile başlanmışsa zaman içerisinde uzun etkili bir dopamin agonistine mutlaka ihtiyaç olacaktır. Motor komplikasyonlar ve motor dalgalanmalar ortaya çıktıktan sonra bu durumları tedavi ile kontrol altına almak zordur çünkü altta yatan patofizyolojik mekanizma tam belli değildir. Parkinson hastalığının motor semptomları çok iyi bir şekilde kontrol altına alınsa bile hastalığın sayısız non motor semptomları artarak devam eder ve bu non motor semptomlar özellikle dopaminerjik tedaviye cevap vermez ¹¹⁵. Non motor semptomların altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır ve bu sebeple non motor semptomların tedavisi açık ve net değildir.

2.9. Komplikasyonların Tedavisi

Hastalığın ilerlemesi ve uzun süreli tedavi sonrasında komplikasyonlar görülür. Komplikasyonlar motor ve non motor dalgalanmalar, diskinezi ve psikozdur. Motor komplikasyonlar, PH tedavisi için karşılanamayan önemli bir ihtiyaç olmaya devam etmektedir. Motor komplikasyonların yönetimi için etkin tedaviler son yıllarda geliştirilmiştir. Genel olarak, bu tedavilerin kullanım mantığı standart oral levodopanin kısa plazma eliminasyon yarı ömrü ile elde edilen süreden daha uzun süre striatal dopaminerjik reseptör stimülasyonunu sağlamak olmuştur. Günlük levodopa miktarını ve sıklığını ayarlamak, tedaviye MAO-B ya da COMT inhibitörü ya da bir dopamin agonisti eklemek ‘‘off’’ süresini kısaltmak için uygulanan etkin farmakolojik tedavilerdir. Ayrıca amantadin gibi non dopaminerjik ilaçlar ve fonksiyonel cerrahi de etkindir. Bilateral subtalamik DBS ve globus palidus interna DBS ya da tek taraflı pallidotomi de motor dalgalanmaları kontrol altına almak için yapılan uygun tedavilerdir ¹¹⁶. Benzer şekilde amantadin, bilateral STN ve GPi stimülasyonu ve tek taraflı pallidotomi levodopanin indüklediği diskinezilerin tedavisinde etkin uygulamalardır ¹¹⁸.

Dalgalanma ve diskineziler, normalde pulsatil stimuluslu olan striatal dopamin reseptörlerinin hastalık ilerledikçe direk olarak levodopa plazma ilaç konsantrasyonundan etkilenmesi sonucuna bağlanmıştır. Dalgalanmaları engellemek için tedaviye dopamin agonistleri, MAO-B inhibitörleri ve COMT inhibitörleri eklenebilir ¹¹⁸. Uzun etkili levodopa preparatları kararlı bir dopamin konsantrasyonu sağlamaktadırlar. Yeni uzun salınımlı levodopa preparatı ile yapılan çalışmalarda

ileri evre Parkinson hastalarında off süresini azalttığı gösterilmiştir ve FDA onayı almıştır ¹¹⁸. Plazma kararlı durum konsantrasyonu sağlamak için diğer bir ilaç da levodopa-karbidopa jeldir. Bu ilaç perkutanöz gastrostomi ile duodenuma verilir. Bu ilacın da off süresini kısalttığı ve on süresini uzattığı ve bu dönemde diskinezilere neden olmadığı gösterilmiştir ¹¹⁷. Subkutan dopamin agonisti olan apomorfin de ciddi motor dalgalanmalar üzerine etkindir. Non-dopaminerjik tedaviler de motor dalgalanmaların tedavisinde etkili olabilir. Örneğin amantadin ve klozapin çoklu nörotransmitter sistemi üzerine etkilidir ve diskinezilerin tedavisinde kullanılabilir ¹¹⁸.

Hızlı salımlı levodopa/karbidopa yanına hızlı salımlı dopamin agonisti, COMT inhibitörü ya da MAO-B inhibitörü eklenmesi "off" süresini kısaltır ve UPDRS skorlarında iyileşme sağlar ¹¹⁸. Bu üç grubun indirek yapılan karşılaştırmasında hızlı salımlı dopamin agonistlerinin off süresini kısaltmada COMT ve MAO-B inhibitörlerinden daha üstün olduğu görülmüştür. Dopamin agonistleri günde 1.54 saat, COMT inhibitörleri 0.83 saat ve MAO-B inhibitörleri 0.93 saat off süresinde kısılma sağlar, fakat dopamin agonistleri MAO-B inhibitörlerine göre daha fazla diskinezi gelişmesine neden olur ¹¹⁸. Yavaş salımlı oral ropirinol ya da yavaş salımlı oral pramipeksolün levodopaya eklenmesinin de off süresini kısaltmada etkin olduğu da göstermiştir ^{118 118}. Her iki ilaçla da diskinezilerde belirgin artış olmaksızın "on" süresinde artma görülmüştür. Yan etki olarak diskinezi ropirinol grubunda plasebo ile karşılaştırıldığında %13, pramipeksol grubunda plasebo ile karşılaştırıldığında %8 daha fazla görülmüştür. Ropirinol formülasyonlarını karşılaştıran 24 haftalık bir çalışmada yavaş salımlı formülasyonun hızlı salımlı formülasyona göre "off" süresini daha fazla azalttığı gösterilmiştir ¹¹⁹. Yan etki bildirimini uzamış salımlı formülasyonlarda hızlı salımlı formülasyonlara göre daha azdır. Apomorfin ile yapılan bir çalışmada off süresini % 60 azalttığı ve aynı zamanda diskinezilerde de belirgin azalma olduğu gösterilmiştir ¹²⁰. Hızlı salımlı levodopa/karbidopa formülasyonu ile levodopa/karbidopa intestinal jelin karşılaştırıldığı bir çalışmada jel formülasyonun belirgin olarak off süresini kısalttığı ve diskineziler olmadan on süresini artırdığını göstermiştir ¹²¹.

İleri evre PH'nda ortaya çıkan motor ve non motor semptomlar levodopaya düşük oranda cevap verir. Asetilkolin, glutamat, norepinefrin ve serotonin gibi

dopamin dışındaki nörotransmitterlerdeki anormalliklerle de PH'nda karşılaşılır. Levodopa dirençli semptomların bu nörotransmitterlerle ilişkili olabileceği düşünülür ⁷⁷. İleri evre PH'nda asetilkolinergik yapılardaki nörodejenerasyon sonrası asetilkolin düzeyinin azalması ile demans, yürüme disfonksiyonu ve düşmeler görülür ⁷⁷. Asetilkolin esterase inhibitörü olan rivastigmin PH demansında etkilidir ¹²². Yapılan az sayıda çalışmada donepezilin de düşme üzerine postural stabiliteyi sağlayarak olumlu etkisi olduğu göstermiştir ¹²³.

2.10. Doz Sonu Kötüleşmesi Anketi

Doz sonu kötüleşmesi PH tedavisinin ilk klinik komplikasyonudur ve hasta tedavisinin uygun hale getirilmesi gerekir ¹²⁴. Rutin poliklinik koşullarında, farkındalığın az olması, hasta eğitim seviyesinin düşük olması, klinisyenin hastayı değerlendirme zamanının az olması ve hasta ile iletişim güçlükleri çoğu zaman DSK'nin atlanmasına neden olur. Doz sonu kötüleşmesinin tüm hastalarda farklı semptomlarla ortaya çıkabilmesi sebebi ile kolaylıkla atlanabilir. Bazı hastalarda DSK tremor, rijidite ya da bradikinezi gibi motor semptomların tekrar ortaya çıkması ile ve bazı hastalarda anksiyete, bitkinlik, duyu durum değişiklikleri, düşünmede yavaşlama ya da zorlanma, huzursuzluk, terleme ve salivasyonda artış gibi non motor semptomlardaki dalgalanmalar ile ortaya çıkar. Doz sonu kötüleşmesinin farkına varılmaması hastalığın idaresinde zorluklara neden olur. Son yapılan bir çalışmada motor dalgalanma gösteren hastaların tamamı non motor dalgalanma da göstermiştir ¹²⁵. Doz sonu kötüleşmesi anketinin geliştirilmesi ve validasyonu klinisyenlerin DSK semptomlarını daha iyi farketmelerini sağlamıştır. Anketlerin tanı koymak için kullanılması yeni bir durum olmayıp daha önceden başka hastalıklar için sıkça kullanılmıştır.

İlk olarak 32 maddelik DSK anketi, Hareket Bozuklukları uzmanının klinik muayenesi ile karşılaştırılmıştır. Hastalık süresi beş yıldan kısa olan 300 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. En yüksek DSK oranı 165 (%57.1) hastada DSK anketi ile saptanmıştır ve klinisyen muayenesi ile hastaların %29.4' nde DSK saptanmıştır ¹²⁶. 32 maddelik DSK anketi araştırmacılar için çalışmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Bu anketin poliklinik koşullarında kullanılması planlanmamıştır. Bu

nedenle 19 ve 9 maddelik DSK anketleri 32 maddelik DSK anketinden kısaltılarak geliştirilmiştir. 32 maddelik ankette en çok DSK ile ilişkili maddeler seçilmiştir.

On dokuz maddelik DSK anketi dokuz motor dalgalanma, 10 non motor dalgalanmayı değerlendiren sorudan oluşmaktadır ¹³⁸. Motor semptomlar titreme, konuşma zorluğu, güçsüzlük, dengesizlik, hareketlerde yavaşlık, elde beceriksizlik, katılık, sandalyeden kalkmada zorluk ve kaslarda kramptir. Non motor semptomlar ise anksiyete, terleme, duygu durum değişiklikleri, uyuşukluk, panik atakları, zihin bulanıklığı/düşünmede küntlük, karında rahatsızlık, hem sıcak basması hem üşüme, bir yerimizin acıması ve ağrıdır. Bu anketlerde hastalar sadece zorluk çektikleri şikayetleri değil aynı zamanda bu şikayetlerinin ilaç alınca düzelip düzelmediğini de dile getirirler ¹²⁷. Öncelikle her bir semptom hastaya sorulur eğer bu semptom varsa levodopa aldıktan sonra düzelip düzelmediği sorulur. Hastanın ankette yer alan bir şikayetinin olması ve bu şikayetinin ilaç alınca düzelmesi DSK olduğu anlamına gelir. Tek bir maddeye aynı anda evet cevabı vermesi DSK tanısı için yeterlidir.

Bu çalışmanın amacı 19 maddelik DSK anketinin Türkçe standardizasyonu ve tek soru ile DSK'nın saptanıp saptanamayacağını araştırılmasıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu onayı alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır. On dokuz maddelik DSK anketi İngilizce seviyesi Kamu Personeli Dil Sınavı (KPDS) – A düzeyinde olan altı kişi tarafından çeviri-geri çeviri yöntemi kullanılarak Türkçeye çevirilmiştir. Çalışmaya katılanlar İbni Sina Hastanesi Hareket Bozukluğu polikliniği ve İbni-Sina Hastanesi Nöroloji polikliniğine başvuran hastalar arasından dahil etme ve dışlama kriterlerine göre seçilmiş olup bilgilendirilmiş onam formunu kabul edip imzalayan katılımcılar çalışmaya dahil edilmiştir.

Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaşından büyük olması,
- İdiyopatik PH tanısı olması,
- En az iki haftadır aralıksız levodopa kullanıyor olması
- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamış olmasıdır.

Dışlama Kriterleri

- 18 yaşından küçük olması,
- Levodopa kullanmaması,
- İdiyopatik PH tanısı olmaması,
- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamaması
- Anketi uygulayamayacak şiddette demansı ya da nöropsikiyatrik bozukluğu olan hastalar (nöropsikiyatrik değerlendirmede ölçek kullanılmamış olup klinik olarak değerlendirme yapılmıştır.) dahil edilmemiştir.

Bilgilendirilmiş onam formu Ek-1’de mevcuttur. İlk görüşmede hastaların nörolojik muayenesi yapılmıştır. Değiştirilmiş Hoehn Yahr Evresi formu, demografik özellikler formu doldurulduktan sonra hastalara ‘‘Son iki hafta içinde Parkinson hastalığı ile ilgili hangi şikayetiniz sizi en fazla rahatsız etti?’’ ve tek maddelik ‘‘ Bu şikayetleriniz gün içerisinde bir iyi bir kötü oluyor mu?’’sorusu sorulmuştur ve ardından 19 maddelik DSK anketi verilmiştir.

Tablo 3.1. 19 maddelik doz sonu kötüleşme anketinin Türkçe versiyonu

Ayşe hanımın örneği

	Bende bu belirti var	İlacımı içince genellikle düzeliyor
1. Titreme	✓	✓
2. Konuşma zorluğu	✓	
3. Kaygı, sıkıntı		

Normal bir günde Ayşe hanımda hem titreme hem konuşma zorluğu olmaktadır. Ama ilacını içtikten sonra sadece titremesi düzelmektedir.

	Bende bu belirti var	İlacımı içince genellikle düzeliyor
1. Titreme		
2. Konuşma zorluğu		
3. Kaygı, sıkıntı		
4. Terleme		
5. Duygusal değişiklikler		
6. Güçsüzlük		
7. Dengesizlik		
8. Hareketlerde yavaşlık		
9. Elde beceriksizlik		
10. Uyuşma		
11. Katılık		
12. Panik atakları		
13. Zihin bulanıklığı/düşünmede küntlük		
14. Karında rahatsızlık		
15. Kaslarda kramplar		
16. Sandalyeden kalkmada zorluk		
17. Hem sıcak basması hem üşüme		
18. Bir yerimiz acıması		
19. Ağrı		

3.1 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 11.5 Windows sürümünde yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak, nicel değişkenler için ortalama±standart sapma (ss) ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise sayı (yüzde) verilmiştir. İki nicel değişken arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde normal dağılım varsayımları sağlanmadığı için Spearman Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır. Nicel değişken için iki kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında istatistiksel olarak fark olup olmadığına normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Student-t testi, sağlanmıyorsa Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki kategorik değişken arasındaki ilişkiyi incelemek için Ki-Kare testi kullanılmıştır. Türkçe çevirisi yapılan ölçeğin güvenilirlik analizi için Cronbach Alfa değerinden yararlanılmıştır. İki kategorik değişken arasındaki uyuma bakmak için Kappa istatistiği kullanılmıştır. Bir altın standart eşliğinden diğer değişkene ait duyarlılık, seçililik, pozitif tahmin değeri ve negatif tahmin değeri parametrelerinin hesaplanmasında ROC analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 124 (%62.3) erkek ve 75 (%37.7) kadın olmak üzere toplamda 199 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya katılması teklif edilen hastaların biri hariç hepsi çalışmaya katılmayı kabul etmiştir. Katılmayan hastanın katılmama sebebi onam vermemesidir. Hastaların yaş ortalaması 64.85 ± 11.25 yıldır. Eğitim düzeyi ilkokul olan hasta sayısı 75 (%37.7), ortaokul olan 10 (%5.0), lise olan 42 (%21.1), üniversite olan 48 (%24.1), okur yazar olmayan hasta sayısı 24 (%12.1) olarak bulunmuştur. Ortalama hastalık süresi $82.90 \pm 65,17$ ay olarak saptanmıştır. El tercihi sağ olan hastaların sayısı 189 (%95) iken sol olan hastaların sayısı 10 (%5.0) olarak bulunmuştur.

En az bir maddeye sorunun kendisinde olduğunu ve bu şikayetin ilaça düzeldiğini bildiren hastada DSK var kabul edilmiştir. Hastaların 154 (%77.4)'ünde anket ile DSK saptanmış iken 45 (%22.6) hastada ise DSK saptanmamıştır. Bildirilen semptomlar ve bu semptomların ilaça düzelmesine ilişkin Cronbach alfa değeri **0.842** saptanmıştır ve 199 hastaya ait bu anketin iç tutarlılığının yeterli yani kapsam geçerliliğinin olduğunu göstermektedir.

İlk yapılan ankette DSK değişkeni ile iki hafta sonra yeniden yapılan ankette DSK değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=1.000$). Yeniden yapılan ankette 54 hastanın 43(%79.6)'ünde uyum saptanmıştır. İlk yapılan ankette DSK saptanan 40 hastanın 35 (%87.5)'inde iki hafta sonra yapılan yeniden anket uygulamasında da DSK saptanmıştır ve ilk ankette DSK saptanmayan 14 hastanın 8 (%57.1)'inde iki hafta sonra yapılan ankette de DSK saptanmamıştır. Test-yeniden teste ait Cronbach alfa değeri **0.822** olarak bulunmuştur ve bu değer de 54 hastaya ait anketin iç tutarlılığının yeterli yani kapsam geçerliliğinin olduğunu göstermektedir.

Ölçekte DSK var olan erkek hastaların sayısı 92 (tüm erkek hastaların %74.2'si), kadın hastaların sayısı 62 (tüm kadın hastaların %82.7'si)'dir. Doz sonu kötüleşmesi saptanmayan erkek hastaların sayısı 32 (%25.8), kadın hastaların sayısı 13 (%17.3)'tür. Kadın ve erkeklerdeki DSK oranı benzerdir ($p=0.166$).

Yaş değişkeni için ölçekte DSK var olanlara ait ortalama±ss ve ortanca (min-maks) değerleri 63.46±11.19 ve 65.0 (27.0-86.0) iken DSK olmayanlara ait bu değerler 69.64±10.20 ve 72.0 (41.0-87.0) olarak bulunmuştur. Doz sonu kötüleşmesi olmayanlar anlamlı olarak daha yaşlı bulunmuştur ($p<0.001$). Doz sonu kötüleşmesinin genç hastalarda daha sık görülmesi hastalık süresinin daha uzun olmasına ikincildir.

Ölçekte DSK var olan hastalar içinde eğitim düzeyi ilkokul olan hasta sayısı 59 (%78.7), ortaokul olan 9 (%90.0), lise olan 32 (%76.2), üniversite olan 34 (%70.8), okur yazar olmayan hasta sayısı 20 (%83.3) olarak bulunmuştur. Doz sonu kötüleşmesi olmayan hastalar içinde eğitim düzeyi ilkokul olan hasta sayısı 16 (%21.3), ortaokul olan 1 (%10.0), lise olan 10 (%23.8), üniversite olan 14 (%29.2), okur yazar olmayan hasta sayısı 4 (%16.7) olarak bulunmuştur. Ölçekte DSK ile eğitim düzeyi değişkenleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p=0.613$).

Derin beyin stimülatörü olan hasta sayısı 17 (%8.5) iken olmayan hasta sayısı 182 (%91.5)'dir. Derin beyin stimülatörü olan 17 hastanın 13 (%76.4)'ünde ölçekte DSK saptanmıştır. Derin beyin stimülatörü olmayan 182 hastanın 141 (%77.5)'inde DSK varken 41 (%22.5)'inde DSK saptanmamıştır. Doz sonu kötüleşmesi ile DBS nitel değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=1.000$).

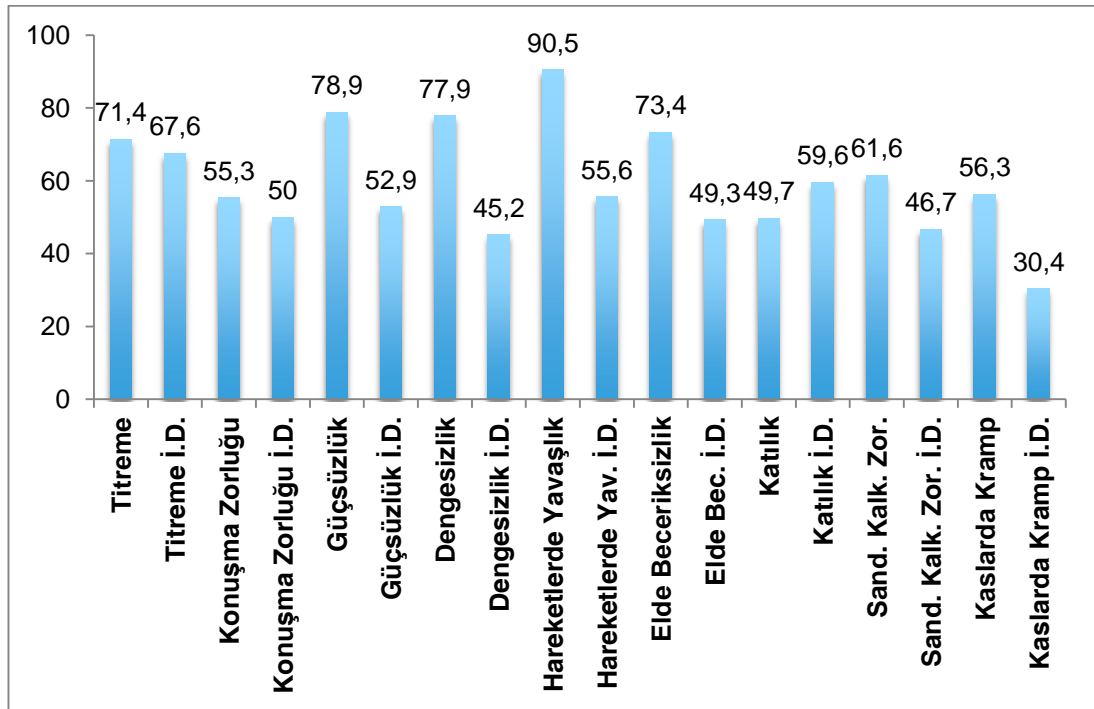
Doz sonu kötüleşmesi olan hastaların ortalama±ss ve ortanca (min-maks) hastalık süreleri sırasıyla 88.81±65.87 ve 72.0 ay (2.0-300.0 ay)'dır. Ölçekte DSK olmayanlara ait ortalama±ss ve ortanca (min-maks) değerleri sırasıyla 62.73±59.09 ve 48.0 ay (5.0-300.0 ay) olarak bulunmuştur. Doz sonu kötüleşmesi olanların hastalık süresi daha uzun bulunmuştur (**$p=0.008$**).

Tablo 4.1. Hoehn Yahr Evrelerine Göre Hasta Dağılımları

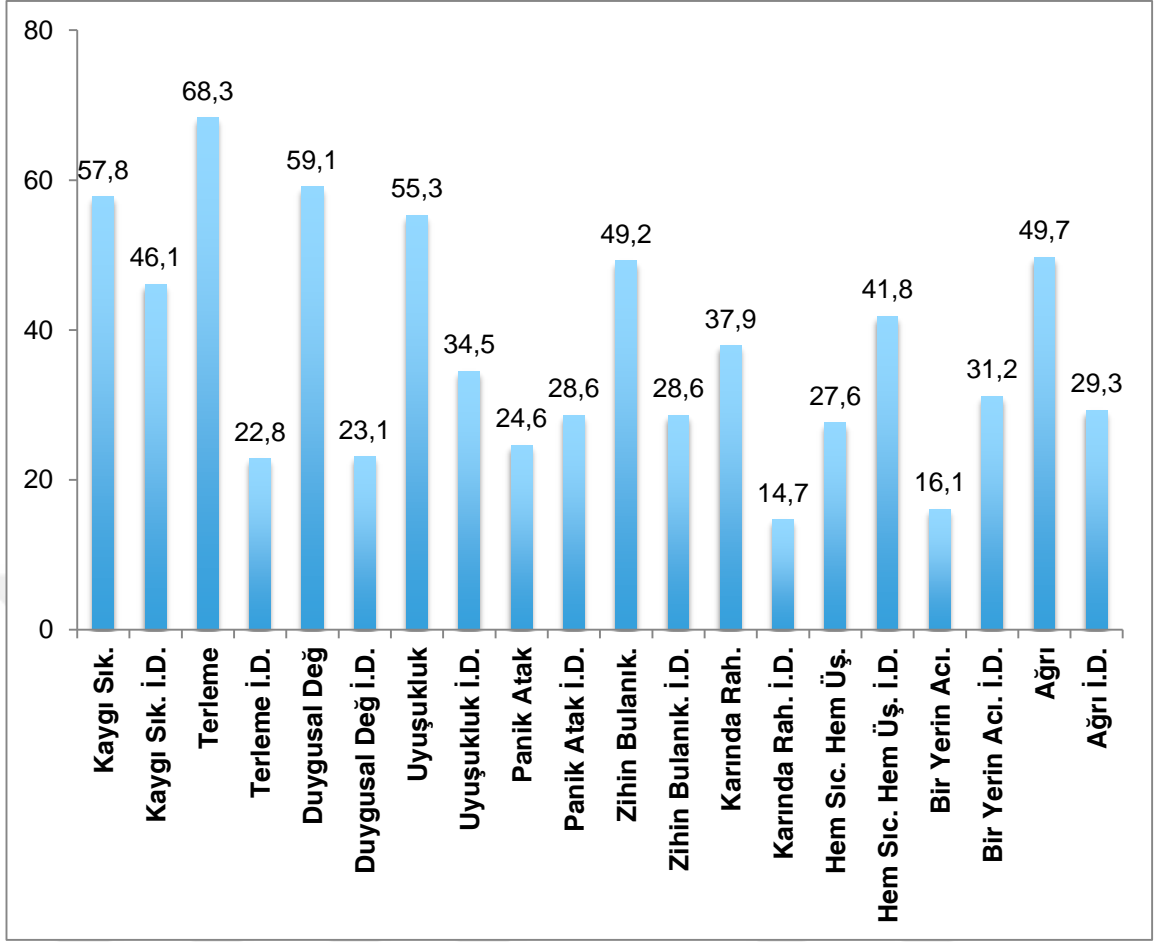
Hoehn Yahr Evresi	Total		Doz Sonu Kötüleşmesi			
	N	%	Yok		Var	
			n	%	n	%
1	1	0.5	0	0.0	1	0.6
2	87	43.7	17	37.8	70	45.5
2.5	58	29.1	14	31.1	44	28.6
3	29	14.6	6	13.3	23	14.9
4	13	6.5	5	11.1	8	5.2
5	11	5.5	3	6.7	8	5.2
Total	199	100.0	45	100.0	154	100.0

*Doz sonu kötüleşmesi oranları Hoehn Yahr Evreleri arasında benzer dağılmıştır (p=0.715).

En fazla hasta sayısı Hoehn Yahr evre 2 ve evre 2.5 olan evrelerdedir. En az hasta sayısına sahip evreler evre 1 ve evre 5'tir.



Grafik 4.1 A. Doz sonu kötüleşmesi anketinde motor semptomların görülme sıklığı ve ilaç sonrası düzelme oranları



Grafik 4.2. B. Doz sonu kötüleşmesi anketinde non motor semptomların görülme sıklığı ve ilaç sonrası düzelme oranları

Tablolardan da görüldüğü gibi motor semptomlar ilaç sonrası non motor semptomlara göre ilaç sonrası daha fazla düzelme göstermektedir.

Tablo 4.2. Ankette bildirilen semptomlar ve ilaç sonrası düzelme oranları

Semptom	İlaçla Düzeliyor	
	Evet-n(%)	Hayır-n(%)
Titreme(n=142)	96(67.6)	46(32.4)
Konuşma Zorluğu(n=110)	55(50.0)	55(50.0)
Kaygı Sıkıntısı(n=115)	53(46.1)	62(53.9)
Terleme(n=136)	31(22.8)	105(77.2)
Duygusal Değişiklik(n=117)	27(23.1)	90(76.9)
Güçsüzlük(n=157)	83(52.9)	74(47.1)
Dengesizlik(n=155)	70(45.2)	85(54.8)
Hareketlerde Yavaşlık(n=180)	100(55.6)	80(44.4)
Elde Beceriksizlik(n=146)	72(49.3)	74(50.7)
Uyuşma(n=110)	38(34.5)	72(65.5)
Katılık(n=99)	59(59.6)	40(40.4)
Panik Atak(n=49)	14(28.6)	35(71.4)
Zihinde Bulanıklık(n=98)	28(28.6)	70(71.4)
Karında Rahatsızlık(n=75)	11(14.7)	64(85.3)
Kaslarda Kramp(n=112)	34(30.4)	78(69.6)
Sandalyeden Kalkmada Zorluk(n=122)	57(46.7)	65(53.3)
Hem Sıcak Basması Hem Üşüme(n=55)	23(41.8)	32(58.2)
Bir Yerimizin Acıması(n=32)	10(31.2)	22(68.8)
Ağrı(n=99)	29(29.3)	70(70.7)

Hastalar tarafından en sık dile getirilen üç semptom sırasıyla hareketlerde yavaşlık, güçsüzlük ve dengesizliktir ve 180 (%90.4) hasta hareketlerde yavaşlık, 157 (% 78.9) hasta güçsüzlük ve 155 (%77.9) hasta dengesizlik şikayeti bildirmiştir. En az dile getirilen semptomlar bir yerin acıması, panik atakları ve hem sıcak basması hem üşümedir. Bir yerin acıması 32 (%16), panik atak 49 (%24.6) ve hem sıcak basması hem üşüme 55 (%27.6) hasta tarafından dile getirilmiştir. İlaç sonrası en fazla düzelme görülen semptomlar titreme (%67.6), katılık (%59.6) ve hareketlerde yavaşlık (%55.6)'tır. Tüm bildirilen semptomlar içinde ilaç sonrası en az düzelme gösteren semptomlar karında rahatsızlık (%14.7), terleme (%22.8) ve

duygusal değişiklikler (%23.1)'dir. Bu semptomlara ait düzelme oranları ise karında rahatsızlık (%85.3), terleme (%77.2) ve duygusal değişiklikler (%76.9) şeklindedir.

Ankette ortalama 9.82 ± 3.57 semptom bildirilmiştir ve semptom bildiren hastalar içinde en az üç semptom bildiren hastalar mevcutken aynı zamanda 19 maddenin 18 tanesini semptom olarak bildiren hastalar da mevcuttur. Üç semptom bildiren dört hasta, 18 semptom bildiren ise bir hasta vardır.

Motor semptom şikayeti olan hastaların sayısı 154 (%77.4) iken olmayan hastaların sayısı 45 (%22.6) olarak bulunmuştur. Non motor semptom şikayeti olan hastaların sayısı 93 (%46.7) iken olmayan hastaların sayısı 106 (%53.3) olarak bulunmuştur. Grafik 2 A ve Grafik 2 B de görüldüğü üzere motor semptomlar ilaç sonrası non motor semptomlara göre daha fazla düzelme göstermektedir yani non motor semptomlar ilaç sonrası daha az düzelmektedir. Bu da anketin duyarlılığının yüksek ama seçiciliğinin düşük olmasını açıklamaktadır.

Doz sonu kötüleşmesi anketi altın standart kabul edilip hastalara "Soru" uygulandığında 199 hastanın 154'ünde DSK anketi ile "Soru" cevabı uyumlu bulunmuştur. Ölçekte DSK var olan 154 hastanın 140 (%90.9)'nda "Soru" DSK'ni saptamış ve ölçekte DSK yok olan 45 hastanın 14 (%31.1)'nde "Soru" DSK olmadığını göstermiştir. Soru değişkenine ait duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler sırasıyla %90.9, %31.1, %81.9 ve %50.0'dır.

Tedavisi değiştirilmeyen 54 hasta 14 gün sonra telefon ile tekrar aranmıştır ve hem DSK anketi hem de "Soru" tekrar uygulanmıştır. Yeniden test uygulamasında 54 hastanın 43'ünde eski test ile uyum saptanmıştır. İlk uygulanan ölçekte DSK var olan 40 hastanın 35 (%87.5)'inde daha sonra uygulanan ölçekte de DSK saptanmıştır. İlk uygulanan ölçekte DSK yok olan 14 hastanın 8 (%57.1)'inde daha sonra uygulanan ölçekte de DSK yoktur. Bildirilen semptomların kendi içindeki ve bu semptomların ilaçla düzelmesinin kendi arasındaki uyuma bakmak için Kappa sınıf içi korelasyonu kullanılmıştır.

Tablo 4.3. Test- yeniden test semptom var-yok arasındaki uyum

	Sınıf İçi Korelasyon	p değeri	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst sınır
DSK	,628	<0,001	,358	,784
Soru	,356	0,056	-,111	,626
Titreme	,873	<0,001	,781	,926
Konuşma Zorluğu	,592	0,001	,298	,764
Kaygı Sıkıntısı	,690	<0,001	,463	,821
Terleme	,773	<0,001	,609	,868
Duygusal Değişiklikler	,543	0,003	,212	,735
Güçsüzlük	,729	<0,001	,533	,843
Dengesizlik	,796	<0,001	,648	,882
Hareketlerde Yavaşlık	,778	<0,001	,617	,871
Elde Beceriksizlik	,627	<0,001	,357	,784
Uyuşma	,774	<0,001	,611	,869
Katılık	,705	<0,001	,491	,829
Panik Atak	,789	<0,001	,637	,878
Zihinde Bulanıklık	,469	0,011	,085	,692
Karında Rahatsızlık	,738	<0,001	,546	,849
Kaslarda Kramp	,628	<0,001	,358	,784
Sandalyeden Kalkmada Zorluk	,725	<0,001	,526	,840
Hem Sıcak Basması Hem Üşüme	,675	<0,001	,440	,812
Bir Yerimizin Acıması	,678	<0,001	,445	,813
Ağrı	,579	0,001	,275	,756

Tablo 4.4. Test-yeniden test ilaçla düzelme arasındaki uyum

	Sınıf İçi Korelasyon	p değeri	95% Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst sınır
Titreme	,633	<0,001	,368	,787
Konuşma Zorluğu	,441	0,018	,036	,675
Kaygı Sıkıntısı	,013	0,481	-,701	,427
Terleme	,516	0,005	,166	,719
Duygusal Değişiklik	-,098	0,633	-,892	,363
Güçsüzlük	,622	<0,001	,348	,780
Dengesizlik	,503	0,006	,144	,712
Hareketlerde Yavaşlık	,469	0,011	,085	,692
Elde Beceriksizlik	,519	0,004	,171	,721
Uyuşma	,218	0,186	-,347	,546
Katılık	,477	0,010	,098	,696
Panik Atak	,000	0,500	-,723	,420
Zihinde Bulanıklık	,124	0,316	-,509	,492
Karında Rahatsızlık	,797	<0,001	,650	,882
Kaslarda Kramp	,385	0,040	-,061	,643
Sandalyeden Kalkmada Zorluk	,491	0,009	,114	,708
Hem Sıcak Basması Hem Üşüme	,605	<0,001	,320	,771
Bir Yerimizin Acıması	,543	0,003	,209	,736
Ağrı	-,227	0,771	-1,115	,288

Tek maddelik ‘‘Soru’’ DSK olan hastaları güvenilir şekilde saptayabilir ama DSK olmayan hastalarda hatalı pozitif cevap oranı yüksektir. Bu tek maddelik sorunun güvenle tarama testi olarak kullanılabileceğini ancak DSK tanısında yeterli olmadığını göstermektedir yani ‘‘ 1-Son iki hafta içinde Parkinson hastalığı ile ilgili hangi şikayetiniz siz en fazla rahatsız etti? ‘‘2- Bu şikayetleriniz gün içerisinde bir iyi bir kötü oluyor mu? ’’ diye sorduğumuzda cevap evet ise o hasta DSK varlığı açısından daha ayrıntılı değerlendirilmelidir.

5. TARTIŞMA

Doz sonu kötüleşmesi PH motor veya non motor semptomlarının bir sonraki ilaç dozunun süresi gelmeden tekrar ortaya çıkmasıdır. Çoğu klinisyen DSK'ni PH'nın tremor, bradikinezi ya da rijidite gibi motor semptomlarının geri gelmesinden anlar ama DSK semptomları çok heterojen olup hatta bazı durumlarda non motor dalgalanmalar daha belirgin olabilir. Kronik levodopa tedavisi sırasında oluşan DSK sıklığı hakkında şüana kadar fikirbirliği sağlanamamıştır ¹²⁸. Daha önce yapılan çalışmalardan klinisyen muayenesinin DSK'ni belirlemede yetersiz kaldığı bilinmektedir ¹⁴⁰.

Bu çalışmanın amacı 19 maddelik DSK anketinin Türkçe için geçerlilik ve güvenilirliğini yapma ve bu anketi altın standart kabul edip tek soru ile aynı etkinliği elde edip edemediğimizi saptamaktır. Bu çalışma 19 maddelik DSK anketinin Türkçe için yapılan ilk geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasıdır. Çalışmamızda hastaların %77.4'ünde anket ile DSK saptanmıştır. Anketin DSK var olarak saptadığı 154 hastanın 140 tanesini tek maddelik soru da saptamıştır. Yani soru ile DSK olan hastaların %90.4'ünü saptayabiliriz. Literatür tarandığında tek soru ile DSK saptanması için yapılmış bir çalışma olmadığı görülmüştür ve DSK'ni saptamak için kullanılabilmesi düşünülmektedir. Benzer şekilde REM uykusu davranış bozukluğunu tek soru ile saptamak için çalışma yapılmıştır ¹²⁹. Bu çalışmada polisomnografi ile REM uykusu davranış bozukluğu saptanmış hastalara tek maddelik soru sorulmuştur. Bu çalışmada 241 REM uykusu davranış bozukluğu olan hastanın 226'sını tek maddelik soru saptamıştır yani duyarlılığı % 93.8'dir. REM uykusu davranış bozukluğu olmayan 242 kontrol grubunun 211 tanesinde uyumlu bulunmuştur yani bu sorunun seçiciliği % 87.2'dir. Benzer şekilde başka bir çalışmada Parkinson hastalarında depresyonun iki maddelik soru ile saptanması planlanmıştır. Bu iki sorunun duyarlılığı %100 ve seçiciliği %84 hesaplanmıştır. Pozitif tahmin değeri %54 negatif tahmin değeri % 97 saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ağır kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastalarında depresyonun saptanması için bu iki maddenin başlangıçta tarama için kullanılabilmesini göstermiştir yani bu iki maddeden herhangi birinin var olması durumunda depresyon açısından daha dikkatli olunması önerilmiştir ¹³⁰.

Stacy ve ark. tarafından yapılan ilk çalışmada 30 yaşından büyük, hastalık süresi 60 aydan daha kısa olan ve levodopa ve/veya dopamin agonisti kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir^{131 143} ve DBS'si olan, infüzyon tedavisi alan, minimal skor 24'ün altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmamızda 18 yaşından büyük, levodopa kullanan ve hastalık süresine bakılmaksızın idiyopatik PH tanısı olduğu düşünülen, en az iki haftadır sürekli olarak levodopa kullanan ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. İdiyopatik Parkinson hastalığı tanısı olmayan, 18 yaşından küçük olan ve levodopa kullanmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalık şiddetine bakılmaksızın tüm evrelerde DSK görülebileceği düşünüldüğü için tüm idiyopatik PH tanısı olduğu düşünülen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Beş yılın altında hastalık süresine sahip hastaları çalışmamıza dahil etmemiz bazı diğer parkinsonizm olgularını da çalışmamıza dahil etmemize neden olmuş olabilir.

Yapılan tüm 19 maddelik DSK anketi geçerlilik güvenilirlik çalışmalarında DSK anketi, klinisyen muayenesi ile karşılaştırılmıştır ve klinisyen muayenesi altın standart kabul edilmiştir^{157 158 159}. Bizim çalışmamızda anketin geçerliliği ve güvenilirliği yapılırken klinisyen muayenesi altın standart kabul edilmemiştir çünkü yapılan tüm diğer çalışmalarda klinisyen muayenesinin DSK'yı göstermede belirgin yetersiz kaldığını göstermiştir. Levodopa dozu verildikten sonra hastanın dört saat boyunca yakından takip edilmesi altın standart kabul edilebilecek bir yöntem olabilir. Bu yöntemle hastanın motor semptomlarında DSK olup olmadığı anlaşılabilir ama gene de non motor dalgalanmalar kolaylıkla atlanabilir. Hem maliyetli hem de zaman gerektiren bir süreç olduğu için bu yöntem tercih edilmemiştir. Doz sonu kötüleşmesinin atlanması hastalık yönetimini zorlaştırır. Doz sonu kötüleşmesinin olumsuz etkilerini ortadan kaldırmak için öncelikle DSK'ni tanımak gerekir.

Doz sonu kötüleşmesi saptanan hastalar yapılan diğer çalışmalarda daha uzun hastalık süresine, daha ağır nörolojik tutulumla ve daha ileri evre PH'na sahiptir. Bizim çalışmamızda ise tüm evrelerde DSK saptanmış olup evreler arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Diğer yapılan çalışmalara benzer şekilde DSK saptanan hastalar daha uzun hastalık süresine sahiptir. Beklenildiği üzere DSK saptanan hastalar saptanmayan hastalara göre daha fazla semptom dile getirmişlerdir ve bu semptomlar ilaç tedavisinden sonra daha fazla düzelme göstermiştir. Motor

semptomlar non motor semptomlara göre diğer çalışmalara benzer şekilde daha sık bildirilmiştir.

Martinez ve ark. yaptığı geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasına benzer şekilde çalışmamızda da en sık dile getirilen semptomlar hareketlerde yavaşlık (%90.5), ellerde beceriksizlik (%73.4) ve tremor (%71.4)'dur. Gene benzer şekilde en az dile getirilen semptomlar panik atakları (%24.6), karında rahatsızlık (%37.9) ve hem sıcak basması hem üşüme (% 27.6)'dir.

Tüm semptom bildiren hastalar içinde ilaç sonrası en fazla düzelme gösteren semptomlar titreme (%67.6), katılık (%59.6) ve hareketlerde yavaşlık (%55.6)'tır. Bildirilen tüm semptomlar içinde ilaç sonrası en az düzelme gösteren semptomlar karında rahatsızlık (%85.3), terleme (%77.2) ve duygusal değişiklikler (%76.9)'dir.

Çalışmamızda çeviri- geri çeviri yapılmıştır ama kognitif testler yapılmamış olup bu çalışmanın eksigi olabilir. Anket esnasında bazı maddeler (katılık, duygusal değişiklikler, panik atak gibi) hastalar tarafından anlaşılammış olup bu maddeler hastalara açıklanmıştır.

Yapılan çalışmada anketin seçiliğinin düşük çıkmasının non motor semptomlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Motor semptomlar ilaç sonrası non motor semptomlara göre daha fazla düzelme göstermektedir yani non motor semptomlar ilaç sonrası daha az düzelmektedir. Bu da anketin duyarlılığının yüksek ama seçiciliğinin düşük olmasını açıklamaktadır.

6. SONUÇLAR

Çalışmaya 124 (%62.3) erkek ve 75 (%37.7) kadın olmak üzere toplamda 199 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 154 (%77.4)'ünde anket ile DSK saptanmış iken 45 (%22.6) hastada ise DSK saptanmamıştır. Bildirilen semptomlar ve bu semptomların ilaçla düzelmesine ilişkin Cronbach alfa değeri **0.842** saptanmıştır ve 199 hastaya ait anketin iç tutarlılığının yeterli yani kapsam geçerliliğinin olduğunu göstermektedir.

İlk yapılan ankette DSK değişkeni ile iki hafta sonra yeniden yapılan ankette DSK değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=1.000$). Yeniden test yapılan 54 hastanın 48(%79.6)'inde uyum saptanmıştır. İlk yapılan ankette DSK saptanan 40 hastanın 35 (%87.5)'inde iki hafta sonra yapılan yeniden anket uygulamasında da DSK saptanmıştır ve ilk ankette DSK saptanmayan 14 hastanın 8 (%57.1)'inde iki hafta sonra yapılan ankette de DSK saptanmamıştır. Test-yeniden teste ait Cronbach alfa değeri **0.822** olarak bulunmuştur ve bu değer de 54 hastaya ait anketin iç tutarlılığının yeterli yani kapsam geçerliliğinin olduğunu göstermektedir.

Yaş değişkeni için ölçekte DSK var olanlara ait ortalama±standart sapma (ss) ve ortanca (min-maks) değerleri 63.46 ± 11.19 ve 65.0 (27.0-86.0) iken DSK olmayanlara ait bu değerler 69.64 ± 10.20 ve 72.0 (41.0-87.0) olarak bulunmuştur. Doz sonu kötüleşmesi olmayanlar anlamlı olarak daha yaşlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Doz sonu kötüleşmesi olan hastaların ortalama±ss hastalık süreleri sırasıyla 88.81 ± 65.87 aydır. Ölçekte DSK olmayanlara ait ortalama±ss değerleri 62.73 ± 59.09 ay olarak bulunmuştur. Doz sonu kötüleşmesi olanların hastalık süresi anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ($p=0.008$).

Doz sonu kötüleşmesi oranları Hoehn Yahr Evreleri arasında benzer dağılmıştır ($p=0.715$).

Hastalar tarafından en sık dile getirilen semptom hareketlerde yavaşlık olup 180 hasta tarafından dile getirilmiştir. Hastalar tarafından en az dile getirilen semptom bir yerimizin acımasıdır ve 32 hasta tarafından dile getirilmiştir. Bildirilen semptomlardan en fazla ilaçla düzelme gösteren semptom titremedir ve %67.6 ilaç sonrası titremede düzelme görülmüştür. Karında rahatsızlık ilaç sonrası en az

düzelme gösteren semptom olup %85.6 hastada ilaç sonrası düzelme gözlenmezken %14.4 hastada düzelme gözlenmiştir.

Motor semptom şikayeti olan hastaların sayısı 154 (%77.4) iken olmayan hastaların sayısı 45 (%22.6) olarak bulunmuştur. Non motor semptom şikayeti olan hastaların sayısı 93 (%46.7) iken olmayan hastaların sayısı 106 (%53.3) olarak bulunmuştur. Motor semptomlar hastalar tarafından non motor semptomlara göre daha fazla şikayet olarak dile getirilmektedir ve motor semptomlar ilaç ile daha iyi düzelme göstermektedirler.

Doz sonu kötüleşmesi anketi altın standart kabul edilip hastalara ‘‘Soru’’ uygulandığında 199 hastanın 154’ünde DSK anketi ile ‘‘Soru’’ cevabı uyumlu bulunmuştur. Ölçekte DSK var olan 154 hastanın 140 (%90.9)’nda ‘‘Soru’’ DSK’ni saptamış ve ölçekte DSK yok olan 45 hastanın 14 (%31.1)’nde ‘‘Soru’’ DSK olmadığını göstermiştir. Soru değişkenine ait duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler sırasıyla %90.9, %31.1, %81.9 ve %50.0’dır. Bu da tek maddelik sorunun DSK’ni göstermede güvenilir olduğunu göstermektedir. Anketin seçiciliğinin düşük olmasının non motor semptomlardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tek maddelik ‘‘Soru’’ DSK olan hastaları güvenilir şekilde saptayabilir ama DSK olmayan hastalarda hatalı pozitif cevap oranı yüksektir. Bu tek maddelik sorunun güvenle tarama testi olarak kullanılabileceğini ancak DSK tanısında yeterli olmadığını göstermektedir yani ‘‘1-Son iki hafta içinde Parkinson hastalığı ile ilgili hangi şikayetiniz siz en fazla rahatsız etti? 2-Bu şikayetleriniz gün içerisinde bir iyi bir kötü oluyor mu?’’ diye sorduğumuzda cevap evet ise o hasta DSK varlığı açısından daha ayrıntılı değerlendirilmelidir.

ÖZET

Çalışmanın amacı 19 maddelik doz sonu kötüleşmesi anketinin Türkçe için geçerlilik güvenilirlik çalışmasını yapmak ve aynı zamanda bu anketi altın standart kabul edip hastalara “1-Son iki hafta içinde Parkinson hastalığı ile ilgili hangi şikayetleriniz sizi en fazla rahatsız etti? 2-Bu şikayetleriniz gün içerisinde bir iyi bir kötü oluyor mu?” sorusunu sorarak aynı sonuçları elde edip edemediğimizi saptamaktır.

Çalışmaya idiyopatik PH tanısı olan, 18 yaşından büyük olan, en az iki haftadır levodopa kullanan ve onam formu imzalayan 199 hasta dahil edilmiştir. İlk olarak “1-Son iki hafta içinde Parkinson hastalığı ile ilgili hangi şikayetiniz sizi en fazla rahatsız etti? 2- Bu şikayetleriniz gün içerisinde bir iyi bir kötü oluyor mu?” soruları sorulmuştur ve ardından 19 maddelik DSK anketi uygulanmıştır. Anket uygulanan 54 hastaya iki hafta sonra yeniden anket uygulanmıştır.

Hastaların 154 (%77.4)’ünde anket ile DSK saptanmış iken 45 (%22.6) hastada ise DSK saptanmamıştır. Bildirilen semptomlar ve bu semptomların ilaçla düzelmesine ilişkin Cronbach alfa değeri **0.842** saptanmıştır ve 199 hastaya ait anketin iç tutarlılığının yeterli yani kapsam geçerliliğinin olduğunu göstermektedir. Test-yeniden teste ait Cronbach alfa değeri **0.822** olarak bulunmuştur ve bu değer de 54 hastaya ait anketin iç tutarlılığının yeterli yani kapsam geçerliliğinin olduğunu göstermektedir. İlk yapılan ankette DSK değişkeni ile iki hafta sonra yeniden yapılan ankette DSK değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=1.000$). İlk yapılan ankette DSK saptanan 40 hastanın 35 (%87.5)’inde iki hafta sonra yapılan yeniden anket uygulamasında da DSK saptanmıştır ve ilk ankette DSK saptanmayan 14 hastanın 8 (%57.1)’inde iki hafta sonra yapılan ankette de DSK saptanmamıştır.

Doz sonu kötüleşmesi anketi altın standart kabul edilip hastalara “Soru” uygulandığında 199 hastanın 154’ünde DSK anketi ile “Soru” cevabı uyumlu bulunmuştur. Ölçekte DSK var olan 154 hastanın 140 (%90.9)’ında “Soru” DSK’ni saptamış ve ölçekte DSK yok olan 45 hastanın 14 (%31.1)’nde “Soru” DSK olmadığını göstermiştir. Soru değişkenine ait duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler sırasıyla %90.9, %31.1, %81.9 ve %50.0’dır.

Tek maddelik ‘‘Soru’’ DSK olan hastaları güvenilir şekilde saptayabilir ama DSK olmayan hastalarda hatalı pozitif cevap oranı yüksektir. Bu tek maddelik sorunun güvenle tarama testi olarak kullanılabileceğini ancak DSK tanısında yeterli olmadığını göstermektedir yani ‘‘ 1-Son iki hafta içinde Parkinson hastalığı ile ilgili hangi Şikayetiniz siz en fazla rahatsız etti? 2- Bu Şikayetleriniz gün içerisinde bir iyi bir kötü oluyor mu?’’ diye sorduğumuzda cevap evet ise o hasta DSK varlığı açısından daha ayrıntılı değerlendirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Doz sonu ktleŐmesi, Doz sonu ktleŐmesi anketi, Motor komplikasyonlar, Levodopa, Parkinson Hastalığı,



SUMMARY

This study aims to conduct the validity and reliability research of the 19-item wearing-off phenomenon (WOP) questionnaire and to see whether we could achieve the same results by accepting this questionnaire as the golden standard and asking the questions “1-Which complaints about Parkinson’s disease have troubled you the most within the last two weeks? 2-Do these complaints become worse and better within the day?”

The study hosted 199 patients with idiopathic PD diagnosis who are older than 18, had been on levodopa for at least two weeks and signed the consent form. First, the questions “1-Which complaints about Parkinson’s disease have troubled you the most within the last two weeks? 2-Do these complaints become worse and better within the day?” were asked and then the 19-item WOP questionnaire was applied. The questionnaire was applied to 54 patients again to whom it had been applied before.

While WOP was identified among 154 (77.4%) of the patients through questionnaire, no WOP was observed among 45 (22.6%) patients. The Cronbach’s Alpha coefficient was found 0.842 for the reported symptoms and treatment of these symptoms through medication, and questionnaire’s internal consistency for 199 patients was sufficient, that is, it had content validity. The Cronbach’s Alpha coefficient was found to be 0.822 for the test-retest, and this value shows that the questionnaire’s internal consistency for 54 patients was sufficient, or it had content validity. No significant difference was found between the WOP variable in the first-applied questionnaire and the WOP variable in the questionnaire that reapplied two weeks later ($p=1.000$). In the second questionnaire WOP was identified among 35 (87.5%) out of 40 patients among whom WOP had been identified in the first questionnaire, and in the questionnaire applied two weeks later, no WOP was identified among 8 (57.1%) out of 14 patients among whom WOP had not been identified either in the first questionnaire.

Once the wearing-off questionnaire was accepted as the golden standard and “question” were applied to the patients, answers to the “question” were found compliant in 154 of 199 patients through the WOP questionnaire. The “question”

identified WOP among 140 (90.9%) out of 154 patients with WOP in the questionnaire, and the “question” showed that there was no WOP among 14 (31.1%) out of 45 patients without WOP in the questionnaire. Sensitivity, selectivity, positive and negative estimate values of the question variable are 90.9%, 31.1%, 81.9%, and 50.0%, respectively.

The one-item “question” can identify patients with WOP reliably, but it has high rate of incorrect positive answer. This show that the one-item question can be used as a survey test reliably; however, if the answer is yes to the questions “1-Which complaints about Parkinson’s disease have troubled you most within the last two weeks? 2-Do these complaints become worse and better within the day?”, that patient should be evaluated in a more detailed manner for the presence of WOP.

Key Words: Wearing off, Wearing off questionnaire, Motor complications, Levodopa, Parkinson Disease,

KAYNAKLAR

-
- ¹ Goetz CG. The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011; 1: a008862.).
 - ² Parkinsonism Clinical Picture and Differential Diagnosis. Principle and Practice of Movement Disorders 2007'den. Yazarlar Fahn S, Jankovic J, Elsevier, s. 79-103.
 - ³ Marras C, Lang A. Parkinson's disease subtypes: lost in translation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 409–15.
 - ⁴ Jankovic J, McDermott M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology* 1990; 40: 1529–34)
 - ⁵ Marras C, Lang A. Parkinson's disease subtypes: lost in translation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 409–15.
 - ⁶ Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology* 2013; 80: 276–81.
 - ⁷ Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR, NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 399–406.
 - ⁸ Duncan GW, Khoo TK, Yarnall AJ, et al. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: the impact of nonmotor symptoms. *Mov Disord* 2014; 29: 195–202.)
 - ⁹ Lim S, A Lang: The nonmotor symptoms of Parkinson's Disease-An overview. *Movement Disorders* 25(Suppl 1), S123-S130 (2010)
 - ¹⁰ Postuma RB, Aarsland D, Barone P, et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27: 617–26.
 - ¹¹ Siderowf A, Lang AE. Premotor Parkinson's disease: concepts and definitions. *Mov Disord* 2012; 27: 608–16.
 - ¹² Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, Trafficante R. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005; 20: 190–99.
 - ¹³ de Lau LML, Giesbergen PCLM, de Rijk MC, et al. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology* 2004;63:1240-4.
 - ¹⁴ Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology*. 2009 May 26;72(21 Suppl 4):S1–136.
 - ¹⁵ Von Campenhausen, S.; Bornschein, B.; Wick, R.; Bötzel, K.; Sampaio, C.; Poewe, W.; Oertel, W.; Siebert, U.; Berger, K.; Dodel, R. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005, 15, 473–490.
 - ¹⁶ Muangpaisan, W.; Hori, H.; Brayne, C. Systematic review of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in Asia. *J. Epidemiol.* 2009, 19, 281–293.
 - ¹⁷ Pringsheim, T.; Jette, N.; Frolkis, A.; Steeves, T.D. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.* 2014, 29, 1583–1590.

-
-
- 18 Gazewood J, D Richards, K Clebak: Parkinson Disease: An update. *American Family Physician* 87(4), 267-273 (2013).
 - 19 Jankovic J, H Hurtig, J Dashe: Etiology and pathogenesis of Parkinson Disease. UpToDate. Retrieved on 7/22/2013 from www.uptodate.com. (2013).
 - 20 Postuma R, J Gagnon, J Montplaisir: Clinical prediction of Parkinson's Disease: Planning for the age of neuroprotection. *Journal of Neurology* (81)9, 1008-1013 (2009).
 - 21 Dickson DW, Braak H, Duda JE, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1150–57.
 - 22 Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain* 2013; 136: 2419–31.
 - 23 Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2: a009258)
 - 24 Masters CL, Kril JJ, Halliday GM, et al. Overview and recent advances in neuropathology. Part 2: Neurodegeneration. *Pathology* 2011; 43: 93–102.
 - 25 Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276: 2045
 - 26 Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388: 839–40.
 - 27 Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol* 2012; 9: 13–24.
 - 28 Iwanaga K, Wakabayashi K, Yoshimoto M, et al. Lewy body-type degeneration in cardiac plexus in Parkinson's and incidental Lewy body diseases. *Neurology* 1999; 52: 1269–71.
 - 29 Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, et al. Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in lewy body disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007; 66: 354–62.
 - 30 Beach TG, Adler CH, Sue LI, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 689–702.
 - 31 Del Tredici K, Hawkes CH, Ghebremedhin E, Braak H. Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 703–1351–54.
 - 32 Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. A clinicopathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain* 2009; 132: 2947–57.
 - 33 Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Brain* 2010; 133: 1755–62.
 - 34 Doherty KM, Silveira-Moriyama L, Parkkinen L, et al. Parkin disease: a clinicopathologic entity? *JAMA Neurol* 2013; 70: 571–79.
 - 35 Pouloupoulos M, Levy OA, Alcalay RN. The neuropathology of genetic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27: 831–42.

-
-
- ³⁶ Kalia LV, Lang AE, Hazrati LN, et al. Clinical correlations with Lewy body pathology in LRRK2-related Parkinson's disease. *JAMA Neurol* 2015; 72: 100–05.
- ³⁷ Tansey MG, Goldberg MS. Neuroinflammation in Parkinson's disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. *Neurobiol Dis* 2010; 37: 510–18.
- ³⁸ Phani S, Loike JD, Przedborski S. Neurodegeneration and inflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: S207–09.
- ³⁹ Brown T, P Rumsby, A Capleton, L Rushton, L Levy: Pesticides and Parkinson's Disease: Is there a link? *Environmental Health Perspectives* 14(2), 156-164 (2006).
- ⁴⁰ Chinta S, C Lieu, M Demaria, R Laberge, J Campisi, J Anderson: Environmental stress, ageing, and glial cell senescence: A novel mechanistic link to Parkinson's Disease? *Journal of Internal Medicine* 273, 429-436 (2013).
- ⁴¹ Ceccatelli S: Mechanisms of neurotoxicity and implications for neurological disorders. *Journal of Internal Medicine* 273, 426-429.
- ⁴² Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007; 68: 384–86.
- ⁴³ Alzheimer's Association. 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2014; 10: e47–e92.
- ⁴⁴ Sherer TB, S Chowdhury, K Peabody, D Brooks: Overcoming obstacles in Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 27(13), 1606-1611 (2012).
- ⁴⁵ MacPhee G, D Stewart: Parkinson's Disease. *Reviews in Clinical Gerontology* 11, 33-49 (2001).
- ⁴⁶ (Driver JA, Logroscino G, Gaziano JM, Kurth T. Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age. *Neurology* 2009; 72: 432–38.
- ⁴⁷ Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014; 29: 1583–90.
- ⁴⁸ Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007; 68: 384–86.
- ⁴⁹ Van Den Eeden SK. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 1015–22.
- ⁵⁰ De Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 525–35.
- ⁵¹ de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:525-35.
- ⁵² Dahodwala N, Siderowf A, Xie M, et al. Racial differences in the diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24: 1200-5.
- ⁵³ Jankovic J, H Hurtig, J Dashe: Etiology and pathogenesis of Parkinson Disease (2013).
- ⁵⁴ Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2012; 72: 893–901.

-
-
- ⁵⁵ Ritz B, Lee PC, Lassen CF, Arah OA. Parkinson disease and smoking revisited: ease of quitting is an early sign of the disease. *Neurology* 2014; 83: 1396–402.
- ⁵⁶ Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2012; 72: 893–901.
- ⁵⁷ Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276: 2045–47.
- ⁵⁸ Corti O, Lesage S, Brice A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. *Physiol Rev* 2011; 91: 1161–218.
- ⁵⁹ Sidransky E, Lopez G. The link between the GBA gene and parkinsonism. *Lancet Neurol* 2012; 11: 986–98.
- ⁶⁰ Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 1651–61.
- ⁶¹ Gazewood J, D Richards, K Clebak: Parkinson Disease: An update. *American Family Physician* 87(4), 267-273 (2013).
- ⁶² Chou K: Diagnosis of Parkinson Disease. UpToDate. Retrieved on 7/22/2013 from www.uptodate.com. (2013).
- ⁶³ Gazewood J, D Richards, K Clebak: Parkinson Disease: An update. *American Family Physician* 87(4), 267-273 (2013)).
- ⁶⁴ Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 745–52.
- ⁶⁵ Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 1497–99.
- ⁶⁶ Dickson DW, Braak H, Duda JE, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1150–57.
- ⁶⁷ Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 33–39.
- ⁶⁸ Brooks DJ, Pavese N. Imaging biomarkers in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2011; 95: 614–28.
- ⁶⁹ Kraemmer J, Kovacs GG, Perju-Dumbrava L, Pirker S, Traub-Weidinger T, Pirker W. Correlation of striatal dopamine transporter imaging with post mortem substantia nigra cell counts. *Mov Disord* 2014; 29: 1767–73.
- ⁷⁰ Fox SH, Katzenschlager R, Lim S-Y, et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: S2–41.
- ⁷¹ Connolly B, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson's disease: a review. *JAMA* 2014; 311: 1670–83.
- ⁷² Burn D, Emre M, McKeith I, et al. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 1899–907.
- ⁷³ Cummings J, Isaacson S, Mills R, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 533–40.

-
-
- ⁷⁴ Connolly B, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson's disease: a review. *JAMA* 2014; 311: 1670–83.
- ⁷⁵ Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology* 2012; 78: 1229–36.
- ⁷⁶ Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 573–80.
- ⁷⁷ Kalia SK, Sankar T, Lozano AM. Deep brain stimulation for Parkinson's disease and other movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 374–80.
- ⁷⁸ Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol* 2012; 11: 429–42.
- ⁷⁹ Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013; 368: 610–22.
- ⁸⁰ Birkmayer W, Hornykiewicz O. The effect of 1-3,4-dihydroxyphenylalanine (5DOPA) on akinesia in parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 1998;4:59-60.
- ⁸¹ Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498-2508.
- ⁸² Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature *MovDisord* 2001;16:448-458.
- ⁸³ Stocchi F, Jenner P, Obeso JA. When do levodopa motor fluctuations first appear in Parkinson's disease? *Eur Neurol* 2010;63(5):257–66.
- ⁸⁴ Fahn S. Parkinson disease, the effect of levodopa, and the ELLDOPA trial. Earlier vs Later L-DOPA. *Arch Neurol* 1999;56(5):529–35.
- ⁸⁵ Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol* 2010;68(1):18–27.
- ⁸⁶ Obeso JA, Olanow CW, Nutt JG (2000) Levodopa motor complications in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 23(Suppl):S2–S7.
- ⁸⁷ Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 2000; 123:2297-305.
- ⁸⁸ Adler CH. Relevance of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;58:51-6.
- ⁸⁹ Stocchi F. Prevention and treatment of motor fluctuations. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;9:73-81.
- ⁹⁰ Poewe W, Antonini A. Novel formulations and modes of delivery of levodopa. *Mov Disord* 2015;30:114-120.
- ⁹¹ Zappia M, Oliveri RL, Montesanti R, et al. Loss of long-duration response to levodopa over time in PD: implications for wearingoff. *Neurology* 1999;52:763-7.
- ⁹² Chaudhuri KR, Rigos A, Sethi KD. Motor and nonmotor complications in Parkinson's disease: an argument for continuous drug delivery? *J Neural Transm* 2013;120:1305-1320.

-
-
- ⁹³ Jenner P. Wearing off, dyskinesia, and the use of continuous drug delivery in Parkinson's disease. *Neurol Clin* 2013;31(3 Suppl): S17-S35.
- ⁹⁴ Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001;56: S1-S881.
- ⁹⁵ Marsden CD, Parkes JD (1976) "On-off" effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet* 1:292-296.
- ⁹⁶ Obeso JA, Marin C, Rodriguez-Oroz MC, Blesa J, Benitez-Teminõ B, Mena-Segovia J et al (2008) The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. *Ann Neurol* 64(Suppl 2):S30-S46.
- ⁹⁷ Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Chana P, et al. The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;55:S13-20; discussion S1-3.
- ⁹⁸ Olanow CW, Stern MB, Sethi K (2009) The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology* 72(21 Suppl 4):S1-S136.
- ⁹⁹ Poewe W, Antonini A. Novel formulations and modes of delivery of levodopa. *Mov Disord* 2015;30:114-120.
- ¹⁰⁰ Schapira AH, Obeso J. Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: a need for reappraisal? *Ann Neurol* 2006; 59:559-62.
- ¹⁰¹ Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord* 2007;22:2409-2417.
- ¹⁰² Constantinescu R, Romer M, McDermott MP, Kamp C, Kieburtz K. Impact of pramipexole on the onset of levodopa-related dyskinesias. *Mov Disord* 2007;22:1317-1319.
- ¹⁰³ Katzenschlager R, Head J, Schrag A, et al. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology* 2008;71:474-480.
- ¹⁰⁴ Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Chana P, et al. The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;55:S13-20; discussion S1-3.
- ¹⁰⁵ Bravi D, Mouradian MM, Roberts JW, et al. Wearing-off fluctuations in Parkinson's disease: contribution of postsynaptic mechanisms. *Ann Neurol* 1994;36:27-31.
- ¹⁰⁶ Obeso JA, Olanow CW, Nutt JG. Levodopa motor complications in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000;23:S2-7.
- ¹⁰⁷ Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J et al (2002) Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 59:408-413.
- ¹⁰⁸ Chaudhuri KR, Odin P, Antonini A, Martinez-Martin P (2011) Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord* 17:717-723.
- ¹⁰⁹ Gunal DI, Nurichalichi K, Tuncer N, Bekiroglu N, Aktan S (2002) The clinical profile of nonmotor fluctuations in Parkinson's disease patients. *Can J Neurol Sci* 29:61-64.
- ¹¹⁰ Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Pavo B, Tluk S et al (2010) The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor.
- ¹¹¹ Sharma JC, Ross IN, Rascol O, Brooks D: Relationship between weight, levodopa and dyskinesia: the significance of levodopa dose per kilogram body weight. *Eur J Neurol* 2008, 15:493-6.

-
-
- ¹¹² 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. *Mov Disord* 2013, 28:1064–71.
- ¹¹³ Aquino CC, Fox SH: Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov Disord* 2015, 30:80–89.
- ¹¹⁴ Connolly BS, Lang AE: Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* 2014, 311:1670–83.
- ¹¹⁵ Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR, Group NV: The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011, 26:399–406.
- ¹¹⁶ Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, *et al.* The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26(Suppl 3):S2-S41.
- ¹¹⁷ Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, *et al.* Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 141–49.
- ¹¹⁸ Schapira AHV, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Busse M *et al.* (2011) Extended-release pramipexole in advanced Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 77:767–774.
- ¹¹⁹ Stocchi F, Giorgi L, Hunter B, Schapira AH (2011) PREPARED: comparison of prolonged and immediate release ropinirole in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 26:1259–1265.
- ¹²⁰ Deleu D, Hanssens Y, Northway MG (2004) Subcutaneous apomorphine: an evidence-based review of its use in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 21:687–709.
- ¹²¹ Olanow CW, Antonini A, Kieburtz K, Fernandez HH, Espay AJ, Standaert DG, Vanaganas AD (2012) Randomized, doubleblind, double-dummy study of continuous infusion of levodopacarbidopa intestinal gel in patients with advanced Parkinson's disease: efficacy and safety (abstract). *Mov Disord* 27(Suppl 1):411.
- ¹²² Emre M, Aarsland D, Albanese A, *et al.* Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2509–18168.
- ¹²³ Chung KA, Lobb BM, Nutt JG, Horak FB. Effects of a central cholinesterase inhibitor on reducing falls in Parkinson disease. *Neurology* 2010; 75: 1263–69.
- ¹²⁴ Stocchi F (2006) The levodopa wearing-off phenomenon in Parkinson's disease: pharmacokinetic considerations. *Expert Opin Pharmacother* 7:1399–1407.
- ¹²⁵ Witjas *et al.*, 2002/Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, *et al.* (2002) Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 59: 408–413
- ¹²⁶ Stacy M, Bowron A, Guttman M, Hauser R, Hughes K, Larsen JP, Lewitt P, Oertel W, Quinn N, Sethi K, Stocchi F (2005) Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov Disord* 20:726–733
- ¹²⁷ Stacy M, Hauser R (2007) Development of a Patient Questionnaire to facilitate recognition of motor and non-motor wearing-off in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 114:211–217

-
-
- ¹²⁸ Ahlskog JE, Muenter MD (2001) Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 16:448–458.
- ¹²⁹ Postuma, Ronald B., et al. "A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: A multicenter validation study." *Movement Disorders* 27.7 (2012): 913-916.
- ¹³⁰ Baillon, Sarah, et al. "Screening for depression in Parkinson's disease: the performance of two screening questions." *Age and ageing* 43.2 (2013): 200-205.
- ¹³¹ Martinez-Martin, Pablo, et al. Validation of the "QUICK" questionnaire—A tool for diagnosis of "wearing-off" in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2008, 23.6: 830-836.



EKLER

Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın Adı: On dokuz maddelik doz sonu kötüleşmesi anketinin Türkçe için standardizasyonunu yapmak ve standardize 19 maddelik ölçeği altın standart kabul edip “şikayetleriniz gün içerisinde bir iyi bir kötü oluyor mu?” sorusunun doz sonu kötüleşmesini saptamada pozitif tahmin değeri, spesifitesi ve sensitivitesini saptamak.

Araştırmaya Katılan Merkez(ler) (Ad/Adres): Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı/İbn-i Sina Hastanesi, Sıhhiye, Ankara

Sorumlu Araştırmacı:

Adı: Prof. Dr. M Cenk Akbostancı

Sayın gönüllü,

Parkinson hastalığının erken ve orta evrelerinde tedaviye alınan yüz güldürücü cevap ilerleyici seyir ve gelişen yan etkiler sonucu giderek yerini başa çıkması güç, çok çeşitli şikayetlerin görüldüğü karışık bir tabloya bırakır. Bu yüzden ileri evre Parkinson hastalığının yönetimi bilgi ve beceri yanında hasta ve hasta yakınlarıyla iyi bir iş birliği gerektirir.

Parkinson hastalığında şikayetleri ortadan kaldırmada ya da azaltmada en iyi kabul edilen ilaç levodopadır. Levodopa uzun süre kullanıldığında önce etki süresinin kısalmasına bağlı bir dozun etkisinin diğer dozu yakalayamadığı (doz sonu kötüleşmesi) kötüleşme dönemleri görülür. Bu kötüleşme hareketlerde yavaşlama ya da kısıtlanma olabileceği gibi kaygı, sıkıntı, terleme, karında rahatsızlık gibi başka hareketle ilişkili olmayan durumlar da olabilir. Doz sonu kötüleşmesi en sık saptanan durum olup Parkinson hastalığı tedavisi alan hastaların %50 sinde yaklaşık iki yıl içinde gelişir. Doz sonu kötüleşmesinin sebebi tam olarak bilinmemekle beraber ilacın etki mekanizması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Doz sonu kötüleşmesi belirtileri hareketle (motor), hareket dışı (non motor) ya da ikisi beraber olabilir. Hareketle ilişkili durumlar kolayca tanınabilmesine rağmen hareket dışı şikayetler kolayca gözden kaçabilmektedir.

Parkinson hastalığı olan kişilerde doz sonu kötüleşmesini göstermek için anketler geliştirilmiştir.

Bu araştırmaya 18 yaş üstü Parkinson Hastalığına sahip en az 200 gönüllünün katılması planlanmaktadır.

Siz bu araştırmamıza katılmayı kabul ederseniz bugün öncelikle yardımcı araştırmacı Dr. Hafize Çotur Levent tarafından yaş, cinsiyet bilgileriniz ve hastalık ile ilgili bilgileriniz alınıp nörolojik muayeneniz yapılacaktır. Sonrasında Parkinson hastalığı evrelemesi HoehnYahr evrelemesine göre hastalık şiddetiniz evrelendirilecek. Gönüllü katılımcılara 19 soruluk bir anket ve ‘‘Gün içerisinde bir iyi bir kötü oluyor musunuz?’’ sorusu sorulacaktır. Bu sırada yardımcı araştırmacı Dr. Hafize Çotur Levent size yardım edecektir. Tüm bu işlemler için 20-30 dakika arası zaman ayırmanız gerekmektedir ve bu anket bir kez uygulanacaktır. Bu araştırmada kimlik bilgileriniz ve tıbbi kayıtlarınız kayıt altına alınacaktır. Bu kayıtlar sonrasında gizlilik kurallarına uyulacak ve kimlik bilgileriniz ifşa edilmeyecek ve mahremiyetinize özen gösterilecek ve 3. kişilerle paylaşılmayacaktır.

Bu çalışma sırasında karşılaşılabileceğiniz herhangi bir rahatsızlık veya risk yoktur.

Bu çalışmada merkezimize başvuran Parkinson hastaları arasında 19 soruluk anketi uygulayıp Türk toplumu için standart ve uygulanabilir hale getirmek amaçlanmaktadır. Araştırmanın sizin tedavinize bir faydası yoktur. Araştırmaya katılıp katılmamanıza bakılmaksızın tedavinize devam edilecektir.

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

Bu araştırma için siz ve sosyal güvencenizi sağlayan kurum ek mali yük altına girmeyecektir. Araştırmanın bütçesi gerekli olursa sorumlu hekim tarafından karşılanacaktır.

Araştırma ile ilgili bir sorunuz olduğunda yardımcı araştırmacı Dr. Hafize Çotur Levent'e cep tel:0507 7035255den ulaşabilirsiniz.

ONAM FORMU

Ben,

“Ondokuz maddelik doz sonu kötüleşmesi anketinin Türkçe için standardizasyonunu yapmak ve standardize 19 maddelik ölçeği altın standart kabul edip “şikayetleriniz gün içerisinde bir iyi bir kötü oluyor mu?” sorusunun doz sonu kötüleşmesini saptamada pozitif tahmin değeri, spesifitesi ve sensitivitesini saptamak” başlıklı araştırma bana açıklandı. Çalışma ile ilgili tüm sorularıma tatmin edici yanıtlar aldım. Çalışmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün adı soyadı:

tarih imza:

Oluru alan hekimin adı soyadı:

tarih imza: