

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PARKİNSON HASTALARINDA VE BAKIM
VERENLERİNDE CİHAZ DESTEKLİ TEDAVİLERİN
FARKINDALIĞININ İNCELENMESİ

Dr. Mehmetcan YEŞİLKAYA

Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2024

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PARKİNSON HASTALARINDA VE BAKIM
VERENLERİNDE CİHAZ DESTEKLİ TEDAVİLERİN
FARKINDALIĞININ İNCELENMESİ**

Dr. Mehmetcan YEŞİLKAYA

**Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Serhat ÖZKAN**

**ESKİŞEHİR
2024**

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Parkinson Hastalarında ve Bakım Verenlerinde Cihaz Destekli Tedavilerin Farkındalığının İncelenmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 26.04.2022 tarihinde, 11 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Mehmetcan YEŞİLKAYA'ya ait “Parkinson Hastalarında ve Bakım Verenlerinde Cihaz Destekli Tedavilerin Farkındalığının İncelenmesi” adlı çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 05.07.2024

Jüri Başkanı Prof.Dr. Serhat ÖZKAN
Nöroloji Anabilim Dalı

Üye Doç.Dr. Özlem AYKAÇ
Nöroloji Anabilim Dalı

Üye Dr.Öğr.Üyesi Fatma Nazlı DURMAZ ÇELİK
Nöroloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../.....
Tarih ve/.... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca yoluma ışık tutan, birçok konuda kendisinden çok şey öğrendiğim tez danışmanım Prof. Dr. Serhat Özkan'a; tez süresince ne zaman takılsam yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Fatma Nazlı Durmaz Çelik'e; ne zaman kapılarını aşındırsam beni asla cevapsız bırakmayan, bu uzun asistanlık eğitiminde desteklerini hep hissettiğim tüm değerli hocalarıma; yoğun ve yorucu uzmanlık eğitimini çekilir kılıp, zora her düştüğümde yanımda olan kıdemli meslektaşlarıma; yanlarındayken çok eğlendiğim, öğretirken öğrendiğim, ihtiyacım olduğunda desteklerini hissettiğim tüm asistan dostlarıma; nörolojinin bir aile olduğunu bana gösteren, beraber çalışmaktan keyif aldığım hemşire ve personel arkadaşlarıma; bu mesleği ne için yaptığımı bir teşekkürle veya bakışla bana hatırlatan tüm hasta ve hasta yakınlarına; bugünlere gelmemde çok emeği olan, ilmek ilmek beni işleyen tüm öğretmenlerime; hayatımın her anında yanımda olan, nasıl bir yola sapacak olursam hep yanımda duracaklarını bildiğim, sevginin ve fedakarlığın ne olduğunu bana öğreten canım aileme; mesafenin anlamını yok eden, her güldürüşümde bir sonraki gülüşünü planlamaya başladığım, neşesiyle her günümü güneşli yapan, anlayışı ve sevgisine hayran kaldığım bir tanecik eşime sonsuz ve en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Yeşilkaya M. Parkinson Hastalarında ve Bakım Verenlerinde Cihaz Destekli Tedavilerin Farkındalığının Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2024. Parkinson Hastalarının ve bakım verenlerinin cihaz destekli tedaviler konusundaki farkındalıklarını saptamayı amaçlayan bu çalışma 01.06.22-01.06.23 tarihleri arasında poliklinik kontrolüne gelen Parkinson hastalarının ve bakım verenlerinin sosyoekonomik, demografik verileri, cihaz destekli tedavilerle ilişkili farkındalık düzeyleri; hastaların HBD-BPHDÖ puanları ve Hoehn- Yahr evreleri toplanmıştır. 102 hasta ve 74 bakım verenin farkındalık düzeyleri, sosyoekonomik, demografik, HBD-BPHDÖ puanları ve Hoehn- Yahr evreleriyle kıyaslanmıştır. SAP ve LKİJ için farkındalık oldukça düşük bulunmuştur. DBU için farkındalık yurtdışı çalışmalarla kıyaslandığında nispeten düşük bulunmuştur. Buna en çok etki eden faktör hastaların eğitim seviyesidir. DBU için hasta ve bakım verenlerin bilgileri oldukça yetersiz bulunmuştur. Çalışmamızın geneline bakıldığında; hasta ve bakım verenlerinin SAP ve LKİJ farkındalıkları oldukça düşük bulunmuş, DBU konusunda da bilgi eksiklerinin ve yanlış bilinenlerin çok olduğu görülmüştür. Eğitim düzeyinin farkındalıklar üzerine en çok etkili faktör olduğu ortaya konulmuş olup, bu çalışmadan yola çıkılarak ülkemizdeki Parkinson Hastalarına yönelik cihaz destekli tedavi farkındalığını arttırmak mümkün olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Parkinson Hastalığı, derin beyin uyarımı, levodopa karbidopa intestinal jel, subkutan apomorfin infüzyon pompası, farkındalık

ABSTRACT

Yesilkaya M. Evaluation of Awareness on Device-Assisted Therapies in Patients with Parkinson's Disease and Caregivers. Specialization Thesis, Department of Neurology, Faculty of Medicine, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, 2024. This study aimed to determine the awareness of Parkinson's disease patients and caregivers regarding device-assisted therapies. Socioeconomic and demographic data, awareness levels related to device-assisted therapies, MDS-UPDRS scores of patients, and Hoehn-Yahr stages were collected from Parkinson's patients and caregivers attending outpatient clinics from June 1, 2022, to June 1, 2023. Awareness levels of 102 patients and 74 caregivers were compared, revealing significantly low awareness levels for SAIP and LKIJ. Awareness for DBS was relatively low compared to international studies, influenced most significantly by patients' educational levels. Information on DBS was found to be inadequate for both patients and caregivers. Overall, awareness of SAIP and LKIJ among patients and caregivers was notably low, with substantial gaps in knowledge and misconceptions regarding DBS. The study highlighted educational attainment as the most influential factor affecting awareness, suggesting that efforts to increase awareness of device-assisted therapies for Parkinson's patients in Turkey could be beneficial based on these findings.

Key Words: Parkinson's Disease, Deep Brain Stimulation, Levodopa Carbidopa Intestinal Gel, Subcutaneous Apomorphine Infusion Pump, Awareness

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Parkinson Hastalığının Tarihçesi	2
2.2. Parkinson Hastalığı, Epidemiyolojisi ve Patofizyolojisi	2
2.3. Parkinson Hastalığının Klinik Bulguları	4
2.3.1. Motor Kardinal Bulgular	5
2.3.2. Diğer Motor Bulgular	8
2.3.3. Motor-Dışı Bulgular	9
2.4. Parkinson Hastalığı Tanısı	14
2.5. Parkinson Hastalığı Tedavisi	16
2.5.1. Hafif- Orta Evre Parkinson Hastalığında Tedavi Yaklaşımı	16
2.5.2. İleri Evre Parkinson Hastalığında Tedavi Yaklaşımı	20
2.6. Cihaz Destekli Tedaviler	21
2.6.1. Subkutan Sürekli Apomorfın İnfüzyon Pompası	21
2.6.2. Levodopa- Karbidopa İntestinal Jel İnfüzyon Tedavisi	24
2.6.3. Derin Beyin Uyarımı	25
2.7. Cihaz Destekli Tedavi Farkındalığı	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	31
3.2. Veri Toplama Araçları	32
3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	32
3.2.2. Derin Beyin Uyarımı İçin Farkındalık Soruları	32

	Sayfa
3.2.3. Subkutan Apomorfın İnfüzyon Pompası İçin Farkındalık Soruları	32
3.2.4. Levodopa- Karbidopa İntestinal Jeli İçin Farkındalık Soruları	32
3.2.5. Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği'nin Hareket Bozukluğu Derneği Destekli Sürümü (HBD- BPHDÖ)	33
3.2.6. İstatistik ve Analiz	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
KAYNAKLAR	71
EKLER	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
α -SN	Alfa- Sinüklein
BPHDÖ	Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği
COMT	katekolamin-o- transferaz
COVID-19	Koronavirüs Hastalığı 2019
DBU	Derin Beyin Uyarımı
DSK	Doz sonu kötüleşmesi
DSM	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı
GHY	Global Hastalık Yüğü
Gpİ	Globus Pallidus interna
HBD	Hareket Bozukluğu Derneği
HBD- BPHDÖ	Hareket Bozukluğu Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği
Hz	Hertz
İPHDBB	İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri
LKİJ	Levodopa Karbidopa İntestinal Jel
MAO-B	monoamino oksidaz tip B
MIBG	123 metaiodobenzyl guanidin
NMDA	N-metil-d-aspartat
mmHg	milimetre cıva
LEAP	Erken Dönem Parkinson Hastalığında Levodopa
PH	Parkinson Hastalığı
REM	Hızlı Göz Hareketleri
SAP	Subkutan Apomorfın Pompası
SÇ	Subtalamik Çekirdek
SN	Substantia Nigra
SNpc	Substantia Nigra pars kompakta
TL	Türk Lirası
VİM	Ventral İntermediyal Çekirdek

ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1. Derin beyin uyarımı farkındalık oranları	40
4.2. Hasta ve hasta yakınlarının farkındalıklarının yüzde olarak karşılaştırılması	55



TABLOLAR

	Sayfa
2.1. İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Kriterleri	14
2.2. Hareket Bozukluğu Derneği Parkinson Hastalığı Klinik Tanı Kriterleri	15
4.1. Hasta demografik özellikleri	34
4.2. Hastaların Parkinson tedavileri ve şikayetlerinin özellikleri	35
4.3. Hastaların derin beyin uyarımı farkındalığı ile ilgili dağılımları	36
4.4. Hastaların subkutan apomorfın pompası farkındalığı ile ilgili dağılımları	37
4.5. Hastaların LKİJ farkındalığı ile ilgili dağılımları	38
4.6. DBU tedavisini duyan ve duymayan hastaların demografik özelliklerinin ve Hoen Yahr evrelerinin karşılaştırılması	39
4.7. Derin beyin uyarımına yönelik detaylı farkındalık sonuçları	39
4.8. Hastaların Hareket Bozukluğu Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (HBD-BPHDÖ) ortalamaları	41
4.9. DBU ücret farkındalığı olan hastalarla olmayan hastaların ile HBD-BPHDÖ puanlarının karşılaştırılmaları	41
4.10. DBU tedavisinin ameliyatla uygulanma farkındalığı olan hastalarla olmayan hastaların HBD-BPHDÖ puanlarının karşılaştırılmaları	42
4.11. DBU tedavisinin genel anestezişiz uygulanmasına yönelik farkındalığı olan hastalarla olmayan hastaların HBD-BPHDÖ puanlarının karşılaştırılmaları	42
4.12. DBU sırasında hastaya yerleştirilen cihazlara yönelik farkındalığı olan hastalarla olmayan hastaların HBD-BPHDÖ puanlarının karşılaştırılmaları	43
4.13. DBU tedavisinin yan etkilerine yönelik farkındalığı olan hastalarla olmayan hastaların HBD-BPHDÖ puanlarının karşılaştırılmaları	43
4.14. DBU tedavisinin şikayetleri azaltan, tamamen tedavi eden bir uygulama olmadığına yönelik farkındalığı olan hastalarla olmayan hastaların HBD-BPHDÖ puanlarının karşılaştırılmaları	44
4.15. DBU uygulaması sonrasındaki medikal tedavinin devamına yönelik farkındalığı olan hastalarla olmayan hastaların HBD-BPHDÖ puanlarının karşılaştırmaları	44

	Sayfa
4.16. DBU uygulaması sonrasındaki düzenli pil programlamalarına yönelik farkındalığı olan hastalarla olmayan hastaların HBD-BPHDÖ puanları karşılaştırmaları	45
4.17. Hastaların DBU farkındalıkları ile yaşlarının karşılaştırılması	45
4.18. Hastaların DBU farkındalığı ile cinsiyetlerinin karşılaştırılması	46
4.19. Hastaların DBU farkındalığı ile eğitim durumlarının karşılaştırılması	47
4.20. Hastaların DBU farkındalığı ile gelir düzeylerinin karşılaştırılması	48
4.21. Hastaların DBU tedavisine olan yaklaşımı ile farkındalıklarının karşılaştırma sonuçları	49
4.22. Hasta yakınlarının demografik ve sosyoekonomik özellikleri	50
4.23. Hasta yakınlarının DBU farkındalığı ile ilgili dağılımları	51
4.24. Hasta yakınlarının SAP tedavisi farkındalığı ile ilgili dağılımları	52
4.25. Hasta yakınlarının LKİJ tedavisi farkındalığı ile ilgili dağılımları	53
4.26. Hasta yakınlarının DBU tedavisine yönelik detaylı farkındalık oranları	54
4.27. DBU tedavisini duyan ve duymayan hasta yakınlarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması	55
4.28. Hasta ve hasta yakınlarının DBU farkındalıklarının karşılaştırılması	55

1.GİRİŞ

Parkinson Hastalığı (PH) dünyadaki en sık nörodejeneratif hastalıklardandır. Medikal tedavilerin yanı sıra cihaz destekli tedaviler de günümüzde PH tedavisinde önemli yer sahibi olmuştur. Optimum medikal tedaviye rağmen düzelmeyen ileri evre Parkinson Hastalarında cihaz destekli tedavilerin etkinlik ve güvenilirlikleri kanıtlanmıştır.(1–9) Derin beyin uyarımı (DBU), subkutan apomorfin pompası (SAP), levodopa karbidopa intestinal jel (LKİJ) şu an için ülkemizde kullanılan cihaz destekli tedavilerdir. Bu tedavilerin ayrı ayrı avantaj ve dezavantajı olup, başarı tedavi için uygun hastaya uygun tedaviyi doğru zamanda uygulamak elzemdir. Bunu sağlamak için hasta ve hasta yakınlarının söz konusu tedavilere yaklaşımını değerlendirmek önemlidir.

Hastaların cihaz destekli tedavilere doğru zamanda ulaşımının sağlanması için bu tedavilerin, tedaviyi sağlayabilecek uygun ekiplerin olduğu merkezlere hastaları yönlendirecek nörologlar kadar hasta ve hasta yakınlarınca da farkındalığının yüksek olması gerektiği düşüncesindeyiz. Farkındalıkla beraber doğru bilgilendirme ile cihaz destekli tedavilere ihtiyacı olan hastaların tedaviye ulaşımı artacak ve hastalar açısından yanlış beklentilerin önüne geçerek hastalarla kurulan hekim-hasta ilişkisinin zedelenmesi önlenecektir. Bu çalışmada da ülkemizdeki Parkinson hastalarının farkındalıklarını değerlendirerek, buna etki eden faktörlerin saptanması amaçlandı.

DBU farkındalığı ve DBU'ya yaklaşım konusunda Almanya, İsveç, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Hindistan gibi ülkelerde çeşitli çalışmalar yapılmış; özellikle ülkelerin eğitim durumuyla ilişkili olarak farkındalık değerlerinde değişkenlikler bulunmuştur.(10–15) Türkiye'de hastaların cihaz destekli tedavi tercihlerini değerlendiren çalışma yapılsa da DBU için farkındalığı değerlendiren bir çalışma olmayıp, SAP ve LKİJ için hem Türkiye hem yurtdışında herhangi bir çalışma yoktur.(16) Bu çalışmadan elde edilecek sonuçlar ile ülkemizde cihaz destekli tedavilerin farkındalığını arttıracak önemli veriler elde edilip, ilerleyen süreçte cihaz destekli tedavilerin uygulama başarılarında artış sağlanacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Parkinson Hastalığının Tarihçesi

Parkinson hastalığı ile insanlığın karşılaşması eski çağlara dayanmakta olup bu isimle modern tıpta tanınması James Parkinson'un "An Essay on the Shaking Palsy" adlı yayınıyla 1817'den sonra başlamıştır. Bu yayında hastalığın seyri; istirahat tremoru, kambur yürüyüş, güçsüzlük, kabızlık, giderek günlük işlerde zorlanma, en son yatalak olma şeklinde tanımlanmıştır. (17,18) 1880'de Charcot hastalığın bulgularını bugün tanımlanan haline oldukça benzer şekilde betimlemiştir. Parkinson hastalığında asıl etkilenen merkezin dopamin üretiminde kritik öneme sahip anatomik bölge olan mezensefalonda bulunan substantia nigra (SN) olduğu histopatolojik olarak ilk Tretiakoff tarafından 1919'da saptansa da bu bilgi 1960'lı yıllarda kabul görmeye başlamıştır. (17)

1957 yılında memeli beyinlerinde dopaminin varlığı gösterildikten sonra; yine 1957 yılında Carlsson tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmalarla levodopanin PH'nin tedavisinde kullanılabileceği düşüncesini akla getirmiştir. Ehringer ve Hornykiewicz, Parkinson hastalarında striatal dopamin miktarının azaldığını kanıtlamıştır ve 1973 yılında Parkinson hastalığının kimyasal patolojisi striatal dopamin eksikliği olarak tanımlanmıştır.(17)

Carlsson'un çalışmaları ışığında Parkinson hastalarının tedavisinde levodopa kullanımı başlamış olup, tedavide kullanılan doz arttırıldıkça yeni bir sorun olan tedavi ilişkili diskinezileri ortaya çıkarmıştır. Bu süreç de sonrasında cihaz destekli tedavilere ışık olmuştur.

2.2.Parkinson Hastalığı, Epidemiyolojisi ve Patofizyolojisi

PH yetişkin başlangıçlı; bradikinezi, istirahat tremoru, rijidite ve postüral dengesizlikler ile seyirli nörodejeneratif bir hastalıktır. Alzheimer hastalığından sonra en sık ikinci nörodejeneratif hastalık olmasının yanı sıra, hareket bozukluklarında da esansiyel tremordan sonra ikinci sıradadır.

2016 yılında yapılan global hastalık yükü (GHY) çalışmalarında PH'nin prevalansı dünyada 6,1 milyon kişi olarak bulunmuş olup, sakatlığa ayarlanmış yaşam yılı 3,2 milyon olarak hesaplanmıştır. (19) Yine 2016 yılında mortalitesi 211.216 kişi olarak belirtilmiştir. (19) 2019'da Orta Doğu ve Kuzey Afrika bölgelerinde yapılan

GHY yükü çalışmalarında da yaşa standardize edilmiş nokta prevalans 100000 hastada 82,6 olarak bulunmuştur. (20) Türkiye’de yapılan çalışmalarda PH prevalansı 100000 hastada 111-202 arasında değişkenlik göstermiştir. (21,22)

Risk faktörlerine baktığımızda en önemli risk faktörü olarak yaş gösterilmiştir. Özellikle 5. dekattan itibaren PH’nın prevalansında dramatik artış gözlenmektedir. (23) Hastalık erkeklerde 1,4:1 oranında kadınlardan daha sık görülmektedir. (19) Kadınlarda PH’nın daha az olmasına sebep olarak, östrojenin nöroprotektif etkileri önerilmiştir. (24–26) Genetik olarak birinci derece yakınlarında PH olanların riskinde 1,5 ila 2 kat artış görülmüştür. Bunların her ne kadar yeni saptanan genlerle sayısı artsa da, hastaların %10’u civarı tek gen ilişkilidir. Ayrıca tek gen ilişkili kalıtılan tiplerin çok daha erken yaşta bulgu verdiği gösterilmiştir. (27)

Yapılan incelemelerde risk faktörü olarak bazı çevresel faktörler de saptanmıştır. Pestisidler, hava kirliliği -özellikle nitrojen dioksit- maruziyeti ,PH riskini arttırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.(27–31) Örneğin bir tarım ilacı olan glifosfat maruziyetinin de dopaminerjik nöron yıkımında rol oynadığı kanıtlanmıştır.(32) Süt ürünlerini fazla tüketen popülasyonlarda (özellikle erkeklerde) PH prevalansının yüksek olduğunu gösteren çalışmalar olsa da bu bulgu tekrarlanan çalışmalarda tespit edilememiştir.(33,34) 2010 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir çalışmada kentsel yerleşim yerlerinde manganda daha belirgin olmak üzere, kurşun ve bakır oranları yüksek olan bölgelerde PH’da artış saptanmıştır. (35) Bunlar dışında kırsal sahalarda yaşayan, tarımla uğraşan insanlarda yine risk gözlenmiştir. (27) Multipl skleroz gibi diğer nörolojik hastalıklarda olduğu gibi PH’da da serumda düşük D vitamini düzeylerinde riskin daha fazla olduğu gözlenmiştir. (36–38) Diyabetes mellitus tip 2 tanısı, metabolik sendromu olan hastalarda PH’nın daha fazla görülmesi; kesin olmamakla beraber bu hastalıkların PH için risk faktörü olduğunu düşündürmüştür. (39,40)

Bunların yanı sıra bazı faktörlerin PH riskini azalttığı da gösterilmiştir. Tam mekanizması ortaya konamamış olmasına karşın, bunlardan biri sigara olup, nikotinin nöron koruyucu etkisi ya da PH hastalarında dopamin miktarı azaldığı için; ödül arayıcı davranışların da (sigara içmek gibi) daha azalmasının buna yol açabileceği düşünülmektedir. (27,41–46) Parkinson hastalığı olanların premorbid kişilik özelliği olarak dopaminerjik aktivitelere daha az ilgi duyması da buna neden olabilir. Yine

benzer şekilde kafein tüketimi fazla olan kişilerde PH'ye daha az rastlanmaktadır. (27,46) 2018'de yapılan ve sekiz prospektif çalışmanın incelendiği bir meta analizde özellikle orta şiddette yapılan fiziksel aktivitenin PH riskini ve şiddetini belirgin ölçüde azalttığı gösterilmiştir. (47) Kanıtlar şu an için yetersiz olsa da statin, anjiyotensin reseptör blokörü, steroid olmayan anti inflamatuvar grubu ilaç kullanımının da PH riskini azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. (48–50)

Hastalığın patofizyolojisinde, ağırlıklı olarak substantia nigra pars compacta (SNpc) ventrolateralinde ve kaudal putamendeki dopaminerjik nöronların progresif kaybı yer almaktadır. (51) Dopaminerjik nöronlarda %60'a yakın bir kayıp olduktan sonra hastada klinik bulgular ortaya çıkmaya başlar. (51) Patolojik olarak bakıldığında, dopaminerjik nöronların atrofisi ve nöronlar içerisinde alfa- sinüklein (α -SN) birikimi hastalık için iki anahtar bulgudur. (51) Bahsedilen patolojiye mitokondriyal, proteazomal ve lizozomal fonksiyon bozukluğu; protein birikimi; oksidatif stres; nöroinflamasyonun yol açtığı düşünülmektedir. (52,53) Sadece SN ve kaudal putamende değil, sinir sisteminin birçok noktasında gelişen bir süreç olup; Braak ve arkadaşları zamansal yayılıma göre bir evreleme geliştirmiştir. (54,55) Bu çalışmalarda PH'nin bazı prodromal bulgularının, tanıdan 20 yıl önce ortaya çıkmaya başladığı gösterilmiştir. Örneğin kabızlığın periferik otonomik sinirlerin, anozminin olfaktör sinirin tutulumuyla ilgili olduğu ortaya konmuştur. (56)

Parkinson hastalığının ana bulgularının ortaya çıkmasında yukarıda bahsedilen patolojiler rol oynamaktadır. Nigrostriatal yolakta dopaminin azalması direkt ve indirekt yollar üzerinden subtalamik çekirdek (SC) ve talamusun aktivasyonunu azaltarak motor korteksin uyarımını düşürür. Bu da PH'nin bradikinezi ve diğer motor bulgularının ortaya çıkmasına neden olur. Aynı zamanda beynin birçok noktasında hasarlara yol açarak PH ilişkili diğer motor ve motor olmayan bulguları ortaya çıkartır.

2.3.Parkinson Hastalığının Klinik Bulguları

PH'nin santral sinir sistemini ne kadar yaygın tuttuğu göz önünde bulundurulursa bulgularının da bu kadar fazla olduğunu anlamak çok güç olmayacaktır. Yavaş ilerleyen nörodejeneratif bir hastalık olması nedeniyle erken bulguları tanı için oldukça önemlidir. İlk bulgu olarak genelde asimetrik olarak başlayan istirahat tremoru, yürüyüşte dikkatli bir muayene ile fark edilebilecek assosiye hareket kaybı olabilir. Hastalar tek omuzda ağrı, koku alamama, kabızlık,

yakınları tarafından fark edilen yüz ifadesinde donukluk gibi şikayetlerle de başvurabilir ve bu atipik yakınmalar ile nöroloji dışında başka branşlarda vakit kaybedebilir. Multisistem bir hastalık olması sebebiyle çok fazla belirti ile karşımıza çıkabileceği için hastalığı daha iyi anlamak için motor ve motor olmayan bulgular olarak ayırırsak sınıflandırma daha kolay olabilir. Hastaları daha iyi ele alabilmek için göz önünde olan daha çok motor bulgular olsa da motor olmayan bulguları da mutlaka değerlendirmeye almak gereklidir. Aynı zamanda hastalığın öncü bulguları da mevcut olup bunları saptayabilmek tanı sürecinde klinisyene yardımcı olacaktır.

Hastalık bulgularına geçmeden önce tanıda mutlaka olmazsa olmaz parkinsonizmi tanımlamak gerekmektedir. Parkinsonizm, bradikinezinin şart olduğu; bradikineziye istirahat tremoru, rijidite ve postüral instabiliteden birinin eşlik etmesi ile tanısı konulan bir sendromdur. En sık nedeni PH olup, geniş bir ayırıcı tanı yelpazesi vardır. Bu durum, PH tanısı için yeterli ayırıcı tanı yapabilmeyi önemli bir noktaya koymaktadır. (57)

2.3.1.Motor Kardinal Bulgular

Bradikinezi: Hareketin yavaşlığı; hareketin amplitüdünün ve frekansının giderek azalması olarak tanımlanır. Harekete başlarken ve hareket sırasında olan duraksamalar, ardı sıra hareketlerde giderek hareketin yavaşlaması ya da duraklaması yine bradikinezi için işarettir. (58) Normalde bradikinezi sadece “yavaş hareket” anlamına gelmekte olup, PH için kullanımında hipokineziyi de (hareketin amplitüd düşük olması) kapsar.

Muayene esnasında PH’nin asimetrik başlangıçlı seyri düşünülürse tüm ekstremiteleri değerlendirmek gerekmektedir. Bileşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (BPHDÖ) Motor Bölümü kullanılarak muayenede ellerin birinci ve ikinci parmaklarını vurarak, el bileğine supinasyon ve pronasyon postürlerini tekrarlatarak, yumruk açıp kapatarak üst ekstremiteleri değerlendirmek mümkündür. Alt ekstremiteler ayak ucunu yere vurmak ve ayak vurmak ile değerlendirilebilir. Bu hareketler yapılırken mutlaka hareketin frekansı, amplitüdü; hareketler esnasında olabilecek duraksamalar değerlendirilmelidir. (58)

Bradikinezi kendini sadece ekstremitelerde değil tüm hareketlerde belli eder. Örneğin mimiklerde azalma (bradimimi), ses tonlamasında tekdüzeleşme (hipofoni), yutkunma frekansında azalmaya bağlı olarak salya akması (siyalore) gibi birçok bulgu

ve şikayetle kendini gösterebilir. Hastalar yazılarının giderek küçülmesinden (mikrografi), elle yaptıkları ince işlerde (örneğin düğme ilikleme, ayakkabı bağcığı bağlama gibi) zorlanma, adım boylarında küçülme, yürürken kol sallamama gibi yakınmalarla başvurabilir. Hareketlerde ani duraksamalar ve yeniden harekete geçmeme olarak açıklanan donmalar hastalık ilerledikçe ortaya çıkıp hastaların günlük işleri üzerinde oldukça kısıtlayıcı etki yaratabilir.

Hastalık için en temel bulgu olan bradikinezi, ileride de bahsedileceği üzere tanı için olmazsa olmaz bulgudur.

Rijidite: Hızdan bağımsız olarak, serbest bırakılmış bir ekstremitenin pasif harekete karşı gösterdiği direncin artışıdır. Hızdan bağımsız olması spastisite ve paratoniden ayrımını sağlar. Her yöne artmış bir direnç söz konusudur.

PH'de görülen rijidite kurşun boru veya dişli çark rijiditesidir. (59) Kurşun boru rijiditesinde aynı anda agonist ve antagonist kasların kasılmasıyla pasif hareket esnasında her yöne karşı bir direnç oluşur. Eğer hastada bu hipertonisite 6-9 Hertz (Hz) aralıklarla bölünürse dişli çark rijiditesinden bahsedilmektedir.(60) Mekanizma için istirahat tremorunun tabloya eklenmesi olarak yorumlayan görüşler olsa da frekansının istirahat tremorundan fazla olması bu teoriyle bir miktar uyumsuzdur.

Muayenede BPHDÖ'ne uygun şekilde hasta rahat ve kendini serbest bırakmış bir postürdeyken, hastanın özellikle el bileği, dirsek eklemi yavaş ve her yöne olacak şekilde pasif hareket ettirilir. Bu esnada karşılaşılan direnç skorlanır. Eğer hastanın kendini serbest bırakamadığı düşünülürse Froment manevrası ile değerlendirilebilir. (61)

Froment manevrası hastanın muayene edilmeyen ekstremitesinde yumruk açma kapama, parmağı hastanın kendi burnuna getirip açması gibi tekrarlayan hareketler yaptırılmasıyla muayene edilen ekstremitedeki rijiditeyi provoke etme manevrasına verilen addır.(61)

Hastalar rijidite yakınmasını omuz ağrısı(62), yürürken kolda sallanmada azalma şeklinde dile getirebilir. Genelde ileri evre PH hastalarında görülen, elde 'striatal' el olarak isimlendirilen, distal ve proksimal interfarengal eklemlerin ekstansiyonda, metakarpofarengal eklemlerin ise fleksiyonda olduğu postürün yine rijidite zemininde geliştiği düşünülmektedir. (63) Rijidite aynı zamanda orta hat

(aksiyel) bulgularına yol açarak postürde öne eğilme, ileri dönemlerde de postüral deformitelere de yol açabilir. (64)

İstirahat Tremoru: Parkinson hastalığında tremor 4-6 Hz frekansa sahip, istirahatte aktive olan, hareketle baskılanan karakterdedir ve hastalığın başında tek taraflı olma eğilimindedir. Özellikle ekstremiteler yer çekimine karşı desteklendiğinde daha belirginleşir. Parmaklar arasında cisim yuvarlamasına, para saymaya benzer bir görünümde, pronasyon supinasyon hareketi şeklindedir. Stres, yürüyüş, bilişsel aktiviteler esnasında şiddetlenebilir. Alt ekstremitelerde, çenede, dilde de görülebilir. Esansiyel tremorun tersine baş ve ses tremoru nadirdir. (64)

Bazı hastalarda gözlenen ve yine 4-6 Hz frekansa sahip, belli bir postürde latent bir süre sonra ortaya çıkan 're-emerging tremor' (yeniden ortaya çıkan tremor) da istirahat tremoru varlığını destekler.(58,65) Ancak yine de tanı için net bir şekilde istirahat tremorunun muayenede görülmesi gerekmektedir.(58) Hastayı yürürken izlediğimizde asimmetrik istirahat tremorunu spontan görmemiz mümkündür. İstirahat tremoru %70-80 hastada başvuru şikayeti olup, PH tanısı için oldukça önemli bir kardinal bulgudur.(66)

Muayenede her an değerlendirilebilir. Amplitüdüne göre BPHDÖ'ye uygun olarak skorlanır.

Postural İnstabilite: Postural instabilite PH'de geç evrelerde ortaya çıkan, günlük yaşamı en çok zorlaştıran motor bulgulardandır. (64) Normalde postüral stabilitenin sağlanması için birden fazla duyuşsal (örn. Görsek, işitsel, derin duyu) verinin yorumlanması, düzgün bir ekstrapiramidal, serebellar ve nöromusküler sistemin olması ve etkili bir bilişsel değerlendirme gerekmektedir. Sonrasında bu verilerle uygun motor yanıt sağlanır. (67) Parkinson hastalarında gelişen postürde; omuzlar öne doğru gelir, kalça ve diz fleksiyonda durur ve vücudun ağırlık merkezi olması gerekenden daha ventraldedir.(68) Aynı zamanda duyuşsal verilerin işlenmesi benzer yaşla kıyaslandığında azalmıştır.(69) Bu postüral değişiklikler ve verilerin işlenmesinin bozulmasıyla Parkinson hastalarında vücudun değişen postürlere karşı verdiği yanıt zayıflar ve postüral instabilite ortaya çıkar. Postural instabilitenin fark edilmesi ve bu hastalara uygun yaklaşılması olası düşmelerin önüne geçmek için önem arz eder.

Yapılan çalışmalarda PH hastalarında düşmelerin tanıdan yaklaşık 108 ay sonra başladığı bildirilmiştir. (70) Düşmelerin daha erken başlaması, parkinsonizmle giden başka hastalara işaret etmektedir. (67,70)

Muayenede postüral instabilite BPHDÖ'ye göre hastanın arkasına geçerek, omuzlarından uygulanan bir kuvvete verdiği yanıtı gözlemleyerek değerlendirilir. Bu esnada hastanın düşme riskine karşı muayene eden kişi kollarını hastanın koltuk altlarına koyarak olası düşme durumunda hastayı destekleyebilir. Kuvvete verilen yanıt iki adımdan daha fazla adımlamayla dengeleniyorsa ya da herhangi bir yanıt gözlemlenmiyorsa postüral instabilite vardır. (64)

2.3.2.Diğer Motor Bulgular

Parkinson hastalığında diğer motor bulgular daha çok kardinal bulguların etkisiyle ortaya çıkar.

Kraniofasiyal motor bulgulara bakacak olursak; hipomimi yüzde mimiklerde azalma, yüz mimiklerinin bradikinezi olarak tarif edilebilir. Spontan göz kapama sıklığında azalma, hipokinetik dizatri, hipofoni, disfaji, siyalore diğer kraniofasiyal motor bulgulardan sayılabilir. Bu bulguların nedeninin bradikinezi ve rijidite olduğu varsayılmaktadır.

Muskuloskeletal motor bulgular; yazıda küçülme (mikrografi), distoni, postüral bozukluklar, yatakta dönüş zorluğu olarak detaylandırılabilir.

Distoni ekstremitelerde anormal bir postürü sağlamak üzere, sürekli ya da araklı olarak, bükücü, döndürücü tekrarlayan ağırlı kasılmalar olarak tanımlanır. (71) Parkinson hastalarında da %30 civarında görülebilir. Özellikle 40 yaşından küçük olan hastalarda, bilhassa alt ekstremitelerdeki distoninin bulgulara eşlik etme oranı artmaktadır. Bu hastaların PARK1 ve PARK2 gibi otozomal resesif kalıtım gösteren genetik mutasyonlarla ilişkisi sıktır.(72,73)

Postural bozukluklar; öne eğik duruş, kamptokormi, Pisa sendromu, kifoz, skolyoz olarak detaylandırılabilir. Altta yatan rijidite ve distonik tabloların bu bozukluklara yol açtığı düşünülmektedir. Bu duruş bozukluklarında önemli bir nokta ileri evre Parkinson hastalarında görülmesidir. Eğer erken evrede saptanacak olursa parkinsonizm ile giden diğer tanıları düşünmek şarttır.

Kamptokormi torakolomber omurgaların aşırı fleksiyonu ile gövde ve belde aşırı fleksiyon postürünün olmasıdır. Ön gövde kaslarının distonisi ya da sırt kaslarının

miyopatik tablolarında görülür. Muayene esnasında kritik nokta, hasta sırt üstü uzandığında tablonun düzelmesidir.(64)

Pisa Sendromu ise yine bir trunkal deformite olup, özellikle ayakta ve otururken gövdenin bir tarafa eğilmesidir.(64,74)

Yürüyüşle ilgili motor bulgular; adım kadansında azalma, genellikle asimetrik asossie hareket kaybının yanı sıra ileri evrede donma ve festinasyon ile kendini gösterebilir.

Donma; aynı zamanda motor blok olarak da isimlendirilir. Ani başlayan, genelde 10 saniyeden kısa süren hareketsizlik ataklarıdır. Adımlamayı başlatmadaki zorluk; dönerken, kapı geçişi gibi dar yerlerden geçerken, hedefe ulaşmaya yakın gelişen duraksamalar da donma tablosu altında değerlendirilir. Genelde alt ekstremitelerde olmasına karşın üst ekstremitelerde ve mimik kaslarında da gözlenebilir. Hastalar bu donmaları aşmak için çeşitli manevralara başvurabilirler. Örneğin sayarak adımlama, bir engelin üzerinden adımlamak bunlara örnek olarak verilebilir. (64,75) Donma ileri dönem PH hastalarında saptanmakta olup, erken evrede görülmesi durumunda diğer parkinsonizm ile seyreden ayırıcı tanılara yönelmek gerekmektedir.(76,77) Tedavi açısından da hem medikal hem de cihaz destekli tedavilerde yanıt durumu istenilen seviyelerde değildir. (77,78)

Festinasyon; yürürken öne doğru küçük, sık adımlama ve giderek hızlanma olarak açıklanabilir. Donma ve festinasyon PH hastalarında düşmeye yol açmalarından dolayı önemli morbidite nedenlerindendir. (75–78)

2.3.3.Motor-Dışı Bulgular

Parkinson hastalığı belirgin olarak motor bulguları ile seyreden bir hastalık olsa da nörotransmitter düzeyinde santral sinir sistemini multimodal etkilemesi nedeniyle ‘motor-dışı’ olarak adlandırılan oldukça fazla bulgu gözlenebilmektedir. Motor-dışı bulgular, motor bulgular kadar göze çarpmasa da hastalarda yaşam kalitesinde azalmaya ve işlev kaybına yol açar.(64,79,80) Yapılan çalışmalarda neredeyse her Parkinson hastasının en az bir motor-dışı semptomla baş ettiğini göstermiştir. (81,82)

Sean ve ark.’nın yaptıkları, klinik ve patolojik çalışmada Parkinson hastalarının %20’sinin motor-dışı semptomla doktora başvurduğu verisine ulaşılmıştır. Özellikle ağrı, idrar inkontinansı gibi şikayetleri olan bu hasta grubunun nörologlara, motor bulgularla başvuran hastalara göre çok daha geç ulaştığı saptanmıştır.(83)

Motor-dışı bulguların bu kadar sık olması, doğru yönlendirmede ve tedavide önemli bir kriter olması, hastaların morbiditesindeki önemi bu bulguların değerlendirilmesindeki değeri ortaya koymaktadır.(79,84) Motor-dışı bulguları olup, motor bulgular açısından şikayeti olmayan hastaların yaşam kalitesi değerlendirildiğinde düşük saptanmış olması, motor-dışı bulguların önemine işaret etmektedir.(79,85) Motor-dışı bulguların da motor bulgular gibi dalgalanabilmesi hastanın yaşam kalitesinde olumsuz etkiler yapmaktadır. Hatta bazı hastalarda motor-dışı dalgalanmanın etkisi motor dalgalanmalardan daha fazla saptanmıştır.(86) 15 yıllık çok merkezli çalışmada, Parkinson hastalarının özürüllük nedenleri incelendiğinde düşmelerden sonra idrar inkontinansı, impotans, aşırı terleme gibi otonomik bozukluklar, nöropsikiyatrik semptomlar ve demans gibi motor-dışı bulguların başı çektiği görülmüştür.(87)

Motor-dışı bulgular duyu ilişkili, nöropsikiyatrik, otonomik olarak sınıflandırılabilir.

Duyu ilişkili Motor-Dışı Bulgular: Olfaktör disfonksiyon, görme bozuklukları, ağrılar, paresteziler, akatizi sık olan duysal motor-dışı bulgulardandır.(64,80,88)

Olfaktör disfonksiyon; hastalığın öncü bulgularından olup, çoğu zaman hastaların farkında olmadığı bir tablodur. Erken dönem PH hastalarının %90 kadarında olfaktör disfonksiyon mevcuttur.(54,55,89,90)

Görme bozuklukları da Parkinson hastalarında sık karşılaşılabilen sorunlardır. Özellikle görme kontrast duyarlılığında azalma, renk ayrımlarında azalma, konverjans yetersizliği görülebilmektedir. Bunların nedeni araştırıldığında retinal fiber katmanında incelleme, iç retinal tabakada α -SN birikimi saptanmıştır.(91,92)

Parkinson hastalarında ağrı, 100 hasta üzerinde yapılan çalışmada %76 olarak saptanmış olup; birçok nedene bağlı olabileceği için sınıflamaya gidilmiştir.(93) Ford ve ark.'nın yaptığı Parkinson hastalarında ağrı sınıflamasında Parkinson hastalarında beş temel ağrı sınıfı ortaya konulmuştur.(94) Bunlar muskuloskeletal, radiküler/nöropatik, distonik, santral ya da primer ağrı, akatizidir. Ağrı bu sınıflardan birine dahil edilirse, etiyolojiyi aramak ve ağrıyı kesmek daha kolay olacaktır.

Nöropsikiyatrik Motor-Dışı Bulgular: Parkinson hastalığına birçok psikiyatrik hastalık eşlik etmekte olup, bu hastalıklar hem hastalığın yönetimini

zorlaştırmakta hem de hasta ve bakım verenlerin yaşam kalitesinde belirgin düşmelere yol açmaktadır.(87,95,96) Parkinson hastaları ve eşlik eden depresyon üzerine yapılan meta analizde Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM)-4 kriterlerine göre major depresyon %18, minör depresyon %22, distimi %13 gibi azımsanmayacak kadar yüksek oranlarda bulunmuştur.(97) Depresyon tanısının DSM-5 kriterlerine göre konulması, çökkün duygu durumu ve anhedonisi olan hastalarda yanlış tanılar önüne geçilmesini sağlayabilir.

Anksiyete bozukluğu yine depresyon gibi hastaların klinik tabloları üzerine oldukça etkili olan ve oldukça yüksek oranda eşlik eden bir tanıdır.(96,98,99) 2 399 hastanın değerlendirildiği bir meta analizde PH hastalarında anksiyete %31 oranında saptanmıştır. Bunun içinde de yaygın anksiyete bozukluğu %14,2 ile başta gelmekte olup, sosyal anksiyete %13,9 olarak saptanmıştır.(99) Bazı hastalarda özellikle off dönemlerinde başlayan anksiyete oldukça zorlayıcı olabilmektedir.(100)

Apati, hedefe yönelik davranışlar, bilişsel fonksiyon ve duygu ifadesinde azalma ile kendini gösteren motivasyon kaybına verilen addır. 5 388 hasta üzerine yapılan bir çalışmada apati prevalansı %40 bulunmuştur.(101) Özellikle hasta yakınlarının yaşam kalitesinde belirgin düşüşe yol açan şikayetlerden birisidir.(80,101)

Parkinson hastalarında demans en zorlayıcı bulgulardandır. Popülasyondan popülasyona değişiklik göstermekle beraber prevalans %25- 30 olarak hesaplanmıştır.(102) Yeni tanı alan Parkinson hastalarında yapılan incelemelerde hafif bilişsel bozukluk prevalansı %32 bulunmuştur.(103) Parkinson hastalarının 10 yıllık takipleri incelendiğinde ise %46'ya demans saptanmıştır.(104) Hasta takip süresi 20 yıla uzatıldığında ise Parkinson hastalarının %83'i demans tanısı almıştır.(105) Parkinson demansının diğer demans tablolarından farkı öncelikli olarak bilişsel fonksiyonlardan yürütücü işlev, dikkat ve görsel uzamsal sahalarda belirgin kaybın olmasıdır.(106,107) Yakın hafıza ve dil fonksiyonları geç evrelere kadar çok etkilenmez ve geç döneme kadar fonksiyon kayıplarına içgörü korunur. Parkinson demansının gelişmesi için risk faktörleri öncesinde hafif bilişsel bozukluk olması, kaç yıldır PH tanısının olduğu, hastanın yaşı, hastaların motor fonksiyonlarının kötü olması, erken otonomik disfonksiyon, uyku bozukluğu olması, genetik yatkınlık olarak

düşünülmektedir.(106–109) Hareket Bozuklukluđu Derneği'nin yönergelerine göre tanı açısından hastayı değerlendirmek gerekmektedir.(107)

Otonomik Motor-Dışı Bulgular: Parkinson hastalığının sinir sistemini yaygın şekilde etkilemesi, otonomik bulguların ortaya çıkmasında etkili olmaktadır. Zamansal olarak motor semptomların çok öncesinde kabızlık gibi bulgular başlayabilmektedir.

Ortostatik hipotansiyon, Parkinson hastalığında en sık görülen kardiyovasküler disfonksiyondur. Periferel sinir sisteminin etkilenmesiyle geliştiği düşünülmektedir.(110) Tanım olarak üç dakika kadar uzanmayı takiben; üç dakika kadar ayağa kaldırılan hastanın sistolik kan basıncının 20 milimetre cıva (mmHg) ya da diastolik kan basıncında 10 mmHg'den fazla basınç düşmesi olarak açıklanabilir.(110,111) Parkinson hastalarında %30 gibi ciddi bir prevalansı mevcuttur.(112) Özellikle yol açabileceği kazalar düşünüldüğünde olası morbiditeleri önlemek için tanınması oldukça önemlidir. Yine ortostatik hipotansiyonu olan hastalarda supin pozisyonda beş dakika geçtikten sonra kan basıncının sistolik 140 mmHg, diastolik 90 mmHg'nin üzerine çıktığı supin hipertansiyon tablosunun sıklıkla eşlik edebileceği unutulmamalıdır. Supin hipertansiyonun özellikle sabah kalktıktan sonra ortostatik hipotansiyon ataklarını şiddetlendirebileceği akılda tutulmalıdır.(110,112,113)

Parkinson hastalarında gastrointestinal sistemi etkileyen nöronların tutulumuyla disfaji, gastroparezi, defekasyon güçlüğü, azalmış motilite gibi çeşitli bulgular görülebilir.(80,114) Patolojik olarak motor bulgulardan çok daha önce gastrointestinal sisteme ait nöral yapılarda α -SN birikiminin görülmesi bazı bulguların PH tanısından çok daha önce kendini göstermesine yol açar.(54,55,115) Hastalar üzerine bu bulguların etkileri tedavi düzenlemelerinde de zorlanmalara sebep olur ve motor dalgalanmalarla seyir gösterebilir. Örneğin; gastrik boşalma süresinin uzaması Parkinson hastalarında hepsi semptomatik olmasa da %70'leri bulmaktadır.(116) Bu durumda verilen levodopa ileum ve jejunumda ağırlıklı olarak emildiği için geç absorpsiyonlara yol açar ve bu klinikte motor fluktasyon ve kapanma tablolarıyla kendini gösterebilir.(114) Bu tarz hastalarda gastropareziyi aşmak için cihaz destekli tedavilere başvurabilir, sürekli intrajejunal levodopa-karbidopa infüzyon pompası kullanılabilmektedir.(114,117)

Kabızlık PH hastaları tarafından en çok dillendirilen şikayetlerdendir. Tanı kriterleri, popülasyon, günlük levodopa dozu değişken olmakla beraber prevalansı %40-80 arasında değişkenlik göstermektedir.(118–120) Nedeni tam olarak anlaşılamasa da PH tedavisinde kullanılan anti kolinerjikler ve dopamin agonistlerinin de bu tabloyu tetikleyebileceği gibi, pelvik kasların paradoksal aktivasyonu ile meydana gelen dissinerjik defekasyon da kabızlığı arttırabilir.(114)

Orofaringeal disfaji, semptomatik olarak değerlendirildiğinde %35'lere varan oranlarda saptansa da bu oran manometrik korelasyonla incelenince %82'lere çıkmıştır.(121,122) Özellikle ileri evre Parkinson hastalarında aspirasyonlara yol açabileceği için erken tanı ve uygun yaklaşım elzemdir.(80,114)

Üriner birçok PH hastasında yaşam konforunu etkilemektedir. Çeşitli çalışmalarda üriner semptomlar %50'nin üzerinde bulunmuştur.(79,82,84,87) En sık karşılaşılan sorunların ise ani sıkışma hissi ve noktüri olduğu gösterilmiştir.(79,80,123) Aynı zamanda hem kadınlarda hem erkeklerde cinsel disfonksiyona yol açtığı gösterilmiştir. Bunların yanı sıra özellikle dopamin agonisti tedavisi kullanan hastalarda da dürtü kontrol bozukluğuna bağlı olarak artmış cinsel istek gözlenebilmektedir. (84,124,125)

PH hastalarında karşılaşılabilecek uyku bozuklukları yelpazesi oldukça geniştir. Bu hastalıkların zemininde PH'nin doğrudan sonuçları yanı sıra kullanılan ilaçların da etkisi olmaktadır. İnsomni, gündüz uykululuğu, uyku ilişkili solunum hastalıkları, sirkadyen uyku bozuklukları, uyku ilişkili hareket bozuklukları, parasomniler ve huzursuz bacak sendromu sık görülmektedir.(126) Yapılan prevalans çalışmalarında Parkinson Hastalarında Uluslararası Uyku Bozukluğu Sınıflaması'na (ICDS-3) göre herhangi bir uyku bozukluğu olan Parkinson hastası %95 civarında hesaplanmıştır.(127) En sık görülen bozukluklar ise, Hızlı Göz Hareketleri (REM) uykusu davranış bozuklukları, obstrüktif uyku apne sendromu, kronik insomni ve huzursuz bacak sendromu olarak saptanmıştır. REM uykusu davranış bozukluğu, hastalık başlamadan çok önce başlayabileceği için prodromal bulgulardan sayılmıştır.(128) REM uykusu davranış bozukluğu ile izlenen hastalarda daha önce bahsedildiği gibi demans riskinde de artış vardır.(129)

2.4.Parkinson Hastalığı Tanısı

Parkinson hastalığı tanısı detaylı bir anamnez ve nörolojik muayene ile klinik olarak konulan bir hastalıktır. Tanıyı kesin olarak doğrulayacak laboratuvar testi, görüntüleme tekniği olmayıp; bu tetkiklere ayırıcı tanıda başvurulmaktadır. Tanıda şu anda ‘İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri’ (İPHDBB) ve ‘Hareket Bozukluğu Derneği’nin 2016 kılavuzları altın standardı oluşturmaktadır.

İPHDBB tanı kriterlerine göre tanı için bradikinezi olmazsa olmaz bulgudur. Bradikineziye kas rijiditesi, 4-6 Hz istirahat tremoru, postüral instabiliteden en az birinin mutlaka eşlik etmesi durumunda Parkinsonizm tablosunun tanısı konulur. Bundan sonra ise Tablo 2.1’deki dışlama kriterlerinin olmaması ve destek kriterlerinden en az 3 tanesinin olması durumunda kesin Parkinson Hastalığı tanısı konulabilmektedir.

Tablo 2.1. İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Kriterleri.

A. Parkinsonizm Kriterleri
1. Bradikinezi (Kesin Kriter) Aşağıdakilerden en az biri: 2. Rijidite 3. 4-6 Hz’lik istirahat tremoru 4. Postural instabilite
B. Dışlama Kriterleri
1. Tekrarlayan inmeler ve basamaklı Parkinson ilerleyişi 2. Tekrarlayan kafa travması 3. Kesin tanıli ensefalit öyküsü 4. Okülerjik kriz 5. Öykü öncesinde nöroleptik ilaç kullanım öyküsü 6. Ailede birden fazla benzer öykü 7. Sürekli remisyon 8. 3 Yıllık öyküde tek taraflı yakınma 9. Supranükleer bakış palsi 10. Serebellar bulgular 11. Erken otonomik bulgular 12. Erken başlangıçlı yakın hafıza, praksi ve dil fonksiyonlarını etkileyen demans başlangıcı 13. Görüntülemelerde tümör ya da kominikan Hidrosefali Saptanması 14. Babinski pozitifliği 15. MPTP (1- metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin)’e maruz kalma 16. Malabsorbsiyon Dışlanmasına Rağmen Yüksek Doz Levodopa’ya Klinik Yanıtsızlık
C. Destekleyici Kriterler (Kesin tanı için Parkinsonizm ile en az 3 adet gerekmektedir)
1. Tek Taraflı Başlangıç 2. İlerleyici Öykü 3. Bir Tarafın Hastalığın Başladığı Tarafı Uyumlu Olarak Hep Daha Kötü Klinikte Olması 4. Levodopa’ya Klinik Olarak %70-100 Yanıt 5. Levodopa Yanıtının En Az 5 Yıl Sürmesi 6. Ciddi Levodopa İlişkili Kore Görülmesi 7. İstirahat Tremorunun Eşlik Etmesi 8. Klinik Seyrin 10 Yılda Uzun Sürmesi

2016 yılında yayımlanan Hareket Bozukluğu Derneği (HBD) kriterlerinde, PH ayırıcı tanısını da yapmayı sağlayacak şekilde basamaklar açıklanmıştır. Bu basamaklara Tablo 2.2’de yer verilmiştir.(58)

Tablo 2.2. Hareket Bozukluğu Derneği Parkinson Hastalığı Klinik Tanı Kriterleri.

A. Parkinsonizm Tanısı (BPHDÖ’ye Göre Yapılmış Muayene Gerekmemektedir.)
1. Bradikinezi (Kesin Kriter) - Aşağıdakilerden En Az biri 2. Rijidite 3. İstirahat Tremoru
B. Kesin Dışlama Kriterleri (Tek Bir Bulgunun Olması PH Tanısını Dışlar)
1. Uyumsuz serebellar bulgular 2. Aşağı bakış kısıtlılığı ya da selektif olarak vertikal yavaşlamış sakkadlar 3. İlk beş yılda konsensus kriterlerine göre frontotemporal demansın davranışsal varyantını ya da primer progresif afazi tanısını karşılaması(130) 4. Üç senedir alt ekstremitelerde sınırlı kalan parkinsonizm 5. En az orta evrede olan hastalarda yüksek doz levodopaya belirgin yanıt almamaması 6. Dopamin reseptör antagonisti ya da dopamin tüketen ilaç kullanımı ile şikayetlerin başlangıcı arasında zamansal olarak ilaç ilişkili parkinsonizm açısından ilişki olması 7. Fonksiyonel presinaptik görüntülemenin normal olması 8. Kortikal sensoriyal kayıp, idiomotor apraksi, progresif afazi bulgularından en az birinin olması 9. Parkinsonizme başka bir klinik durumun yol açabilecek alternatif bir tanının daha olası olması
C. Kırmızı Bayraklar
1. 5 Sene İçerisinde Tekerlekli Sandalye İhtiyacı Olacak Kadar Ciddi Denge Bozukluğu 2. 5 Yıldır ya da Daha Fazla Süredir Motor Bulguların Progresyon Göstermemesi (Hastalığıdaki Stabilitate Medikal Tedaviyle İlişkisiz İse) 3. 5 sene içerisinde ciddi dİsfoni, dizartri, ciddi disfaji gelişmesi 4. İnspiratuar respiratuar disfonksiyon olması 5. 5 sene içinde ciddi otonomik bulgu eşlik etmesi (Ortostatik hipotansiyon, üriner inkontinans, üriner retansiyon) 6. 3 sene içerisinde dengesizliğe bağlı olarak, rekürren (Yılda 1’den fazla) düşme öyküsünün olması 7. 10 yıl içerisinde anterokollis ya da ekstremitelerde kontraktür gelişmesi 8. 5 yıl geçmesine rağmen uyku bozukluğu, otonomik disfonksiyon, hipoozmi, psikiyatrik disfonksiyon non motor bulgularından hiçbirinin olmaması 9. Açıklanamayan primidal güçsüzlük ya da belirgin patolojik hiperrefleksinin olması 10. Hastalığın seyrinde hep simetrik parkinsonizm olması
D. Destekleyici Kriter
1. Dopaminerjik tedavide belirgin ve dramatik fayda görülmesi. Bunu değerlendirmek için hastanın başlangıç tedavisiyle normal ya da normale yakın fonksiyonelliğe erişmesi gerekmektedir. Eğer başlangıç tedavisine yanıtı bilinmiyorsa; a. Doz artırımında klinikte belirgin düzelleme, doz düşüşünde klinikte belirgin kötüleşme olmasının objektif (tedavi değişimi ile BPHDÖ Skorumda %30’luk bir düzelleme) ya da subjektif olarak hasta ve hasta yakınından alınan öyküye göre saptanması b. Açık ve belirgin doz sonu kötüleşmeleri gibi motor fluktuasyonların olması 2. Levadopa ilişkili diskinezilerin olması 3. Daha önceki başvurularında ya da mevcut başvurusunda istirahat tremoru saptanması 4. Diğer Parkinsonizm tablolarından ayırıcı tanıda spesifitesi %80’in üzeri olan destekleyici testlerden birinin pozitif olması (Olfaktör kayıp, 123 metaiodobenzyl guanidin (MIBG) sintigrafide kardiyak sempatik denervasyon saptanması)
E. Tanı Durumu
Parkinsonizm kriterleri karşılandıktan sonra 1. Klinik olarak kesin PH tanısı için; a. Kesin dışlama kriteri olmaması b. Kırmızı bayrak olmaması c. En az iki destekleyici kriter olması gerekmektedir. 2. Olası PD tanısı için; a. Kesin dışlama kriteri olmaması b. Kırmızı bayrakların destekleyici kriterler ile dengelenmesi; Eğer 1 kırmızı bayrak varsa, 1 veya daha fazla destekleyici bulgu olması Eğer 2 kırmızı bayrak varsa 2 veya daha fazla destekleyici bulgu olması 2’den fazla kırmızı bayrak varsa tanı sağlanamaz.

2.5.Parkinson Hastalığı Tedavisi

Tüm nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi Parkinson hastalığında tedavi için asıl amaç nöronal yıkımı durdurmak ve hastalığın progresyonunun önüne geçmektir. Günümüzde henüz hastalığı durdurabilecek ve progresyonun önüne geçecek tedavi bulunamamıştır. Şu aşamada verilen medikal tedaviler semptomatiktir.

Parkinson hastalığının tedavisinde medikal tedavinin yanı sıra hasta ve hasta yakınının hastalıkla ilgili doğru bilgilendirmek, Parkinson hastalığının sistematik bir çok süreci de beraberinde getirmesi nedeniyle hastaları multidisipliner olarak ele almak çok önemlidir.(131,132) Asyalı hastalar üzerine yapılan bir çalışmada hastaların kendi hastalıkları hakkında bilgilerin yetersiz olduğu, ilaçların etkisiyle ilgili yanlış bilgileri olduğu gösterilmiştir.(133) Bunun etkileri ise tedavilerle ilgili yanlış beklentilere, hasta-doktor güveninde zedelenmelere, hastaların alternatif tıp yöntemlerinden medet ummasına ve tedavisi sürecini olumsuz etkileyen bir çok olayı tetiklemesine yol açmaktadır.(132) Aynı zamanda kronik bir hastalık olması ve uzun yıllar takip gerektirecek olması, Parkinson hastalığında hekim- hasta ilişkisinin bu kadar önemli olmasının bir başka nedenidir. Özellikle fiziksel aktivite gibi farmakolojik olmayan tedavilerin açısından da hastaların bilgilendirilmesi önemlidir.

Teknolojinin ilerlemesi, Parkinson hastalığının sistematik etkilerinin daha iyi anlaşılması; cihaz destekli tedavilerin de önünü açmış ve birçok yeni tedavi yaklaşımı getirmiştir. Cihaz destekli tedaviler daha sonra detaylı olarak incelenecektir.

2.5.1.Hafif-Orta Evre Parkinson Hastalığında Tedavi Yaklaşımı

Parkinson hastalığında erken evrelerde ilaç ile oldukça iyi klinik yanıt alınabilir. Takipte giderek ilaç yanıtında azalma ve klinik dalgalanmalar sürece ekleneceği için tedavi süreci giderek zorlaşacaktır.

Erken evrede terapötik pencere oldukça geniş olduğu ve SNpc'deki dopaminerjik hücreler daha işlevini yapabildiği için daha az sıklıkta ilaç kullanımı ve daha az miktarda dopaminerjik ilaçla hastalarda stabil klinik sağlanabilir. Orta evreye geçtikçe hücre hasarının artması ve nöronlardan kontrolsüz dopaminerjik salınım artacağı için levodopa dozu zaman zaman çok hızlı yükselip diskineziler; zaman zaman da düşüp klinik olarak off olarak isimlendirilen hareketlerde yavaşlamanın olduğu, motor olmayan birçok bulgunun da eşlik edebildiği tablolar ortaya çıkacaktır.

Diskineziler levodopa kullanımı olan %40 hastada, 4-6 yıl civarında başlamaktadır.(134)

Altın standart medikal tedavi yöntemi 50 yıldır levodopa olup, başlanma prensipleriyle ilgili farklı yaklaşımlar gelişmiştir. Son yapılan çalışmalara kadar erken başlanan levodopa tedavisinin ilaç ilişkili motor dalgalanmalara daha sık yol açtığı ve hastaların kliniğinde ilerleyen süreçte olumsuz sonuçlarla seyrettiği düşünülmektedir. Bu fikirlerden dolayı levodopa geciktirici tedaviler, yani levodopanin ileri hastalık seviyesinde başlandığı erken evrede dopamin agonisti, monoamino oksidaz tip B (MAO-B) inhibitörleri ile başlanması tercih edilmekteydi. Levodopanin başlanmasının Parkinson hastalığı üzerine hastalığın seyri açısından etkisinin değerlendirildiği ELLDOPA çalışmasında erken veya geç başlanmasının prognoz üzerine olumsuz fark yaratmadığını ancak, levodopa alan hastalarda diskinezinin daha sık olduğunu ortaya koydu.(135) 2015 yılında yapılan ‘Erken Dönem Parkinson Hastalığında Levodopa’ (LEAP) çalışmasında levodopa tedavisinin geciktirilmesinin ya da ilk aşamada başlanmasının hastaların yaşam kalitesinde anlamlı farka yol açmadığı görüldü.(136) Ganali ve İtalyan hastaların katıldığı 91 hastalık bir çalışmada çıkan sonuçlar sonrasında levodopayı geciktiren tedavilerle, ilk ilaç olarak levodopanin başlandığı tedaviler kıyaslandı.(137) Motor komplikasyonlar ve diskineziler arasında anlamlı fark saptanmadı. 2014 yılında yapılan PD MED çalışmasında ilk olarak levodopa başlanan hasta popülasyonu ile levodopa geciktirici tedaviler kıyaslandığında, tedaviye levodopa ile başlanan hasta grubunda diskineziler daha sık görülse de motor fluktasyon benzer oranda saptandı.(138) Aynı zamanda hasta yaşam kalitesi ölçeklerinde levodopanin ilk başlandığı hastalar daha iyi yaşam kalitesi puanı aldığı görüldü. Bu çalışmadan sonra ortak konsensus ‘levodopanin erken başlanmasının hastalığın seyri üzerine ilk 7 yılda olumsuz bir etkisinin olmadığı’ oldu. Erken tedavide ilk başlanacak ilaçlar ve takip hekimin hasta bazlı yaklaşıma bırakıldı.(139)

Erken tedavide yaklaşım, günlük yaşam aktivitelerinde tatmin edici bir iyileşme sağlayacak minimum dopaminerjik tedaviyle devam etmektir. Özellikle uzun yaşam beklentisi olan hastalarda levodopa tedavisi geciktirilebilir ancak klinik olarak istenilen yanıt alınamazsa levodopa tedavisine geçmek düşünülmelidir. Kısa yaşam

beklentisi olan hastalarda levodopayla tedaviye başlamak, daha iyi yaşam kalitesi sağlayacaktır.

Levodopa tedavisi başlandıktan sonra hastalar takiplerindeki klinik tablolarına göre değerlendirilip doz ayarlaması yapılmalıdır. Tedavinin hastaların günlük yaşam aktivitelerini yapabildiği optimum ilaç dozunda tutulması; ilerleyen dönemlerdeki yan etkileri azaltacaktır. İlk başta günde üç ya da dört kere eşit saat aralıklarıyla başlanmalıdır. Hastalığın progresyonu ile terapötik pencere daralacağından tepe dozu diskinezileri, doz sonu kötüleşmeleri ortaya çıktıkça daha sık ilaç ihtiyacı gelişecektir. Bu tablolarda ilaç dozları arasındaki saat kısaltılabilir, katekolamin-o- transferaz (COMT) inhibitörlü ilaçlar tedaviye eklenebilir.(140–143)

Yan etki profili göz önünde bulundurulduğu zaman dopamin agonisti tedavilerinin diğer tedavilere göre çok daha fazla yan etkisi olabileceği anlaşılmaktadır.(144,145) Dürtü kontrol bozukluğu (zorlayıcı alışveriş, cinsel istek artışı, internette aşırı vakit geçirme, kumar oynama vb.), gündüz aşırı uykululuğu, bacaklarda ödem gibi yan etkileri dopamin agonisti tedavilerinin kullanımını zorlaştırmaktadır.(146–148) Özellikle ilk tedaviye başlandığında dopamin reseptörleri üzerinden bulantı ve sersemlik hissi ilaç uyumunu düşürmekte ve hastaların tedaviye direncini kırmaktadır.(148,149) Dopamin agonisti başlanan hastaları kontrollerde mutlaka yan etkileri açısından da takip etmek, gerekirse tedavi değişimlerine başvurmak gereklidir.

MAO-B inhibitörlerinin tedavide özellikle zorlaştıracı etkisi ilaç etkileşimleri hususunda olmaktadır. Her ne kadar düşük risk olarak saptansa da yüksek mortalite oranları olması nedeniyle serotonerjik sendrom açısından kullanılan ilaçların takibi önem arz etmektedir.(140,150,151)

Parkinson hastalarının erken ve orta evrede motor olmayan bulgularının da tedavisinin sağlanması yaşam konforu için önemlidir. Bunu sağlamak için ilk basamak efektif bir dopaminerjik tedavi düzenlemektir.(152)

Parkinson demansı için rivastigminin etkili olduğu gösterilmiştir.(153) Tremor baskın Parkinson hastalarında tercih edilen antikolinerjik tedaviler depresyonu arttırabileceği için dikkatli kullanılmalıdır.(143) Depresyonu olan hastalarda selektif seratonin geri alım inhibitörleri, selektif seratonin norepinefrin geri alım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar; MAO-B inhibitörü kullanımı da göz önünde bulundurularak

başlanabilir. Dopamin agonistlerinden pramipeksolün depresyonda olumlu etkileri gösterilmiştir.(153) Anksiyetesi olan hastalarda yaklaşım genel popülasyonda olduğu gibi olsa da özellikle benzodizepin kullanımında, düşmelere ve bilişsel bozulmalara yol açabileceği için dikkatli olmak gereklidir.

Eğer PH hastalarında psikoz ile karşılaşırsa öncelikli olarak tedavide buna yol açabilecek MAO-B inhibitörleri, amantadin, dopamin agonistleri kesilmeli; gerekliyse levodopa dozu düşülmelidir. Bundan sonraki süreçte yanıt alınamaması durumunda klozapin, ketiyapin, pimavanserin başlanması düşünülebilir.(153) Bunlar dışında verilecek diğer antipsikotiklerin Parkinson hastalarında ölüme kadar varan ciddi yan etkileri vardır.(154)

Uykusuzluk, yorgunluk, gündüz uykuluğu gibi bozukluklar için dopaminerjik tedaviyi düzenlemek dışında efektif bir yöntem bulunamamıştır. Gündüz uykuluğu olan hastalarda dopamin agonisti kullanımı varsa kesilmesi ya da akşam saatlerine çekilmesi şikayetlerde gerilemeyi sağlayabilir. REM uykusu davranış bozukluğu olan hastalarda, koruyucu önerilerin yanı sıra melatonin ve klonazepamın etkili olduğu bulunmuştur.(153)

Ortostatik hipotansiyonu olan hastalarda levodopa dozu şikayetleri alevlendirebileceği için dikkatli arttırılmalıdır. Bol sıvı tüketimi, mümkünse antihipertansif ilaçların düzenlenmesi hala şikayetleri devam eden hastalarda da fludrokortizol, midodrin, droksidopa gibi medikal tedavilere başvurulabilir.(153) Kabızlık çeken hastalarda uygun diyet önerileri, bağırsak peristaltizmini arttıracak karın masajları, dissinerjik defekasyonu rahatlatarak uygun tuvalet oturma pozisyonları ile kontrol altına alınmaya çalışılmalıdır.(152,153,155) Kabızlığın özellikle ileri dönemlerde ilaç emilimi üzerine olumsuz etkilerinin olabileceği ve motor dalgalanmalara yol açabileceği göz önünde tutulmalıdır. (153) Erkek hastalarda seksüel disfonksiyon için sildenafil, bilinen bir kardiyak rahatsızlık yoksa güvenle kullanılabilir.(152)

Özetle; erken ve orta evre tedavi prensibi olarak eğer hastanın yaşam beklentisi yedi yıldan uzunsa levodopa yerine dopamin agonisti, MAO-B inhibitörleri ile tedaviye başlayıp; takiplerde ihtiyaç görüldüğü an levodopa tedavisine geçmek uygun yaklaşımdır. Yaşam beklentisi yedi yıldan az olan hastalarda ise levodopa tedavisinin ileri dönemlerdeki diskinezi gibi yan etkileri ile karşılaşılma olasılığı daha düşük

olduğu için ilk ilaç olarak levodopa tercihi uygun olacaktır. Bu esnada mutlaka motor olmayan bulgular ve olası ilaç yan etkileri açısından da dikkatli olup sorgulamak tedaviye uyumu ve tedavi başarısını arttıracaktır.

2.5.2.İleri Evre Parkinson Hastalığında Tedavi Yaklaşımı

İleri evre Parkinson hastalığının tanımı çok net değildir. Genel hatlarıyla özellikle günlük işlerde hastanın desteğe ihtiyacı olması, ciddi motor dalgalanmalarının olması, kapalı olduğu sürenin uyanık olduğu zamanın %25'inden fazla olması, ciddi yutkunma güçlüklerinin ve sık düşmelerin eşlik etmesi, donmalarının olması hastanın ileri evreye doğru geçtiğini gösteren bulgulardandır.(156)

Motor dalgalanmalar, hastalık ilerledikçe levodopanin terapötik penceresinin daralması, motilitenin azalması gibi birçok etkenle ortaya çıkmaktadır. En sık karşımıza çıkan dalgalanmalar doz sonu kötüleşmelerdir (DSK). Levodopanin bir sonraki dozunu almaya yakın kan düzeyinin düşmesiyle hastaların kapanmaya başlamasıdır. Tam tersi durumda ise levodopa dozunun fazla gelmesiyle tepe dozu diskinezileri olarak adlandırılan, ilaçtan sonra başlayan diskinezik hareketler meydana gelir. Bifazik diskinezi ise ilacı aldıktan sonra ve ilaç düzeyi kanda düşmeye başlarken ortaya çıkan, özellikle alt ekstremitelerde belirgin olan diskinezidir. Kapalı dönemin ağırlı distonisi de, adından da anlaşılacağı gibi özellikle kapalı dönemde ortaya çıkan ağırlı distonik hareketlerle giden tablodur. Bunlar ilaç ile zamansal olarak bağlantı kurulabildiği için tahmin edilebilir diskineziler olarak sınıflandırılmaktadır. Bunların dışında tahmin edilemeyen diskinezi tabloları (yo-yoing, beklenmedik off) da olup bunların tedavisi oldukça zordur.(141,142)

Bu dalgalanmaların tedavisi için daha önce bahsedildiği gibi, levodopa dozlarının aralıkları kısaltılıp, COMT inhibitörleri ile levodopa eşdeğer dozu hesaplanarak daha stabil kan seviyeleri sağlanabilir. Destek olarak uzun etkili dopamin agonistleri, MAO-B inhibitörleri tedaviye eklenip levodopa dozu düşülerek eşdeğer levodopa dozunun daha stabil olması sağlanabilir.(140–143,152,157–160) Özellikle uzamış sabah kapalılığı olan hastalarda uzamış salınımlı levodopa tedavileri eklenebilir.(142,161) Diskinezileri kontrol altına almak için uygun hastalarda N-metil-d-aspartat (NMDA) antagonisti olan amantadin denenebilir.(140,142,143,162–164) Yine diskinezilerde düşük doz klozapinin etkili olabileceği gösterilmiştir.(164–167)

Ani kapanmaları olan, sabah kapalılığı uzun süren hastalarda intermittan subkutan apomorfin uygulaması düşünülebilir.(140,143,168) Tüm bu tedavi düzenlemeleri yapılırken aynı zamanda hastanın diyeti, kabızlık durumu, motor olmayan bulguları da olabildiğince değerlendirilmelidir. Tüm bu önemlere rağmen ileri evre Parkinson hastalarında medikal tedavi istenilen başarılarla çoğu hastada erişemez. Bu hastalar için cihaz destekli tedaviler düşünülebilir.

İleri evre Parkinson hastalarında başlayan yürürken donmaların (freezing of gait) bir kısmı dopaminerjik tedaviye yanıt verir. Bu yanıtın varlığı daha sonra başvurulabilecek cihaz destekli tedavilerden DBU'nun önünü açacağı için önemlidir.(169–171) Aynı zamanda hastalığı bağlı konuşma bozuklukları, aksiyal bulgular da DBU'ya yanıtız olup, hatta bu şikayetleri kötüleştirebileceğinin hekim tarafından bilinmesi gereksiz tedavi uygulamalarının önüne geçecektir.(172,173)

Tüm bu süreçlerden sonra ileri evre Parkinson hastalarında en son evrede artık ilaç yanıtlarının iyice azalması ve semptomların iyice ilerlemesiyle hasta özyeterliliğinin arttığı, günlük yaşam aktivitelerinin oldukça kısıtlandığı süreç başlar. Hastalığın seyri hakkında hasta ve hasta yakınlarıyla sağlam bir iletişim kurmak, bu süreçte yaşanabilecek çoğu sorunun önüne geçebilir; hastayı birçok tablo yaşanmadan koruma fırsatı sunabilir.(143)

Terminal evre PD hastalarında yutma güçlüğü'nün iyice artması; yetersiz kalori alımına, aspirasyon pnömonilerine yol açabilir.(114,122,174) Bu hastalarda, perkütan enterogastrostomi gibi işlemler geciktirilmeden uygulanmalıdır. Özellikle nöropsikiyatrik bulguların da ön plana çıkmasıyla kalça kırığından, oral alım retlerine birçok probleme yol açabilir. Bu dönemde profesyonel destek hasta yönetiminde oldukça yardımcı olacaktır.(143,175)

2.6.Cihaz Destekli Tedaviler

2.6.1.Subkutan Sürekli Apomorfin İnfüzyon Pompası

Morfinin bir türevi olan ve emetik olarak kullanılan apomorfinin ilk olarak 1951 yılında Parkinson hastalığı motor semptomlarında rahatlama sağladığının görülmesiyle birlikte PH tedavisinde kullanılmaya başlandı. Daha sonra farmakokinetik özellikleri nedeniyle subkutan uygulamaya başlandı.(176,177) İntermittant ve sürekli infüzyon olarak uygulanmaları ile tedavide yerini aldı.

TOLEDO çalışmasında 106 hastada apomorfin kullanımı sonrası bir gündeki kapalılık süresinde 150 dakikaya kadar varan azalmalar saptandı.(9) Hastalarda optimum medikal tedaviyle kıyaslandığında diskinezinin olmadığı açıklık süresinde ortalama seviyede iyileşme gözlemlendi. Aynı zamanda günlük kapalılık sürelerinde azalma sağladı.(9,168,178)

Apomorfinin etkinliği levodopa ile eşdeğerdir ve yapı olarak oldukça lipofilik olması sebebiyle çok hızlı bir şekilde kan beyin bariyerini geçer ve etkisi çok çabuk (dört-yedi dakikada) başlar.(179) Bu özelliği sebebiyle özellikle intermitan apomorfin tedavileri, kapalılık durumlarında kurtarma özelliğiyle ön plana çıkmaktadır. Tüm dopamin reseptörlerini uyararak santral sinir sisteminde etkisini gösterir. Ropirinol, pramipeksol gibi diğer dopamin agonistlerinden farklı olarak D3 reseptörüne afinitesinin daha az olması dürtü kontrol bozukluğu ve halüsinasyon gibi yan etkilerinin daha sili olmaları şeklinde klinikte kendini gösterebilir.(180) Bromokriptin, kabergolin gibi ilk kuşak dopamin agonistlerinden farklı olarak 5HT2B reseptör aktivitesinin az olması, bu ilaçlara göre kardiyak ve plevral fibrozis gibi bağ dokuda olumsuz değişikliklere yol açmaz.(181)

Apomorfinin en sık yan etkisi olan bulantı ise, periferik dopamin reseptör antagonisti olan domperidon ile kontrol altına alınabilmektedir. Bu sayede ilaç doz ayarı için yapılan testlerde hasta konforu sağlanabilir.(182) Bu hastalarda domperidonun kardiyak yan etkileri açısından uzamış kullanımı önerilmemektedir.

Subkutan sürekli apomorfin infüzyon pompası, kapalılık süreleri uzayan ve optimum medikal tedavi düzenlemelerine rağmen iyi yanıt alınamayan hastalarda daha önce intermitan apomorfin uygulaması denenmiş ya da denenmemiş olsun, akılda tutulması gereken bir tedavidir.(176,178) Özellikle tepe dozu diskinezi tarifleyen hastalarda daha kararlı bir ilaç düzeyi sağlayacağı ve medikal tedavide levodopa eşdeğer dozu düşüleceği için düzenli bir klinik sağlayacaktır.(176,183–186) Yapılan çalışmalarda motor-dışı bulgularda da, azalma yarattığı gösterilmiştir.(186)

Kanıt düzeyi daha yüksek olduğu için, tercih yetkin bir ekip varlığında Derin beyin uyarımından yana olsa da, DBU için medikal kontrendikasyonların olduğu ya da bu işlemleri istemeyen hastalarda sürekli apomorfin infüzyon pompası tercih edilebilir.(176,184,187) İntermitan apomorfin kullanan hastalarda günde 4-6 dozdan fazla uygulama oluyorsa, yine sürekli infüzyon pompası gündeme gelebilir.(176,183)

Bunların yanı sıra oral ilaç alımının sağlanamadığı medikal durumlarda dopaminerjik tedavi için tercih edilebilir.(187)

Apomorfinin elektrokardiyografide QT uzaması yapabileceği son çalışmalarda rastlanmasa da, akılda tutulması gereken bir yan etkidir.(188) Tedaviye başlamadan önce mutlaka EKG ile hastayı değerlendirmek şarttır. Yine benzer şekilde literatürde hemolitik anemi gözlenen vakalar mevcuttur.(189) Bu nedenle gerekli görülen durumlarda tedaviye başlamadan önce Coombs testi istenebilir.(187) İleri düzey demans ve psikoz varlığı tedavi için kontrendikasyon yaratırken, hafif halüsinasyonlar, orta düzey bilişsel bozukluklar tedavi için kontrendike durum yaratmamaktadır.(176,187) Ağır sistemik hastalıkları (karaciğer, böbrek, kalp yetmezliği vb.), antikoagülan kullanımı olan hastalarda apomorfin infüzyon tedavisi uygun değildir.(187,190) Hastalar geniş kan parametreleri, ortostatik hipotansiyon açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Uygulama açısından ise hastanın aile desteğinin olması birçok açıdan takip ve süreci kolaylaştıracaktır.(190)

İntermitan apomorfin tedavisi öncesinde uygun fiziki şartlar altında dopaminerjik yanıtı ve yan etkilerini değerlendirmek için apomorfin testi yapılmalıdır. İşlem öncesinde bulantı kusma, ortostatik hipotansiyon, ritim bozukluğu, baygınlık hissi gibi yan etkiler olabilir. Hastayı bu risklere karşı bilgilendirmek ve bunlar açısından yakın takip edileceğini belirtmek önemlidir.

Test öncesinde üç gün önceden domperidon başlanarak test esnasındaki bulantı etkilerinin önüne geçilir ve test sabahında da hastadan domperidonu alarak başvurmaları istenir. Dopaminerjik tedaviyi 12 saat önce kesip gelen hastalara aşamalı olarak düşük dozdan ilaç uygulanıp yanıtı BPHDÖ motor skorları ya da parmak vurma, 6 metre yürüme gibi testlerle değerlendirilerek ideal doz ve apomorfin yanıtı hesaplanır. Bu esnada kritik yan etkiler açısından takip edilmeli ve gerekli görülürse test sonlandırılmalıdır.(187)

Sürekli apomorfin infüzyon tedavisine başlama kararı alınırsa öncelik rahat doz düzenlemesi için hastanın yatışıyla beraber dozun ayarlanmasıdır. Apomorfin testi öncesindeki prosedürler aynı şekilde uygulanmalıdır. Öncelik genelde 16 saatlik infüzyonla başlanıp çok ihtiyaç olmadıkça gece dozu verilmemelidir. Hastanın yanıtına göre doz değişiklikleri yapılabilir. Mümkünse dopamin agonistleri pompa

tedavisi başlandıktan sonra azaltılıp kesilmeli ve eşdeğer levodopa dozu hesaplanarak levodopa dozu düşülmelidir.(176,187,191)

Tedavi altındaki hastaların en sık karşılaştığı yan etki ise deri altı nodüllerdir. Sürekli pompa tedavisinde nodül formasyonu daha sıktır.(192) Bu nodüller nadir de olsa ülserasyonlara yol açabilir. Aynı zamanda bu nodüllerin olduğu yerlere tekrarlayan apomorfin uygulamaları emilimde bozulmaya ve tedavi etkisizliğine yol açabilir. Bu nedenle hastalar her kontrole geldiğinde mutlaka nodül açısından muayene edilmeli, cilt temizliği hasta ve hasta yakınlarına dikkatlice anlatılmalıdır. Uygun enjeksiyon yeri umblikusun altında, orta hattan en az 2 cm uzaklıkta olan alanlardır. Uyguladıktan sonra mümkünse cilt temizliği, ele gelen lezyon varsa masaj topları ile masaj ve kanlanmayı artırıcı kremler uygulanabilir. Bazı vakalarda ultrason ile terapötik yaklaşımlarda bulunulabilir. (187)

Bunlar dışında dopamin agonisti olması sebebi ile halüsinasyon gibi yan etkiler diğer dopamin agonistlerine göre az olsa da izlenebilmektedir.(180,183,186,187,190) Eğer tetikleyen başka bir şey bulunamaz ise tedavi dozunda düşüş uygulanabilir.

Her gün yapılacak bu pompanın uygulanışı uzamış sürelerde uyum sorunlarını tetikleyebilir. Özellikle pompa öncesinde ve sonrasında gerekli bakımın verilmesi, pompanın sökölüp takılması hakkında işlem öncesinde hasta ve hasta yakınlarını detaylıca bilgilendirmek ileri süreçteki uyum sorunlarının önüne geçebilir.(187)

2.6.2.Levodopa/ Karbidopa İntestinal Jel İnfüzyon Tedavisi

LKİJ tedavisi; sürekli olarak proksimal jejenuma perkütan gastrojejenotomi tüpüyle, bir pompa aracılığıyla özel jel formülündeki levodopa-karbidopanın iletimidir. Özellikle ileri evre Parkinson hastalarında gerek motilite sorunları, gerek terapötik pencerenin daralması sebebi ile kanda levodopa düzeyinin dalgalanması daha stabil kan düzeyi sağlayacak alternatif tedavi yöntemlerini doğurmuştur. Bunlardan biri de LKİJ'dir.

Yapılan çalışmalarda kanda oral levodopa tedavilerine göre çok daha stabil bir kan düzeyi sağladığı gösterilmiştir.(7,8) Hastaların kapalılık zamanları üzerinde belirgin azalmalara yol açmıştır. Baş belası diskinezi olmayan açık zamanlarında belirgin artış gözlenmiştir.(193–197) Bunun sebebinin diğer tedavilere kıyasla beyin için çok daha fizyolojik düzeye yakın stabil bir levodopa seyri yaratması olduğu düşünülmüştür.(193)

Subkutan apomorfin pompasına kıyasla gerektirdiği işlem daha invazivdir. Gastroenterolog ya da gastroenteroloji cerrahi uzmanı tarafından perkütan gastrojejenotomi açılması gerekir.(193–195) Bu açılan yol ile gastrik motilitedeki azalmanın önüne geçilmiş olunur.(193) Kesin ya da rölatif olarak batin cerrahisi için kontraendikasyonu olan hastalarda uygulanamaz.(198)

Özellikle 70 yaş üzeri hastalarda, hafif ya da orta bilişsel bozulmanın eşlik ettiği hastalarda uygulanabilir olması, tedavide DBU uygulanamayan hastalarda ön plana çıkar. Bunun dışında uygulama öncesinde mutlaka hasta ve bakım verenin süreci yönetip yönetemeyeceği değerlendirilmelidir. Hem pompanın kullanımı, hem de yara yeri bakımı önemli olup; çok ciddi advers reaksiyonlardan korunmak için hasta ve bakım veren eğitimi kritiktir. Tedavinin uygulanabilir olması için hastanın levodopa yanıtının olması gereklidir.(193,197,198)

Yapılan çalışmalarda levodopa tedavisi alan hastalarda B vitamin grubunun seviyesinin düştüğü gösterilmiştir. Pridoksinin hem levodopa hem de homosistein metabolizmasında üstlendiği kofaktörlük rolü, özellikle LKİJ tedavisi alanlarda belirgin şekilde düşüşüne ve hiperhomosisteinemiye yol açmaktadır.(199) Bu sebeple LKİJ alan hastalarda genelde subakut seyirli, aksonal nöropati gözlenebilmektedir. Hastalardan işlem öncesinde sinir ileti çalışması görülüp, bazal bir veri elde edilmesi ve tedavi süresince B vitamin desteği önerilmektedir.(199)

Advers reaksiyonlar LKİJ tedavisinde %95 gibi bir yüksek oranda gözlenmektedir. Özellikle cihaz ilişkili komplikasyonlar oldukça sıktır.(193) Tüp tıkanmasından kaçığa; stoma komplikasyonundan yara yeri enfeksiyonuna oldukça fazla advers olay gözlenmektedir. Bu olayların çoğu işlem ilişkili ya da cihaz ilişkili olup, neredeyse tamamı işlem sonrası ilk haftada görülmektedir. Bu olayların dışında kilo kaybı, nöropati, halüsinasyon gibi yan etkiler de gözlenmektedir.(193,197)

2.6.3.Derin Beyin Uyarımı

Deyin beyin uyarımı, elektriksel dalga yaratan pile bağlı elektrotların, beyinde bazal çekirdeklere yerleştirilmesiyle nöronal aktivitenin modülasyonunu yüksek frekanslı uyarım ile sağlayan cihaz destekli bir tedavidir. Sadece PH'de değil; esansiyel tremor, distoni gibi başka hareket bozukluklarında da tedaviyi düzenleme için etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır.(1–6)

Hareketin organizasyonunda bazal çekirdekler ve korteks arasındaki bağlantılar aktif rol almaktadır. Hareketin başlatılması, düzenlenmesi, amaca uygun şekilde biçimlendirilmesi bu yolların düzenli çalışması ile mümkündür.(200) Parkinson hastalığında olduğu gibi bu yollardaki aksaklıklar kliniğe çeşitli şekillerde yansıyabilir. İşte DBU bu talamokortikal yolları, inen yolları ve elektrodun komşuluğundaki diğer nöronal yapıları etkisi altına alır.(201,202) ‘Jamming’ hipotezine göre yüksek frekansla gerçekleşen uyarım bu nöronal aktivitelerdeki paternlerde sıfırlamaya yol açarak DBU etkisini açıklamaya çalışmaktadır.(202) İnhibisyon hipotezi de bu yüksek frekanslı uyarımın ilgili bölgedeki nöronları inhibe ettiğini öne sürmektedir.(203)

PH için subtalamik çekirdek, globus pallidus interna (GPi) ya da daha nadir olarak tremor baskın PH’da talamusun ventral intermediyal çekirdek (VİM) DBU için hedef olarak belirlenebilmektedir. Buraya yerleştirilen elektrotlar cilt altı bir kablo yardımı ile ön göğüs duvarına yerleştirilen bir uyarı sistemi (internal pulse jenaratörüne) bağlanır. Aynı zamanda bu pil ile elektrotların yaratacağı uyarımın frekansı, dalga genişliği, amplitüdü kontrol edilerek hastaya göre programlanabilmektedir.

DBU işlemi için öncelikle uygun hasta seçimi çok önemlidir. En önemli kriter levodopa yanıtı semptomların ve motor dalgalanmaların olmasıdır.(198,204) Burada tek istisna olarak levodopa yanıtı olmayan tremorun DBU’dan fayda görebileceğini akılda tutmak gerekir. Uygun hasta seçimi için diğer kriterler ise demans, beyin manyetik rezonans görüntülemesinde atrofi, kanama yatkınlığı ve beklenen yaşam süresini kısaltacak eşlik eden başka hastalığın olmamasıdır. Yetmiş yaş üzeri hastalarda ne kadar kesin kontrendikasyon olmasa da seçilmiş vakalarda yapılmalı ve cerrahi komplikasyonlar konusunda dikkatli olunmalıdır.(140,198) Yine major depresyon, hastada ameliyat öncesi suisidalite riski olması, işlem sonrasında intihar vakalarının da görülmesi sebebiyle engeldir.(205) Bazı parkinsonizmle seyreden multi sistem atrofi gibi DBU ile kötüleşen hastalıklar ilk beş sene PH’yi taklit edebileceği için DBU için beş sene kadar beklemek hastaların fayda görmeyeceği işlemlerin önüne geçecektir.

Özellikle motor dalgalanmaların ön planda olduğu hastalarda yukarıda bahsedilen, DBU’ya engel teşkil edecek bulguları olmayan hastalar değerlendirmeye

alınmalıdır. Bazı bulguların DBU'ya iyi yanıt vermediği bilinmektedir ve bu grubu iyi değerlendirmek kritiktir. Özellikle denge bozuklukları ve yürüme esnasında ani kapanmaları olan (donma) olan hasta mutlaka bu şikayetin levodopa yanıtı olup olmaması açısından değerlendirilmelidir.(171) Levodopa yanıtı olan hastalar yine DBU uygulanabilir gruptadır. Hipokinetik dizartrileri olan hastalara uygulanan DBU'larda klinik kötüleşme gözlemlenmektedir.(206,207) Bunlar dışında hasta ve hasta yakınları mutlaka bilgilendirilmeli, DBU sonrasında her semptomun tamamen düzelmeyeceği, amacın sadece motor komplikasyonları azaltıp günlük yaşam aktivitelerinin sağlanması olduğu vurgulanmalıdır. Beklentilerin gerçekçi olması sağlanmaz ise işlem sonrası tedaviden memnuniyetsizlik ortaya çıkma olasılığı yüksektir.(208)

Derin beyin uyarımının günlük kapalılık sürelerinde belirgin azalma sağladığı, motor dalgalanmaların kontrolü sağladığı gösterilmiştir.(178,201,206,209) Yapılan çalışmalarda; diskinezilerde azalma, günlük yaşam aktivitelerinde belirgin iyileşme görülmüştür.(210–213) GPi ile subtalamik çekirdeğe uygulanan DBU'lar kıyaslandığında ise Gpi uygulanan hastalarda depresyonun bir miktar daha fazla olduğu ve SÇ'ye DBU uygulanan hastaların dopaminerjik tedavilerinde GPi'ye DBU uygulanan hastalara göre daha belirgin bir doz düşüşü yapılabildiği saptanmıştır.(212,213) SÇ uygulamasında dopaminerjik tedavide %50 kadar bir doz düşüşü sağlanabilmektedir.(214)

Uygun hastada karar alındıktan sonra cerrahi işlem hareket bozukluğu konusunda deneyimli nörolog, özellikle stereotaktik cerrahi ve DBU konusunda tecrübeli beyin cerrahı, psikiyatrist ve psikologlardan oluşan ekiple beraber değerlendirme yapıp uygulama bunun ardından yapılmalıdır.(208,209) İşlemin başarısının önemli noktalarından biri elektrotların isabetli yerleştirilmesidir. Hastalar genel anestezi altında olmadan, işlem esnasında muayene edilerek daha başarılı elektrot yerleşimi sağlanabilmektedir. Ancak gerekli hastalarda genel anestezi her zaman ikinci bir seçenektir. Bu başarılı elektrot yerleşimi öncesinde mutlaka detaylı bir beyin MR görüntüleme ile zarar görebilecek diğer yapılar saptanmalıdır.(208,209)

Ameliyat sonrasında mutlaka yara bakımı düzgün yapılmalıdır. Bundan sonraki süreçte ideal pil programlanması zaman alacaktır. Daha sonraki süreçlerde düzenli kontrollerle geleceği ve ideal tedavinin zaman alacağı hasta ve bakım

verenleriyle sağlam bir iletişim zemininde konuşulmalıdır.(206,209) Pil tedavisi oturdukça medikal levodopa dozlarında düşüşe geçilebilir.

Derin beyin uyarımı her ne kadar motor dalgalanmalar için çok iyi olsa da advers etkileri de olabilen bir işlemdir. İntrakraniyal kanama, yara yeri enfeksiyonu, inme, nadir de olsa ölüm gibi cerrahi komplikasyonlar gözlenmiştir. Bunlar dışında cihaza ilişkin reaksiyonlar da gözlenmiştir. Bunlar pil yeri enfeksiyonu, kabloya bağlı rahatsızlıklar, elektrot dislokasyonu ve yazılım sorunlarıdır.

Derin beyin uyarımı uygulanan hastalar ciddi kilo alma, nöbet, apati, anksiyete, bilişsel bozukluklar, konuşma bozuklukları, distoni, düşmeler gibi birçok yan etki değişen sıklıklarda gözlenebilmektedir.(198,209–213,215)

2.7.Cihaz Destekli Tedavi Farkındalığı

Parkinson hastalığında ileri dönemdeki komplikasyonlarında geliştirilen cihaz destekli tedavilerin etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış, yaşam kalitesi üzerine etkili olduğu gösterilmiş olması ile tedavide daha çok yere sahip olmaya başlamıştır. Birbirine üstünlüğü olmayan bu tedavilerin her birinin ayrı ayrı avantaj ve dezavantajları olup önemli olan uygun hastaya uygun zamanda doğru tedaviyi uygulayabilmektedir. Bunun için önemli olan noktalardan biri de hasta ve bakım verenlerinin bu tedaviye olan yaklaşımlarının değerlendirilmesidir.

Parkinson hastalarında Çin’de yapılan bir çalışmada hastaların hastalığın seyri, medikal tedavilerin yan etkileri ve DBU hakkında bilgi düzeylerinin oldukça yetersiz olduğu ortaya konmuştur.(10) İlginç olarak nörologlar da çalışmaya dahil edilmiştir. Nörologların %84,8’si DBU tedavisinin PH için etkin bir tedavi olduğunu bilmesine rağmen DBU tedavisine uygun olan hastaların klinik özelliklerine hakim olan nörologlar çalışmaya katılanların sadece %7,3’nü oluşturmuştur. (10) Almanya’da yapılan bir çalışmada ise nörologların %87,8’i DBU tedavisi için uygun hasta seçimini bildiğini belirtmesine rağmen %14,3’nün bu konuda hatalı bilgilerinin olduğu saptanmıştır.(216)

Parkinson hastalarının DBU hakkındaki farkındalıkları ile yapılan farklı ülkelerdeki çalışmalar değerlendirildiğinde oldukça değişik sonuçlar mevcuttur. 2012 yılında Almanya’da Parkinson hastalarındaki DBU’nun tedavide yerinin farkındalığı için yapılan değerlendirmede hastaların %91,3’ünün DBU tedavisinin PH için uygulanabileceğini bildiği ortaya konulmuştur.(11) 2014 yılında Çin’de yapılan,

hastaların PH tedavisi ile ilgili bilgi ve farkındalıklarının değerlendirildiği çalışmada; hastaların %76,4'si DBU tedavisinin PH tedavisinde yeri olduğunu bilmediği ortaya konmuştur.(10) 2017 yılında ABD'de yapılmış bir çalışmada, Parkinson hastalarına DBU, LKİJ ve oral medikal tedavi arasından tercihleri sorulmuş ve iki cihaz destekli tedavi de oral medikal tedaviden daha çok tercih edilmiştir. Bu tercihlerinde özellikle daha iyi motor semptom kontrolü rol oynamıştır. LKİJ tedavisi ise aynı çalışmada DBU'ya göre daha fazla tercih edilmiş bunun nedeni de yan etki profilleri olarak saptanmıştır.(13) Yine 2022 yılında ABD'de yapılan bir başka çalışmada hastalar DBU'yu son evre bir tedavi olarak gördüklerini ve advers etkilerden dolayı çekinceleri olduğunu belirtmişlerdir.(14) İsveç'te yapılan orta evre hastalardaki çalışmada hastalar yine DBU'yu ileri evre tedavi olarak değerlendirmeleri sebebiyle istememiş, DBU'dan beklentilerinin oldukça düşük olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada bu örneklemdeki hastaların DBU'nun yan etkileri konusunda da oldukça bilgili olduğu gözlenmiştir.(12) Hindistan'da yapılan bir çalışmada ise farkındalık oldukça düşük bulunmuştur.(15) Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise medikal tedaviye rağmen motor komplikasyonlar yaşayan 58 hastaya DBU, LKİJ, SAP ve medikal tedavi arasındaki tercihleri sorulduğunda 23'er hasta DBU veya SAP'ı, bir hasta LKİJ'i ve 13 hasta ise medikal tedaviyi tercih etmiştir.(16)

Hastalar dışında tıp fakültesi öğrencilerinde yapılan çalışmalarda da DBU bilgisinin düşük olduğu ve bunu gidermek için çalışmaların yapılması gerektiği ortaya konmuştur.(217,218)

Nörologların DBU yaklaşımı için yapılan çalışmada da genel nörologların, hareket bozukluğu uzmanlarına göre DBU'yu bir miktar geç önerdiği gösterilmiştir. Aynı zamanda özellikle hareket bozukluğu uzmanlarının doz sonu kötüleşmeleri ve diskinezi tablolarında DBU'yu çok daha yüksek oranda önerdiği ortaya konmuştur.(219) Bu konuda ülkemizde de nörologlar arasında bir değerlendirme çok önemli veriler sunacaktır.

Hasta ve hasta yakınlarının çoğu çalışmada bilgisinin yetersiz olması; tedaviye olan yaklaşımı bazı çalışmalarda çekimser hale getirirken, bazı çalışmalarda ise uygulama isteğini arttırmıştır. Bu zeminde ülkemizdeki hastaların bilgi düzeyinin saptanması, eksik ve yanlış noktaların düzeltilmesi tedavi ihtiyacı olan hastalarda uyumu arttıracaktır. Özellikle günümüzde internet ile birçok yanlış bilginin de hasta

ve bakım verenleri tarafından edinilebileceği göz önünde bulundurulursa bu konuda sağlık çalışanlarına çok iř dūřmektedir.

DBU hariç tutulursa yurtdişında da LKİJ ve SAP konusunda benzer çalışmalar çok olmayıp, bu konuda yapılacak çalışmalar ile bu tedaviler hakkında hastaların doğru bilgilenmelerini sağlayacaktır.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Bu çalışma 01.06.2022- 01.06.23 tarihi arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 102 Parkinson Hastalığı tanılı hasta ve 74 hasta yakını ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hasta ve hasta yakınlarına bilgi verilmiş, çalışmaya katıldıklarına dair yazılı onam (Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu) alınmıştır. Bu çalışma için Eskişehir Osmangazi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 26.04.2022 tarihli, 11 sayılı karar onayı alınmıştır.

Çalışmada 2 grup bulunmaktadır.

Her iki grup için de dahil edilme kriterleri;

1. 01.06.22- 01.06.23 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran, PH tanısı ile takip edilen hastalar için dahil edilme kriterleri;
 - a. 18 yaşının üzerinde olmak.
 - b. Bilgilendirme sonrasında çalışmaya katılmaya gönüllü olmak ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalamak.
 - c. Okur- yazar olmak ve iyi derecede Türkçe biliyor olmak.
 - d. Daha önce cihaz destekli tedavi kullanmamış olmak.
 - e. Parkinson Hastalığı demansı tanısı almamak.
2. 01.06.22- 01.06.23 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran, PH tanısı ile takip edilen hastaların yakınlarının dahil edilme kriterleri;
 - a. 18 yaşın üzerinde olmak.
 - b. Bilgilendirme sonrasında çalışmaya katılmaya gönüllü olmak ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalamak.
 - c. Okur- yazar olmak ve iyi derecede Türkçe biliyor olmak.
 - d. Çalışmaya dahil edilebilecek hastanın yakını olmak.

3.2. Veri Toplama Araçları

3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Bu form ile hem hasta hem hasta yakınlarında yaş, cinsiyet, eğitim durumu, aylık gelir gibi sosyodemografik demografik veriler; PH'ye yönelik kaç yıllık hastalık öyküsünün olduğu, hastaların kullandığı tedavilerin levodopa eşdeğer dozu, hastalığın hastaları en çok rahatsız eden özelliği, hastaların diskinezi varlığı gibi klinik veriler toplanmıştır. (Bkz. EK 1,2)

3.2.2. Derin Beyin Stimülasyonu için Farkındalık Soruları

Bu formda öncelikle hasta ve hasta yakınlarının DBS tedavisini duyup duymadıkları sorgulanmıştır. Duyan katılımcılardan diğer sorulara devam etmesi istenmiş ve bilgi kaynakları sorgulanmıştır. Devamında hastanemizde uygulanan DBS tedavisinin ücret, uygulanma şekli, vücuda konulan aparatlar, yan etkileri, tedavi sonrasındaki takip ve medikal süreci ile ilgili farkındalıkları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. En son ise hastanın ve hasta yakınlarının bu tedaviye olan yaklaşımı sorulmuştur. DBS'in uygulanma şekli ile ilgili sorular açık uçlu olarak sorulmuştur. (Bkz. EK 1,2)

3.2.3. Subkutan Apomorfin İnfüzyon Pompası için Farkındalık Soruları

Bu formda öncelikle hasta ve hasta yakınlarının SAP tedavisini duyup duymadıkları sorgulanmıştır. Duyan katılımcılardan diğer sorulara devam etmesi istenmiş ve bilgi kaynakları sorgulanmıştır. Devamında hastanemizde uygulanan SAP tedavisinin ücret, uygulanma şekli, yan etkileri, tedavi sonrasındaki takip ve medikal süreci ile ilgili farkındalıkları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. En son ise hastanın ve hasta yakınlarının bu tedaviye olan yaklaşımı sorulmuştur. SAP'ın uygulanma şekli ile ilgili sorular açık uçlu olarak sorulmuştur. (Bkz. EK 1,2)

3.2.4. Levodopa Karbidopa İntestinal Jeli için Farkındalık Soruları

Bu formda öncelikle hasta ve hasta yakınlarının LKİJ tedavisini duyup duymadıkları sorgulanmıştır. Duyan katılımcılardan diğer sorulara devam etmesi istenmiş ve bilgi kaynakları sorgulanmıştır. Devamında hastanemizde uygulanan LKİJ tedavisinin ücret, uygulanma şekli, yan etkileri, tedavi sonrasındaki takip ve medikal süreci ile ilgili farkındalıkları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. En son ise hastanın ve hasta

yakınlarının bu tedaviye olan yaklaşımı sorulmuştur. LKİJ'in uygulanma şekli ile ilgili sorular açık uçlu olarak sorulmuştur. (Bkz. EK 1,2)

3.2.5.Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği'nin Hareket Bozukluğu Derneği Destekli Sürümü (HBD- BPHDÖ)

2008 yılında hazırlanan Hareket Bozuklukları Derneği tarafından hazırlanan ölçek PH hastalarının motor ve motor olmayan bulgularını değerlendirmek için hazırlanmıştır. Bölüm 1 (motor olmayan sorunlar), bölüm 2 (motor sorunlar), bölüm 3 (motor muayene), bölüm 4 (motor komplikasyonlar) olarak 4 basamaktan oluşmaktadır. Bölüm 1 ve 2 hasta tarafından anket şeklinde doldurulmaktadır. Bölüm 3 araştırmacılar tarafından muayene ile saptanmaktadır. Bölüm 4 ise değerlendiricinin klinik gözlemi ve kararı ile hastadan alınan bilginin birleştirilmesi ile değerlendirilir. (Bkz. EK 3)

Türkçe güvenirliği 2016 yılında yapılmıştır. (220)

3.3.İstatistik ve Analiz

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi için IBM SPSS version 20 (Chicago, IL, USA) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi.

Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı.

Ölçek puanlarının ve sürekli verilerin iki gruplu bağımsız değişkenler arasındaki karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare/Fisher's Exact test kullanıldı.

4.BULGULAR

Çalışmaya 102 Parkinson hastası dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 63.52 ± 11.31 yıl olup minimum hasta yaşı 23, maksimum hasta yaşı 83 idi. Hastaların %52'si kadın, %49'u erkekti. Demografik ve sosyoekonomik verileri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta demografik özellikleri.

	Ort $\pm$ SS	
	Ortanca (Min-Max)	
Hasta yaşı (yıl)	63.52 ± 11.31 65 (23-83)	
	n	%
Cinsiyet		
Kadın	53	52.0
Erkek	49	48.0
Eğitim durumu		
Okur yazar	5	4.9
İlkokul	49	48.0
Ortaokul/Lise	29	28.4
Ön lisans	5	4.9
Lisans	9	8.8
Yüksek lisans	5	4.9
Gelir Aylık; Türk Lirası (TL)		
<2500 (geliri yok)	4	3.9
2500-5000	31	30.4
5000-10000	41	40.2
>10000	26	25.5

Hastaların PH'ye yönelik aldığı tedaviler ve kendilerini en çok rahatsız eden şikayetler Tablo 4.2'de belirtilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların Parkinson tedavileri ve şikayetlerinin özellikleri.

n=102	Ort ± SS Ortanca (Min-Max)	
Hastalık süresi (yıl)	5.40±4.28 4 (1-25)	
Levodopa eş değer dozu (mg)	712.66±360.89 650 (100-1891)	
Diskinezi süresi (dk/gün) (n=22)	189.54±227.87 110 (10-1000)	
	n	%
MAO- B kullanımı		
Hayır	9	8.8
Evet	93	91.2
Dopamin agonisti kullanımı		
Hayır	47	46.1
Evet	55	53.9
Levodopa kullanımı		
Hayır	17	16.7
Evet	85	83.3
Levodopa+Entakapon kullanımı		
Hayır	71	69.6
Evet	31	30.4
Amantadin kullanımı		
Hayır	83	81.4
Evet	19	18.6
İntermitan subkutan apomorfin		
Hayır	101	99.0
Evet	1	1.0
Diskinezi		
Hayır	80	78.4
Evet	22	21.6
Parkinson hastalığının en rahatsız edici şikayeti		
Bradidimi	1	1.0
Yazı bozukluğu	1	1.0
Yavaşlık	32	31.4
Titreme	39	38.2
Dengesizlik	2	2.0
Sık ilaç kullanma	2	2.0
Konuşma bozukluğu	3	2.9
Donma	1	1.0
Stigmatizasyon	1	1.0
Sabah tutukluğu	2	2.0
Rijidite	1	1.0
Yürüme zorluğu	7	6.9
Uyku	2	2.0
Depresif belirtiler	1	1.0
İstemsiz Hareketler	1	1.0
Ağrı	2	2.0
Sıcak basması	1	1.0
Kabızlık	1	1.0
Yok	2	2.0

Hastaların sırasıyla DBU, SAP ve LKİJ farkındalıkları, bilgi kaynakları, tercihlerine yönelik cevapları Tablo 4.3'te, 4.4'te ve 4.5'te detaylıca verilmiştir. Hastaların %69,6'sı DBU'yu duyarken, bu oran LKİJ ve SAP için %2'de kalmıştır. DBU'yu duyan hastaların farkındalıkları düşük saptanmıştır. DBU'nun yan etkileri hakkında sadece hastaların %5,6'sı, ücret konusunda ise sadece %11,3'ü farkındalığa sahiptir. DBU sonrası ilaç kullanımının gerektiğini bilen hastaların %15,5'idir. DBU'nun ameliyatla uygulandığını bilen hastalar sadece %45,1'dir.

Tablo 4.3. Hastaların derin beyin uyarımı farkındalığı ile ilgili dağılımları.

	n	%
DBU- (Beyin Pili) duydunuz mu?		
Evet	71	69.6
Hayır	31	30.4
DBU bilgi kaynağınız nedir? (n=71)		
Doktor	19	26.8
İnternet	22	31.0
Gazete/Dergi	12	16.9
Akraba	4	5.6
Tanıdık	13	18.3
Diğer hastalar	1	1.4
DBU'yu kaç yıldır biliyorsunuz?		
<5 yıl	64	90.1
5-10 yıl	6	8.5
≥10 yıl	1	1.4
DBU ücretli bir tedavi mi?		
Evet	17	23.9
Hayır	8	11.3
Fikrim yok	46	64.8
DBU ameliyatla mı uygulanır?		
Evet	32	45.1
Hayır	1	1.4
Fikrim yok	38	53.5
DBU genel anestezi mi uygulanır?		
Evet	14	9.7
Hayır	1	1.4
Fikrim yok	56	78.9
DBU ile vücuda konulan aparatlar neler?		
Biliyor	16	22.5
Yanlış biliyor	2	2.8
Fikri yok	53	74.6
DBU yan etkileri neler?		
Doğru Biliyor	4	5.6
Yanlış biliyor	4	5.6
Fikri yok	63	88.8
DBU, PH'yi tedavi eder mi?		
Tedavi eder	8	11.3
Şikayetleri azaltır	44	62.0
Fikri yok	19	26.8
DBU sonrası ilaç kullanımı gerekli mi?		
Evet	11	15.5
Hayır	11	15.5
Fikri yok	49	69.0

Tablo 4.3. ‘Devamı’ Hastaların derin beyin uyarımı farkındalığı ile ilgili dağılımları.

DBU sonrası düzenli pil ayarı gerekli mi?		
Evet	37	52.1
Hayır	2	2.8
Fikri yok	32	45.1
DBU isteğiniz şu an var mı?		
Evet	31	43.7
Hayır	31	43.7
Kararsız	9	12.6
DBU hayır/kararsız olma nedeni		
Cerrahi olması	3	7.5
İlaç tedavisinin tercih edilmesi	27	67.5
Güvenirlilik	3	7.5
Yeterli bilgisinin olmaması	6	15.0
MR giremez nedeni ile	1	2.5

Tablo 4.4. Hastaların subkutan apomorfın pompası farkındalığı ile ilgili dağılımları.

	n	%
SAP (Subkutan Apomorfın Pompası) duydunuz mu?		
Evet	2	2.0
Hayır	100	98.0
SAP bilgi kaynağınız nedir?		
Doktor	2	100
İnternet	-	-
Gazete/Dergi	-	-
Akraba	-	-
Tanıdık	-	-
Diğer hastalar	-	-
SAP’ı kaç yıldır biliyorsunuz?		
<5 yıl	2	100
5-10 yıl	-	-
≥10 yıl	-	-
SAP ücretli bir tedavi mi?		
Evet	-	-
Hayır	1	50.0
Fikrim yok	1	50.0
SAP bilginiz nedir?		
Doğru	2	100
SAP’ın yan etkileri nelerdir?		
Biliyor	1	50
Yanlış biliyor	-	-
Fikri yok	1	50.0
SAP, PH’yi tedavi eder mi?		
Tedavi eder	-	-
Şikayetleri azaltır	2	100
Fikri yok	-	-
SAP sonrası ilaç kullanımı gerekli mi?		
Evet	1	50.0
Hayır	-	-
Fikri yok	1	50.0
SAP isteğiniz şu an var mı?		
Evet	1	50.0
Hayır	1	50.0
Kararsız	-	-
SAP hayır/kararsız olma nedeni		
Yan etkileri	1	100

Tablo 4.5. Hastaların LKİJ farkındalığı ile ilgili dağılımları.

	n	%
LKİJ Pompası duydunuz mu?		
Evet	2	2.0
Hayır	100	98.0
LKİJ bilgi kaynağınız nedir?		
Doktor	1	50.0
İnternet	-	-
Gazete/Dergi	-	-
Akraba	-	-
Tanıdık	1	50.0
Diğer hastalar	-	-
LKİJ'yi ne zamandır biliyorsunuz?		
<5 yıl	2	100
5-10 yıl	-	-
≥10 yıl	-	-
LKİJ ücretli bir tedavi mi?		
Evet	-	-
Hayır	1	50.0
Fikrim yok	1	50.0
LKİJ bilginiz nedir?		
Doğru	2	100
LKİJ yan etkileri nelerdir?		
Biliyor	-	-
Yanlış biliyor	-	-
Fikri yok	2	100
LKİJ, PH'yi tedavi eder mi		
Tedavi eder	-	-
Şikayetleri azaltır	2	100
Fikri yok	-	-
LKİJ sonrası ilaç kullanımı gerekli mi?		
Evet	2	100
Hayır	-	-
Fikri yok	-	-
LKİJ isteğiniz şu an var mı?		
Evet	-	-
Hayır	2	100
Kararsız	-	-
LKİJ hayır/kararsız olma nedeni		
İlaç tedavisinin tercih edilmesi	1	50.0
Güvenirlilik	1	50.0

DBU tedavisini duyan ve duymayan hastaların demografik özelliklerinin ve Hoen Yahr evrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.6'da verilmiştir. İlkokul düzeyinde eğitim alan hastalarla, daha yüksek düzeyde eğitim alan hastaların DBU'yu duyma oranları karşılaştırıldığında, eğitim seviyesi daha iyi olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi farkındalıkları olduğu saptandı. Diğer verilerin DBU'yu duyma üzerine anlamlı etkisi olmadığı saptandı.

Tablo 4.6. DBU tedavisini duyan ve duymayan hastaların demografik özelliklerinin ve Hoen Yahr evrelerinin karşılaştırılması.

	DBU Duymuş		DBU Duymamış		Test İstatistiği	p value
	Mean ± SD		Mean ± SD			
	Median (Min-Max)		Median (Min-Max)			
Yaş	62.84±9.80 64 (36-83)		65.09±14.25 68 (23-83)		U=856.5	0.076
	N	%	n	%		
Cinsiyet						
Kadın	34	47.9	19	61.3	$\chi^2=1.553$	0.282
Erkek	37	52.1	12	38.7		
Eğitim durumu						
İlkokul	31	43.7	23	74.2	$\chi^2=8.634$	0.013
Ortaokul/Lise	23	32.4	6	19.4		
Ön lisans ve üzeri	17	23.9	2	6.5		
Gelir (TL)						
<5000	21	29.6	14	45.2	$\chi^2=4.329$	0.115
5000-10000	28	39.4	13	41.9		
>10000	22	31.0	4	12.9		
Hoehn-yahr Evre						
Evre 0	1	1.4	0	0	$\chi^2=2.994$	0.579
Evre 1	24	33.8	9	29.0		
Evre 2	27	38.0	16	51.6		
Evre 3	18	25.4	5	16.1		
Evre 4	1	1.4	1	3.2		

U:Mann Whitney U test

χ^2 : Chi-Square Tests/Fisher's Exact test

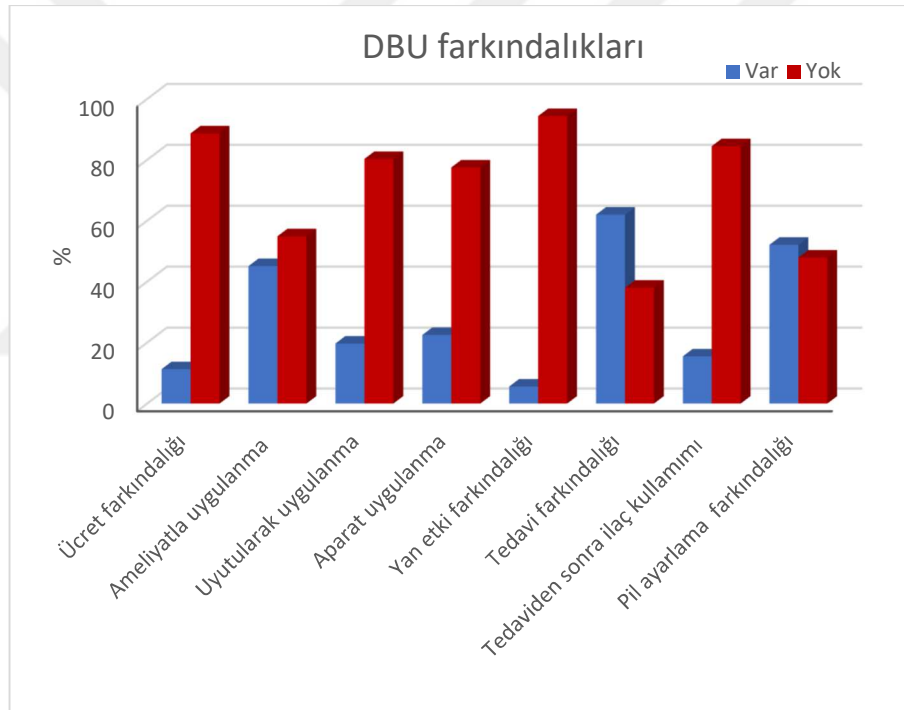
Hastaların çok az bir kısmı SAP ve LKİJ tedavilerini duyduğu için bu tedavilere yönelik detaylı farkındalık sorularına verilen cevapların verileri anlamsız kabul edildi. DBU tedavisine yönelik detaylı farkındalıklar Tablo 4.7’de gösterilmiştir. DBU farkındalık oranları Şekil 4.1’de özetlenmiştir.

Tablo 4.7. Derin beyin uyarımına yönelik detaylı farkındalık sonuçları.

n=71	n	%
DBU Ücret farkındalığı		
Farkındalık var (tedavi ücretsiz)	8	11.3
Yok	63	88.7
DBU ameliyat ile uygulanma farkındalığı		
Farkındalık var (Evet)	32	45.1
Yok	39	54.9
DBU genel anestezi ile uygulanma farkındalığı		
Farkındalık var (Evet)	14	19.7
Yok	57	80.3
DBU aparat farkındalığı		
Farkındalık var (Evet)	16	22.5
Yok	55	77.5

Tablo 4.7. ‘Devamı’ Derin beyin uyarımına yönelik detaylı farkındalık sonuçları.

Yan etki farkındalığı		
Farkındalık var (biliyor)	4	5.6
Yok	67	94.4
Tedavi farkındalığı		
Farkındalık var (şikayetleri azaltıyor)	44	62.0
Yok	27	38.0
Tedaviden sonra ilaç devamı farkındalığı		
Farkındalık var (Evet)	11	15.5
Yok	60	84.5
Düzenli pıl ayarlama farkındalığı		
Farkındalık var (Evet)	37	52.1
Yok	34	47.9

**Şekil 4.1.** Derin beyin uyarımı farkındalık oranları.

Çalışmaya katılan Parkinson hastalarının HBD-BPHDÖ puanlarının ortalamaları Tablo 4.8’de özetlenmiştir. HBD-BPHDÖ puanları ile farkındalıklarının kıyaslanması ise Tablo 4.9-16 verilmiştir.

Tablo 4.8. Hastaların Hareket Bozukluğu Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (HBD-BPHDÖ) ortalamaları.

	Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)
Motor-Dışı sorunlar	9.42±6.42	8 (1-33)
Motor sorunlar	8.42±7.92	6 (0-46)
Motor Muayene	26.96±16.84	24.5 (4-90)
Motor Komplikasyonlar	1.09±2.71	0 (0-14)

DBU ücret farkındalığı ve HBD-BPHDÖ puanları karşılaştırıldığında anlamlı sonuç elde edilememiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. DBU ücret farkındalığı olan hastalarla olmayan hastaların ile HBD-BPHDÖ puanlarının karşılaştırılmaları.

	Ücret farkındalığı VAR (n=8)	Ücret farkındalığı YOK (n=63)	Test İstatistiği	p value
	Mean ± SD Median (Min-Max)	Mean ± SD Median (Min-Max)		
Motor-Dışı sorunlar	7.63±3.63 7.5 (2-13)	9.14±6.18 8 (1-33)	U=232.5	0.715
Motor sorunlar	5.88±4.35 4 (2-15)	8.17±7.17 6 (0-30)	U=213.5	0.483
Motor Muayene	21.63±10.79 18.5 (11-41)	25.86±15.01 25 (4-77)	U=221.0	0.573
Motor Komplikasyonlar	1.63±2.38 0 (0-6)	0.87±2.49 0 (0-13)	U=204.0	0.221

U:Mann Whitney U test

DBU ameliyatla uygulanma farkındalığı ile hastaların HBD-BPHDÖ puanları karşılaştırıldığında, farkındalığı olan hastaların motor muayene skorlarının daha düşük olduğu saptandı. Diğer parametreler arasında anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. DBU tedavisinin ameliyatla uygulanma farkındalığı olan hastalarla olmayan hastaların HBD-BPHDÖ puanlarının karşılaştırılmaları.

	Ameliyat farkındalığı VAR (n=32)	Ameliyat farkındalığı YOK (n=39)	Test İstatistiği	p value
	Mean ± SD Median (Min-Max)	Mean ± SD Median (Min-Max)		
Motor-Dışı sorunlar	7.87±4.47 7 (2-19)	9.87±6.85 8 (1-33)	U=528.5	0.269
Motor sorunlar	5.66±4.51 4 (1-21)	9.77±7.998 7 (0-30)	U=434.5	0.028
Motor Muayene	22.75±12.73 21.5 (4-49)	27.54±15.80 27 (10-77)	U=523.5	0.245
Motor Komplikasyon	1.16±2.46 0 (0-10)	0.79±2.48 0 (0-13)	U=547.5	0.215

U:Mann Whitney U test

DBU tedavisinin genel anestezişiz uygulandığına yönelik farkındalık, HBD-BPHDÖ puanı ile karşılaştırıldığında anlamlı sonuç elde edilememiştir (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. DBU tedavisinin genel anestezişiz uygulanmasına yönelik farkındalığı olan hastalarla olmayan hastaların HBD-BPHDÖ puanlarının karşılaştırılmaları.

	Genel anestezişiz uygulama farkındalığı VAR (n=14)	Genel anestezişiz uygulama farkındalığı YOK (n=57)	Test İstatistiği	p value
	Mean ± SD Median (Min-Max)	Mean ± SD Median (Min-Max)		
Motor-Dışı sorunlar	8.43±5.03 7 (2-19)	9.11±6.18 8 (1-33)	U=382.5	0.811
Motor sorunlar	6.07±5.71 3.5 (1-21)	8.37±7.16 6 (0-30)	U=316.0	0.229
Motor Muayene	23.71±10.63 21.5 (6-45)	25.79±15.47 24 (4-77)	U=393.5	0.937
Motor Komplikasyon	1.71±3.12 0 (0-10)	0.77±2.26 0 (0-13)	U=323.5	0.126

U:Mann Whitney U test

Hastaların DBU'da yerleştirilen cihaz farkındalıkları ile HBD-BPHDÖ farkındalıkları karşılaştırıldığında, Motor komplikasyon puanı daha düşük olan hastaların farkındalıkları daha yüksek bulunmuştur. Diğer puanlar ile karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. DBU sırasında hastaya yerleştirilen cihazlara yönelik farkındalığı olan hastalarla olmayan hastaların HBD-BPHDÖ puanlarının karşılaştırılmaları.

	Yerleştirilen cihaz farkındalığı VAR (n=16)	Yerleştirilen cihaz farkındalığı YOK (n=55)	Test İstatistiği	p value
	Mean $\pm$ SD Median (Min-Max)	Mean $\pm$ SD Median (Min-Max)		
Motor-Dışı sorunlar	9.81 $\pm$ 5.63 9.5 (2-19)	8.73 $\pm$ 6.06 8 (1-33)	U=377.5	0.388
Motor sorunlar	8.94 $\pm$ 6.27 8 (1-21)	7.62 $\pm$ 7.13 6 (0-30)	U=357.0	0.252
Motor Muayene	26.31 $\pm$ 10.91 23.5 (9-49)	25.11 $\pm$ 15.58 23 (4-77)	U=389.5	0.487
Motor Komplikasyon	1.81 $\pm$ 2.63 0 (0-7)	0.71 $\pm$ 2.37 0 (0-13)	U=311.0	0.013

U:Mann Whitney U test

Hastaların DBU'nun yan etkilerine dair farkındalıkları ile HBD-BPHDÖ puanlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşamamıştır (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. DBU tedavisinin yan etkilerine yönelik farkındalığı olan hastalarla olmayan hastaların HBD-BPHDÖ puanlarının karşılaştırılmaları.

	Yan etki farkındalığı VAR (n=4)	Yan etki farkındalığı YOK (n=67)	Test İstatistiği	p value
	Mean $\pm$ SD Median (Min-Max)	Mean $\pm$ SD Median (Min-Max)		
Motor-Dışı sorunlar	10.75 $\pm$ 5.12 11.5 (4-16)	8.87 $\pm$ 6.01 8 (1-33)	U=97.0	0.377
Motor sorunlar	8.50 $\pm$ 2.08 8.5 (6-11)	7.88 $\pm$ 7.11 6 (0-30)	U=92.0	0.314
Motor Muayene	23.00 $\pm$ 14.44 22.5 (8-39)	25.52 $\pm$ 14.70 23 (4-77)	U=123.0	0.801
Motor Komplikasyon	3.25 $\pm$ 3.77 3 (0-7)	0.82 $\pm$ 2.33 0 (0-13)	U=85.0	0.237

U:Mann Whitney U test

DBU tedavi farkındalık oranları ile HBD-BPHDÖ puanları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı sonuç bulunamamıştır (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. DBU tedavisinin şikayetleri azaltan, tamamen tedavi eden bir uygulama olmadığına yönelik farkındalığı olan hastalarla olmayan hastaların HBD-BPHDÖ puanlarının karşılaştırılmaları.

	Tedavi farkındalığı VAR (n=44)	Tedavi farkındalığı YOK (n=27)	Test İstatistiği	p value
	Mean ± SD Median (Min-Max)	Mean ± SD Median (Min-Max)		
Motor-Dışı sorunlar	8.07±4.82 7 (1-19)	10.44±7.29 8 (3-33)	U=491.0	0.221
Motor sorunlar	7.36±6.16 6 (0-30)	8.81±8.06 6 (1-29)	U=563.0	0.713
Motor Muayene	24.68±13.35 22.5 (4-54)	26.52±16.64 27 (4-77)	U=572.0	0.794
Motor Komplikasyon	1.36±.93 0 (0-13)	0.30±1.17 0 (0-6)	U=491.0	0.087

U:Mann Whitney U test

DBU uygulaması sonrasındaki medikal tedavi devamı konusundaki farkındalık ile HBD-BPHDÖ puanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. DBU uygulaması sonrasındaki medikal tedavinin devamına yönelik farkındalığı olan hastalarla olmayan hastaların HBD-BPHDÖ puanlarının karşılaştırmaları.

	DBU uygulama sonrasında medikal tedavi farkındalığı VAR (n=11)	DBU uygulama sonrasında medikal tedavi farkındalığı YOK (n=60)	Test İstatistiği	p value
	Mean ± SD Median (Min-Max)	Mean ± SD Median (Min-Max)		
Motor-Dışı sorunlar	9.18±7.16 7 (1-28)	8.93±5.76 8 (1-33)	U=327.5	0.968
Motor sorunlar	7.36±8.16 5 (0-29)	8.02±6.75 6 (1-30)	U=291.0	0.534
Motor Muayene	20.55±11.33 20 (4-47)	26.27±15.03 25 (4-77)	U=262.0	0.280
Motor Komplikasyonlar	1.27±2.28 0 (0-6)	0.90±2.50 0 (0-13)	U=303.5	0.555

U:Mann Whitney U test

DBU sonrasındaki düzenli pil kontrolleri hakkındaki farkındalık ile HBD-BPHDÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. DBU uygulaması sonrasındaki düzenli pil programlamalarına yönelik farkındalığı olan hastalarla olmayan hastaların HBD-BPHDÖ puanları karşılaştırmaları.

	Pil programlama farkındalığı VAR (n=37)	Pil programlama farkındalığı YOK (n=34)	Test İstatistiği	p value
	Mean $\pm$ SD Median (Min-Max)	Mean $\pm$ SD Median (Min-Max)		
Motor-Dışı sorunlar	7.49 $\pm$ 4.15 7 (1-19)	10.59 $\pm$ 7.14 8 (2-33)	U=481.0	0.088
Motor sorunlar	7.05 $\pm$ 5.85 6 (0-30)	8.85 $\pm$ 7.92 6 (1-29)	U=585.5	0.616
Motor Muayene	24.27 $\pm$ 12.92 21 (8-54)	26.59 $\pm$ 16.34 25 (4-77)	U=590.0	0.653
Motor Komplikasyonlar	1.57 $\pm$ 3.15 0 (0-13)	0.29 $\pm$ 1.06 0 (0-6)	U=534.5	0.127

U:Mann Whitney U test

Hastaların DBU farkındalıklarının hastaların yaşları ile karşılaştırılması Tablo 4.17’de verilmiştir. Daha genç olan hastaların DBU’nun genel anestezişiz uygulandığına ve yan etkilerine dair farkındalığı daha iyi bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.17. Hastaların DBU farkındalıkları ile yaşlarının karşılaştırılması.

	YAŞ		Test İstatistiği	p value
	Mean $\pm$ SD	Median (Min-Max)		
DBU Ücret farkındalığı				
Var	58.62 $\pm$ 10.11	62.5 (39-68)	U=182.5	0.206
Yok	63.38 $\pm$ 9.71	65 (36-83)		
DBU ameliyat ile uygulanma farkındalığı				
Var	59.90 $\pm$ 9.76	63.5 (36-72)	U=461.5	0.060
Yok	65.25 $\pm$ 9.26	64 (37-83)		
DBU genel anestezişiz uygulanma farkındalığı				
Var	56.28 $\pm$ 11.66	58 (36-69)	U=242.0	0.023
Yok	64.45 $\pm$ 8.66	65 (37-83)		
DBU aparat farkındalığı				
Var	58.37 $\pm$ 10.48	58 (36-73)	U=309.5	0.072
Yok	64.14 $\pm$ 9.29	65 (37-83)		
Yan etki farkındalığı				
Var	58.00 $\pm$ 6.97	56.5 (52-67)	U=0.000	0.029
Yok	63.13 $\pm$ 9.90	65 (36-83)		
Tedavi farkındalığı				
Var	61.75 $\pm$ 10.06	62.5 (36-81)	U=490.0	0.217
Yok	64.62 $\pm$ 9.24	66 (37-83)		
Tedaviden sonra ilaç devamı farkındalığı				
Var	62.09 $\pm$ 9.39	67 (42-72)	U=324.5	0.930
Yok	62.98 $\pm$ 9.94	64 (36-83)		
Düzenli pil kontrolü farkındalığı				
Var	61.59 $\pm$ 8.90	62 (39-80)	U=514.5	0.187
Yok	64.20 $\pm$ 10.65	67 (36-83)		

U:Mann Whitney U test

Hastaların DBU farkındalıkları ile cinsiyetlerinin karşılaştırılması Tablo 4.18’de verilmiştir. Kadın hastaların DBU ameliyatının genel anestezişiz uygulandığına dair farkındalığı erkek hastalara göre daha iyi bulunmuştur ($p<0,05$). Bu konudaki diğer karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşılamamıştır.

Tablo 4.18. Hastaların DBU farkındalığı ile cinsiyetlerinin karşılaştırılması.

	Kadın		Erkek		Test istatistiği	p value
	n	%	n	%		
DBU Ücret farkındalığı						
Var	4	11.8	4	10.8	$\chi^2=0.016$	1.000
Yok	30	88.2	33	89.2		
DBU ameliyat ile uygulanma farkındalığı						
Var	16	47.1	16	43.2	$\chi^2=0.104$	0.747
Yok	18	52.9	21	56.8		
DBU genel anestezişiz uygulanma farkındalığı						
Var	11	32.4	3	8.1	$\chi^2=6.579$	0.010
Yok	23	67.6	34	91.9		
DBU yerleştirilen aparat farkındalığı						
Var	8	23.5	8	21.6	$\chi^2=0.037$	0.848
Yok	26	76.5	29	78.4		
Yan etki farkındalığı						
Var	1	2.9	3	8.1	$\chi^2=0.890$	0.615
Yok	33	97.1	34	91.9		
Tedavi farkındalığı						
Var	22	64.7	22	59.5	$\chi^2=0.207$	0.649
Yok	12	35.3	15	40.5		
Tedaviden sonra ilaç devamı farkındalığı						
Var	7	20.6	4	10.8	$\chi^2=1.294$	0.255
Yok	27	79.4	33	89.2		
Düzenli pil ayarlama farkındalığı						
Var	16	47.1	21	56.8	$\chi^2=0.668$	0.414
Yok	18	52.9	16	43.2		

* Ki Kare/ Fisher’s Exact Test

Hastaların DBU farkındalıkları ile eğitim durumlarının karşılaştırılması Tablo 4.19’da verilmiştir. Ortaokul ve lise mezunu olan hastalar ilköğretim mezunu olanlarla karşılaştırıldığında; ortaokul-lise mezunu olan hastaların, DBU’nun şikayetleri azaltan bir tedavi olduğuna dair farkındalıkları konusunda daha iyi olduğu bulundu ($p<0,05$).

Bu konuya dair diğer karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşamadı ($p>0,05$).

Tablo 4.19: Hastaların DBU farkındalığı ile eğitim durumlarının karşılaştırılması.

	İlkokul		Ortaokul/lise		Ön lisans ve üzeri		Test istatistiği	p value
	n	%	n	%	n	%		
DBU Ücret farkındalığı								
Var	2	6.5	4	17.4	2	11.8	$\chi^2=1.679$	0.502
Yok	29	93.5	19	82.6	15	88.2		
DBU ameliyat farkındalığı								
Var	13	41.9	12	52.2	7	41.2	$\chi^2=0.696$	0.706
Yok	18	58.1	11	47.8	10	58.8		
DBU genel anestezi uygulama farkındalığı								
Var	7	22.6	5	21.7	2	11.8	$\chi^2=0.863$	0.743
Yok	24	77.4	18	78.3	15	88.2		
DBU aparat farkındalığı								
Var	9	29.0	5	21.7	2	11.8	$\chi^2=1.888$	0.389
Yok	22	71.0	18	78.3	15	88.2		
Yan etki farkındalığı								
Var	1	3.2	1	4.3	2	11.8	$\chi^2=1.662$	0.448
Yok	30	96.8	22	95.7	15	88.2		
Tedavi farkındalığı								
Var	4	45.2	18	78.3	12	70.6	$\chi^2=6.842$	0.033
Yok	17	54.8	5	21.7	5	29.4		
Tedaviden sonra ilaç devamı farkındalığı								
Var	6	19.4	3	13.0	2	11.8	$\chi^2=0.590$	0.766
Yok	25	80.6	20	87.0	15	88.2		
Düzenli pil ayarlama farkındalığı								
Var	16	51.6	11	47.8	10	58.8	$\chi^2=0.479$	0.787
Yok	15	48.4	12	52.2	7	41.2		

* Ki Kare/ Fisher's Exact Test

Tablo 4.20'de hastaların gelir düzeyi ile farkındalıkları karşılaştırılmıştır. Gelir düzeyi >10000 Türk Lirası (TL) olan hastalar ile 5000-10000 TL karşılaştırıldığında tedavi sonrasında düzenli kontrol farkındalığı gelir düzeyi yüksek olan hastalarda daha iyi bulunmuştur ($p<0,05$). Gelir düzeyleri ile yapılan diğer karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşamadı ($p>0,05$)

Tablo 4.20. Hastaların DBU farkındalığı ile gelir düzeylerinin karşılaştırılması.

	<5000		5000-10000		>10000		Test istatistiği	p
	n	%	n	%	n	%		
DBU Ücret farkındalığı								
Var	1	4.8	3	10.7	4	18.2	χ^2 =1.827	0.414
Yok	20	95.2	25	89.3	18	81.8		
DBU ameliyat farkındalığı								
Var	9	42.9	11	39.3	12	54.5	χ^2 =1.229	0.572
Yok	12	57.1	17	60.7	10	45.5		
DBU genel anestezi uygulama farkındalığı								
Var	6	28.6	4	14.3	4	18.2	χ^2 =1.582	0.451
Yok	15	71.4	24	85.7	18	81.8		
DBU aparat farkındalığı								
Farkındalık var	7	33.3	5	17.9	4	18.2	χ^2 =1.901	0.401
Yok	14	66.7	23	81.2	18	81.8		
Yan etki farkındalığı								
Var	1	4.8	0	0	3	13.6	χ^2 =3.793	0.098
Yok	20	95.2	28	100	19	86.4		
Tedavi farkındalığı								
Var	11	52.4	16	57.1	17	77.3	χ^2 =3.282	0.194
Yok	10	47.6	12	42.9	5	22.7		
Tedaviden sonra ilaç devamı farkındalığı								
Var	4	19.0	3	10.7	4	18.2	χ^2 =0.950	0.711
Yok	17	81.0	25	89.3	18	81.8		
Düzenli pil ayarlama farkındalığı								
Var	11	52.4	10	35.7	16	72.7	χ^2 =6.709	0.035
Yok	10	47.6	18	64.3	6	27.3		

* Ki Kare/ Fisher's Exact Test

Hastaların DBU tedavisine olan yaklaşımları ile farkındalıklarının karşılaştırma sonuçları Tablo 4.21'de verilmiştir. Bu karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.21. Hastaların DBU tedavisine olan yaklaşımı ile farkındalıklarının karşılaştırma sonuçları.

	DBS isteği VAR		DBS isteği YOK		Kararsız		Test istatistiği	p
	n	%	n	%	n	%		
DBU Ücret farkındalığı								
Var	5	6.1	2	6.5	1	11.1	$\chi^2=1.538$	0.456
Yok	26	83.9	29	93.5	8	88.9		
DBU ameliyat farkındalığı								
Var	3	41.9	12	38.7	7	77.8	$\chi^2=4.351$	0.121
Yok	18	58.1	19	61.3	2	22.2		
DBU genel anestezi uygulama farkındalığı								
Var	6	19.4	6	19.4	2	22.2	$\chi^2=0.041$	0.980
Yok	25	80.6	25	80.6	7	77.8		
DBU aparat farkındalığı								
Farkındalık var	9	29.0	5	16.1	2	22.2	$\chi^2=1.479$	0.477
Yok	22	71.0	26	83.9	7	77.8		
Yan etki farkındalığı								
Var	2	6.5	2	6.5	0	0	$\chi^2=0.396$	1.000
Yok	29	93.5	29	93.5	9	100		
Tedavi farkındalığı								
Var	17	54.8	21	67.7	6	66.7	$\chi^2=1.181$	0.551
Yok	14	45.2	10	32.3	3	33.3		
Tedaviden sonra ilaç devamı farkındalığı								
Var	5	16.1	5	16.1	1	11.1	$\chi^2=0.164$	1.000
Yok	26	83.9	26	83.9	8	88.9		
Düzenli pil ayarlama farkındalığı								
Var	12	38.7	21	67.7	4	44.4	$\chi^2=5.460$	0.075
Yok	19	61.3	10	32.3	5	55.6		

* Ki Kare/ Fisher's Exact Test

Çalışmaya katılan 102 hastanın %72,5'nin hasta yakını bulunmaktaydı. Toplam 74 hasta yakını çalışmaya dahil edildi. Hasta yakınlarının demografik ve sosyoekonomik verileri Tablo 4.22'de özetlenmiştir.

Tablo 4.22. Hasta yakınlarının demografik ve sosyoekonomik özellikleri.

n=74	Ort ± SS Ortanca (Min- Max)	
Hasta yakını yaşı (yıl)	52.52±12.61 52 (29-75)	
	n	%
Cinsiyet		
Kadın	49	66.2
Erkek	25	33.8
Eğitim durumu		
Okur yazar	-	-
İlkokul	24	32.4
Ortaokul/Lise	26	35.1
Ön lisans	6	8.1
Lisans	9	12.2
Yüksek lisans	8	10.8
Gelir (TL)		
<2500 (geliri yok)	1	1.4
2500-5000	22	30.1
5000-10000	25	34.2
>10000	25	34.2
Yakınlık derecesi		
Eşi	36	48.6
Çocuğu	28	37.8
Arkadaşı	1	1.4
Kardeşi	4	5.4
Damat/gelin	2	2.7
Yeğen	1	1.4
Annesi	1	1.4
Eltisi	1	1.4

Hasta yakınlarının sırasıyla DBU, SAP ve LKİJ farkındalıkları, bilgi kaynakları, tercihlerine yönelik cevapları Tablo 4.23, 24 ve 25’de detaylıca verilmiştir. DBU farkındalığı hasta yakınlarında %64,9 iken bu oran SAP ve LKİJ için sırasıyla %4,1 ve 5,4 olarak saptanmıştır. Farkındalık oranlarının düşük olması sebebiyle SAP ve LKİJ farkındalığı ile ilgili detaylı çalışma yapılamamıştır. Hasta yakınlarının genel farkındalık oranlarının düşük olmasına rağmen, hasta yakınlarının %56,3’ünün şu an DBU tedavisine olumlu yaklaşması dikkat çekicidir.

Tablo 4.23. Hasta yakınlarının DBU farkındalığı ile ilgili dağılımları.

n=74	n	%
DBU- (Beyin Pili) duydunuz mu?		
Evet	48	64.9
Hayır	26	35.1
DBU bilgi kaynağınız nedir? (n=47)		
Doktor	10	21.3
İnternet	18	38.3
Gazete/Dergi	5	10.6
Akraba	5	10.6
Tanıdık	9	19.1
DBU'yu kaç yıldır biliyorsunuz?		
<5 yıl	41	85.4
5-10 yıl	5	10.4
≥10 yıl	2	4.2
DBU ücretli bir tedavi mi?		
Evet	18	37.5
Hayır	9	18.8
Fikrim yok	21	43.8
DBU ameliyatla mı uygulanır?		
Evet	27	56.3
Fikrim yok	19	39.6
Bilmiyor	2	4.2
DBU uyutularak mı uygulanır?		
Evet	11	22.9
Hayır	2	4.2
Fikrim yok	33	68.8
Bilmiyor	2	4.2
DBU ile vücuda konulan aparatlar neler?		
Biliyor	9	18.8
Yanlış biliyor	4	8.3
Fikri yok	35	72.9
DBU yan etkileri neler?		
Biliyor	5	10.4
Yanlış biliyor	2	4.2
Fikri yok	41	85.4
DBU, PH'yi tedavi eder mi?		
Tedavi eder	6	12.5
Şikayetleri azaltır	33	68.8
Fikri yok	9	18.8
DBU sonrası ilaç kullanımı gerekli mi?		
Evet	16	33.3
Hayır	5	10.4
Fikri yok	27	56.3
DBU sonrası düzenli pil ayarı gerekli mi?		
Evet	35	72.9
Hayır	-	-
Fikri yok	13	27.1
Hastanız için DBU isteğiniz şu an var mı?		
Evet	27	56.3
Hayır	11	22.9
Kararsız	10	20.8
DBU hayır/kararsız olma nedeni		
Cerrahi olması	1	4.8
İlaç tedavisinin tercih edilmesi	13	61.9
Güvenirlilik	2	9.5
Yeterli bilginin olmaması	4	3.9
Tercih hastaya bırakılır	1	4.8

Tablo 4.24. Hasta yakınlarının SAP tedavisi farkındalığı ile ilgili dağılımları.

	n	%
SAP'ı (Subkutan Apomorfin Pompası) duydunuz mu?		
Evet	3	4.1
Hayır	71	95.9
SAP bilgi kaynağı		
Doktor	2	66.7
İnternet	1	3.3
Gazete/Dergi	-	-
Akraba	-	-
Tanıdık	-	-
Diğer hastalar	-	-
SAP'ı kaç yıldır biliyorsunuz?		
<5 yıl	3	100
5-10 yıl	-	-
≥10 yıl	-	-
SAP ücretli bir tedavi mi?		
Evet	-	-
Hayır	2	66.7
Fikrim yok	1	33.3
SAP bilginiz nedir?		
Doğru	2	66.7
Yanlış	1	33.3
SAP'ın yan etkileri nelerdir?		
Biliyor	-	-
Yanlış biliyor	-	-
Fikri yok	3	100
SAP, PH'yi tedavi eder mi?		
Tedavi eder	-	-
Şikayetleri azaltır	3	100
Fikri yok	-	-
SAP sonrası ilaç kullanımı gerekli mi?		
Evet	1	33.3
Hayır	1	33.3
Fikri yok	1	33.3
Hastanız için SAP isteğiniz şu an var mı?		
Evet	1	33.3
Hayır	2	66.7
Kararsız	-	-
SAP hayır/kararsız olma nedeni		
İğne değişimleri	1	50
Başka cihaz desteği	1	50

Tablo 4.25. Hasta yakınlarının LKİJ tedavisi farkındalığı ile ilgili dağılımları.

	n	%
LKİJ Pompasını duydunuz mu?		
Evet	4	5.4
Hayır	65	87.8
Bilmiyor	5	6.8
LKİJ bilgi kaynağınız nedir?		
Doktor	2	50.0
İnternet	1	25.0
Gazete/Dergi	-	-
Akraba	1	25.0
Tanıdık	-	-
Diğer hastalar	-	-
LKİJ'yi ne zamandır biliyorsunuz?		
<5 yıl	4	100
5-10 yıl	-	-
≥10 yıl	-	-
LKİJ ücretli bir tedavi mi?		
Evet	-	-
Hayır	2	50.0
Fikrim yok	2	50.0
LKİJ bilginiz nedir?		
Doğru	1	25.0
Fikri yok	2	50.0
Yanlış biliyor	1	25.0
LKİJ yan etkileri nelerdir?		
Biliyor	1	25.0
Yanlış biliyor	-	-
Fikri yok	3	75.0
LKİJ, PH'yi tedavi eder mi?		
Tedavi eder	-	-
Şikayetleri azaltır	2	50.0
Fikri yok	2	50.0
LKİJ sonrası ilaç kullanımı gerekli mi?		
Evet	2	50.0
Hayır	-	-
Fikri yok	2	50.0
LKİJ isteği		
Evet	-	-
Hayır	1	25.0
Kararsız	3	75.0
LKİJ hayır/kararsız olma nedeni		
İşlemlerin zorluğu	1	25.0
İlaç tercihi	1	25.0
Yeterli bilgisinin olmaması	1	25.0
Kullanım zorluğu	1	25.0

Hasta yakınlarının DBU tedavisine yönelik detaylı farkındalıkları Tablo 4.26’da gösterilmiştir. Özellikle DBU’nun ücreti, yan etkileri ve uygulanan aparatlarla ilişkili olan farkındalık dikkat çekici düzeyde düşük bulunmuştur. Tedaviden sonra ilaç devamına dair farkındalık %33,3 gibi düşük seviyelerde kalmıştır. DBU’nun genel anestezişiz yapıldığını ise hasta yakınlarının %22,9 gibi düşük bir kısmı bilmektedir.

Tablo 4.26. Hasta yakınlarının DBU tedavisine yönelik detaylı farkındalık oranları.

n=48	n	%
DBU Ücret farkındalığı		
Farkındalık var (tedavi ücretsiz)	9	18.8
Yok	39	81.3
DBU ameliyat ile uygulanma farkındalığı		
Farkındalık var (Evet)	27	56.3
Yok	21	43.8
DBU genel anestezişiz uygulanma farkındalığı		
Farkındalık var (Evet)	11	22.9
Yok	37	77.1
DBU aparat farkındalığı		
Farkındalık var (biliyor)	9	18.8
Yok	39	81.3
Yan etki farkındalığı		
Farkındalık var (biliyor)	5	10.4
Yok	43	89.6
Tedavi farkındalığı		
Farkındalık var (şikayetleri azaltıyor)	33	68.8
Yok	15	31.3
Tedaviden sonra ilaç devamı farkındalığı		
Farkındalık var (Evet)	16	33.3
Yok	32	66.7
Uygulama sonrası düzenli pil programlama farkındalığı		
Farkındalık var (Evet)	35	72.9
Yok	13	27.1

DBU tedavisini duyan ve duymayan hasta yakınlarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.27’de verilmiştir. Kadın hasta yakınlarının DBU tedavisini duyma oranı erkek hasta yakınlarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur ($p<0,05$). Bu konudaki diğer karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlı sonuç elde edilememiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.27. DBU tedavisini duyan ve duymayan hasta yakınlarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

	DBS Duymuş hasta yakını		DBS Duymamış hasta yakını		Test İstatistiği	p value
	Mean $\pm$ SD		Mean $\pm$ SD			
	Median (Min-Max)		Median (Min-Max)			
Yaş	51.14 $\pm$ 12.04 50 (29-73)		55.07 $\pm$ 13.45 55.5 (29-75)		U=525.0	0.262
	n	%	n	%		
Cinsiyet						
Kadın	38	79.2	11	42.3	$\chi^2=10.242$	0.001
Erkek	10	20.8	15	57.7		
Eğitim durumu						
İlkokul	17	35.4	8	30.8	$\chi^2=0.235$	0.889
Ortaokul/Lise	16	33.3	10	38.5		
Ön lisans ve üzeri	15	31.2	8	30.8		

U:Mann Whitney U test

χ^2 : Chi-Square Tests/Fisher's Exact test

Hasta ve hasta yakınlarının farkındalık karşılaştırmaları Tablo 4.28'de verilmiştir. Hasta yakınlarının hastalara göre, DBU tedavisinden sonra ilaç kullanımı ve düzenli kontrole dair farkındalıkları anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer farkındalıklar konusundaki karşılaştırmalarda anlamlı sonuç elde edilememiştir ($p>0,05$).

Hasta ve hasta yakınlarının yüzde olarak karşılaştırılması Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

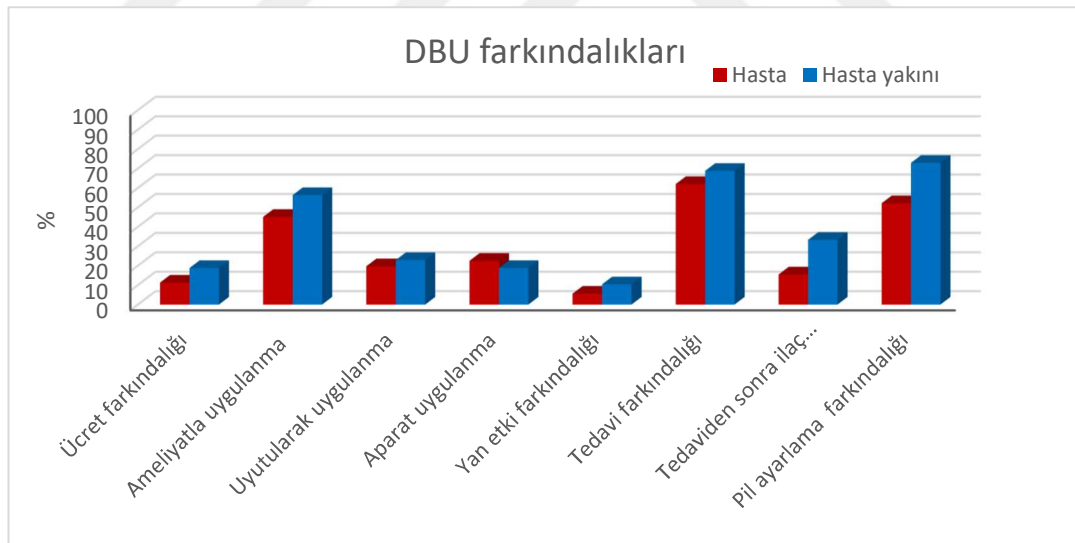
Tablo 4.28. Hasta ve hasta yakınlarının DBU farkındalıklarının karşılaştırılması.

	HASTA (n=71)		HASTA yakını (n=48)		Test istatistiği	P value
	n	%	n	%		
DBU Ücret farkındalığı						
Var	8	11.3	9	18.8	$\chi^2=1.309$	0.252
Yok	63	88.7	39	81.2		
DBU ameliyat farkındalığı						
Var	32	45.1	27	56.2	$\chi^2=1.432$	0.231
Yok	39	54.9	21	43.8		

Tablo 4.28. ‘Devamı’ Hasta ve hasta yakınlarının DBU farkındalıklarının karşılaştırılması.

DBU genel anestezişiz uygulanma farkındalığı						
Var	14	19.7	11	22.9	$\chi^2=0.177$	0.674
Yok	57	80.3	37	77.1		
DBU aparat farkındalığı						
Farkındalık var	16	22.5	9	18.8	$\chi^2=0.247$	0.619
Yok	55	77.5	39	81.2		
Yan etki farkındalığı						
Var	4	5.6	5	10.4	$\chi^2=0.937$	0.482
Yok	67	94.4	43	89.6		
Tedavi farkındalığı						
Var	44	62.0	33	68.8	$\chi^2=0.576$	0.448
Yok	27	38.0	15	31.2		
Tedaviden sonra ilaç devamı farkındalığı						
Var	11	15.5	16	33.3	$\chi^2=5.196$	0.023
Yok	60	84.5	32	66.7		
Düzenli pil ayarlama farkındalığı						
Var	37	52.1	35	72.9	$\chi^2=5.187$	0.023
Yok	34	47.9	13	27.1		

* Ki Kare/ Fisher's Exact Test



Şekil 4.2. Hasta ve hasta yakınlarının farkındalıklarının yüzde olarak karşılaştırılması.

5.TARTIŞMA

Parkinson Hastalığının ileri evre takibinde cihaz destekli tedavilerin etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır. Özellikle motor komplikasyon evresinde seçilmiş hastalarda günlük yaşam aktivitelerinde belirgin düzeltilmeler sağlamaktadır. Tedavi başarısında en önemli unsurlardan biri hasta ve hasta yakınlarının bu tedaviden beklentilerini objektif düzeyde tutabilmek ve hastalara bireysel olarak uygun olan tedaviyle yaklaşabilmektir. Bu noktada da hastaların ve hasta yakınlarının cihaz destekli tedaviler hakkındaki farkındalıklarını değerlendirmek önemli bir adım olacaktır.

Bizim çalışmamızda değerlendirilen DBU, SAP, LKİJ tedavilerinin hepsi; hastaların semptomlarını düzenlemenin yanı sıra uygulama süreci düşünüldüğünde hasta ve hasta yakınlarına işlem öncesi ve sonrasında belirli sorumluluklar yüklemektedir. Hasta ve hasta yakınlarının bu tedavilerin getireceği yükümlülükleri daha kolay gerçekleştirmesi ve bunlara karşı uyumlarının daha yüksek olması için tedavi öncesi farkındalık ve bilgi düzeylerinin artırılmasının önemli olduğu düşüncesindeyiz.

Global hastalık yükü çalışmalarında dünyadaki PH prevalansı 6,1 milyon olarak bulunmuş olup, ülkemizdeki çalışmalarda da prevalans 100 bin kişide 111-202 kişi olarak saptanmıştır.(19,21,22) Fransa’da 2018 yılında yapılan bir çalışmada Fransa’daki Parkinson hastalarının 2030 yılında prevalansın çok daha fazla artacağını, hatta 45 yaşın üzerindeki her 126 kişiden birinin Parkinson hastası olacağını öngörmüştür.(221) Yine bir başka çalışmada 2040 yılında PH prevalansı 12 milyon kişi olarak öngörülmüştür.(222) Bu çalışmadan 1 yıl sonra ortaya çıkan Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) salgınının da PH kötüleşmelere yol açtığı gösterilmiştir.(223–226) 2022 yılındaki bir çalışmada COVID-19’un α -SN birikimini arttığı da kanıtlanmıştır.(227) Bunlar düşünüldüğünde PH insidansında ilerleyen süreçte beklenenden daha büyük bir artış olasıdır. PH hastalığının ilk yıllarında mortalite ve morbiditesi görece düşük olduğundan bu hastaların birçoğu ileri hastalık evrelerine ulaşmaktadır. Bu da bu popülasyonun çok büyük bir kısmının motor dalgalanmaları yaşayacağı sonucunu ortaya koyabilir. Optimum medikal tedaviyle bu bulgulara ancak belli bir noktaya kadar semptom kontrolü sağlanabiliyor olması, cihaz destekli tedavileri tedavi yönetiminde ihtiyaç haline getirmiştir. Yüksek maliyet,

alanında uzmanlaşmış adanmış ekip ihtiyacı, yakın takip gerekliliği gibi durumlar; ihtiyacı olan her hastanın cihaz destekli tedaviye ulaşabilirliğini sorgulatmaktadır. Tedaviye ulaşımında pek çok faktörün yanı sıra tedaviye ulaşım oranlarını arttırmak için en önemli belirleyicilerden biri de hasta ve hasta yakınlarının farkındalığıdır.

Bu çalışmada cihaz destekli tedavilerin farkındalığını ve farkındalığa etki eden faktörleri saptamayı amaçladık.

Çalışmamıza katılan 102 hastadan %69,9'u DBU tedavisini duymuş olarak saptandı. Duyanların %26,8'i tedaviyi doktorlardan duymuştur. Bu da doktorların bilhassa nörologların bu konuda bilgi sahibi olmasının önemini göstermektedir. Yurtdışında yapılan çalışmada stajyer tıp fakültesi öğrencileri DBU konusunda bilgi düzeyleri açısından değerlendirilmiştir. Tıp fakültesi öğrencilerinin DBU konusundaki bilgi düzeyleri yetersiz çıkmıştır. (217,218) Ülkemizde bu zeminde bir çalışma şu an için yapılmamış olup bu konu üzerinde yapılacak çalışmalar ve iyileştirmeler hastaları tedaviye yönlendirme konusunda yardımcı olabilir. Nörologların bu açıdan değerlendirildiği çalışma ABD'de yapılmış olup, nörologlar ile hareket bozuklukları konusunda özelleşmiş nörologların kıyaslandığında hareket bozukluğu konusunda özelleşen nörologların DBU tedavisine hastaları daha erken yönlendirdiği gösterilmiştir.(219) Aynı zamanda DBU tedavisine yönlendirme kriterleri açısından da iki grup arasında fark ortaya konulmuştur. Almanya'da ve Çin'de nörologların DBU tedavisinin endikasyonlarına yönelik değerlendirme yapıldığında özellikle de genel nörologların bu konuda hastaları gerektiğinde DBU tedavisine yönlendirebilmek için yeteri kadar bilgili olmadığını göstermiştir.(216,228) Türkiye'de yapılacak benzer çalışma, nörologların DBU konusunda önemli olan noktaları, örneğin levodopa yanıtı hastaların DBU'dan daha belirgin fayda görmesi gibi; daha iyi sorgulamasında ve gerçekten bu tedavilerden fayda görebilecek hastaların uygun merkezlere yönlendirilmesinde etkin rol sahibi olacaktır. Bunun yanı sıra DBU uygulanamayacak ya da DBU tedavisinden fayda görmeyecek hastaların gereksiz yönlendirilmesinin ve tedaviye dair beklentiye girmelerinin önüne geçilebilir.

DBU tedavisini duyan hastaların demografik ve sosyoekonomik özellikleri incelendiğinde; eğitim seviyesi ortaokul ve üzeri olan hastaların, ilkokul mezunu olanlara göre DBU tedavisini daha fazla duyduğu saptandı. ($p<0,05$) Diğer özellikler incelendiğinde yaşın ve gelir düzeyinin bu konu üzerine etkisinin olmadığı

bulundu.($p>0,05$) Hindistan’da yapılan bir çalışmada DBU tedavisini duyan hastaların duymayan hastalara göre; eğitim, sosyoekonomik durum açısından daha iyi olduğu ortaya konulmuştur.(15) Eğitimin hem hastalığı hem de DBU gibi tedavileri araştırma ve anlama için önemli olduğunu düşündürmüştür.

Almanya’da 2012 yılında yapılan bir çalışmada, çalışmadaki Parkinson hastalarının %91,3’ünün DBU tedavisinin PH tedavisinde yeri olduğunu bildiği ortaya konulmuştur.(11) Hindistan’daki bir çalışmada ise çalışmadaki hastaların ise %21,9’nun bunu bildiği saptanmıştır.(15) Çalışmamızda bu oran %69,9 olarak bulunmuştur. Bu farklılıkta ülkeler arası sağlık okur yazarlığı farkları, sosyoekonomik ve sosyokültürel farklar etkili olmuş olabilir.(229,230) Ülkemizde 2022 yılında yapılan bir çalışmada özellikle dijital sağlık okur yazarlığını değerlendirecek ölçekler konusunda ciddi eksiklikler olduğu ve bu konudaki daha detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğu ortaya konulmuştur.(231)

Hastaların %31’i DBU’yu internetten duyduğunu belirtmiştir. Günümüzde internet birçok kişi tarafından ulaşılabilir olması sebebi ile oldukça etkili bir veri kaynağıdır. Bununla birlikte yanlış bilgilendirilmenin de internet ortamında oldukça sık olması başka sorunları beraberinde getirmektedir. İnternet arama motorlarında ‘beyin pili’ olarak yapılan aramalarda öncelikle özel hastanelerin bilgilendirmeleri çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda hastalara ve yakınlarına yönlendirdiğimiz tedavinin ücretli mi olduğu sorusuna DBU’yu daha önce duyduğunu belirten hastaların %23,9’u, hasta yakınlarının %37,5’i ücretli yanıtı vermiştir. Ücretli yanıtı veren hasta grubunun %33,3’ü bilgiyi internetten edinmiştir. Ücretsiz yanıtını veren hastaların ise %50 kadarı bilgiyi doktordan, %12,5’i internetten edinmiştir. Ancak bu alt gruplardaki hasta sayıları yetersiz olup bu konuda daha fazla hasta sayısına ulaşmak gereklidir. Ülkemizde cihazı devlet destekli olarak sağlayan merkezlerin bu konuda hastalara daha iyi ulaşmanın yollarını bulması, şu anda ülkemizdeki ekonomik süreç de düşünüldüğünde hastaların tedaviye olan yaklaşımında etkili olacaktır. Duyanların %16,9’u kaynak olarak gazete ve dergileri göstermiştir. Bu oran da dikkate değer bir yüzde olup hastalara ulaşmak için etkili bir yol olarak gözükmektedir. Bunun dışında ilginç olarak neredeyse 5 hastadan 1’i (%18,9’u) DBU’yu tanıdıklarından duymuştur. Bu hiç azımsanmayacak bir oran olup, kaynak olarak güvenilirliği de denetlenemeyecektir. Bu öte yandan sadece PH hastalarından ziyade tüm popülasyona

ulaşmanın önemini bize göstermiştir. Bu süreç dolayısıyla gerçekleşebilecek yanlış bilgilendirmenin önüne geçmek için genel toplum bilgilendirmesi önem arz etmektedir. Bu konuda hastaların farkındalığının oldukça yüksek saptandığı İsveç çalışmasında hastaların neredeyse %90'ının hasta derneklerine üye olduğu görülmüştür.(12) PH ile ilişkili dernekler ülkemizde de olmasına karşın derneklerin daha fazla hasta ve hasta yakını popülasyonuna ulaşmasını sağlamak PH konusunda sağlık okur yazarlığını arttırmak için önem arz etmektedir.

Çalışmamızda DBU'yu duyan hastaların %90,1'i, hasta yakınlarının ise %85,4'ü bunu son beş sene içerisinde duymuştur. Bu durumu son yıllarda tedavi uygulamalarının daha standartlaşması ve akıllı telefon, internet gibi veri kaynaklarına ulaşımın daha kolaylaşmasına bağlayabiliriz. Bu veri ışığında son beş senedir yürütülen DBU konusundaki bilgilendirme çalışmalarının meyve verdiğini söyleyebiliriz.

DBU konusunu duyan neredeyse %70 kadar hasta olmasına karşın bu hastaların duyduklarının ne kadar ve ne ölçüde yeterli olduğunu da değerlendirmeye çalıştık. Ücret konusunda hastaların sadece %11,3'ü hasta yakınlarının ise %18,8'i DBU cihazının devlet destekli olarak karşılandığını bilmekteydi. Hastaların %23,9'nun hasta yakınlarının ise %37,5'i devlet tarafından karşılanmadığını belirtmiştir. Bu da hastalarımızın neredeyse %75'inin 10000 TL'nin altında aylık gelirinin olduğunu göz önünde bulundurduğumuzda çoğu hasta için tedaviye ulaşmayı zorlaştıran bir nokta olarak gözükmektedir. Hastalar ve hasta yakınları için bu konudaki bilgi eksikliğini gidermek için yapılacak çalışmalar, ihtiyacı olan ancak devlet desteksiz olarak tedaviyi karşılayamayacak hastaların tedaviyi alabilecekleri merkezlere başvurmalarını sağlayabilir.

DBU konusu düşünüldüğünde hekim gözünde ameliyat aslında ilk akla gelenlerden olmasına karşın, çalışmamızda DBU'yu duyan hastaların sadece %45,1'i, hasta yakınlarının ise %56,3'ü uygulamanın ameliyatla olduğunu bilmekteydi. Hastaların %19,7'si, hasta yakınlarının ise %22,9'u cerrahi işlemin uyutulmadan yapıldığı konusunda bilgi sahibi olduğu saptandı. Hastaların %22,5'i, hasta yakınlarının ise 18,8'i DBU için yerleştirilen cihazların yerleşimi konusunda doğru bilgi sahibi olarak bulundu. Bu da bize her ne kadar DBU tedavisi duyulsa da hasta

ve hasta yakınlarının tedaviyle ilgili bilinçli şekilde araştırma yapamadığını göstermektedir.

Hasta ve hasta yakınlarını DBU'nun yan etkileri farkındalığı açısından incelediğimizde hastaların %5,6, hasta yakınlarının ise %10,4 olduğunu saptadık. Diğer farkındalık kriterlerine kıyasla bu kadar düşük olmasının sebebi olarak hasta ve hasta yakınlarının uygulama öncesinde tedavi konusunda yan etkilerden ziyade faydaların üzerinde duruyor olmaları olabilir.

DBU'dan beklentiyi ölçmek adına hasta ve hasta yakınlarına ‘‘DBU hastalığı tedavi mi eder, şikayetleri mi azaltır?’’ sorusunu yönelttik ve tedaviden beklenti farkındalığını ölçmeye çalıştık. Hastaların %62’si, hasta yakınlarının %68,8’i ‘‘şikayetleri azaltır’’ yanıtını verdi. Hastaların 11,3’ü, hasta yakınlarının ise %12,5’i bu soruya ‘‘tedavi eder’’ cevabını verdi. Bu da söz konusu hasta grubunda DBU uygulanması durumunda yanlış beklentiye bağlı olarak tedaviye uyum ve tedaviden sağlanacak yararda azalmaya yol açabilir. Hasta ve hasta yakını bilgilendirmelerinde bu konu üzerinde durmak ileri süreçte tedavi yanıtında ve tedaviye uyumda faydalı olabilir.

Derin Beyin Uyarımı cerrahisi sonrasındaki süreç hakkında, DBU sonrasında ilaç kullanım farkındalığını değerlendirdik. Hastaların sadece %15,5’i uygulama sonrasında medikal tedavinin yine devam edeceğini biliyordu. Hatta %15,5’i medikal tedavinin devam etmeyeceğini düşünmekteydi. Bu sonuç da yine tedavi ile beklentilerin ne kadar yanlış olabileceğini bize göstermektedir. Bu konudaki bilgi eksikliğini gidermek ilerde tedaviye uyum konusunda bize yardımcı olacaktır. Benzer şekilde DBU sonrasındaki süreç için düzenli pil ayarı farkındalığını sorguladığımızda hastaların %52,1’i, hasta yakınlarının ise %72,9’u doğru cevap verdi. Hastaların neredeyse yarısının bu konu hakkında yeterli bilgi sahibi olmaması göz önünde bulundurulduğunda, bilgilendirmelerde önemli bir nokta olarak vurgulanmalıdır.

DBU tedavisinin ameliyatla uygulanması, uyutularak yapılması ve işlem esnasında yerleştirilen cihazların konumu hakkındaki farkındalıklarla ilgili bizim hipotezlerimizden biri; hastaların hastalık evresi ilerledikçe ve motor komplikasyonlar şiddetlendikçe bu konudaki hasta ve hasta yakınlarının araştırmalarının artması dolayısıyla daha doğru bilgi sahibi olacakları doğrultusunda idi. HBD- BPHDÖ’nün bölümlerinden alınan puanlara göre karşılaştırma yapıldığında motor sorunları anket

şeklinde ele alan bölüm 2'den daha az puan alan hastaların ameliyat farkındalığı bizim hipotezimizle çelişecek şekilde daha yüksek bulundu. Yine benzer şekilde hastaların DBU için yerleştirilen cihazların farkındalığı ile HBD- BPHDÖ'nün bölümleri karşılaştırıldığında motor dalgalanmaları değerlendiren bölüm 4'te daha düşük puan alan hastaların farkındalığı daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Bunun nedeni hastalık evresi düşük olan hastaların, ileride ihtiyaçları olabilecek tedavilerden olan DBU konusunda araştırma için daha motive olması olabilir. Bir başka yaklaşım olarak motor sorunları daha az olan ve motor dalgalanmaları daha hafif olan hastaların diğer tedavileri araştırabilecek aktiviteleri daha rahat gerçekleştirebilecek olmaları sunulabilir.

Farkındalıklar ve hastalığın evresiyle yaptığımız diğer karşılaştırmalarda anlamlı veri elde edilemedi.

Hastaların ve hasta yakınlarının yaşlarını ele alacak olursak; bizim öngörümüz daha genç yaşta olanların farkındalığında daha iyi sonuçlar alacağımızdı. Çalışmada ameliyatın uyutularak yapılması ve yan etki konusunda daha genç olan hastaların farkındalıkları hipotezimizle uyumlu olarak daha iyi sonuçlandı ($p<0,05$). Bu, genç hastaların bilgi kaynağına daha rahat ulaşabilmesiyle ilişkili olarak değerlendirilebilir. Aynı zamanda genç hastaların, tedavilerin yan etkileri konusunda yaşlı hastalara göre daha dikkatli olduğunu gösterebilir.

Hipotezlerimizden biri de kadın ve erkek hastaların farkındalıkları arasında anlamlı fark bulunmamasıydı. Sadece ameliyatın uyutulmadan yapılması konusunda kadın hastaların farkındalığı erkek hastalara göre daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Sadece bu konuda bir fark çıkması, kadınların cerrahi süreçle ilgili daha çekinceli olması ve bundan dolayı daha detaylı araştırma yapmasıyla ilişkili olabilir.

Hastaların gelir düzeyleriyle ilişkili yapılan karşılaştırmada gelir düzeyi yüksek olan hastaların düzenli pil kontrolleri konusundaki farkındalığının, diğer hastalara göre yüksek olduğu bulunmuştur. Biz bu farkı, gelir düzeyi yüksek olan hastaların; bu düzenli kontrollerin getirdiği maddi yükü daha rahat kaldırabileceği için diğer hastalara göre bu süreci daha iyi araştırmalarına bağladık. Bu değişkenlerle ilgili hipotezimiz de gelir durumu iyi olan hastaların farkındalıklarının daha yüksek olacağı yönündeydi. Ancak çalışma verilerinin toplandığı zaman göz önünde bulundurulduğunda Türkiye'deki asgari ücret değişimi; bizi bu karşılaştırmadaki

verilerin güvenilirliğini sorgulamaya itmiştir. Çalışmaya başlandığı 2022 Haziran ayında net asgari ücret 4,253 TL iken, veri toplanmanın bittiği tarih olan 2023 Haziran ayında 11,402 TL'dir. Bu değerlendirildiğinde gelir ile ilgili verilerin yanıltıcı olabileceğini varsaymak uygun olacaktır.

DBU farkındalığını en çok etkileyecek faktörlerden birinin eğitim olacağı yine bir başka hipotezimizdi. Yaptığımız karşılaştırmalar sonrasında sadece tedaviden beklenti farkındalığında, eğitim durumu ilkökul olan hastalar ile ortaokul-lise mezunu olan hastalar arasında daha iyi eğitim durumu olan hastaların farkındalığının daha fazla olduğunu bulduk ($p<0,05$). Fakat ortaokul- lise eğitim düzeyinin üzerindeki karşılaştırmalarda anlamlı sonuç çıkmadı. Aynı zamanda diğer farkındalıklarda da eğitim düzeyi ile anlamlı sonuç elde edilemedi. Bu oldukça şaşırtıcı olup, bunun nedeninin eğitim düzeyi ne olursa olsun hastaların farkındalığını oluşturacak olan kaynakların benzer olması olduğunu düşündük. Bununla beraber ülkemizde eğitim durumundan bağımsız olarak interneti doğru kullanma ve doğru kaynaklara ulaşabilme becerisinin düşük olması da bir başka sonuç olarak değerlendirilebilir. Hindistan'da yapılan çalışmada hastaların eğitim düzeyi arttıkça DBU'yu duyma oranlarında da anlamlı artış bulunmuştur.(15) Ancak duyan hastaların DBU'nun diğer özellikleri hakkındaki farkındalıkları eğitim düzeyi ile karşılaştırılmamıştır. Her ne kadar az hasta ile yapılsa da İsveç'te hastaların DBU'ya olan tutumlarını değerlendirmek için yapılan çalışmada tüm hastaların eğitimden bağımsız olarak DBU hakkında oldukça bilgi sahibi olduğu görülmüştür.(12) Hatta bizim çalışmamızda DBU hakkındaki farkındalıklar değerlendirildiğinde en az farkındalık yan etki farkındalığı olmasına karşın, İsviçre'deki çalışmada DBU'ya karşı çekimser tavrın temelinde yan etkilerin olduğu görülmüştür. Bunun temelinde ülkemizde tedavi kararı konusunda hastaların rol almak istememesi ve bu süreçlerin diğer Avrupa ülkelerine göre daha fazla doktor kontrolünde seyretmesi olabilir. Bu süreci düzeltmek için sadece PH hastaları için değil, genel toplumun sağlık eğitimi üzerine eğilmek olumlu sonuçlar verebilir.

Çalışmamızda değerlendirmek istediğimiz bir diğer nokta ise hastaların farkındalıklarının DBU tedavisine yaklaşımı nasıl etkilediği idi. Elde ettiğimiz sonuçlarda bu konuda istatistiksel anlamlı bağlantı kurulamadı. DBU tedavisini duyan hastaların %43,7'si bu tedavi kendilerine doktorları tarafından önerilse bunu kabul edeceklerini belirtti. %43,7'si bu tedaviyi istemediklerini söylerken; %12,6'sı ise

kararsız kaldı. İstemeyen ve kararsız kalan hastaların kararlarında %67,5 oranla sebep ilaçla tedaviyi tercih etmeleri oldu. Bu kadar düşük farkındalık oranlarına rağmen sadece %15 hasta kabul etmemelerinde neden olarak yeterli bilgi düzeylerinin olmamasını belirtti. Bu açıkçası daha önce belirttiğimiz Türkiye’de hastaların kendi tedavileriyle ilgili yeterli araştırmayı yapmaması, hatta yapmaları gerektiğinin farkında olmadıklarının bir göstergesi olabilir. İsveç’teki çalışma ile kıyaslayacak olursak, İsveç çalışmasındaki hastaların hepsinin DBU’nun birçok özelliği hakkında bilgi sahibi olmalarına rağmen DBU’ya karşı çekimser oldukları görüldü. Bunun önde gelen sebepleri işlemin uygulanma şeklinin beyin ameliyatı olması ve ameliyat sonrasındaki davranış değişiklikleri oldu. Aynı zamanda bu hasta popülasyonun DBU’yu son evre tedavi yöntemi olarak gördüğü gösterildi.(12) Yine İsveç’te Sperens ve ark.’larının yaptığı çalışmada Parkinson hastalarının karar verme süreçleri incelenmiş ve katılan hastaların %48’inin kendi kararlarını aldığını düşündüğü, %43’ü ise DBU önerildiğinde ve bu seçenek doktor tarafından sunulduğunda DBU’yu kabul ettiklerini ortaya koymuştur.(232) Bizim çalışmamızdaki hastaların ret nedenleri incelendiğinde %7,5’i işlemin cerrahi olarak uygulanması ve %7,5’inin ise DBU’yu güvenilir bulmaması olduğu görüldü. Bu güvenilir bulmama durumunda hastaların yan etki farkındalığının düşük olmasının etkisi olabilir. Hastalar yan etkilerinin neler olduğunu bilmedikleri için tedaviyi güvensiz buluyor olabilirler. Ancak çalışmamızda bu gruptaki hastaların sayılarının düşük olması bu hipotezi istatistiksel olarak değerlendirmenin önüne geçmiştir. Çalışmamızdaki hastalarımızın %67,5’inin ret nedeninin ilaçlı tedaviyi tercih etme olduğu görülmüştür. Bu kararın altında yatan hem DBU’yu sonra evre tedavi olarak görmeleri, hem DBU’yu ilaçlı tedaviye kıyasla daha güvensiz bulmaları, hem de DBU hakkında yeteri kadar bilgi seviyelerinin olmaması olabilir. Bu konuda ileride yapılacak bilgilendirme çalışmalarında DBU’nun son çare tedavi yaklaşımlarından olmadığına değinmek, güvenilirliğine ve yan etkilerine dair özelliklerini hastalara daha açıklayıcı şekilde sunmak, hastaların DBU konusundaki tedirginliklerini gidermede yardımcı olacaktır.

Hastaların tedavi önerildiğindeki yaklaşımını Hindistan’da yapılan Prasad ve ark.’nın çalışması ile kıyaslayacak olursak, DBU’yu duyan hastaların %31,9’u tedaviyi önerildiğinde kabul edeceğini belirtmiştir.(15) Ancak bu çalışmada

hastalarının DBU konusundaki bilgi düzeylerinin bu karar üzerinde etkileri değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda bu hususta anlamlı veri elde edilememiştir.

Çalışmadaki bir diğer hipotezimiz ise hasta yakınlarının hastalara göre DBU konusunda daha fazla bilgi sahibi olmasıydı. Yaptığımız analizlerde hasta yakınlarının tedavi sonrasındaki ilaç kullanımına ait farkındalıkta ve düzenli pil kontrollerine yönelik farkındalıkta hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha iyi sonuçlar aldığını gördük. Bunun nedeni, hasta yakınlarının %37,8'inin hastaların çocukları olması ve daha genç olmalarıyla beraber bilgi kaynaklarına daha etkili bir şekilde ulaşabilmeleri olabilir. Bir diğer neden ise genetik olarak hastalığın kendilerinde de görülebileceğine bağlı olarak endişenin alternatif tedavileri araştırmaya itmesi olabilir.(27) Aynı zamanda her ne kadar Parkinson demansı tanısı olan hastalar dışlansa da PH'de bilişsel bozulmaların olabileceği bir gerçektir.(102,103) Bu da farkındalık konusunda hastaların hasta yakınlarına kıyasla daha geride kalmasına yol açabilir. İlerideki bilgilendirme çalışmalarında hasta yakınlarının rolünü arttırmak, cihaz destekli tedavilerin daha fazla hastanın sorunlarına çare olabilmesini kolaylaştırabilir. İlginç olarak DBU tedavisini duyan ve duymayan hasta yakınları karşılaştırıldığında kadınların bu tedaviyi daha çok duyduğu saptandı ($p<0,001$). Bu duruma hastaya birebir bakım veren hasta yakınlarının daha çok kadınlar olmasının etkisi olabilir, ancak bununla ilgili objektif bir veri elimizde bulunmamaktadır.

Bütün DBU konusundaki verilerin ortak noktası maalesef hasta ve hasta yakınlarının her ne kadar diğer cihaz destekli tedavilere göre belirgin olarak DBU'yu çok daha fazla duysalar da bu tedaviden beklentilerinin yanlış, uygulama esnasındaki ve sonrasındaki süreç hakkında bilgi düzeylerinin oldukça yetersiz olduğu olmuştur. Bunların sonuçları kimi hastada belki tedaviye hiç ulaşamamak, kimi hastada ise DBU uygulaması konusunda yeteri kadar birikimi olmayan merkezlerde hatalı ya da yersiz uygulamalar olabilir. Şu unutulmamalıdır ki her tedavi gibi cihaz destekli tedaviler de uygun hastalarda tercih edilmelidir.

SAP ve LKİJ tedavilerine ait farkındalık verilerini incelediğimizde ise oldukça üzücü bir tablo ile karşılaştık. Hastaların sadece %2'si SAP tedavisini ve yine sadece %2'si LKİJ tedavisini duyduğunu ortaya koyduk. Hasta yakınlarında da durum benzer olup 3 hasta yakını SAP tedavisini 4 hasta yakını ise LKİJ tedavisini duyduğunu belirtti. Açıkçası her ne kadar DBU konusunda daha fazla farkındalık olacağını

beklesek de diğer tedavi yöntemleri konusunda neredeyse hiçbir farkındalığın olmaması bizi oldukça şaşırttı. Bu konuda hasta ve hasta yakınlarının bilgilendirilmesinin oldukça zayıf olduğu apaçık ortada olup bu konu ile ilgili etkili bilgilendirme ilerleyen süreçte bu tedaviler konusunda hastaların daha rahat karar vermesinde rol oynayacaktır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada öncelikli olarak hastalara cihaz destekli tedaviler hakkında bilgi verip sonrasında DBU, SAP ve LKİJ arasından hangi tedaviyi istedikleri sorulduğunda DBU ve SAK eşit oranda tercih edilirken, LKİJ bu iki yöntemle göre daha az tercih edilmiştir.(16) Bizim çalışmamızda hastaların SAP ve LKİJ'yi duyma oranları oldukça düşük olup bu tarz bir karşılaştırmaya gidilememiştir.

Peki SAP ve LKİJ tedavisinin bu kadar az duyulması ne gibi sonuçlara yol açabilir? PH hastalığı gibi progresif nörodejeneratif bir hastalıkta; hasta ve hasta yakınları gözünden her ne kadar ilk evrelerinde günlük yaşam aktiviteleri çok etkilenmese de geleceğe dönük olarak endişe ve korku olabilmektedir. Cihaz destekli tedavilerin hastalığı tamamen iyileştirici bir etkisi olmasa da semptom kontrolü konusunda oldukça etkilidirler. Böyle tedavilerin olduğunun hasta ve hasta yakınları tarafından bilinmesi, özellikle internet gibi bir araçla sonra evre Parkinson hastalarının günlük hayatlarındaki zorluklar hakkında çok kolay bilgi edinilebildiği bir dönemde oldukça iç rahatlatıcı olacaktır. Aynı zamanda hastaların kendi semptomlarını daha iyi değerlendirip, ihtiyaç duyduklarını düşündüklerinde cihaz destekli tedavi sağlayan merkezlere başvurularını sağlayacaktır. Bu noktada ülkemizdeki nörologların da bu konudaki farkındalıklarının değerlendirilmesi bilgilendirmedeki eksik halkaları yakalamak konusunda oldukça etkili olacaktır.

SAP tedavisindeki günlük iğne değişimi gibi, aslında kolay olan ancak hasta ve hasta yakınları tarafından çekince olarak görülen uygulama; tedaviyi duyup araştırma arttıkça daha kabullenilebilir bir girişim olarak görülebilir. İhtiyacı olan hastalara gerekli özgüveni sağlamada etkili olabilir. Bunlar da dolaylı olarak tedaviye olan uyumu arttırarak hastaların günlük yaşam aktivitelerini daha rahat sağlamalarının önünü açabilir. Benzer süreç LKİJ içinde geçerli olup sadece tedaviyi daha erken duymak bile hasta ve hasta yakınlarının yara yeri bakımı gibi konularda daha cesaretli olmasını sağlayabilir, kabullenmeyi kolaylaştırabilir. Bu konuda yapılacak başka

alışmalar bilgilendirmenin tedavi tercihleri ve hastaların tedavi sonrasındaki memnuniyetlerini nasıl etkilediğini ortaya koyabilir.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma sonrasında aşağıdaki sonuçlar saptanmıştır.

1. Hastaların %69,6'sı DBU tedavisini duymuştur. DBU tedavisini duyanların eğitim seviyesi duymayanlara göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).
2. Hastaların %2'si SAP tedavisini duymuştur. Duyan hastaların az olması bunlar üzerine etkili olan faktörlerin istatistiksel olarak incelenmesini anlamsız kılmıştır.
3. Hastaların %2'si LKİJ tedavisini duymuştur. Duyan hastaların az olması bunlar üzerine etkili olan faktörlerin istatistiksel olarak incelenmesini anlamsız kılmıştır.
4. HBD-BPHDÖ'nin motor sorunları ele alan ikinci bölümünde şikayetleri daha az olan hastaların DBU'nun cerrahi ile uygulanması konusundaki farkındalığı daha yüksek bulundu ($p<0,05$).
5. HBD-BPHDÖ'nin motor komplikasyonları değerlendirdiği dördüncü bölümünde şikayetleri daha az olan hastaların DBU işleminde kullanılan cihazların yerleşimi konusundaki farkındalığı daha yüksek bulundu ($p<0,05$).
6. HBD-BPHDÖ'nin diğer bölümleri ve DBU'yla ilişkili diğer farkındalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bağlantı bulunamamıştır ($p>0,05$).
7. Hastaların DBS açısından farkındalıkları karşılaştırıldığında hastalığın evresinin, günlük eş değer levodopa dozunun farkındalık üzerinde etkili olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$).
8. Genç hastaların DBU cerrahisinin uyutularak yapıldığı konusundaki ve DBU tedavisinin yan etkileri konusundaki farkındalığı daha iyi bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer farkındalıklarda yaşla ilişkili anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).
9. Kadın hastaların erkek hastalara göre DBU cerrahisinin anestezisiz yapılması konusundaki farkındalığı daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer farkındalık düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).
10. Gelir düzeyi daha iyi olan hastaların DBU uygulama sonrasında düzenli kontrollere gelme konusundaki farkındalığı daha iyi bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer farkındalıklarda gelir düzeyi ile ilişkili anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).
11. Eğitim düzeyi ortaokul- lise ve üzeri olan hastaların, eğitim düzeyi ilköğretim olan hastalara kıyasla tedaviden beklenti farkındalığının daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$). Diğer farkındalıklarla eğitim düzeyi arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

12. Hastaların DBU'ya olan tutumlarıyla farkındalık incelendiğinde anlamlı sonuç bulunamamıştır ($p>0,05$).

13. Hasta ve hasta yakınları kıyaslandığında hasta yakınlarının, tedavi sonrası süreçle ilgili hastalara göre farkındalıklarının daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$). Diğer farkındalık düzeyleri kıyaslandığında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Bu çalışmanın sonucunda hasta ve hasta yakınlarının DBU konusundaki farkındalıkları oldukça düşük bulunmuştur. Tedavi öncesi bilgilendirmenin hastaların tedaviye ulaşımında etkili bir faktör olduğunu düşünmekteyiz. Aynı zamanda yapılacak bilgilendirmelerin hastaların tedavi sonrasındaki memnuniyetlerinde de belirgin iyileşme sağlayabilir. Bu nedenle DBU konusunda hastaların bilgilendirilmesi önem arz etmektedir.

SAP ve LKİJ tedavisi düşünüldüğünde ise hasta ve hasta yakınlarının tedaviyi neredeyse hiç duymadığı gösterilmiştir. Bu da bu cihaz destekli tedavilere ulaşımı ve uygulama sonrasındaki hasta ve hasta yakını uyumunu olumsuz etkileyebilir. Bu noktada bu tedaviler hakkında da bilgilendirme yollarının araştırılması ve geliştirilmesi şarttır.

Hastalara cihaz destekli tedaviler hakkında ulaşmak ve onlara doğru bilgi sağlayabilmek için belki de en önemli yollardan biri başta nörologlar olmak üzere tüm doktorların bu konudaki farkındalıklarını değerlendirmek ve bu konudaki eksiklikleri gidermek için çalışmalar yapmaktır.

Çalışmamız Türkiye'deki PH hastalarının cihaz destekli tedaviler konusundaki bilgi düzeylerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynayacak olup, bu tedavilerin daha fazla hastaya ulaşması için eksik yanların giderilmesine ışık tutacaktır. Yaptığımız literatür taramalarında DBU için olsa da SAP ve LKİJ için yurtiçi ve yurtdışında hasta ve hasta yakınlarının bu uygulamaların detaylarına ilişkin farkındalıkların sorgulandığı bir çalışmaya rastlamadık. Bu yönden de çalışmamızın cihaz destekli tedavilerin bilinirliği konusuna oldukça destek olacağını düşünmekteyiz.

Kısıtlılıklar: Çalışmamıza daha fazla hasta ve hasta yakını dahil edilseydi, istatistiksel olarak daha anlamlı veriler elde edilebilirdi. Aynı zamanda çalışmadaki hastaların Hoen Yahr evreleri değerlendirildiğinde daha çok erken evre hastalarda yapılmış olması sonuçları etkilemiş olabilir. Hastaların bilgiyi edinme kaynaklarının

daha detaylı sorgulanması, yanlış bilgi kaynaklarının da önüne geçmek için daha fazla bilgi sağlayabilir.



KAYNAKLAR

1. Merola A, Rizzi L, Zibetti M, Artusi CA, Montanaro E, Angrisano S, et al. Medical therapy and subthalamic deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease: A different long-term outcome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(5):552–9.
2. Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Simpson RK, Ondo WG, Tarsy D, et al. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *J Neurosurg*. 2006 Apr;104(4):506–12.
3. Mandarano R, Danieli A, Petacchi E, Di Pede C, Mondani M, Armellin MT, et al. Deep Brain Stimulation in childhood-onset dystonia due to brain pathology. A long-term study. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2022 Mar;37:62–7.
4. Rodrigues FB, Duarte GS, Prescott D, Ferreira J, Costa J. Deep brain stimulation for dystonia. Vol. 2019, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2019.
5. Mentzel CL, Tenback DE, Tijssen MAJ, Visser-Vandewalle VERM, van Harten PN. Efficacy and Safety of Deep Brain Stimulation in Patients With Medication-Induced Tardive Dyskinesia and/or Dystonia. *J Clin Psychiatry*. 2012 Nov 15;73(11):1434–8.
6. Li H, Wang T, Zhang C, Su D, Lai Y, Sun B, et al. Asleep Deep Brain Stimulation in Patients With Isolated Dystonia: Stereotactic Accuracy, Efficacy, and Safety. *Neuromodulation*. 2021 Feb 1;24(2):272–8.
7. Nyholm D, Odin P, Johansson A, Chatamra K, Locke C, Dutta S, et al. Pharmacokinetics of levodopa, carbidopa, and 3-O-methyldopa following 16-hour jejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced parkinson's disease patients. *AAPS Journal*. 2013 Apr;15(2):316–23.
8. Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, Lennernäs H, Nyström C, et al. Optimizing Levodopa Pharmacokinetics: Intestinal Infusion Versus Oral Sustained-Release Tablets. 2003.

9. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2018 Sep 1;17(9):749–59.
10. Li J, Chen D, Song W, Chen K, Cao B, Huang R, et al. Survey on general knowledge on Parkinson's disease in patients with Parkinson's disease and current clinical practice for Parkinson's disease among general neurologists from Southwest China. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014 Mar;118:16–20.
11. Südmeyer M, Volkmann J, Wojtecki L, Deuschl G, Schnitzler A, Möller B. Tiefe hirnstimulation - Erwartungen und bedenken: Bundesweite fragebogenstudie mit parkinson-patienten und deren angehörigen. *Nervenarzt.* 2012 Apr;83(4):481–6.
12. Sperens M, Hamberg K, Hariz GM. Are Patients Ready for 'eARLYSTIM'? Attitudes towards Deep Brain Stimulation among Female and Male Patients with Moderately Advanced Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis.* 2017;2017.
13. Marshall T, Pugh A, Fairchild A, Hass S. Patient Preferences for Device-Aided Treatments Indicated for Advanced Parkinson Disease. *Value in Health.* 2017 Dec 1;20(10):1383–93.
14. Alfonso D, Cabrera LY, Sidiropoulos C, Wang F, Sarva H. How Parkinson's patients in the USA perceive deep brain stimulation in the 21st century: Results of a nationwide survey. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2022 Jan 1;95:20–6.
15. Prasad S, Bhattacharya A, Sahoo LK, Batra D, Kamble N, Yadav R, et al. Knowledge, Attitude, and Perceptions about Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: Observations from a Single Indian Center. 2020; Available from: <https://doi.org/10.14802/jmd.20066>
16. Aydemir ST, Kumcu MK, Ulukan Ç, Bakirarar B, Akbostancı MC. Patient preference of device-based treatment of Parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience.* 2022;132(9):925–9.
17. Duvoisin R. HISTORY OF PARKINSONISM. Vol. 32. 1987.

18. Parkinson J. NEUROPSYCHIATRY CLASSICS An Essay on the Shaking Palsy Member of the Royal College of Surgeons PREFACE. Vol. 14, J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2002.
19. Ray Dorsey E, Elbaz A, Nichols E, Abd-Allah F, Abdelalim A, Adsuar JC, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018 Nov 1;17(11):939–53.
20. Safiri S, Noori M, Nejadghaderi SA, Mousavi SE, Sullman MJM, Araj-Khodaei M, et al. The burden of Parkinson's disease in the Middle East and North Africa region, 1990–2019: results from the global burden of disease study 2019. *BMC Public Health*. 2023 Dec 1;23(1).
21. Özbek SE, Zarifoğlu M, Karlı N, Özçakır A, Yıldız D, Aslan D. A Population-Based Survey to Determine the Prevalence of Movement Disorders in Orhangazi District of Bursa, Turkey. *Turk J Neurol* [Internet]. 2009;15(3):109–18. Available from: <https://dx.doi.org/>
22. Durmus H, Gokalp MA, Hanagasi HA. Prevalence of Parkinson's disease in Baskale, Turkey: a population based study. *Neurological Sciences*. 2015 Feb 26;36(3):411–3.
23. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Vol. 29, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc; 2014. p. 1583–90.
24. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, De Andrade M, et al. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause [Internet]. 2008. Available from: www.neurology.org.
25. Canonico M, Pesce G, Bonaventure A, Le Noan-Lainé M, Benatru I, Ranoux D, et al. Increased Risk of Parkinson's Disease in Women after Bilateral Oophorectomy. *Movement Disorders*. 2021 Jul 1;36(7):1696–700.

26. Pesce G, Artaud F, Roze E, Degaey I, Portugal B, Nguyen TTH, et al. Reproductive characteristics, use of exogenous hormones and Parkinson disease in women from the E3N study. *Brain*. 2023 Jun 1;146(6):2535–46.
27. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. Vol. 72, *Annals of Neurology*. 2012. p. 893–901.
28. Yan D, Zhang Y, Liu L, Shi N, Yan H. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: Dose-response meta-analysis of observational studies. Vol. 96, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. Academic Press Inc.; 2018. p. 57–63.
29. Frigerio R, Sanft KR, Grossardt BR, Peterson BJ, Elbaz A, Bower JH, et al. Chemical exposures and Parkinson's disease: A population-based case-control study. *Movement Disorders*. 2006 Oct;21(10):1688–92.
30. Firestone JA, Smith-Weller T, Franklin G, Swanson P, Longstreth ; W T, Checkoway H. Pesticides and Risk of Parkinson Disease A Population-Based Case-Control Study [Internet]. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/>
31. Jo S, Kim YJ, Park KW, Hwang YS, Lee SH, Kim BJ, et al. Association of NO₂ and Other Air Pollution Exposures with the Risk of Parkinson Disease. *JAMA Neurol*. 2021 Jul 1;78(7):800–8.
32. Pu Y, Chang L, Qu Y, Wang S, Tan Y, Wang X, et al. Glyphosate exposure exacerbates the dopaminergic neurotoxicity in the mouse brain after repeated administration of MPTP. *Neurosci Lett*. 2020 Jun 21;730.
33. Jiang W, Ju C, Jiang H, Zhang D. Dairy foods intake and risk of Parkinson's disease: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 2014;29(9):613–9.
34. Bianchi VE, Rizzi L, Somaa F. The role of nutrition on Parkinson's disease: a systematic review. *Nutr Neurosci*. 2023 Jul 3;26(7):605–28.
35. Willis AW, Evanoff BA, Lian M, Galarza A, Wegrzyn A, Schootman M, et al. Metal emissions and urban incident parkinson disease: A community health

- study of medicare beneficiaries by using geographic information systems. *Am J Epidemiol*. 2010 Dec 15;172(12):1357–63.
36. Lv Z, Qi H, Wang L, Fan X, Han F, Wang H, et al. Vitamin D status and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences*. 2014 Nov 1;35(11):1723–30.
 37. Wang L, Evatt ML, Maldonado LG, Perry WR, Ritchie JC, Beecham GW, et al. Vitamin D from different sources is inversely associated with Parkinson disease. *Movement Disorders*. 2015 Apr 1;30(4):560–6.
 38. Shrestha S, Lutsey PL, Alonso A, Huang X, Mosley TH, Chen H. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in Mid-adulthood and Parkinson's disease risk. *Movement Disorders*. 2016 Jul 1;31(7):972–8.
 39. Chohan H, Senkevich K, Patel RK, Bestwick JP, Jacobs BM, Bandres Ciga S, et al. Type 2 Diabetes as a Determinant of Parkinson's Disease Risk and Progression. *Movement Disorders*. 2021 Jun 1;36(6):1420–9.
 40. Nam GE, Kim SM, Han K, Kim NH, Chung HS, Kim JW, et al. Metabolic syndrome and risk of Parkinson disease: A nationwide cohort study. *PLoS Med*. 2018 Aug 1;15(8).
 41. 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 Oct 1;83(16):1396–402.
 42. Stamey W, Jankovic J. Impulse control disorders and pathological gambling in patients with parkinson disease. Vol. 14, *Neurologist*. 2008. p. 89–99.
 43. Evans AH, Lawrence AD, Potts J, MacGregor L, Katzenschlager R, Shaw K, et al. Relationship between impulsive sensation seeking traits, smoking, alcohol and caffeine intake, and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Mar;77(3):317–21.
 44. Quik M. Smoking, nicotine and Parkinson's disease. Vol. 27, *Trends in Neurosciences*. 2004. p. 561–8.

45. Mappin-Kasirer B, Pan H, Lewington S, Kizza J, Gray R, Clarke R, et al. Tobacco smoking and the risk of Parkinson disease: A 65-year follow-up of 30,000 male British doctors. *Neurology*. 2020 May 19;94(20):E2132–8.
46. Liu R, Guo X, Park Y, Huang X, Sinha R, Freedman ND, et al. Caffeine intake, smoking, and risk of parkinson disease in men and women. *Am J Epidemiol*. 2012 Jun;175(11):1200–7.
47. Fang X, Han D, Cheng Q, Zhang P, Zhao C, Min J, et al. Association of Levels of Physical Activity With Risk of Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2018 Sep 7;1(5):e182421.
48. Lin HC, Tseng YF, Shen AL, Chao JCJ, Hsu CY, Lin HL. Association of Angiotensin Receptor Blockers with Incident Parkinson Disease in Patients with Hypertension: A Retrospective Cohort Study. *Am J Med*. 2022 Aug;135(8):1001–7.
49. Rees K, Stowe R, Patel S, Ives N, Breen K, Clarke CE, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as disease-modifying agents for Parkinson's disease: evidence from observational studies. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2010.
50. Bai S, Song Y, Huang X, Peng L, Jia J, Liu Y, et al. Statin use and the risk of Parkinson's disease: An updated meta-analysis. *PLoS One*. 2016 Mar 1;11(3).
51. Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, Chu Y, Beach TG, Adler CH, et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain*. 2013;136(8):2419–31.
52. Chahine LM, Beach TG, Brumm MC, Adler CH, Coffey CS, Mosovsky S, et al. In vivo distribution of α -synuclein in multiple tissues and biofluids in Parkinson disease. *Neurology*. 2020 Sep 1;95(9):E1267–84.
53. Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. Vol. 109, *Neurobiology of Disease*. Academic Press Inc.; 2018. p. 249–57.

54. Braak H, Müller CM, Rüb U, Ackermann H, Bratzke H, de Vos RAI, et al. Pathology associated with sporadic Parkinson's disease—where does it end? *J Neural Transm Suppl.* 2006;(70):89–97.
55. Braak H, Tredici K Del, Rüb U, De Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Vol. 24, *Neurobiology of Aging.* 2003.
56. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. Vol. 16, *Parkinsonism and Related Disorders.* 2010. p. 79–84.
57. Hayes MT. Parkinson's Disease and Parkinsonism. Vol. 132, *American Journal of Medicine.* Elsevier Inc.; 2019. p. 802–7.
58. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Vol. 30, *Movement Disorders.* John Wiley and Sons Inc; 2015. p. 1591–601.
59. Tolosa S, Scholz W, Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease [Internet]. Vol. 20, *Lancet Neurol.* 2021. Available from: www.thelancet.com/neurology
60. Ghiglione P, Mutani R, Chiò A. HISTORY OF NEUROLOGY: SEMINAL CITATION Cogwheel Rigidity [Internet]. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/>
61. Broussolle E, Krack P, Thobois S, Xie-Brustolin J, Pollak P, Goetz CG. Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. Vol. 22, *Movement Disorders.* John Wiley and Sons Inc.; 2007. p. 909–14.
62. Papalia R, Torre G, Papalia G, Baums MH, Narbona P, Di Lazzaro V, et al. Frozen shoulder or shoulder stiffness from Parkinson disease? Vol. 103, *Musculoskeletal Surgery.* Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2019. p. 115–9.
63. Ashour R, Tintner R, Jankovic J. Striatal deformities of the hand and foot in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2005 Jul;4(7):423–31.

64. Jankovic J. Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. Vol. 79, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group; 2008. p. 368–76.
65. Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease [Internet]. Available from: <http://jnnp.bmj.com/>
66. Pagano G, Ferrara N, Brooks DJ, Pavese N. Age at onset and Parkinson disease phenotype. *Neurology*. 2016 Apr 12;86(15):1400–7.
67. Viseux FJF, Delval A, Defebvre L, Simoneau M. Postural instability in Parkinson's disease: Review and bottom-up rehabilitative approaches. Vol. 50, *Neurophysiologie Clinique*. Elsevier Masson s.r.l.; 2020. p. 479–87.
68. Debû B, De Oliveira Godeiro C, Lino JC, Moro E. Managing Gait, Balance, and Posture in Parkinson's Disease. Vol. 18, *Current Neurology and Neuroscience Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2018.
69. Konczak J, Corcos DM, Horak F, Poizner H, Shapiro M, Tuite P, et al. Proprioception and Motor Control in Parkinson's Disease. *J Mot Behav*. 2009 Nov 6;41(6):543–52.
70. Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: A retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Apr;77(4):468–73.
71. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VSC, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. Vol. 28, *Movement Disorders*. 2013. p. 863–73.
72. Ishikawa A, Tsuji S. Clinical analysis of 17 patients in 12 Japanese families with autosomal-recessive type juvenile parkinsonism. *Neurology*. 1996 Jul;47(1):160–6.
73. Ishikawa A, Miyatake T. A Family with Hereditary Juvenile Dystonia-Parkinsonism. Vol. 10, *Movement Disorders*. 1995.
74. Villarejo A, Camacho A, García-Ramos R, Moreno T, Penas M, Juntas R, et al. Cholinergic-Dopaminergic Imbalance in Pisa Syndrome. 2003.

75. Gao C, Liu J, Tan Y, Chen S. Freezing of gait in Parkinson's disease: Pathophysiology, risk factors and treatments. Vol. 9, Translational Neurodegeneration. BioMed Central Ltd.; 2020.
76. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M, et al. Freezing of gait in PD. *Neurology*. 2001 Jun 26;56(12):1712–21.
77. Rahimpour S, Gaztanaga W, Yadav AP, Chang SJ, Krucoff MO, Cajigas I, et al. Freezing of Gait in Parkinson's Disease: Invasive and Noninvasive Neuromodulation. Vol. 24, Neuromodulation. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 829–42.
78. Hvingelby VS, Glud AN, Sørensen JCH, Tai Y, Andersen ASM, Johnsen E, et al. Interventions to improve gait in Parkinson's disease: a systematic review of randomized controlled trials and network meta-analysis. *J Neurol*. 2022 Aug 5;269(8):4068–79.
79. Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Movement Disorders*. 2007 Aug 15;22(11):1623–9.
80. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jan 1;22:S119–22.
81. Krishnan S, Sarma G, Sarma S, Kishore A. Do nonmotor symptoms in Parkinson's disease differ from normal aging? *Movement Disorders*. 2011 Sep 9;26(11):2110–3.
82. Kim HS, Cheon SM, Seo JW, Ryu HJ, Park KW, Kim JW. Nonmotor symptoms more closely related to Parkinson's disease: Comparison with normal elderly. *J Neurol Sci*. 2013 Jan 15;324(1–2):70–3.
83. O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: A clinicopathological study. *Movement Disorders*. 2008 Jan 15;23(1):101–6.

84. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2009 Aug 15;24(11):1641–9.
85. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? [Internet]. Vol. 69, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000. Available from: www.jnnp.com
86. Witjas T, Kaphan ; E, Azulay ; J P, Blin ; O, Ceccaldi ; M, Pouget ; J, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease Frequent and disabling. 2002.
87. Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Movement Disorders*. 2005 Feb;20(2):190–9.
88. Tueth LE, Duncan RP. Musculoskeletal pain in Parkinson's disease: A narrative review. *Neurodegener Dis Manag*. 2021 Oct 1;11(5):373–85.
89. Doty RL. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. Vol. 8, *Nature Reviews Neurology*. 2012. p. 329–39.
90. Dan X, Wechter N, Gray S, Mohanty JG, Croteau DL, Bohr VA. Olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative diseases. Vol. 70, *Ageing Research Reviews*. Elsevier Ireland Ltd; 2021.
91. Bodis-Wollner I, Kozlowski PB, Glazman S, Miri S. BRIEF COMMUNICATION a-Synuclein in the Inner Retina in Parkinson Disease Discussion.
92. Nowacka B, Lubiński W, Honczarenko K, Potemkowski A, Safranow K. Ophthalmological features of Parkinson disease. *Medical Science Monitor*. 2014 Nov 11;20:2243–9.
93. Valkovic P, Minar M, Singliarova H, Harsany J, Hanakova M, Martinkova J, et al. Pain in Parkinson's disease: A cross-sectional study of its prevalence, types, and relationship to depression and quality of life. *PLoS One*. 2015 Aug 26;10(8).

94. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2010;25(SUPPL. 1).
95. Marsh L. Depression and parkinson's disease: Current knowledge topical collection on movement disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013 Dec;13(12).
96. Lintel H, Corpuz T, Paracha SUR, Grossberg GT. Mood Disorders and Anxiety in Parkinson's Disease: Current Concepts. Vol. 34, *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. SAGE Publications Inc.; 2021. p. 280–8.
97. Reijnders JSAM, Ehrt U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. Vol. 23, *Movement Disorders*. 2008. p. 183–9.
98. Ray S, Agarwal P. Depression and Anxiety in Parkinson Disease. Vol. 36, *Clinics in Geriatric Medicine*. W.B. Saunders; 2020. p. 93–104.
99. Broen MPG, Narayen NE, Kuijf ML, Dissanayaka NNW, Leentjens AFG. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Vol. 31, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc.; 2016. p. 1125–33.
100. Caillava-Santos F, Margis R, de Mello Rieder CR. Wearing-off in Parkinson's disease: Neuropsychological differences between on and off periods. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 May 13;11:1175–80.
101. den Brok MGHE, van Dalen JW, van Gool WA, Moll van Charante EP, de Bie RMA, Richard E. Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*. 2015 May 1;30(6):759–69.
102. Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. Vol. 20, *Movement Disorders*. 2005. p. 1255–63.
103. Santangelo G, Vitale C, Picillo M, Moccia M, Cuoco S, Longo K, et al. Mild Cognitive Impairment in newly diagnosed Parkinson's disease: A longitudinal prospective study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Oct 1;21(10):1219–26.

104. Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(11):1258–64.
105. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*. 2008 Apr 30;23(6):837–44.
106. Hanagasi HA, Tufekcioglu Z, Emre M. Dementia in Parkinson's disease. Vol. 374, *Journal of the Neurological Sciences*. Elsevier B.V.; 2017. p. 26–31.
107. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. Vol. 22, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc.; 2007. p. 1689–707.
108. Safarpour D, Willis AW. Clinical Epidemiology, Evaluation, and Management of Dementia in Parkinson Disease. Vol. 31, *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias*. SAGE Publications Inc.; 2016. p. 585–94.
109. Johnson DK, Langford Z, Garnier-Villarreal M, Morris JC, Galvin JE. Onset of Mild Cognitive Impairment in Parkinson Disease [Internet]. 2015. Available from: www.alzheimerjournal.com
110. Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol*. 2003 Nov;2(11):669–76.
111. Arbogast SD, Alshekhlee A, Hussain Z, McNeeley K, Chelimsky TC. Hypotension Unawareness in Profound Orthostatic Hypotension. *American Journal of Medicine*. 2009 Jun;122(6):574–80.
112. Velseboer DC, de Haan RJ, Wieling W, Goldstein DS, de Bie RMA. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Vol. 17, *Parkinsonism and Related Disorders*. 2011. p. 724–9.
113. Palma JA, Kaufmann H. Orthostatic Hypotension in Parkinson Disease. Vol. 36, *Clinics in Geriatric Medicine*. W.B. Saunders; 2020. p. 53–67.

114. Fasano A, Visanji NP, Liu LWC, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. Vol. 14, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2015. p. 625–39.
115. Visanji NP, Marras C, Hazrati LN, Liu LWC, Lang AE. Alimentary, my dear Watson? The challenges of enteric α -synuclein as a Parkinson's disease biomarker. Vol. 29, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc.; 2014. p. 444–50.
116. Heetun ZS, Quigley EMM. Gastroparesis and Parkinson's disease: A systematic review. Vol. 18, *Parkinsonism and Related Disorders*. 2012. p. 433–40.
117. Warren Olanow C, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, et al. Articles 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* [Internet]. 2014;13:141–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/S1474->
118. Mishima T, Fukae J, Fujioka S, Inoue K, Tsuboi Y. The prevalence of constipation and irritable bowel syndrome in Parkinson's disease patients according to rome iii diagnostic criteria. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(2):353–7.
119. Knudsen K, Krogh K, Østergaard K, Borghammer P. Constipation in parkinson's disease: Subjective symptoms, objective markers, and new perspectives. Vol. 32, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc.; 2017. p. 94–105.
120. Lin CH, Lin JW, Liu YC, Chang CH, Wu RM. Risk of Parkinson's disease following severe constipation: A nationwide population-based cohort study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Dec 1;20(12):1371–5.
121. Sung HY, Kim JS, Lee KS, Kim YI, Song IU, Chung SW, et al. The prevalence and patterns of pharyngoesophageal dysmotility in patients with early stage Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2010 Oct;25(14):2361–8.
122. Kalf JG, de Swart BJM, Bloem BR, Munneke M. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: A meta-analysis. Vol. 18, *Parkinsonism and Related Disorders*. 2012. p. 311–5.

123. Winge K. Lower urinary tract dysfunction in patients with parkinsonism and other neurodegenerative disorders. In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2015. p. 335–56.
124. Margolesky J, Betté S, Singer C. Management of Urologic and Sexual Dysfunction in Parkinson Disease. Vol. 36, Clinics in Geriatric Medicine. W.B. Saunders; 2020. p. 69–80.
125. Batzu L, Titova N, Bhattacharyya KB, Chaudhuri KR. The pathophysiology of sexual dysfunction in Parkinson's disease: An overview. In 2022. p. 21–34.
126. Stefani A, Högl B. Sleep in Parkinson's disease. Vol. 45, Neuropsychopharmacology. Springer Nature; 2020. p. 121–8.
127. Sobreira-Neto MA, Pena-Pereira MA, Sobreira EST, Chagas MHN, Fernandes RMF, Tumas V, et al. High Frequency of Sleep Disorders in Parkinson's Disease and Its Relationship with Quality of Life. *Eur Neurol*. 2017 Nov 1;78(5–6):330–7.
128. Zhou L, Zhu L, Liu J. From Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder to Parkinson's Disease: Possible Predictive Markers of Conversion. *ACS Chem Neurosci*. 2019 Feb 20;10(2):824–7.
129. Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, Nakashima K. Clinical significance of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Sleep Med*. 2013 Feb;14(2):131–5.
130. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(9):2456–77.
131. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. Vol. 397, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2021. p. 2284–303.
132. Bhidayasiri R, Panyakaew P, Trenkwalder C, Jeon B, Hattori N, Jagota P, et al. Delivering patient-centered care in Parkinson's disease: Challenges and consensus from an international panel. Vol. 72, *Parkinsonism and Related Disorders*. Elsevier Ltd; 2020. p. 82–7.

133. Jitkritisadakul O, Boonrod N, Bhidayasiri R. Knowledge, attitudes and perceptions of Parkinson's disease: A cross-sectional survey of Asian patients. *J Neurol Sci.* 2017 Mar 15;374:69–74.
134. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of Levodopa-Related Dyskinesias and Motor Fluctuations as Estimated From the Cumulative Literature. 2001.
135. Oakes D vid, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Western Hos-pital T, et al. Levodopa and the Progression of Parkinson's Disease [Internet]. 2004. Available from: www.nejm.org
136. Verschuur CVM, Suwijn SR, Post B, Dijkgraaf M, Bloem BR, van Hilten JJ, et al. Protocol of a randomised delayed-start double-blind placebo-controlled multi-centre trial for Levodopa in EARly Parkinson's disease: The LEAP-study. *BMC Neurol.* 2015 Nov 19;15(1).
137. Fox SH, Lang AE. 'Don't delay, start today': Delaying levodopa does not delay motor complications. Vol. 137, *Brain*. Oxford University Press; 2014. p. 2628–30.
138. Gray R, Ives N, Rick C, Patel S, Gray A, Jenkinson C, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): A large, open-label, pragmatic randomised trial. *The Lancet.* 2014 Sep 27;384(9949):1196–205.
139. Olanow CW. Levodopa: Effect on cell death and the natural history of Parkinson's disease. Vol. 30, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc.; 2015. p. 37–44.
140. Ossig C, Reichmann H. Treatment strategies in early and advanced Parkinson disease. Vol. 33, *Neurologic Clinics*. W.B. Saunders; 2015. p. 19–37.
141. Giron LT, Koller WC. Methods of Managing Levodopa-Induced Dyskinesias. Vol. 14, *DRUG EXPERIENCE Drug Safety*. 1996.
142. Fabbrini G, Brothie JM, Grandas F, Nomoto M, Goetz CG. Levodopa-induced dyskinesias. Vol. 22, *Movement Disorders*. 2007. p. 1379–89.

143. Hwang H, Norris SA. Managing Advanced Parkinson Disease. Vol. 34, Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology. SAGE Publications Inc.; 2021. p. 289–300.
144. Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, Stoessl AJ, Watts RL, Poewe W, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Movement Disorders*. 2007 Dec;22(16):2409–17.
145. Long-term Effect of Initiating Pramipexole vs Levodopa in Early Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 2009 May 1;66(5):563–70.
146. Schapira AHV, McDermott MP, Barone P, Comella CL, Albrecht S, Hsu HH, et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): A randomised delayed-start trial. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):747–55.
147. Hiltten van. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease [Internet]. 2009. Available from: <http://www.thecochranelibrary.com>
148. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. Vol. 33, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc.; 2018. p. 1248–66.
149. Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Tolerability and Safety of Ropinirole versus Other Dopamine Agonists and Levodopa in the Treatment of Parkinson's Disease Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [Internet]. Available from: <http://links.adisonline.com/>
150. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, et al. A Double-Blind, Delayed-Start Trial of Rasagiline in Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2009 Sep 24;361(13):1268–78.
151. Richard IH, Kurlan ; R, Tanner ; C, Factor ; S, Hubble ; J, Suchowersky ; 0. Serotonin syndrome and the combined use of deprenyl and an antidepressant in Parkinson's disease. Vol. 48, *NEUROLOGY*. 1997.

152. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. Vol. 323, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2020. p. 548–60.
153. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. Vol. 34, Movement Disorders. John Wiley and Sons Inc; 2019. p. 180–98.
154. Weintraub D, Chiang C, Kim HM, Wilkinson J, Marras C, Stanislawski B, et al. Association of antipsychotic use with mortality risk in patients with Parkinson disease. JAMA Neurol. 2016 May 1;73(5):535–41.
155. Barboza JL, Okun MS, Moshiree B. The treatment of gastroparesis, constipation and small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients with Parkinsons disease. Vol. 16, Expert Opinion on Pharmacotherapy. Taylor and Francis Ltd; 2015. p. 2449–64.
156. Luquin MR, Kulisevsky J, Martinez-Martin P, Mir P, Tolosa ES. Consensus on the Definition of Advanced Parkinson's Disease: A Neurologists-Based Delphi Study (CEPA Study). Parkinsons Dis. 2017;2017.
157. Schrag A. Entacapone in the treatment of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2005 Jun;4(6):366–70.
158. Liao X, Wu N, Liu D, Shuai B, Li S, Li K. Levodopa/carbidopa/entacapone for the treatment of early Parkinson's disease: a meta-analysis. Vol. 41, Neurological Sciences. Springer; 2020. p. 2045–54.
159. Widnell KL, Comella C. Role of COMT inhibitors and dopamine agonists in the treatment of motor fluctuations. Movement Disorders. 2005;20(SUPPL. 11).
160. Rascol O, Brooks D, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. The Lancet. 2005 Mar;365(9463):947–54.

161. Grandas F, Martínez-Martín P, Linazasoro G. Quality of life in patients with Parkinson's disease who transfer from standard levodopa to Sinemet CR: the STAR study. *J Neurol*. 1998 Apr 24;245(S1):S31–3.
162. Snow BJ, Macdonald L, Mcauley D, Wallis W. The Effect of Amantadine on Levodopa-induced Dyskinesias in Parkinson's Disease: A Double-blind, Placebo-controlled Study. 2000.
163. Thomas A, Iacono D, Luciano AL, Armellino K, Di A. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease [Internet]. Vol. 75, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004. Available from: www.jnnp.com
164. Aradi SD, Hauser RA. Medical Management and Prevention of Motor Complications in Parkinson's Disease. Vol. 17, *Neurotherapeutics*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 1339–65.
165. Durif F, Vidailhet M, Assal F, Roche C, Bonnet AM, Agid Y. Low-dose clozapine improves dyskinesias in Parkinson's disease. *Neurology*. 1997 Mar;48(3):658–62.
166. Gomez Arevalo GJ, Gershanik OS. Modulatory Effect of Clozapine on Levodopa Response in Parkinson's Disease: A Preliminary Study. Vol. 8, *Movement Disorders*. Movement Disorder Society; 1993.
167. Pierelli F, Adipietro A, Soldati G, Fattapposta F, Pozzessere G, Scoppetta C. Low dosage clozapine effects on L-dopa induced dyskinesias in parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand*. 1998;97(5):295–9.
168. Tyne HL, Parsons J, Sinnott A, Fox SH, Fletcher NA, Steiger MJ. A 10 year retrospective audit of long-term apomorphine use in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2004 Nov;251(11):1370–4.
169. Stolze H, Klebe S, Poepping M, Lorenz D, Herzog J, Hamel W, et al. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian gait. 2001.
170. Ferraye MU, Debû B, Fraix V, Xie-Brustolin J, Chabardè S, Krack P, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in Parkinson disease We therefore investigated the influence of bilateral STN stimulation on FOG and gait impairments in a large group of patients with PD

using both a composite gait score based on UPDRS parts II and III subscores and performance on the Stand Walk Sit Test. 2008.

171. Barbe MT, Tonder L, Krack P, Debû B, Schüpbach M, Paschen S, et al. Deep Brain Stimulation for Freezing of Gait in Parkinson's Disease With Early Motor Complications. *Movement Disorders*. 2020 Jan 1;35(1):82–90.
172. Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain*. 2010;133(9):2664–76.
173. Piboolnurak P, Lang AE, Lozano AM, Miyasaki JM, Saint-Cyr JA, Poon YYW, et al. Levodopa response in long-term bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2007 May 15;22(7):990–7.
174. Suttrup I, Warnecke T. Dysphagia in Parkinson's Disease. Vol. 31, *Dysphagia*. Springer New York LLC; 2016. p. 24–32.
175. Safarpour D, Thibault DP, Cori DeSanto ML, Boyd CM, Ray Dorsey E, Brad Racette MA, et al. Nursing home and end-of-life care in Parkinson disease. 2015.
176. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, García Ruiz PJ, LeWitt P, Katzenschlager R, Sixel-Döring F, et al. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease - Clinical practice recommendations. Vol. 21, *Parkinsonism and Related Disorders*. Elsevier Ltd; 2015. p. 1023–30.
177. Gancher ST, Nutt JG, Woodward WR. Absorption of Apomorphine by Various Routes in Parkinsonism. Vol. 6, *Movement Disorders*. 1991.
178. Deuschl G, Antonini A, Costa J, Śmiłowska K, Berg D, Corvol JC, et al. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European Section Guideline on the Treatment of Parkinson's Disease: I. Invasive Therapies. Vol. 37, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 1360–74.
179. Przedborski S, Levivier M, Raftopoulos W, Naini SB, Hildebrand J. Peripheral and Central Pharmacokinetics of Apomorphine and Its Effect on Dopamine Metabolism in Humans. Vol. 10, *Movement Disorders*. 1995.

180. Jenner P, Katzenschlager R. Apomorphine - pharmacological properties and clinical trials in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Dec 1;33:S13–21.
181. Millan MJ, Maiofiss L, Cussac D, Audinot V, Boutin JA, Newman-Tancredi A. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002 Nov 1;303(2):791–804.
182. Corsini GU, Del Zompo M, Gessa GL, Mangoni A. Data Sheet Compendium 1978. Association of the British Pharmaceutical Industry. Vol. 65, Monthly Index of Medical Specialities. 1970.
183. García Ruiz PJ, Ignacio ÁS, Pensado BA, García AC, Frech FA, López MÁ, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: A multicenter study. *Movement Disorders*. 2008 Jun 15;23(8):1130–6.
184. Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, Manson AJ, Hoffmann M, Swinn L, et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: A prospective study using single-dose challenges. *Movement Disorders*. 2005 Feb;20(2):151–7.
185. Stocchi F, Vacca L, De Pandis • M F, Barbato • L, Valente M, Ruggieri • S. Subcutaneous continuous apomorphine infusion in fluctuating patients with Parkinson's disease: long-term results.
186. Gaire S, Kafle S, Bastakoti S, Paudel A, Karki K. Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion in Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Cureus*. 2021 Sep 14;
187. Özkan S, Erer S, Elibol B, Özkaynak SS, Çakmur R, Akbostancı MC, et al. Apomorphine in the Treatment of Parkinson's Disease. *Türk Noroloji Dergisi*. 2021;27(4):358–65.
188. Stocchi F, Peckham EL, De Pandis MF, Sciarappa K, Kleiman R, Agbo F, et al. A Randomized Thorough QT Study of Apomorphine Sublingual Film in

- Patients With Parkinson's Disease. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2022 Sep 1;11(9):1068–77.
189. Venegas Pérez B, Arquero Portero T, Sánchez Fernández MS, Feliz Feliz C, del Val Fernández J, García-Ruiz PJ. Apomorphine-Induced Immune Hemolytic Anemia. *Mov Disord Clin Pract*. 2017 Jan 1;4(1):145–7.
 190. Demirkiran M. Subcutaneous Apomorphine Infusion Treatment. *Journal of Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 2019 Jan 30;21(1–2):22–7.
 191. Deleu D, Hanssens Y, Northway MG. Subcutaneous Apomorphine An Evidence-Based Review of its Use in Parkinson's Disease. Vol. 21, *Drugs Aging*. 2004.
 192. Poltawski L, Edwards H, Todd A, Watson T. Senior Lecturer in Diagnostic Imaging, School of Health & Emergency Professions.
 193. Warren Olanow C, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, et al. Articles Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. 2014;13:141. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/S1474->
 194. Devos D, Agid Y, Al Khedr A, Annic A, Azulay JP, Bakchine S, et al. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2009 May 15;24(7):993–1000.
 195. Amjad Danish Bhatti Thomas Davis Odinachi Oguh Rajesh Pahwa Pavnit Kukreja Jorge Zamudio Leonard Verhagen Metman FL, Bhatti D, Davis TL, Oguh O, Pahwa R, Kukreja Á Zamudio PJ, et al. Current Practices for Outpatient Initiation of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel for Management of Advanced Parkinson's Disease in the United States. *Adv Ther [Internet]*. 36. Available from: <https://doi.org/10.6084/>
 196. Eggert K, Schrader C, Hahn M, Stamelou M, Rüssmann A, Dengler R, et al. Continuous jejunal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson

- disease: Practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. *Clin Neuropharmacol*. 2008 May;31(3):151–66.
197. Antonini A, Odin P, Pahwa R, Aldred J, Alobaidi A, Jalundhwala YJ, et al. The Long-Term Impact of Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel on ‘Off’-time in Patients with Advanced Parkinson’s Disease: A Systematic Review. Vol. 38, *Advances in Therapy*. Adis; 2021. p. 2854–90.
 198. Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT, Volkmann J, Dietrichs E, Martinez-Martin P, et al. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson’s disease: Consensus from an international survey and discussion program. Vol. 21, *Parkinsonism and Related Disorders*. Elsevier Ltd; 2015. p. 1133–44.
 199. Loens S, Chorbazhieva E, Kleimann A, Dressler D, Schrader C. Effects of levodopa/carbidopa intestinal gel versus oral levodopa/carbidopa on B vitamin levels and neuropathy. *Brain Behav*. 2017 May 1;7(5).
 200. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. PARALLEL ORGANIZATION OF FUNCTIONALLY SEGREGATED CIRCUITS LINKING BASAL GANGLIA AND CORTEX* [Internet]. Available from: www.annualreviews.org
 201. Okun MS. Deep-Brain Stimulation for Parkinson’s Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2012 Oct 18;367(16):1529–38. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMct1208070>
 202. McIntyre CC, Hahn PJ. Network perspectives on the mechanisms of deep brain stimulation. Vol. 38, *Neurobiology of Disease*. 2010. p. 329–37.
 203. Filali M, Hutchison WD, Palter VN, Lozano AM, Dostrovsky JO. Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Exp Brain Res*. 2004 Jun;156(3):274–81.
 204. Charles PD, Van Blercom N, Krack P, Lee SL, Xie J, Besson G, et al. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology*. 2002 Sep 24;59(6):932–4.

205. Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schüpbach M, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain*. 2008;131(10):2720–8.
206. Thobois S, Mertens P, Guenot M, Hermier M, Mollion H, Bouvard M, et al. ORIGINAL COMMUNICATION Clinical evaluation of 18 patients. Vol. 249, *J Neurol*. 2002.
207. Pollak P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease - patient selection. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2013. p. 97–105.
208. Muthuraman M, Koirala N, Ciolac D, Pintea B, Glaser M, Groppa S, et al. Deep brain stimulation and L-DOPA therapy: Concepts of action and clinical applications in parkinson's disease. Vol. 9, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
209. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease an expert consensus and review of key issues. Vol. 68, *Archives of Neurology*. 2011. p. 165–71.
210. Hospital QE, Ives N, Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2010;9:581–91. Available from: www.pdsurg.bham.ac.uk/
211. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, et al. Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease A Randomized Controlled Trial [Internet]. Vol. 301, *JAMA*. 2009. Available from: www.jama.com
212. Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus Subthalamic Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2010 Jun 3;362(22):2077–91.
213. Odekerken VJJ, van Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CFE, Nijssen PCG, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain

- stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): A randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013 Jan;12(1):37–44.
214. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. Vol. 21, *Movement Disorders*. 2006.
 215. Limousin P, Foltynie T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. Vol. 15, *Nature Reviews Neurology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 234–42.
 216. Lange M, Mauerer J, Schlaier J, Janzen A, Zeman F, Bogdahn U, et al. Underutilization of deep brain stimulation for Parkinson's disease? A survey on possible clinical reasons. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 May 1;159(5):771–8.
 217. Aldharman SS, Munhish FA, Alabssi HA, Alamer MA, Althunayyan FA, Halawi MH, et al. Assessment of Knowledge and Perception Regarding Deep Brain Stimulation Among Medical Students in Saudi Arabia. *Cureus*. 2023 Jul 8;
 218. Saway BF, Monjazebe S, Godbe K, Anwyll T, Kablinger A, Witcher M. Medical Students' Knowledge and Perception of Deep Brain Stimulation. *J Med Educ Curric Dev*. 2021 Jan;8:238212052198997.
 219. Cabrera LY, Han CY, Ostendorf T, Jimenez-Shahed J, Sarva H. Neurologists' Attitudes Toward Use and Timing of Deep Brain Stimulation. *Neurol Clin Pract*. 2021 Dec 1;11(6):506–16.
 220. Yılmaz V. Hareket Bozukluğu Derneği Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeğinin Türkçe Standardizasyonu Çalışması. *Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Türkiye Cumhuriyeti Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2016*
 221. Wanneveich M, Moisan F, Jacqmin-Gadda H, Elbaz A, Joly P. Projections of prevalence, lifetime risk, and life expectancy of Parkinson's disease (2010–2030) in France. *Movement Disorders*. 2018 Sep 1;33(9):1449–55.

222. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The emerging evidence of the Parkinson pandemic. Vol. 8, *Journal of Parkinson's Disease*. IOS Press; 2018. p. S3–8.
223. Leta V, Boura I, van Wamelen DJ, Rodriguez-Violante M, Antonini A, Chaudhuri KR. Covid-19 and Parkinson's disease: Acute clinical implications, long-COVID and post-COVID-19 parkinsonism. In: *International Review of Neurobiology*. Academic Press Inc.; 2022. p. 63–89.
224. Papa SM, Brundin P, Fung VSC, Kang UJ, Burn DJ, Colosimo C, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease and Movement Disorders. Vol. 35, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc; 2020. p. 711–5.
225. Cartella SM, Terranova C, Rizzo V, Quartarone A, Girlanda P. Covid-19 and Parkinson's disease: an overview. Vol. 268, *Journal of Neurology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 4415–21.
226. Fearon C, Fasano A. Parkinson's Disease and the COVID-19 Pandemic. Vol. 11, *Journal of Parkinson's Disease*. IOS Press BV; 2021. p. 431–44.
227. Wu Z, Zhang X, Huang Z, Ma K. SARS-CoV-2 Proteins Interact with Alpha Synuclein and Induce Lewy Body-like Pathology In Vitro. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 1;23(6).
228. Li J, Chen D, Song W, Chen K, Cao B, Huang R, et al. Survey on general knowledge on Parkinson's disease in patients with Parkinson's disease and current clinical practice for Parkinson's disease among general neurologists from Southwest China. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014 Mar;118:16–20.
229. Nutbeam D, Muscat DM. Health Promotion Glossary 2021. *Health Promot Int*. 2021 Dec 1;36(6):1578–98.
230. Health literacy around the world: policy approaches to wellbeing through knowledge and empowerment. 2021.
231. GÜMÜŞ R, ÇETİN M. DIGITAL TECHNOLOGY USE IN TURKEY AND THE NEED FOR NEW HEALTH LITERACY MEASUREMENT TOOLS. *Journal of International Health Sciences and Management*. 2022 Oct 27;8(16):59–68.

232. Hamberg K, Hariz GM. The decision-making process leading to deep brain stimulation in men and women with parkinson's disease - an interview study. BMC Neurol. 2014 Apr 25;14(1).



