

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**PARKİNSON HASTALARINDA ERKEN SABAH OFF
DÖNEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ela Simay ZENGİN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR

Temmuz 2021

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**PARKİNSON HASTALARINDA ERKEN SABAH OFF
DÖNEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ela Simay ZENGİN

UZMANLIK TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Beril DÖNMEZ ÇOLAKOĞLU

İZMİR

Temmuz 2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iii
KISALTMALAR	iv
TEŞEKKÜRLER	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1 Problemin Tanımı ve Önemi.....	1
1.2 Araştırmanın Amacı.....	2
GENEL BİLGİLER	3
1.3 Parkinson Hastalığı	3
1.4 Parkinson Hastalığında Epidemiyoloji.....	3
1.5 Parkinson Hastalığında Klinik Özellikler ve Tanı	4
1.5.1 Bradikinezi	6
1.5.2 İstirahat tremoru.....	6
1.5.3 Rijidite.....	7
1.5.4 Postural instabilite.....	7
1.5.5 Diğer Motor ve Non-motor Bulgular	7
1.6 Parkinson Hastalığında Tedavi	14
1.6.1 Dopaminerjik İlaçlar	14
1.6.2 Non-dopaminerjik Farmakolojik Hedefler.....	17
1.6.3 Cihaz Destekli Tedaviler.....	18
1.7 Parkinson Hastalığında Motor Komplikasyonlar.....	18
1.7.1 Doz Sonu Kötüleşmesi.....	19
1.7.2 Ani (öngörülemeyen) Off Dönemleri.....	19
1.7.3 On-off Fluktuasyonları (“Yo-Yoing”).....	20
1.7.4 Diğer Motor Dalgalanmalar	20
1.7.5 Erken Sabah Off Dönemi.....	20
1.7.6 Levodopa İlişkili Diskineziler.....	21
GEREÇ VE YÖNTEM	23
1.8 Araştırmanın Tipi.....	23

1.9	Araştırmanın Yeri ve Zamanı	23
1.10	Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	23
1.11	Araştırmanın Değişkenleri	24
1.11.1	Bağımsız değişkenler	24
1.11.2	Bağımlı değişkenler	24
1.12	Veri Toplama Araçları	24
1.12.1	Standardize Mini Mental Durum Testi	25
1.12.2	Erken Sabah Off'u ve Gastrointestinal Dismotilite Semptomları Anketi	26
1.12.3	Modifiye Hoehn&Yahr Parkinson Hastalığı Evresi Ölçeği	26
1.12.4	8-Maddeli Parkinson Hastalığı Anketi	27
1.13	Araştırma Planı ve Takvimi	28
1.14	Verilerin Değerlendirilmesi	28
1.15	Araştırmanın Kısıtlılıkları	28
1.16	Etik Kurul Onayı	29
BULGULAR	30
1.17	Erken Sabah Off Dönemi Görülme Sıklığı	30
1.18	Demografik ve Klinik Özellikler	30
1.19	Erken Sabah Off Dönemi ile İlişkili Motor ve Non-motor Semptomlar	31
1.20	Erken Sabah Off Dönemi ile Bakım Verene Bağımlılık İlişkisi	32
1.21	Erken Sabah Off Dönemi ile Gece Semptomları ve Uyku Parametreleri İlişkisi ..	33
1.22	Erken Sabah Off Dönemi ile Kabızlık ve Gastroparezi Semptomları İlişkisi	34
1.23	Erken Sabah Off Dönemi ile Yaşam Kalitesi İlişkisi	35
TARTIŞMA	36
SONUÇ VE ÖNERİLER	40
KAYNAKLAR	42
EKLER	49

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 Parkinsonizm Tanı Kriterleri	3
Tablo 2 Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri.....	5
Tablo 3 Parkinson Hastalığında Non-motor Bulgular	9
Tablo 4 Araştırma Planı ve Takvimi.....	28
Tablo 5 Katılımcıların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	31
Tablo 6 Hoehn&Yahr evresine göre Erken Sabah Off Dönemi Görülme Sıklığı.....	31
Tablo 7 Erken Sabah Off Dönemi ile Gece Semptomları ve Uyku Parametreleri İlişkisi.....	33
Tablo 8 Erken Sabah Off Dönemi ile Gastrointestinal Dismotilite Semptomları İlişkisi	34
Tablo 9 Yaşam Kalitesi ile ESO İlişkisi	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Gastrik Boşalımda Gecikme..	12
Şekil 2 Dopaminerjik İlaçlar ve Etki Mekanizmaları.	15
Şekil 3 ESO Döneminde Görülen Semptomlar.....	32

KISALTMALAR

AADC	Aromatik L-amino asit dekarboksilaz
BBB	Kan beyin bariyeri (Blood-Brain-Barrier)
BT	Bilgisayarlı Tomografi
COVID	Korona Virüs Hastalığı (COronaVirus Disease)
DAT	Dopamine Aktif Transporter
DEÜTF	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
DIR	Dopamin D1 reseptörü
D-I-D	Dystonia-improvement-dystonia
DOPAC	3,4-dioksi-fenilasetik asit
ESO	Erken sabah off dönemi-Early morning off, EMO
Hz	Hertz
KOMT	Katekol-O-metiltransferaz
L-dopa	Levodopa (L-3,4-dihidroksi-fenilalanin)
LID	Levodopa ilişkili Diskineziler
MAO-B	Monoaminooksidaz tip-B
MDS-PD	Movement Disorders Society, Parkinson's Disease
MMSE	Minimental State Examination Test
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6- tetrahidropridin
MSA	Multisistem atrofi
PD-PH	Parkinson's Disease- Parkinson Hastalığı
PDQ-8	8-Maddeli Parkinson Hastalığı Anketi
PDQ39	39-Maddeli Parkinson Hastalığı Anketi
REM	Rapid Eye Movements (Hızlı Göz Hareketleri)
RUDB	REM uyku davranış bozukluğu
SMMT	Standardize Mini Mental Test
QOL	Yaşam Kalitesi (Quality of life)

TEŞEKKÜRLER

Bir kadın olarak yaşamamın bile çok zor olduğu bu ülke topraklarında fikri hür, irfanı hür, vicdanı hür bir şekilde hekimlik yapabilme hakkını bana sağlayan Mustafa Kemal Atatürk'e büyük bir minnetle saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Hayatta her güçsüz hissettiğimde elimden tutan, mutlu bir yaşam için beni büyüten, tanıdığım en güçlü, en sabırlı, en güzel insana, en büyük desteğime; bugün geldiğim noktaya benle yürüdüğü için, altından kalkamayacağım hiçbir zorluğun olmadığını bana gösterdiği için, arada unuttuğumda hayatın anlamını hatırlattığı için, bana ektiği iyilik tohumları için, beni koşulsuz sevdiği için canım annem Nilgün Zengin'e çok teşekkür ederim.

Çocukluk anılarımdan hatırladığım kadarıyla her akşam kitap okuyarak bilim insanın hep okuması ve yenilenmesi gerektiğini öğreten, hastalarına ilgisi ve tedavisi ile rehabilitasyonun ve plastisitenin önemini gösteren, üzerimden ilgisini eksik etmeyerek beni her daim sevdiğini hissettirmiş olan, çok özlediğim, çok sevdiğim, beni izlediğini bildiğim canım babam Fethi Zengin'e çok teşekkür eder ve rahmetle anarım.

Babamdan sonra evimizin ilk hekimi olan fakülteyi yanında okuduğum, kardeşi olduğum için kendimi şanslı hissettiğim, koruyucu meleğim, canımdan öte sevdiğim ablam Dila Zengin'e çok teşekkür ederim.

Güçlü olmanın değil doğru ve bilgili olmanın önemini, hayatta her zaman öğrenilebilecek yeniliklerin olduğunu gösteren, bana ve yapabileceklerime her daim inanan, uzmanlık süresince ilime ve hayata dair bildiği her şeyi sabırla ve sevgiyle benle paylaşan, canım hocam, tez danışmanım Beril Dönmez Çolakoğlu'na teşekkürü bir borç bilirim.

Her sabah toplantılarıyla güne birlikte vaka tartışarak başladığımız, eğitim süresince akıl hocam olmasının en büyük şanslarımdan biri olduğunu düşündüğüm, düzenli olarak olumlu ve olumsuz eleştirilerini paylaşarak beni geliştiren, gözlerinde hep bana olan inancını ve en önemlisi sevgisini gördüğüm, hayatımın bundan sonraki sürecinde de hep yanımda olacağına inandığım, birlikte çalışıyor olmaktan onur duyduğum canım hocam Serkan Özakbaş'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve ilgilerini esirgemeyen değerli hocalarım; muayenenin nörolojide her şeyin özü olduğunu öğreten, asistan seminerlerini en önden ilgiyle dinleyen Prof. Dr. Ahmet Ali Genç'e, sunum tekniklerimize gösterdiği özen ve söz sanatındaki ustalığıyla bizlere dili doğru kullanmanın gücünü gösteren Prof. Dr. Kürşad Kutluk'a, eğitimimize sanatsal dokunuşlar yapan Prof. Dr. Barış Baklan'a, bilimsel ve pragmatik düşünmeyi öğreten Prof. Dr. Raif Çakmur'a, mesleğimizde hastaya ilgi ve sevgiyle yaklaşmanın önemini gösteren Prof. Dr. Görsev Yener'e, bizlerden sevgisini ve takdirini esirgemeyen Prof. Dr. Vesile Öztürk'e, bakış açımızı genişleten Prof. Dr. Gülden Akdal'a, eğitimimizi öncelik haline getirip nörolojinin her dalında bilgili olmamızı sağlayan Prof. Dr. İbrahim Öztura'ya, en zorlu hastalıklarla baş etme yolunda hastalarla iletişimi öğreten Prof. Dr. İhsan Şükrü Şengün'e, yoğun bakım hekimliği bilen nörologlar olarak yetişmemizi sağlayan, bizi yanlış yapsak dahi koruyarak arkamızda olduğunu hissettiren Prof. Dr. Erdem Yaka'ya, her sorunumuzla ilgilenen ve sabrına hayran olduğum Uzm Dr. Didem Öz'e ve eğitimimiz süresince bizlere destek olan tüm DEÜTF nöroloji anabilim dalı ailesine ayrıca teşekkür ederim.

Görüntüleme yöntemleri henüz gelişmemiş iken, babamın hastalığında nörolojik muayene ile lokalizasyonu tespit edip tanısını koyan, daha sonra fakültede hocam olması şerefine eriştiğim, bize derslerinde nörolojik muayenenin ve hayatın önemini anlatan, hocaların hocası Prof. Dr. Turgut Zileli'ye minnetimi ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilir, kendisini rahmetle anarım.

İleride varacağım her noktada sizleri anacağım, emeklerinizi unutmayacağım, beni bu güzel çatı altında büyüttüğünüz için teşekkürler...

ÖZET

PARKİNSON HASTALARINDA ERKEN SABAH OFF DÖNEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ela Simay Zengin

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

Amaç: Erken sabah off (ESO) dönemi, Parkinson hastalarında ilk ortaya çıkan motor komplikasyonlardan biridir. ESO dönemleri dizabiliteye yol açarak hastaların yaşam kalitelerini önemli ölçüde azaltmaktadır. Gastropareziye bağlı günlük alınan ilk doz levodopanın gecikmiş etkisi ile ortaya çıktığı düşünülmekle birlikte bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda ESO sıklığını ve demografik veriler, gastroparezi semptomları, uyku parametreleri ve yaşam kalitesi ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Bu kesitsel analitik çalışmaya, rutin poliklinik kontrollerine başvuran 90 idiyopatik Parkinson hastası dahil edilmiştir. Hastalara ESO'nun gastroparezi semptomları, uyku parametreleri, non motor semptomlarla ilişkisini sorgulayan bir anket uygulanmıştır. Hastalığın evresi Hoehn&Yahr ile yaşam kalitesi 8-Maddeli Parkinson Hastalığı Anketi (PDQ-8) ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: ESO, hastalığın hemen her evresinde sıklıkla görülmekte olup, hastaların %42,2'sinde saptanmıştır. Gastroparezi semptomları ile ESO arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). ESO olan hastalarda ortalama 3 gastroparezi semptomu saptanırken, ESO olmayan hastalarda ortalama 1 gastroparezi semptomu saptanmıştır. ESO sırasında en sık görülen semptomlar ise yatakta dönme/yataktan kalkma güçlüğü ve yorgunluktur. Gece toplam uyku süresi azaldıkça ve gece uyanıklık sayısı arttıkça ESO sıklığı artmaktadır ($p<0.001$). Ayrıca ESO olan hastaların yaşam kalitelerinin belirgin ölçüde azaldığı görülmüştür ($p<0.001$).

Sonuç: ESO Parkinson hastalığının tüm motor evrelerinde sık görülen bir semptom olup, hayat kalitesini negatif yönde etkilemektedir. ESO ile gastroparezi semptomları arasında belirgin bir ilişki mevcuttur. ESO ve gastroparezi semptomlarının sorgulanması, bu hasta grubunun daha iyi tedavi edilebilmesi açısından oldukça önemli bir adımı oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Erken sabah off dönemi, sabah akinezi, gastroparezi semptomları, uyku, yaşam kalitesi

ABSTRACT

ASSESSMENT OF EARLY MORNING OFF PERIODS IN PARKINSON'S DISEASE

Dr. Ela Simay Zengin

Dokuz Eylul University, Department of Neurology, Izmir

Objectives: Early morning off (EMO) is a poorly defined symptom experienced as one of the first complications by patients with Parkinson's disease (PD). EMO periods are known to be a cause of significant disability and have a negative impact on quality of life. However, EMOs are thought to be caused by delayed on of the first daily dose of levodopa due to gastroparesis, little is known about EMOs. The purpose of this study is to investigate EMO prevalence, demographic information and relation to gastroparesis symptoms, sleep parameters and quality of life.

Materials and Methods: In this cross-sectional observational study, a questionnaire evaluated EMOs, gastroparesis symptoms, sleep parameters and non-motor symptoms was administered to 90 patients with idiopathic PD attending a routine appointment. Patients' disease severity was evaluated by Hoehn&Yahr scale and quality of life was evaluated by The Short Form Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8).

Results: EMO periods are common across all disease stages and occur in 42.2 % of all patients. EMOs were found to be associated with gastroparesis symptoms ($p < 0.05$). While patients with EMO suffer from an average of 3 gastroparesis symptoms, patients without EMO only have an average of 1 gastroparesis symptoms. The most common symptoms while EMO were difficulty with getting out of the bed/turning in the bed and fatigue. The prevalence of EMO increased as nighttime sleep duration reduced and wake after sleep onset increased ($p < 0.001$). Also, the quality of life (QOL) of those with EMO was significantly reduced ($p < 0.001$).

Conclusions: The prevalence of EMO across all motor stages is significantly high and it is lowering QOL. It is observed there is a significant relation between gastroparesis symptoms and EMO. Questioning EMO with gastroparesis symptoms and developing better management and treatment strategies for this group of patients with PD is needed.

Keywords: Early morning off, morning akinesia, gastroparesis symptoms, sleep, quality of life

GİRİŞ VE AMAÇ

1.1 Problemin Tanımı ve Önemi

Parkinson hastalığı (PH) beyinde dopamin içeren nigrostriatal nöronlarda yaygın nörodejenerasyonun görüldüğü, yavaş ilerleyici bir hastalıktır [1]. Dünya çapında milyonlarca bireyi etkileyen bu hastalık, Alzheimer tipi demanstan sonra dünyada en sık görülen nörodejeneratif hastalık olma özelliğini taşımaktadır [2], [3]. Başlıca klinik belirtileri; istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve ilerleyen yıllarda ortaya çıkan postüral refleks bozukluğudur[1].

Parkinson hastalığı farmakolojik tedavinin en başarılı olduğu nörodejeneratif hastalıktır. PH'daki birçok motor semptom striatal dopamin eksikliğine bağlı olduğundan, hastalığın tedavisinde temel medikal yaklaşım, dopaminerjik etkinliğin artırılmasıdır. Bugün halen PH tedavisinde en etkili ve altın standart kabul edilen ilaç levodopadır [1]. Parkinson hastalığının semptomatik tedavisinde uzun dönem levodopa kullanımı sonrası gelişen, tedavi yanıtındaki dalgalanmalar ve diğer komplikasyonlar, tedavideki ana kısıtlayıcı basamağı oluşturmaktadırlar [4]. Kronik levodopa kullanımı ile birlikte hastalarda zamanla bazı motor ve non-motor fluktuasyonlar ve diskineziler gelişmektedir. Uzun dönem levodopa kullanımı sonrası, etki süresinin kısılmasına bağlı bir dozun etkisinin diğer dozu yakalayamadığı (doz sonu kötüleşmesi fenomeni = ‘wearing off’) dönemleri bu motor komplikasyonlardan sadece biridir. Gelişen diğer motor komplikasyonlar arasında diskineziler (tepe dozu diskinezisi, difazik diskinezi ve off distonisi), gecikmiş on (delayed on), suboptimal on ve işe yaramayan doz (‘no-on’), beklenmedik zamanlarda iyi (‘on’) ve kötü (‘off’) oldukları “on-off” fenomenleri, önemli bir sorun grubunu oluşturmaktadır [4]–[6]. Bu motor komplikasyonlar daha iyi tanınmasına rağmen, literatürde ESO dönemini ayrıntılı araştıran oldukça az sayıda çalışma vardır [7], [8].

Erken sabah off’u (ESO) sıklıkla gözden kaçan, sorgulanmayan ve ancak son yıllarda gündeme gelen bir konu olmuştur. ESO’nun prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda dopaminerjik tedavi alan hastaların ortalama %50-60’ında görüldüğü saptanmıştır [7], [8]. Bu kadar sık görülmesinin yanı sıra, diğer bir önemi de hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde bozması ve bakım veren yükünde artışa yol açmasıdır

[7]–[9]. ESO dönemlerinde hastalarda motor bulgularla birlikte hastaların %88’inde non-motor bulgular da kötüleşmektedir [7].

Erken sabah off dönemlerinin yetersiz ilaç etkisi, gece alınan ilaçların etkisinin sabaha kadar sürmemesi ve gastroparezi gibi periferik nedenlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Literatürde gastroparezi semptomlarının ESO dönemi ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. ESO dönemlerinin uyku parametreleri ile ilişkisi ise sadece bir çalışmada incelenmiştir [10]. Bu konularda daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Tüm bu nedenlerle bu tez çalışmasında ESO’nun araştırılması amaçlanmıştır.

1.2 Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın birincil amacı, Parkinson hastalarında ESO döneminin görülme sıklığını, ESO ile ilişkili olabilecek demografik verileri, eşlik eden motor ve non-motor semptomları incelemek, gece semptomları, uyku parametreleri, kabızlık ve gastroparezi semptomları ile ilişkisini araştırmaktır.

Çalışmanın ikincil amacı, ESO dönemlerinin yaşam kalitesi ile ilişkisinin incelenmesidir.

GENEL BİLGİLER

1.3 Parkinson Hastalığı

Parkinsonizm, ortak klinik tabloya yol açan, birçok hastalığın oluşturduğu klinik bir antitedir [11]. Fahn ve arkadaşlarının tanımına göre altı kardinal bulgu olan, istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi, postural refleks kaybı, fleksiyon postürü ve donmanın (motor blok) kombinasyonu şeklinde ortaya çıkar. Klinik olarak kesin, olası ve muhtemel parkinsonizmi tanımlamak için bu bulguların kombinasyonu kullanılır (Tablo 1) [12].

Tablo 1 Parkinsonizm Tanı Kriterleri

1. İstirahat tremoru
2. Bradikinezi
3. Rijidite
4. Postural refleks kaybı
5. Fleksiyon postürü
6. Donma (motor blok)

Kesin: 1. ya da 2. kriterlerden biri dahil bu bulgulardan en az ikisi olmalı

Muhtemel: Sadece 1 veya 2. özellik görülür

Olası: 3 ile 6 arasındaki özelliklerden en az ikisi görülmelidir

S. Fahn, J. Jankovic, ve M. Hallett, "Parkinsonism", Principles and Practice of Movement Disorders, Elsevier, 2011, ss. 66-92.

Parkinsonizm veya Parkinson Sendromunun en sık nedeni ise ilk olarak James Parkinson tarafından 1817 de tanımlanan idiyopatik Parkinson hastalığıdır [13]. Bir nöroloji kliniğinde parkinsonizm saptanan hastaların %75'inde altta yatan sebep idiyopatik Parkinson hastalığıdır [11].

1.4 Parkinson Hastalığında Epidemiyoloji

Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığından sonra dünyada en sık görülen 2. nörodejeneratif hastalıktır. Yüksek gelirli ülkelerde yapılan bir çalışmada PH'nın yıllık insidansı tüm popülasyonda 100.000'de 14 iken, 65 yaş ve üstü bireylerde bu insidans 100.000 de 160'a yükselmektedir [2]. 47 çalışmanın meta-analizinden oluşan bir çalışmada, PH'nın dünya çapında 40 yaş ve üzeri popülasyonda prevalansı yaklaşık

%0,3 olduğu tespit edilmiştir [14]. 65 yaşın üstündeki nüfusun yaklaşık %1-2'sinin ve 80'li yaşlarda %3-4'ünün bu hastalıktan etkilendiği gösterilmiştir [15]. Daha yorumlanabilir bir parametre olarak yaşam boyu PH'ya yakalanma riskine bakıldığında, Amerika Birleşik Devletleri'nde 40 yaş üstü bireylerde yapılan bir çalışmada bu risk erkeklerde %2 kadınlarda ise %1-3 olarak saptanmıştır [16].

Parkinson hastalığına yakalanma riski açısından erkekler kadınlara göre daha büyük risk altındadırlar. Yaşa göre düzeltilmiş kadın- erkek insidans oranı 1.46 olarak hesaplanmıştır [17].

1.5 Parkinson Hastalığında Klinik Özellikler ve Tanı

Parkinson hastalığı sinsi başlangıçlı ve yavaş seyirli nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalık 3 evrede incelenebilir: pre-septomatik evre (fizyopatolojik süreçler başlamış, semptom yok), prodromal evre (prodromal semptomlar) ve motor evre (Parkinson hastalığının klasik kliniği) [18]. Hastalığın patolojisinin yayılması ile ilişkili olarak motor semptomlardan yıllar önce, prodromal evrede (pre-motor evre) çoğu hastada non-motor semptomlar görülebilir. Premotor evrede çıkan non-motor prodromal bulgular arasında hiposmi, REM (hızlı göz hareketleri) uykusu davranış bozukluğu, kabızlık, depresyon ve aşırı gündüz uykululuğu sayılabilir [1]. Birçok çalışmada prodromal semptomların Parkinson hastalığının ortaya çıkışını yordamada son derece önemli olduğu gösterilmiştir. Bu semptomlar her hastada görülmeyebilir veya şiddeti değişken olabilir.

Parkinson hastalığı tanısı klinik olarak konur. Klinik tanı için; anamnez özellikleri ve muayene bulgularından yararlanır. Parkinson hastalığı ile ilgili çok sayıda belirti ve bulgu söz konusudur ve klinisyen hastadan uygun bilgileri almak ve çeşitli nörolojik bulguları ortaya çıkaracak şekilde nörolojik muayeneyi yönlendirmekte tecrübeli hale gelmelidir [19]. Motor semptomların tümü her hastada bir arada görülmeyebilir. Örneğin istirahat tremoru hastaların yaklaşık %20'sinde hastalık boyunca hiç ortaya çıkmayabilir [1].

Her hastada farklı bir klinik semptomatoloji ve seyir olduğu için bir hastaya Parkinson hastalığı tanısı koyabilmek amacıyla çeşitli tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bunların en önemlilerinden biri Hughes ve arkadaşlarının 100 hasta üzerinde yaptığı kliniko-patolojik bir çalışma temel alarak oluşturulmuş olan Birleşik Krallık Parkinson

Hastalığı Derneği Beyin Bankası ölçütleridir [20], [21]. Biz hastalarımızı, Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası ölçütlerini temel alarak çalışmaya dahil ettik (Tablo 2).

Tablo 2 Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri

Dahil olma kriterleri; Parkinsonizm tanısı	Destekleyici kriterler; Ve aşağıdakilerden en az 3'ü olmalı	Dışlayıcı kriterler; Aşağıdakiler olmamalı
1. Bradikinezi	Tek taraflı başlangıç	Tekrarlayan inme anamnezi ve parkinsoniyen özelliklerin basamaklı ilerlemesi
2. Ve en az birinin eşlik etmesi	İstirahat tremorunun varlığı	Tekrarlayan kafa travması öyküsü
• Kas rijiditesi	İlerleyici hastalık	Kesin ensefalit öyküsü
• 4-6 Hz istirahat tremoru	Belirtilerin başladığı tarafta daha belirgin olmak üzere asimetrisinin korunması	Okulojirik krizler
• Postural instabilite	L-Dopa'ya iyi yanıt (%70-100)	Semptomların başlangıcında nöroleptik kullanım öyküsü
	L-Dopa'ya bağlı şiddetli diskinezi	Birden fazla akrabada etkilenme
	L-Dopa yanıtının beş yıldan fazla sürmesi	Süreğen remisyon
	On yıl veya daha uzun süreli klinik seyir	Üç yıl sonrasında belirtilerin tek taraflı devam etmesi
		Supranükleer bakış felci
		Serebellar belirtiler
		Erken ağır otonom tutulum
		Erken ağır demans (hafıza, lisan ve praksi bozuklukları ile birlikte)
		Babinski belirtisi
		BT'de serebral tümör veya kommunikan hidrosefali varlığı
		Yüksek doz L-Dopaya yanıt alınamaması
		MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropridin)'ye maruz kalma

BT: Beyin Tomografisi. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. JNNP 1992;55:181-184.

1.5.1 Bradikinezi

Akinezi, hareketlerin olmaması; bradikinezi, hareketlerin yavaşlaması; hipokinezi, hareketlerin amplitüdlerinde azalma anlamına gelmektedir. Bu üç kelime genel olarak bradikinezi terimi altında ifade edilmektedir. Tüm Parkinson hastalarında görülmesi gereken temel özelliktir [22]. Bradikinezi saptamadan bir hastaya Parkinson hastalığı tanısı koyamayacağımız için, bradikineziyi diğer yavaşlıklardan (örneğin depresyona bağlı psikomotor yavaşlama ya da abuli) ayırt etmede amplitüd düşüklüğü ve hareketi tekrarlamada, sürdürmedeki zorluk önemlidir[11].

Bradikinezi kendini tüm vücut hareketlerinde yavaşlık ve beceri gerektiren ince hareketlerde bozuklukla gösterir. Bu belirtiler yüz bölgesinde hipomimi (maske yüz), hipofoni, monoton ve azalmış vurgulu konuşma, spontan yutmanın azalması nedeniyle salya akması; göz kırpmada yavaşlık-azalma şeklindedir. Gövdede bradikinezi anamnezde oturulan yerlerden kalkmada, yatakta dönmede, arabaya inip – binmede zorluk gibi belirtiler, muayenede omuz kaldırmada yavaşlık ve azalma gibi bulgularla kendini gösterir. Ekstremitelerde ise tüm istemli kol ve bacak hareketlerinde, spontan jestlerde azalma, yavaşlama, yazıda küçülme (mikrografi), günlük aletleri kullanma gibi ince hareketlerde ve ayak hareketlerinde yavaşlık-bozulma şeklinde görülür. Bradikinezi kendisini en iyi yürümede gösterir. Yürürken adım uzunluğunun ve yüksekliğinin azalması, sürükleyerek küçük adımlarla yürüme gibi bulgular tespit edilir. Yürümeye eşlik eden kol hareketleri sıklıkla etkilenen tarafta azalır. Bradikinezi, diğer motor belirtiler gibi mutlaka bir vücut yarısında, yani asimetric olarak başlar ve hep asimetric ilerler. Buna karşın diğer parkinsonizm nedenlerinde bradikinezinin sıklıkla simetric saptanması ayrıacı tanıda yardımcıdır(bu cümle silinebilir) [22].

1.5.2 İstirahat tremoru

İstirahat tremoru, tamamen istirahatteki ekstremitede, 4-6 Hz frekansında, hareketle suprese olan tremor olarak tanımlanır. Üst ekstremitede para sayar tarzda yavaş bir tremordur. Hastaların %75-80'inde istirahat tremoru görülür ve sıklıkla ilk semptomdur. En sık ellerde görülmekle beraber ayak, çene ve dudakta da tremor görülebilir. Mental aktivite ve stres ile tremorun şiddeti ve amplitünde artış olur. Uykuda kaybolur. En önemli özelliği tek taraflı ya da asimetric oluşudur. İstirahat

tremoruna postural ya da kinetik tremor eşlik edebilir. [23]. Hastaların %50'sinde belli postürlerde (hasta kollarını öne doğru uzattığında) tremor önce kaybolur veya azalır sonra tekrar ortaya çıkabilir. Bu duruma re-emergent tremor adı verilir [18].

1.5.3 Rijidite

Rijidite herhangi bir eklemdede pasif harekete karşı ortaya çıkan artmış kas tonusudur. Tonus tüm eklem hareket açıklığı boyunca, hızdan bağımsız olarak yani hem fleksiyon hem de ekstansiyonda eşit şiddette artmıştır. Bu özellikleri ile fleksiyonda belirgin ve hıza bağılı artış gösteren spastisite ve istemli gevşeyememe anlamına gelen paratoni (gegenhalten) adlı hipertoni çeşitlerinden klinik olarak ayrılır. Her yöne doğru harekette oldukça eşit derecede saptanması nedeniyle “kurşun boru arazi/rijiditesi” olarak isimlendirilir. Daha çok ekstremite distallerinde tespit edilir. Rijidite karşı ekstremitenin istemli hareketi ile (yumruğu açıp kapattırmak veya kola daire hareketi yaptırmak gibi) agrave edilebilir (Froment belirtisi). Dişli çark belirtisi, rijiditenin istirahat tremoru frekansında ritmik kesintilerle bölünmesiyle ortaya çıkar; ekstrapiramidal rijiditeyi benzerlerinden ayırmada çok yararlı bir bulgudur [11].

1.5.4 Postural instabilite

Görsel, vestibüler veya duyuusal bir nedene bağılı olmaksızın görülen postural refleks kaybı, denge bozukluğudur. Tanı konulduktan yıllar sonra ortaya çıkar. Hastalık şiddeti ile koreledir. Çekme testi ile tanısı konur. Diğer kardinal motor bulguların aksine levodopa tedavisinden daha az fayda görür. Hastalarda en çok özürülülüğe yol açan semptomlardan biridir. Düşmelerin en önemli sebeplerinden biri olup, kalça fraktürlerine, bağımsızlığın kaybına ve bakımevi ihtiyacına yol açar [24].

1.5.5 Diğer Motor ve Non-motor Bulgular

Parkinson hastalığı, parkinsonizmin kardinal semptomları dışında birçok motor ve non-motor bulgunun bir arada görüldüğü bir nörodejeneratif hastalıktır.

1.5.5.1 Motor Bulgular

1.5.5.1.1 Yürüyüş Bozuklukları

Yürüyüş bozuklukları PH'da yaygın görülen bir problemdir. Klasik olarak hastalarda, bireyin ayağını yerden kaldırmada zorlandığı, ayağın salınım fazının ve ileriye itme özelliğinin belirgin olarak etkilendiği, ayağı sürüyerek yürüme görülür. Hasta küçük adımlarla yürümeye başlar ve adım sayısı azalır. Hareketi başlatmada güçlük veya başlatamama görülebilir. Parkinson hastalığı olan bireylerde ek olarak normal yürüyüş siklusunu bozan, paroksizmal defisitler de görülür. Örneğin, bireyin adımları yürüyüş sırasında giderek hızlanabilir, bu durum festinasyon olarak isimlendirilir. Normal yürüyüş siklusunu bozan bir diğer bulgu motor bloklar, donmalardır (freezing). Yürüyüş sırasında adımların aniden donması, denge bozukluklarına ve düşmeye yol açabilir [25].

1.5.5.1.2 Konuşma Bozuklukları

Birçok Parkinson hastasında, hastalığının bir döneminde ses ve konuşma bozukluğu gelişir. Hastalarda konuşma hipofonik, hipokinetik ve monotondur (duygusal durumun vurgulara yansyamaması, robot gibi konuşma) [26]. Anlaşılmaz, yavaş, kelimeler iç içe girmişçesine, geveleyerek konuşma şeklinde bir dizartri de görülebilir [27]. Ayrıca cümlelerin son sözcük ya da hecesinin 5-6 kez varan sayılarda tekrar edilmesi yani palilali de görülebilir [11].

1.5.5.1.3 Diğer Motor Bulgular

Hastalarda yutma hızının azalması ve çiğneme hareketinin yavaşlaması sonucu siyalore, disfaji görülebilir. Bradikinezi ve rijiditeye bağlı olarak duygu durumun mimiklere yansyamadığı, ifadesiz maske yüz, hipomimi görülebilir. Normal bireylerde uyku derinliği değişmeden hafif de olsa ortalama iki saatte bir yatma pozisyonu değişmelidir. Parkinson hastalarında yatakta dönememe sık karşılaşılan ve tedavi gerektiren bir diğer semptomdur. Ayrıca hastalarda bradikineziye bağlı mikrografi de görülebilir. Bu bulgu hastalığın progresyonunun izlenmesinde faydalı olabilir [1], [11].

1.5.5.2 Non-motor Bulgular

Parkinson hastalığı patolojisi sadece dopaminerjik nigrostriatal yolağı değil, aynı zamanda lokus seruleus, dorsal vagal nükleus, beyinsapının rafe nükleusu, hipotalamus, olfaktör tüberkül, limbik korteks gibi birçok beyin bölgesini de içerir [28]. Mevcut nöropatoloji sempatik ganglia, kardiyak sempatik eferentler ve miyenterik plexus gibi periferik sinir sistemini de etkiler. Bu nedenle Parkinson hastalarında bir çok non-motor bulgu da saptanır (Tablo 4) [29]. Ek olarak motor semptomları tedavi etmek için kullandığımız ilaçlar, ortostatik hipotansiyon, halüsinasyon, somnolans, insomni, ayak ödemi gibi birçok non-motor semptomu indüklemekte ve non-motor bulguların yarattığı morbiditeyi arttırmaktadır [30].

Tablo 3 Parkinson Hastalığında Non-motor Bulgular

Nöropsikiyatrik

- Duygudurum değişiklikleri (depresyon, anksiyete vb.)
- Apati ve anhedoni
- Frontal yürütücü disfonksiyon
- Demans ve psikoz

Uyku bozuklukları

- Uyku fragmantasyonu ve insomni
- Huzursuz bacaklar sendromu, uykuda periyodik bacak hareketleri
- REM uyku davranış bozukluğu
- Gündüz aşırı uykululuğu

Otonomik disfonksiyon

- Ortostatik hipotansiyon
- Ürogenital disfonksiyon
- Gastrointestinal disfonksiyon
- Cinsel işlev bozukluğu
- Aşırı terleme

Sensöriyel semptomlar ve ağrı

- Olfaktör disfonksiyon
- Anormal duysal yakınmalar
- Ağrı

REM, rapid eye movement. Bu tablodaki veriler: W. Poewe, "Non-motor symptoms in Parkinson's disease", Eur. J. Neurol., c. 15, sayı s1, ss. 14–20, Nis. 2008, doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02056.x. adlı makaleden değiştirilerek oluşturulmuştur.

Motor bulgularda olduğu gibi non-motor bulgular da yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Altmış iki yayın ve bildiri özetinin incelendiği bir meta analizde non-motor semptomların yaşam kalitesine etkisi incelendiğinde, depresyon, anksiyete, varsanı, ağrı ve halsizlik semptomlarının olumsuz etkisi olduğu kanıtlanmıştır [31].

1.5.5.2.1 Ağrı ve Diğer Sensöriyel Semptomlar

Ağrı, PH'nın en erken belirtilerinden biri olabilir. Osteoartritlik durumlar, nöropati veya ağrıya yol açabilecek diğer patolojiler ile açıklanamayan ağrı yakınması birçok farklı seride Parkinson hastalarında %40-50' ye varan oranlarda görülmektedir [32]–[34]. Özellikle hastalığın başladığı taraftaki omuz ağrısı hastanın başka bölümlere başvuru sebebi olabilir. PH'ya bağlı ağrının birçok sebebi ve özellikle off dönemlerinde karıncalanma, yanma, nöraljik ağrı veya difüz ağrı gibi birçok farklı şekli olabilir. Ağrı ve sensoriyel yakınmaların altında yatan patofizyoloji net olmamakla birlikte yapılan bir çalışmada hastalığın başladığı taraftaki ağrı ısı eşliğinin daha düşük olduğu saptanmış, bu durumda altta yatan mekanizma olarak santral ağrı yollarının işin içinde olduğunu düşündürmüştür [35], [36].

Koku tanıma ve ayırt etmenin PH'ların %90 ında defektif olduğu saptanmıştır [37]. Birçok hasta kendiliğine şikâyet etmese de formal olarak test edildiğinde hiposmi PH'da yaygın olarak saptanan bir bulgudur. Hiposminin PH'ya spesifik olmayıp bazı MSA (multisistem atrofi) hastalarında da görüldüğü rapor edilmiştir. Yine de vasküler parkinsonizmle idiyopatik PH'yı ayırt etmede ve parkin hastalarında görülmemesiyle önemli bir ayırt edici faktör olabileceği düşünülmektedir [38], [39]. Hiposmi PH'da zamanla progrese olmamakta fakat hastalığın başlangıcından itibaren çoğu hastada görülmektedir. PH'nın asemptomatik birinci derece akrabalarında saptanan idiyopatik hiposminin, PH gelişmesi için artmış bir risk teşkil ettiği görülmüştür. Bu nedenle genel popülasyonda, erken prelinik bir bulgu veya risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir [40].

1.5.5.2.2 Otonomik Disfonksiyon

1.5.5.2.2.1 Ortostatik Hipotansiyon

Parkinson hastalığında nörodejeneratif süreç kalp ve vasküler sistemin çalışmasını düzenleyen otonom sinirleri etkilediğinde, hastalar uzun süre yattıktan sonra hızla ayağa kalktıklarında göz kararması, baş dönmesi ve sersemlik hissinin eşlik ettiği ortostatik hipotansiyon ortaya çıkar [1]. Senard ve arkadaşlarının laboratuvar koşullarında tilt table muayenesi ile yaptığı 91 hastalık bir çalışmada hastaların %58'inde sistolik kan basıncında >20mmHg ve üzerinde düşüş gözlenmiştir. Bu çalışmadaki 91 idiopatik Parkinson hastasının %20 sinde semptomatik ortostatik hipotansiyon mevcut olup, dopaminerjik ilaç dozu, hastalığın süresi ve şiddeti ile korele olduğu saptanmıştır [41]. PH'da ortostatik hipotansiyonun tanısını koymak her zaman kolay olmayabilir. Her hastada gözlerde kararma, baş dönmesi, sersemlik görülmeyebilir, bazı hastalar uykululuk hali, ayağa kalınca bel veya kalça ağrısı, görme bulanıklığı, kafa karışıklığı, baş ağrısından yakınabilir. Bazı hastalarda geleneksel tansiyon ölçümleri kesin sonuç vermeyebilir ve tilt table testi, 24 saatlik ambulatuvar tansiyon holter ölçümü veya devamlı non-invaziv arteriyel basınç monitörizasyonu gerekli olabilir [42]. Parkinson hastalarının karşılaşılabileceği diğer kan basıncı ilişkili problemler ise nokturnal hipertansiyon ve post-prandiyal hipotansiyondur [43].

1.5.5.2.2.2 Gastrointestinal Disfonksiyon

Gastro intestinal disfonksiyon, disfaji, gastroparezi, ince bağırsakta bakteriyel overgrowth (aşırı çoğalma), defekasyon sıklığında azalma ve zorlanmanın birlikte görüldüğü kalın bağırsak disfonksiyonu gibi birçok şekilde görülebilir. Azalmış sıklıkta ve yetersiz yutkunma siyaloreye neden olabilir, daha da önemlisi aspirasyona sebebiyet verebilir. PH'da kalın bağırsak disfonksiyonu azalmış bağırsak hareketi ve defekasyonda zorlanma şeklinde iki farklı formda karşımıza çıkabilir [44]. Kronik kabızlık, en az 3 ay boyunca haftada üç seferden seyrek büyük abdeste çıkma ve büyük abdest yaparken zorlanma olarak tanımlanmaktadır Kabızlık PH'da normal popülasyondan 3.3 kat daha sık görülmektedir [45].

1.5.5.2.2.3 Gastroparezi

Gastroparezi, herhangi bir mekanik obstrüksiyon olmaksızın, mide boşalmasında gecikme olması yani bozulmuş gastrik boşalım durumudur. Gastroparezinin kardinal bulguları, yemek yedikten sonra erken doyum gelişmesi, postprandiyal doluluk hissi (yemeklerden sonra tıka basa dolu olma hissi), bulantı, kusma, şişkinlik-gerginlik, üst abdominal bölgede rahatsızlık hissi veya epigastrik ağrıdır [46]. Parkinson hastalarında, gastrik boşalımda gecikme %70'lerden %100'lere varan sıklıkla tespit edilmekle birlikte, her hastada semptomatik hale gelmemektedir [47]. Hem erken evre hem de ileri evre hastalarda görülmektedir. Ancak sıklığı ve şiddeti hastalık progresyonuyla artmaktadır. Levodopa ince bağırsaktan emildiği için, bozulmuş gastrik boşalım levodopa absorpsiyonunu bozmaktadır. Bu nedenle gastroparezi levodopa etkisini geciktirebilir (gecikmiş on) veya emilim alanına ulaşmasını engelleyip hiç etki etmemesine (no-on) sebebiyet verebilir. Gastropareziyi saptamada altın standart yöntem, gastrik boşalım sintigrafisidir [48]. Bu işlemler invaziv olup her merkezde bulunmamaktadır. Şekil 1'de gastroskopi sırasında çekilmiş, içildikten 1,5 saat sonra halen midede emilmeden kalan levodopa-karbidopa tableti gösterilmektedir.



Şekil 1 Gastrik Boşalımda Gecikme.

‘‘A. Fasano, N. P. Visanji, L. W. C. Liu, A. E. Lang, ve R. F. Pfeiffer, ‘‘Gastrointestinal dysfunction in Parkinson’s disease’’, The Lancet Neurology, c. 14, sayı 6. Lancet Publishing Group, ss. 625–639, Haz. 01, 2015, doi: 10.1016/S1474-4422(15)00007-1.’’ makalesinden alınmıştır.

1.5.5.2.2.4 Ürogenital Disfonksiyon

Çalışmadan çalışmaya geçişle birlikte üriner yakınmaların ve semptomların çok sık görüldüğü bilinmektedir. Alt üriner sistem semptomları hastaların %25-50'sinde görülmektedir [49]. Detrusor aşırı aktivitesi en sık görülen ürodinamik anormallik olup klinikte, aniden sıkışma (urgency), sık idrara çıkma (frequency), nokturi ve yetiştirememe (urge inkontinans) gibi semptomlarla karşımıza çıkmaktadır [50]. Üriner semptomlar değerlendirildikleri hemen her yaşam kalitesi çalışmasında ilk üçe girmektedir, bu nedenle üriner semptomların takibi son derece önemlidir [11].

Seksüel disfonksiyon PH'da hem kadınlarda hem erkeklerde çok yaygın olarak görülmektedir. Erkeklerde erektil disfonksiyon, orgazm olma zorluğu, prematür ejakülasyon şeklinde görülürken kadınlarda cinsel isteksizlik, uyarılma da güçlük, orgazm olma güçlüğü şeklinde karşımıza çıkmaktadır [43]. Hastalık sürecinin kendisine bağlı gelişebildiği gibi depresyondan da kaynaklanabilir [1].

1.5.5.2.3 Uyku Bozuklukları

Uyku ile ilgili sorunlar Parkinson hastalığında hastaların ortalama %90'ında saptanmaktadır [51]. İnsomni, gündüz aşırı uykululuğu, gündüz ani uyku atakları, uyku fragmantasyonu (parçalı uyku), RUDB (REM uyku davranış bozukluğu), huzursuz bacaklar sendromu PH'da en sık görülen uyku bozukluklarıdır. Beynin uyku regülasyon merkezlerindeki nörodejeneratif süreç, antiparkinsoniyen ilaçlar (dopamin agonistleri vb), eşlik eden diğer ilaçlar(antidepresanlar vb), hastanın yatakta dönmemesi ve diğer non-motor semptomlar (sık idrara çıkma, depresyon vb) uyku bozukluklarının sebepleri arasında yer almaktadır [52]. Bu nedenle ilk önce hastaların uyku ile ilgili sorunlarını tanımlamalı ve altta yatan neden bulunup tedavi edilmelidir.

1.5.5.2.4 Nöropsikiyatrik Semptomlar

Parkinson hastalarında inisiyatif ve girişkenlik kaybı, anhedoni, distimi, depresyon ve anksiyete sık karşılaşılan problemlerdir. Bu konuda yapılan çalışmaların

metaanalizinde majör depresif bozukluk %17, minör depresyon %22 ve distimi%13 oranında saptanmıştır [53]. Depresyon PH'nın seyri boyunca herhangi bir zaman diliminde görülebilir. Motor bulgular başlamadan önce ortaya çıkabilir ve PH'nın erken evre prodromal belirtilerinden biri olabilir PH'da anksiyete görülme oranı %25-40, apati görülme oranı ise ortalama %40 civarında saptanmıştır [54], [55].

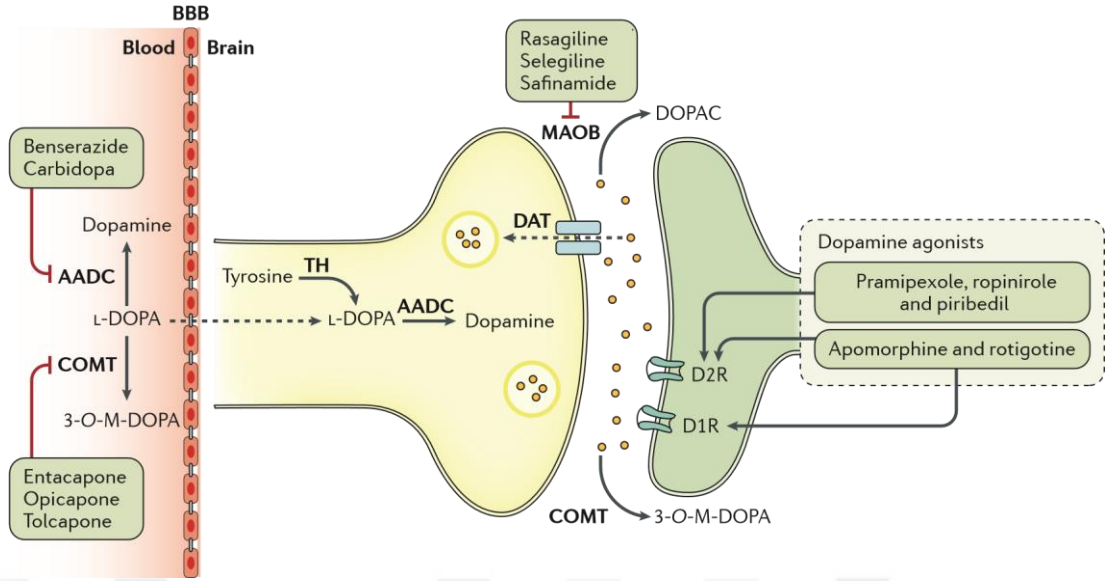
Parkinson hastalığı demansı, Parkinson hastalarının ortalama %30'unu etkiler [56]. Hastalığın başlangıcından itibaren hastalık evresi ilerledikçe, 20 yıllık bir süreç içerisinde bu oran %80'lere çıkabilir [57]. Hafif kognitif bozukluk ise hastalığın erken evrelerinden itibaren %25 hastada görülebilir [58]. Dikkat, bellek ve yürütücü işlevler gibi kognitif fonksiyonlar ön planda bozulmaktadır. Bunun yanı sıra sanrı, varsanı ve apati gibi davranışsal semptomlar da sıklıkla gözlenir [59]. Parkinson hastalığında psikotik semptomlar hemen genellikle yan etkisi olarak ortaya çıkar. Ancak bu tip psikoz için en büyük risk faktörü demanstır. Parkinson hastalığı demansı olan hastaların %75'inde psikotik semptomlar saptanır [60].

1.6 Parkinson Hastalığında Tedavi

Parkinson hastalığı (PH) farmakolojik tedavinin en başarılı olduğu nörodejeneratif hastalıktır. Kanıta dayalı veriler açısından bakıldığında bugün için hastalığın ilerlemesini durduran ya da yavaşlatan herhangi bir tedavi bulunmamaktadır, kullanılan ilaçlar semptomatik olarak etkilidir. PH'daki birçok motor semptom striatal dopamin eksikliğine bağlı olduğundan, hastalığın tedavisinde temel medikal yaklaşım, dopaminerjik etkinliğin artırılmasıdır. Bu etkinlik dopaminin prekürsörü olan levodopa, diğer dopaminerjik ilaçlar veya non-dopaminerjik ilaçlarla sağlanabilir.

1.6.1 Dopaminerjik İlaçlar

Dopaminerjik ilaçlar primer olarak presinaptik ve post sinaptik aktiviteye sahip ilaçlar olarak iki gruba ayrılabilir (Şekil-1)[61].



Şekil 2 Dopaminerjik İlaçlar ve Etki Mekanizmaları. MAO-B: Monoamin oksidaz tip-B, COMT: Katekol-O-metil transferaz, AADC: Aromatik L-amino asit dekarboksilaz, BBB: Kan beyin bariyeri, 3-O-M-DOPA: 3-O-metil-DOPA, D1R: Dopamin D1 reseptörü; DOPAC: 3,4-dioksi-fenilasetik asit, TH: Tirozin hidroksilaz ‘W. Poewe vd., “Parkinson disease”, Nat. Rev. Dis. Prim., c. 3, ss. 1–21, Mar. 2017, doi: 10.1038/nrdp.2017.13.” makalesinden alınmıştır.

1.6.1.1 Levodopa

Bugün halen PH tedavisinde en etkili ve altın standart kabul edilen ilaç levodopadır. Dopamin kan beyin bariyerini geçemediğinden tedavide prekürsörü olan levodopa (L-3,4-dihidroksi-fenilalanin) kullanılır. Levodopa, semptomatik etkisini beyinde dopamine çevrilerek gösterir. Nötral bir aminoasittir. Bu nedenle hem bağırsaktan emilimi aşamasında hem de kan-beyin bariyeri geçişi sırasında diğer aminoasitlerle yarışmaya girer. Eğer proteinli gıdalar ile birlikte alınırsa beyne geçen miktar azalır ve dolayısıyla klinik etkinlik zayıflar. Levodopa için en iyi etkinlik aç karnına yani yemeklerden 45dk önce veya yemeklerden 2-3 saat sonra alındığında sağlanır. Levodopa'nın etkin olmadığını söylemek için verilmesi gereken en yüksek doz 2000 mg/gün'dür. Kullanıma girdiği 1968'den beri hastaların ömürlerini uzatmış, yaşam kalitelerine paha biçilemez katkılarda bulunmuştur. Bununla birlikte levodopanın hastanın yaşam kalitesini bozan motor komplikasyonlara (motor dalgalanmalar ve diskineziler) zemin hazırladığı, zaman içerisinde etkinliğinin giderek azaldığı ve PH'nın aksiyel motor semptomları (postural instabilite, dizartri, palilali,

disfaji, fleksör postür, donma gibi) ile tremor üzerine etkisinin sınırlı olduğu bilinmektedir [62].

1.6.1.2 Aromatik Amino Asit Dekarboksilaz İnhibitörleri

Levodopa 4 şekilde metabolize olur; dekarboksilasyon, O-metilasyon, transaminasyon ve oksidasyon. Temel yol ise dekarboksilasyondur [63]. Levodopa tek başına kullanılır ise %90' dopa dekarboksilaz ile yıkılır, %10'luk kısmın büyük bir bölümünde diğer yollarla metabolize olur ve beyne geçen miktarı %1'den az olur. Bu nedenle, periferde dopamine çevrilmesini önlemek amacıyla aromatik amino asit dekarboksilaz inhibitörleri (benserazid ya da karbidopa) ile birlikte kullanılır. Periferik dekarboksilaz inhibitörleri kan beyin bariyerini geçemezler. Bu ek maddeler ile kanda bulunan levodopa'nın periferde dopamine dönüşme miktarı azaltılarak, kan beyin bariyerini daha yüksek oranda geçmesi sağlanmış olur. Böylece aynı faydayı elde etmek için gereken levodopa dozu da düşürülmüş olur. Ayrıca periferde dopamin oluşumu da azaldığından periferik dopaminerjik yan etkiler (iştahsızlık, bulantı, kusma, ortostatik hipotansiyon gibi) de kısmen engellenmiş olur.

1.6.1.3 Katekol-O-metiltransferaz İnhibitörleri

Levodopa, periferde dopa dekarboksilaz enzimi ile dopamine çevrilebildiği gibi, katekol-O-metiltransferaz (KOMT) enzimi ile de 3-O-metildopa oluşturmak üzere metabolize edilir. Dopa dekarboksilaz inhibitörleri kullanılması nedeniyle periferik metabolizasyon KOMT enzimi ile sağlanır. KOMT inhibitörleri de levodopa'nın beyne geçmeden önce periferde KOMT enzimi ile yıkımını önler, beyne daha fazla miktarda levodopa geçmesini sağlar. Bu nedenle, KOMT inhibitörleri daima levodopa ile birlikte kullanılmalıdır, levodopa olmadan, monoterapide etkisizdirler [62]. Periferde bu enzimin inhibisyonu ile levodopanın biyoyararlanımı ve yarı ömrü artar, bu özelliği ile doz sonu kötüleşmesi şeklindeki motor komplikasyonu olan hastalarda ilk sırada tercih edilmesi gereken ilaç gruplarından biridir [64], [65]. Tolkapon, entakapon ve opikapon olmak üzere 3 KOMT inhibitörü mevcuttur.

1.6.1.4 Monoaminooksidaz tip B İnhibitörleri

Santral sinir sisteminde sinaptik aralıkta dopaminin temizlenmesi temel olarak monoaminooksidazlar ve presinaptik dopamin transporterleriyle dopaminin nörona geri alımı şeklinde gerçekleştirilir [61]. Selejilin ve rasajilin beyinde monoaminooksidaz (MAO) enziminin dopamin yıkımından sorumlu izoformu olan MAO tip B (MAO-B)'yi geri dönüşümsüz olarak bloke ederler. MAO-B inhibisyonu beyinde dopaminin yıkımını azaltarak endojen dopaminin etkisini arttırmaktadır. MAO-B inhibitörlerinin semptomatik etkisi levodopa ve dopamin agonistlerine görece daha zayıftır. Bu nedenle monoterapi olarak parkinsonizm bulguları hafif olan hastalarda tercih edilebilirler. Günde tek doz uygulanabilmeleri ve titrasyona gerek olmaması kullanım kolaylığı yaratır. Erken evre PH'da MAO-B inhibitörü kullanılması dopaminerjik tedavi ihtiyacını 6 ay ile 1 yıl kadar ertelemektedir. İleri evre PH'da rasajilin'in levodopaya eklenmesinin "off" zamanını kısalttığı saptanmıştır.

1.6.1.5 Dopamin Agonistleri

Dopamin reseptör agonistleri, dopamin metabolizmasına girmeden ve böylece nörodejeneratif süreçten bağımsız olarak post-sinaptik dopamin reseptörlerini uyatarak semptomatik etkilerini gösteren ilaçlardır [62]. Dopamin agonistleri Parkinson semptomlarının tedavisinde levodopadan sonraki en güçlü ilaç grubunu oluşturmaktadırlar. Genel olarak levodopaya göre striatal dopamin reseptörleri üzerindeki stimülasyon etkilerinin daha az pulsatil olduğuna inanılmaktadır. Bu sayede PH'da başlangıç tedavisi olarak kullanıldıklarında, motor komplikasyon indüklenme riskleri belirgin derecede daha azdır ve motor komplikasyonların (diskinezi ve motor dalgalanmalar) gelişimini geciktirmeleri nedeniyle tercih edilmektedirler [66], [67].

1.6.2 Non-dopaminerjik Farmakolojik Hedefler

N-metil-D-aspartat reseptör antagonisti olan amantadin, günümüzde levodopa ilişkili diskinezilerin tedavisinde kullanılabilecek tek ajandır [65]–[67]. Bornaprin gibi antikolinergik ilaçların, dopaminin azalmasıyla ortaya çıkan striatal dopamin ve

asetilkolin aktiviteleri arasındaki dengesizliği düzelterek etkili olduğuna inanılmaktadır. Antikolinerjikler daha çok genç yaşta ve tremoru ön planda olan hastalarda tercih edilmektedirler [62].

1.6.3 Cihaz Destekli Tedaviler

Derin beyin stimülasyonu ve diğer cerrahi yöntemler, apomorfün infüzyonu, levodopa-karbidopa intestinal jel infüzyonu olmak üzere cihaz destekli tedaviler üç ana grupta incelenebilir. Tüm cihaz destekli tedavilerde temel endikasyon optimum medikal tedaviye rağmen devam eden doz sonu kötüleşmesi ve/veya tepe dozu diskinezisidir. Üç tedavi için de iyi cevabı iyi levodopa yanıtı belirler. Üçü arasında seçim hastanın demografik, nöropsikiyatrik ve sistemik medikal durumuna göre yapılır [62].

1.7 Parkinson Hastalığında Motor Komplikasyonlar

Motor ve non-motor komplikasyonlar, Parkinson hastalığının kronik dopaminerjik tedavisi sonucu görülen problemlerdir. Levodopa, Parkinson hastalığı tedavisinde en etkili ilaç olmasına rağmen farmakokinetik ve farmakodinamik profili nedeniyle oral formunun kronik kullanımında motor ve non-motor fluktuasyonlar (dalgalanmalar) ve levodopa ilişkili diskineziler gelişmektedir [4]. Hem hastalık progresyonu ile nigrostriatal dopamin terminallerinin kaybı hem de santral ve periferik mekanizmalara bağlı olarak kanda ve beyinde fluktuasyon gösteren levodopa seviyeleri, PH'da motor komplikasyonların sebebi olarak görülmektedir. Dopaminerjik tedavinin ilk yıllarında tedavi cevabı en üst düzeydedir. Hastalar levodopa tedavilerini almayı unutsalar dahi herhangi bir semptomdan yakınmaz, levodopa tedavisinin etkinliğinde dalgalanma, yetersizlik hissetmezler [68]. Levodopanın kronik kullanımının ortalama 2-5 yıl sonrasında hastalar levodopanın etki süresinin farkına varır, etkinin sonlandığını hissetmeye başlar ve kısa etkili yanıtta, daha az etkili yanıtta ve etki süresinde dalgalanmalardan yakınır. Levodopa düzeyinin dalgalanmasından; yavaşlamış gastrik boşalım, düzensiz jejunal absorpsiyon ve diyetle alınan amino asitlerle emilim sırasında reseptör düzeyinde yarış gibi birçok periferik farmakokinetik faktör etkilidir [69], [70].

Motor dalgalanmalar, levodopa dozunun zamanı ile ilişkili olarak Parkinson semptomlarındaki düzelme veya kötüleşmelerdir. ‘ON’ periyodu ilaç dozundan sonra hastalık semptomlarında düzelme olduğu süreci, ‘OFF’ periyodu ise levodopanin etkisinin azaldığı veya semptomların geri döndüğü süreci tanımlar. Dalgalanmalar da, bu on ve off periyodlarındaki geçişlerdir [71].

Oral levodopanin etki etmeye başlama süresi, protein alımı, kabızlık, gastroparezi gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Levodopanin klinik etkisi 4-5 saat civarındadır. Hastalık ilerledikçe levodopanin etki süresi kısalmaktadır [71].

Non-motor semptomlarda da gün içerisinde değişkenlik olabileceği, daha doğrusu onların da off semptomu olarak ortaya çıkabileceği unutulmamalı ve sorgulanmalıdır. Off semptomu olarak ortaya çıkan non-motor semptomlar arasında çok özürleyici olan anksiyete ve ağrı vardır. Bu durumların birer off semptomu olduğu akla gelirse off dönemi tedavisi ile (ağrı ve anksiyete tedavisi ile değil) düzelirler [72].

1.7.1 Doz Sonu Kötüleşmesi

Levodopa dozunun klinik etkisinin 4 saatten kısa sürmesi veya içilecek olan bir sonraki doza kadar etkisinin devam etmemesi durumuna doz sonu kötüleşmesi adı verilir. Genellikle en erken görülen motor fluktuasyondur [71]. Hastalık ilerledikçe sıklığı artmakta ve ilerleyen evrelerde hemen her hastada görülmektedir [73]. Hastalar tremor, bradikinezi, donma, yürümede zorluk gibi motor semptomların tekrar ortaya çıkmasının yanı sıra aynı zamanda anksiyete, panik atak gibi non-motor off semptomlarında da kötüleşmeden yakınmaktadırlar. Hastalığın ileri evrelerinde levodopanin etkinliği 1-1.5 saate kadar düşmektedir [62].

1.7.2 Ani (öngörülemeyen) Off Dönemleri

Öngörülebilir doz sonu kötüleşmelerine göre, öngörülemeyen ani off dönemleri çok daha seyrek görülmekte ve daha çok Parkinson hastalığının ileri evrelerinde karşımıza çıkmaktadır [74]. Bu hastalar günün her vaktinde olabilen levodopa içme saati ile ilgili olmayan ani off dönemlerinden yakınır. Parkinsoniyen semptomlardaki bu akut kötüleşme saniyeler içerisinde gelişebileceğinden hastalarda ani özürleyici akineziler gelişebilir [71].

1.7.3 On-off Fluktuasyonları (“Yo-Yoing”)

Kronik levodopa tedavisi ve hastalığın progresyonu ile birlikte, hastalar mobil ve diskinetik oldukları ‘on’ dönemlerinden, immobil oldukları ‘off’ dönemlerine, bazen öngörülebilir ve çoğunlukla öngörülemez şekilde hızlı geçişler yaşarlar, bu durum on-off fluktuasyonlar olarak adlandırılır. ‘On-off’ terimi bir durumdan diğerine hızlı, ani fakat genellikle hafif geçişleri vurgulamaktadır. ‘Yo-Yoing’ terimi, öngörülemez, diskinetik on döneminden, neredeyse akinetik off dönemine tekrar tekrar hızlı geçişler yaşanmasını ifade eden ileri evre Parkinson hastalarında görülen bir durumdur [75].

1.7.4 Diğer Motor Dalgalanmalar

Geçikmiş on (etkinin beklenen süreden geç başlaması), kısmi veya suboptimal on (ilaç aldıktan sonra beklenen iyilik halinin yeterince sağlanamaması) veya işe yaramayan doz (no-on) (alınan levodopa dozundan sonra herhangi bir iyilik halinin görülmemesi, beklenen etkinin başlamaması) görülebilir [75]. Özellikle bu dalgalanmalar membran transportu ve emilim düzeyinde diyetle alınan levodopanın yarışması, yavaşlamış kararsız gastrik boşalım (gastroparezi), yaş ve Parkinson hastalığının doğası ile ilişkilidir [76]. Bu nedenle levodopa kullanma şekli optimum hale getirilirse ve emilim bozuklukları, gastrointestinal dismotilite düzeltilirse bu dalgalanmalar azaltılabilir.

1.7.5 Erken Sabah Off Dönemi

Erken sabah off’u (bir diğer deyişle sabah akinezi) uyku sırasında gece boyunca kanda dopamin seviyesinin azalması ve sonrasında sabah alınan ilk levodopa dozunun geç etki etmesi (gecikmiş on), yetersiz etki etmesi (suboptimal on) veya etki etmemesi (no-on) sonucu ortaya çıkan off periyodunu tanımlamaktadır. Bu off döneminde birçok motor ve non-motor bulgular bir arada görülmektedir. ESO dönemlerinin yetersiz ilaç etkisi, gece alınan ilaçların etkisinin sabaha kadar sürmemesi ve gastroparezi gibi nedenlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Parkinson hastalığının her evresinde görülebilen bu fenomenin prevalansı ile ilgili çok az çalışma olup dopaminerjik tedavi alan hastaların ortalama %50-60’ında görüldüğü

düşünülmektedir [7], [8]. Yapılan çalışmalar ESO'nun hastanın yaşam kalitesi üzerine belirgin negatif etkisi olduğunu ve bakım veren yükünde önemli bir artışa yol açtığını göstermektedir [7]–[9].

Erken sabah off dönemi tedavisinde sabah yataktan kalkmadan bir süre önce uyanılarak alınan levodopa, sabah ilk doz olarak gün içerisinde kullanılandan daha yüksek dozda levodopa, çözünebilir, likid formda levodopa, veya karbonatlı içeceklerle birlikte levodopa alınması, geceye uzun etkili levodopa eklenmesi kısmi çözüm olabilir [77]. Subkutan apomorfin ve oral inhale levodopa kullanımı ESO tedavisinde hızlı etkili olabilecek diğer seçeneklerdir [78].

1.7.6 Levodopa İlişkili Diskineziler

Levodopa ilişkili diskinezilerden (LID), en sık kore şeklinde karşımıza çıkmakla birlikte, distoni ve ballizm gibi birçok farklı fenomenolojide karşımıza çıkabilir [79]. Ortaya çıkma zamanının levodopa dozu ile ilişkisine bakılarak; tepe dozu diskinezi, difazik diskinezi ve off dönemi diskinezi/distonisi olarak üç sınıfta incelenebilir [80].

1.7.6.1 Tepe Dozu Diskinezi

Parkinson hastalığında en sık saptanan ilaç ilişkili diskinezi, tepe dozu diskinezidir [72]. Beşinci yıldan sonra hastaların yaklaşık %60'ında görülmektedir [81]. Tepe dozu diskinezi, kore, ballizm, distoni ve nadiren miyoklonus gibi birçok fenomenolojide karşımıza çıkabilen, gün içinde plazma levodopa düzeyi yükseldiğinde oluşan hiperkinetik hareketlerdir. Ekstremitelerde, baş, boyunda ve gövdede koreiform hareketler olarak gördüğümüz diskineziler, tepe dozu diskinezisinin en sık görülen şekli olarak karşımıza çıkmaktadır. Diskinezi, parkinsonizmin daha şiddetli olduğu tarafta başlama eğilimindedir [81]. Diskineziye yol açan levodopa konsantrasyonları (diskinezi eşiği) hastalık ilerledikçe düşmektedir. Genç hastalarda daha erken ortaya çıkmakta ve daha şiddetli olmaktadır [72].

1.7.6.2 Difazik Diskinezi

Tepe dozu diskinezisine göre daha nadir görülmekte olup, ileri evre Parkinson hastalarının yaklaşık %15-20'sinde görülmektedir. Klinik olarak doz başlangıcında ve

sonunda, yani ilaç düzeyleri kanda etkin kan düzeyine yükselirken ve bu düzeyden düşerken ortaya çıkan istemsiz hareketlerdir [82]. Bifazik diskinezi ya da ‘‘D-I-D’’(dystonia-improvement-dystonia) şeklinde de isimlendirilir. Tepe dozu diskinezisinden farklı olarak alt ekstremitelerde görülme eğilimindedir. Genellikle distonik kasılmalar şeklindedir. Stereotipik hızlı alternan bacak hareketleri(kalça ekleminde bisiklet pedalı çevirme ya da bilekte fleksiyon ekstansiyon gibi tekrarlayıcı hareketler), ballistik tekme şeklinde de görülebilir [83]. Bu özelliklerinden ötürü son derece özürleyicidir.

1.7.6.3 Off Distonisi

Sıklıkla alt ekstremitelerde (ayaklarda) gözlenen ağrılı distonik kramplardır. Kan levodopa düzeyinin düşük olduğu dönemlerde gözlenir, bu nedenle sıklıkla sabaha karşı saptanır. Yatmadan önce alınan uzun etkili dopaminerjik ilaçlarla tedavi edilebilir [72].

GEREÇ VE YÖNTEM

1.8 Araştırmanın Tipi

Bu araştırma kesitsel analitik bir çalışma olarak gerçekleştirilmiştir.

1.9 Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları Polikliniği'nde yürütülmüştür. Araştırma Eylül 2020 tarihinde başlamış, Haziran 2021 tarihinde tamamlanmıştır.

1.10 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın örnekleme, DEÜTF Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları Polikliniği'nde takipli ve Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası ölçütlerine göre idiyopatik Parkinson hastalığı tanısı almış olan hastaları kapsamaktadır. Katılımcılara çalışma tasarımı hakkında bahsedilerek çalışmaya katılmayı isteyip istemedikleri sorulmuştur. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan yazılı onam alınmıştır (Ek-1). Tüm değerlendirmeler katılımcılar 'on' döneminde iken yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- ✓ İngiltere Beyin Bankası kriterlerine göre idiyopatik Parkinson hastalığı tanısı alan olgular
- ✓ 18 yaş üstü olgular
- ✓ En az 1 yıldır PH tedavisi alan olgular
- ✓ En az 4 haftadır stabil levodopa tedavisi kullanan olgular (Levodopa yanında dopamin agonisti, rasajilin, amantadin gibi başka tedaviler de kullanılıyor olabilir)
- ✓ Off ve on dönemlerini tanımlayabilen olgular
- ✓ Anket sorularını anlayabilecek olan olgular
- ✓ Çalışmaya katılmaya gönüllü olan ve bilgilendirilmiş olur formu imzalayan olgular

Çalışmanın dışlama kriterleri

- ✓ İdiyopatik Parkinson hastalığı dışı parkinsonizmi olan olgular
- ✓ Cihaz destekli tedavi alan olgular
- ✓ Serebrovasküler olay öyküsü olanlar

Bu çalışmaya ESO dönemi olan 93 hasta alınması planlanmıştır. Örneklem büyüklüğü hesaplanması için, Rizos ve ark. yaptığı çalışmada kapalı dönem sıklığı 0.597 saptanmıştır [7]. Bu çalışmaya öngörü alınarak ESO sıklığı $P=0,6$ ve precision $d=0.01$ alınarak %95 güven aralığında, minimum örnek büyüklüğü 93 olarak saptanmıştır. Örnek büyüklüğünün hesaplanması için NCSS-PASS yazılımı kullanılmıştır. Ancak COVID pandemisi sırasında, hastaların rutin kontrollerini aksatması nedeniyle çalışmamıza uygun kriterleri karşılayan 90 idiyopatik Parkinson hastalığı olan hasta dahil edilmiştir.

1.11 Araştırmanın Değişkenleri

1.11.1 Bağımsız değişkenler

Birincil amacımıza yönelik bağımsız değişkenler; yaş, cinsiyet, kullanılan parkinsoniyen ilaçlar, hastalık süresi, hastalık evresi (Hoehn-Yahr), gece uyanma sayısı, toplam uyku süresi, non-motor semptomlar, kabızlık ve gastroparezi semptomlarıdır. İkincil amacımıza yönelik bağımsız değişken ise ESO'dur.

1.11.2 Bağımlı değişkenler

Birincil amacımıza yönelik bağımlı değişken ESO dönemi varlığıdır. Çalışmamızda hastaların off döneminde uyanması ve günlük alınan ilk levodopa dozunun 45 dk veya daha uzun sürede etki etmesi durumu ESO olarak tanımlanmıştır [77]. İkincil amacımızın bağımlı değişkeni ise yaşam kalitesidir.

1.12 Veri Toplama Araçları

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozukluğu Polikliniği'ne başvuran katılımcılara, çalışmanın DEÜTF Girişimsel

Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından kabul edilen bilgilendirilmiş onam formu açıklanmıştır. Bunu takiben katılımcıların yazılı onayı alınmıştır (Ek-1). Katılımcıların cinsiyet, yaş, ilk tanı anından itibaren Parkinson hastalığı suresi, kullanılan anti-parkinsoniyen ilaçlar sorularak demografik bilgileri kaydedilmiştir.

Çalışmada tüm hastalara;

1. Hastaların soruları anlayabilir mental düzeyde olduğunu ölçmek adına Standardize Mini Mental Test,
2. Tarafımızca oluşturulmuş olan, ESO dönemi varlığı ve ilişkili parametreleri içeren Erken Sabah Off Dönemi ve Gastrointestinal Dismotilite Semptomları Anketi,
3. Parkinson hastalığının klinik evresini belirlemek amacıyla Modifiye Hoehn&Yahr Parkinson Hastalığı Evresi leği,
4. Erken sabah off döneminin hastaların yaşam kalitesi üzerine olan etkilerini değerlendirmek amacıyla 8-Maddeli Parkinson Hastalığı Anketi (8-Item Parkinson's Disease Questionnaire/PDQ-8) uygulanmıştır.

1.12.1 Standardize Mini Mental Durum Testi (Mini-Mental State Examination – MMSE)

Standardize Mini Mental Test (SMMT), standart nöropsikiyatrik muayene yöntemleri içerisinde bilişsel performansı kantitatif biçimde değerlendirebilmek amacıyla dünyada en sık kullanılan testlerden biridir (Ek-2). Folstein ve ark. (1975) tarafından geliştirilen Mini Mental Durum Değerlendirme Testi, tanı koyma amacından ziyade bireylerin kognitif durumunun genel tespiti açısından sıklıkla kullanılmaktadır [84]. Yer ve zaman oryantasyonu, bellek, dikkat, görsel-uzamsal işlevler ve dil becerilerini değerlendiren alt maddelerden oluşmaktadır. Testin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Güngen ve ark. (2002) tarafından yapılmıştır. SMMT toplam 30 puan üzerinden değerlendirilmektedir. 10 puan zaman ve mekn oryantasyonu, üç puan kayıt ve üç puan hatırlama olmak üzere altı puan bellek, beş puan dikkat, sekiz puan dil ve bir puan görsel-uzamsal işlevler olacak şekilde toplam 30 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Demans için ayırt edici sınır 24 puan olarak belirtilmiştir. SMMT'nin Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerli ve güvenilir olduğu ve ideal eşik değerin 23/24 olduğu saptanmıştır [85].

1.12.2 Erken Sabah Off Dönemi ve Gastrointestinal Dismotilite Semptomları Anketi

Literatürde ESO döneminin net bir tanımı bulunmamaktadır. Çalışmamızda kullandığımız anket, ilgili makaleler ve klinik deneyimlerimiz ışığında tarafımızca oluşturulmuştur. Çalışmamızda ESO varlığı iki soru ile değerlendirilmiştir. İlk soru olan sabah ilk kalktığınızda Parkinson hastalığı semptomlarınız (hareketlerinizde yavaşlık vb) var mıdır sorusuna evet cevabını verenler içerisinde, ikinci soru olan sabah ilk içtiğiniz ilacın (levodopa) etkisi ne kadar sürede ortaya çıkıyor sorusuna 45 dk'dan uzun sürüyor yanıtını veren hastalarda ESO olduğu kabul edilmiştir [77].

Erken sabah off'u olan hastalara bu yakınmayı haftanın kaç günü yaşadıkları, ESO döneminde eşlik eden non-motor semptomlar, ESO'nun yarattığı dizabilitenin şiddetini ölçmek adına sabah saatlerinde kişisel ihtiyaçlar için yardıma ihtiyaç duyulup duyulmadığı, ihtiyaç duyuyor ise bu ihtiyacın kaç saat kadar sürdüğü sorulmuştur.

Anketin devamında hastalara geceleri tuvalete kalkmakta ya da yatakta dönmeye zorluk yaşayıp yaşamadıkları, gece kaç defa uyandıkları ve gece toplamda kaç saat uydukları sorulmuştur.

Anketin ikinci bölümünde son 1 ay içerisinde gastroparezi semptomları olan bulantı, kusma, karın bölgesinde şişkinlik veya gerginlik, karın ağrısı, tıka basa dolu hissetme veya hazımsızlık olup olmadığı, normal ölçüde yemeği bitirmede zorlanma yaşayıp yaşamadıkları ayrı sorular ile değerlendirilmiştir. Ek olarak kabızlığın tanımı verilerek kabızlık yaşayıp yaşamadıkları ve mevcut ise haftada kaç defa dışkıladıkları sorulmuştur.

Anketin tamamı yüz yüze görüşme yoluyla uygulanmıştır. Yapılan diğer ölçeklerle birlikte erken sabah off dönemi ve gastrointestinal dismotilite semptomları anketi Ek-2 de gösterilmiştir.

1.12.3 Modifiye Hoehn&Yahr Parkinson Hastalığı Evresi Ölçeği

Hoehn-Yahr Parkinson hastalığı düzeyi ölçeği Hoehn &Yahr tarafından 1967 yılında kullanıma sunulmuştur. Parkinson hastalığının klinik olarak evresini belirlemede en sık kullanılan ölçektir[86], [87] (Ek-2).

Evre 1: Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postural dengesizlik. Semptomlar hafiftir.

Evre 1,5: Tek taraflı ve aksiyel tutulum

Evre 2: İki taraflı tremor, rijidite, akinezi veya bradimimi, yutma güçlükleri, aksiyel rijidite (özellikle boyun), öne eğilmiş postür, yavaş veya ayağını sürüyerek yürüme ve genel katılık gibi aksiyel bulgularla birlikte veya tek başına postural anormallikler. Minimal özürülük bulunabilir

Evre 2,5: Çekme testinde düzelme ile ılımlı bilateral hastalık

Evre 3: Evre II'deki bulgulara ilaveten hastada denge bozuklukları vardır, ancak hastanın tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir. Orta düzeyde fonksiyon bozukluğu mevcuttur.

Evre 4: Hasta günlük aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardıma ihtiyaç duyar. Ciddi semptomlar ve belirgin özürülük.

Evre 5: Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı durumdadır.

1.12.4 8-Maddeli Parkinson Hastalığı Anketi (8-Item Parkinson's Disease Questionnaire/PDQ-8)

PDQ-8 hastalığa özgü kısa bir sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçeğidir. Parkinson Hastalarında son bir aydaki yaşam kalitesini ölçer. PDQ-39'un sekiz maddesinden oluşur. Mobilite, günlük yaşam aktiviteleri, emosyonel durum, sosyal destek, kognisyon, iletişim, ağrı ve stigmatı değerlendirir. Her soru karşısında 5 cevap bulunmaktadır, 0: hiçbir zaman, 1: nadiren, 2: bazen, 3: çoğunlukla, 4: her zaman anlamına gelmektedir. Sonuçta tüm skorlar toplanarak total skor bulunur. Total skor, alınabilecek maksimum puana bölünür ve 100 üzerinden oransal olarak belirlenir. Toplamda alınan düşük puan daha iyi yaşam kalitesini göstermektedir [88]. PDQ-8'in ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır [89] (Ek-2).

1.13 Araştırma Planı ve Takvimi

Araştırmanın plan ve takvimi ayrıntılı biçimde Tablo 4’te gösterilmiştir

Tablo 4 Araştırma Planı ve Takvimi

	Eylül 2020	Ekim 2020	Kasım 2020	Aralık 2020	Ocak 2021	Şubat 2021	Mart 2021	Nisan 2021	Mayıs 2021	Haziran 2021	Temmuz 2021
Kaynak tarama											
Planlama											
İzinler-onaylar											
Veri toplama ve değerlendirme											
İstatiksel çözümleme											
Yazım											
Basım											
Sunum											

1.14 Verilerin Değerlendirilmesi

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ya da Fisher’in kesin testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin iki grup arası karşılaştırılmasında Student t testi kullanılmıştır. İstatistikler R programı (A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>) ile yapılmış, iki yönlü p değerinin ≤ 0.05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

1.15 Araştırmanın Kısıtlılıkları

Çalışmaya, yapılan güç analizi sonucunda 93 hasta alınması planlanmıştır. COVID pandemisi, hastaların rutin kontrollerine başvurularını da sınırlandırmıştır. Azalan başvurular nedeniyle çalışmaya 90 hasta alınabilmiştir.

Gastroparezi tanısı gastrik boşalma sintigrafisi ile konulmakta olup, invaziv bir araştırma yöntemi olduğu için hastalara uygulanamamıştır. Gastroparezi semptomları sorgulanarak ESO ile ilişkisi araştırılmıştır.

Bu iki durum çalışmanın başlıca kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

1.16 Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversite Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 08.02.2021 tarihi ve 2021/04-17 karar numarası ile onaylanmıştır (Ek-3). Olgulardan alınan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu örneği Ek-1 olarak bulunmaktadır.



BULGULAR

Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozukluğu Polikliniği rutin kontrollerine gelen, dahil edilme ve dışlama kriterlerinde tanımlanan özelliklere uygun 90 Parkinson hastası alınmıştır. Tüm hastalar bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalayarak kendi rızalarıyla çalışmaya katılmışlardır. Tüm hastaların motor muayeneleri ve fluktuasyon gösteren motor ve non-motor komplikasyonları hareket bozuklukları alanında uzman danışman öğretim üyesiyle birlikte, hastalar on döneminde iken değerlendirilmiştir.

1.17 Erken Sabah Off Dönemi Görülme Sıklığı

Çalışmanın ilk amacı Parkinson hastalarında ESO dönemi sıklığını araştırmaktır. Bu doğrultuda katılımcılar arasından ‘Sabah ilk kalktığınızda Parkinson hastalığı semptomlarınız (hareketlerde yavaşlık vb.) var mıdır’ sorusuna evet cevabını veren ve bu semptomların günlük alınan ilk levodopa dozundan sonra ne kadar sürede geçtiği sorusuna 45 dakika veya daha uzun sürede geçiyor cevabını veren hastalar ESO olan hastalar olarak değerlendirilmiştir. 90 hastanın %42,2’sinde (n=38) ESO dönemi saptanırken, %57,8’sinde (n=52) ESO dönemi saptanmamıştır.

Erken sabah off’u olan hastaların, %86,8’inde off dönemi semptomları 45 dakika ve 2 saat aralığında düzeliyor, %13,2’sinde da ESO dönemi bulguları 2 saatten uzun sürmektedir. ESO’su olan 38 hastanın, %15,8’inde (n=6) haftanın 1-3 günü, %15,8’inde (n=6) haftanın 3-5 günü, %68,4’ünde (n=26) haftanın 5-7 günü ESO dönemi semptomları görülmektedir.

1.18 Demografik ve Klinik Özellikler

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 5’te özetlenmiştir. ESO semptomu olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet, yaş, hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Hoehn&Yahr evresi ve toplam levodopa eşdeğer dozu ESO dönemi olan hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Tablo 5 Katılımcıların Demografik ve Klinik Özellikleri

	Tüm Katılımcılar	ESO olan hastalar	ESO olmayan hastalar	p değeri
	(n=90)	(n=38)	(n=52)	
Cinsiyet; n (%)				>0.99
Erkek	49 (%54.4)	21 (%55.3)	28 (%53.8)	
Kadın	41 (%45.6)	17 (%44.7)	24 (%46.2)	
Yaş (yıl); ortalama ± SS	68.6 ± 9.62	66.7 ± 9.17	70.1 ± 9.77	0.096
Hastalık süresi (yıl); ortalama± SS	7.90 ± 3.85	8.55 ± 3.55	7.42 ± 4.03	0.163
Hoehn&Yahr ölçeği (evre); ortalama ± SS	2.42 ± 0.74	2.71 ± 0.69	2.20 ± 0.70	0.001
Toplam levodopa eşdeğer dozu (mg); ortalama ± SS	874 ± 431	1016 ± 449	771 ± 391	0.009

Ek olarak hastalarda Hoehn&Yahr evresi ilerledikçe ESO görülme sıklığının arttığı tespit edilmiştir.

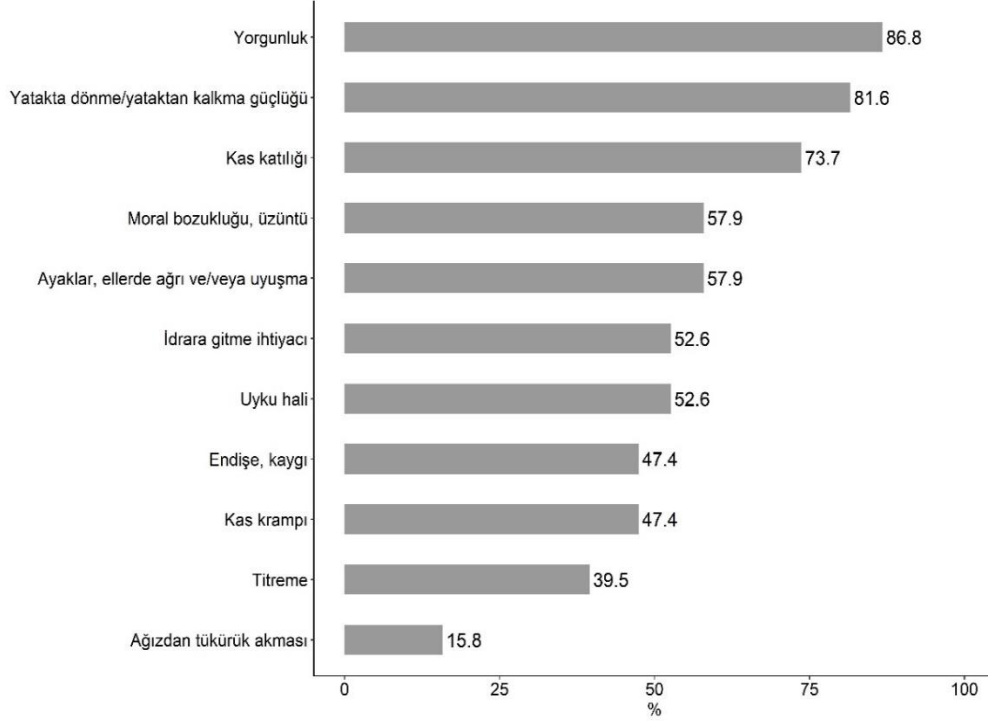
Tablo 6 Hoehn&Yahr evresine göre Erken Sabah Off Dönemi Görülme Sıklığı

	ESO olmayan hastalar	ESO olan hastalar	p değeri
	(n=52)	(n=38)	
Hoehn&Yahr evreleri			0.030
1	5 (%83.3)	1 (%16.7)	
1.5	10 (%90.9)	1 (%9.09)	
2	12 (%63.2)	7 (%36.8)	
2.5	11 (%50.0)	11 (%50.0)	
3	13 (%50.0)	13 (%50.0)	
4	1 (%16.7)	5 (%83.3)	

1.19 Erken Sabah Off Dönemi ile İlişkili Motor ve Non-motor Semptomlar

Çalışmamızda ESO döneminde birçok motor ve non-motor semptomun birlikte görüldüğü saptanmıştır. ESO ile ilişkili motor ve non-motor semptomlar şekil 3'te

gösterilmiştir. En sık görülen motor bulgular; hastaların %81,6'sında (n=31) görülen yatakta dönme/yataktan kalkma ve %73,7'sinde (n=28) görülen kas katılığıdır. En sık görülen non-motor semptomlar ise hastaların %86,8'inde (n=33) görülen yorgunluk, %57,9'unda (n=22) görülen moral bozukluğu/üzüntü ve ağrıdır.



Şekil 3 ESO Döneminde Görülen Semptomlar

1.20 Erken Sabah Off Dönemi ile Bakım Verene Bağımlılık İlişkisi

Erken sabah off dönemi olan 38 hastadan %28,9'u (n=11) sabah saatlerinde off dönemi nedeniyle kişisel ihtiyaçlarını giderirken yardıma ihtiyaç duymaktadır. Bu ihtiyaç ESO olan hastaların %63,6'sında (n=7) 2 saatten uzun süre devam etmekte ve hastayı 2 saatten uzun süre bakım verene bağımlı hale getirmektedir. 11 hastanın %63,6'sında (n=7) hastalar günlük alınan levodopanın 2. dozunu aldıktan sonra bakım verene bağımlılıklarının ortadan kalktığını ifade etmektedirler.

1.21 Erken Sabah Off Dönemi ile Gece Semptomları ve Uyku Parametreleri İlişkisi

Erken sabah off'u olan ve olmayan hastaların geceleri tuvalete kalkma ya da yatakta dönme, gece uyanma sayısı, toplam gece uyku süreleri arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Bulgular tablo7'de özetlenmiştir (Bu tabloda satır yüzdesi kullanılmıştır).

Gece tuvalete kalkma ve yatakta dönme zorluğu yaşayan hastalarda, ESO dönemi daha sık saptanmaktadır. ($p<0.001$). Gece tuvalete kalkma ya da yatakta dönmede zorluk yaşayan hastaların %57,1'inde ESO dönemi saptanmıştır.

Geceleri uyanma sıklığı ile ESO varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p<0.001$). Geceleri uyanma sıklığı arttıkça ESO görülme sıklığı artmaktadır. Geceleri 1-2 defa uyanan hastaların %30,6'sında ($n=11$) ESO varken, geceleri 5-6 defa uyanan hastaların %88,9'unda ($n=8$) ESO vardır.

Gece toplam uyku süresi ile ESO varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.001$). Uyku süresi arttıkça ESO görülme sıklığı azalmaktadır. 4 saat veya daha az uyuyan hastaların %80'inde ($n=8$) ESO var iken, 8 veya daha fazla uyuyan hastaların %9,4'ünde ($n=3$) ESO vardır. Yani geceleri daha uzun süre uyuyanlarda, ESO dönemi görülme ihtimali azalmaktadır.

Tablo 7 Erken Sabah Off Dönemi ile Gece Semptomları ve Uyku Parametreleri İlişkisi

	ESO olan hastalar ($n=38$)	ESO olmayan hastalar ($n=52$)	p değeri
Gece tuvalete kalkmakta/yatakta dönmede zorluk			0.001
Evet	32 (%57.1)	24 (%42.9)	
Hayir	6 (%17.6)	28 (%82.4)	
Gece uyanıklık sayısı			<0.001
Hiç uyanmam	0 (%0.00)	8 (%100)	
Gece 1-2 defa	11 (%30.6)	25 (%69.4)	
Gece 3-4 defa	19 (%51.4)	18 (%48.6)	
Gece 5-6 defa	8 (%88.9)	1 (%11.1)	

Tablo 7 Erken Sabah Off Dönemi ile Gece Semptomları ve Uyku Parametreleri İlişkisi

	ESO olan hastalar (n=38)	ESO olmayan hastalar (n=52)	p değeri
Toplam gece uyku süresi			<0.001
4 veya 4 den az	8 (%80.0)	2 (%20.0)	
5	11 (%78.6)	3 (%21.4)	
6	10 (%62.5)	6 (%37.5)	
7	6 (%33.3)	12 (%66.7)	
8 veya daha fazla	3 (%9.38)	29 (%90.6)	

1.22 Erken Sabah Off Dönemi ile Kabızlık ve Gastroparezi Semptomları İlişkisi

Gastroparezi semptomları, kabızlık ve ESO varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. Gastroparezi semptomlarının her biri ve kabızlık ile var olan bu ilişki tablo 8’de gösterilmiştir (Bu tabloda sütun yüzdeleri belirtilmiştir). ESO olan hastalarda, gastroparezi semptomları ve kabızlık daha sık görülmekte olup bu fark anlamlı saptanmıştır ($p<0.001$). ESO olan hastalarda totalde ortalama 3.39 gastrointestinal dismotilite semptomu görülürken, ESO olmayan hastalarda bu ortalama 1,29 olarak saptanmıştır ve bu fark anlamlıdır ($p<0.001$). ESO olan hastaların %81,6’sında yemeklerden sonra tıka basa dolu hissi-hazımsızlık saptanmış olup bu semptom ESO varlığı ile ilişkili olarak en sık görülen gastroparezi semptomudur.

Tablo 8 Erken Sabah Off Dönemi ile Gastrointestinal Dismotilite Semptomları İlişkisi

	ESO olan hastalar (n=38)	ESO olmayan hastalar (n=52)	p değeri
Bulanti			0.035
Evet	15 (%39.5)	9 (%17.3)	
Hayir	23 (%60.5)	43 (%82.7)	

Tablo 8 Erken Sabah Off Dönemi ile Gastrointestinal Dismotilite Semptomları İlişkisi

	ESO olan hastalar (n=38)	ESO olmayan hastalar (n=52)	p değeri
Şişkinlik-gerginlik			<0.001
Evet	29 (%76.3)	19 (%36.5)	
Hayir	9 (%23.7)	33 (%63.5)	
Normal ölçüde yemeği bitirmede zorlanma			0.002
Evet	19 (%50.0)	9 (%17.3)	
Hayir	19 (%50.0)	43 (%82.7)	
Yemeklerden sonra tıka basa dolu hissi-hazımsızlık			<0.001
Evet	31 (%81.6)	14 (%26.9)	
Hayir	7 (%18.4)	38 (%73.1)	
Karın ağrısı			0.002
Evet	15 (%39.5)	5 (%9.62)	
Hayir	23 (%60.5)	47 (%90.4)	
Kabızlık			0.004
Evet	20 (%52.6)	11 (%21.2)	
Hayir	18 (%47.4)	41 (%78.8)	
Total semptom sayısı	3.39 (1.55)	1.29 (1.66)	<0.001

Parkinson hastalığında en erken görülen bulgulardan biri olan kabızlık, ESO hastalarının %52,6'sında (n=20) görülürken, bu oran ESO olmayan hastalarda %21,2 (n=11) olarak saptanmıştır (p=0.004)

1.23 Erken Sabah Off Dönemi ile Yaşam Kalitesi İlişkisi

Erken sabah off'u olan hastalarda, olmayanlara göre yaşam kalitesi skoru belirgin ölçüde daha yüksek saptanmış olup bu fark anlamlı bulunmuştur.

Tablo 9 Yaşam Kalitesi ile ESO İlişkisi

	ESO olan hastalar (n=38)	ESO olmayan hastalar (n=52)	p değeri
PDQ-8 SI	9.86 ± 9.39	38.1 ± 18.9	<0.001

PDQ-8 SI: Parkinson's Disease Questionnaire-8 Summary Index

TARTIŞMA

İlk gelişen ve diğer motor komplikasyonların habercisi olabilen ESO dönemi ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. ESO döneminin saptanması amacıyla pratikte rutin olarak kullanılan geçerliliği kabul edilmiş bir anket yapılandırılmamıştır. Rizos ve ark. yaptığı bir çalışmada, ESO döneminin saptanması amacıyla iki basamaklı bir yol izlenmiştir. Bu çalışmada ilk basamak olarak hastalarda, Stacy ve arkadaşlarının tanımladığı şekilde doz sonu kötüleşmesi olup olmadığı ve ilişkili non-motor semptomlar sorgulanmıştır [73]. İkinci basamakta ise, doz sonu kötüleşmesi yaşadığı saptanan hastalara 4 soru sorulmuştur. Bu 4 soru: (1) hastanın sabah kalktığına nasıl olduğu ('on' döneminde mi, 'off' döneminde mi) (2) UPDRS 35. maddeye cevabı (erken sabah distonisi varlığı) (3) Parkinson hastalığı Uyku Skalası 14. maddeye cevabı (sabahları uyandırdığınızda uykulu veya yorgun hissediyor musunuz) (4) dopaminerjik ilacın sabah dozunun alındıktan sonra semptomların düzelip düzelmediği şeklindedir. Bu 4 soruya, off döneminde olduğunu telkin eden cevaplar veren hastaların ESO dönemi yaşadığı kabul edilmiştir [7]. Onozawa ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada 'sabah kalktığınızda hareketlerinizde yavaşlık hissediyor musunuz' sorusuna evet cevabını verenlerde ESO görüldüğü kabul edilmiştir. [8] Çin Erken Sabah Off'u çalışma grubunun yaptığı bir çalışmada, sabah off döneminde uyandıklarını belirten hastalar arasından ilk ilacını aldıktan sonra semptomlarında düzelme görülenlerin ESO dönemi yaşadıklarına kanaat getirilmiştir [90]. Bu çalışmaların hepsinde sabah uyandıktıklarında hastaların off döneminde olup olmadığına dair sorular sorulmuştur. Fakat ilk dopaminerjik ilacı aldıktan sonra hastanın semptomlarında düzelme olmasına kadar geçen süre, ESO'nun tanımına dahil edilmemiştir. Günlük off süresinin önemli bir bölümünü, içilen levodopa dozunun etki etmesine kadar geçen sürenin (gecikmiş on) oluşturduğu bilinmektedir [82], [91], [92]. Sabah akinezisinde subkutan apomorfinin etkinliğinin araştırıldığı, Isaacson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise ESO, haftada en az 3 defa, günlük alınan ilk levodopa dozunun 45 dk veya daha uzun süre boyunca etki etmemesi olarak tanımlanmıştır [77]. Çalışmamızda ESO dönemi, subkutan apomorfin çalışmasına benzer şekilde sabah off döneminde uyanan hastalarda günlük alınan ilk levodopa dozunun 45 dakika veya daha uzun süre boyunca etki etmemesi olarak tanımlanmıştır.

Çalışmamızda hastaların %42,2'sinde ESO dönemi saptanmıştır. EUROPAR ve IPDMDS non-Motor PD çalışma grubunun yaptığı çalışmada hastaların %59,7'sinde, Çin Erken Sabah Off'u çalışma grubunun yaptığı çalışmada %49,2'sinde ve Onozawa ve ark. yaptığı çalışmada %79,8'inde saptanmıştır. ESO döneminin tanımında, günlük alınan ilk levodopa dozunun etki etmesine kadar geçen süreyi de değerlendiren subkutan apomorfin çalışmasında ise bu oran, çalışmamızla benzer şekilde %46 olarak saptanmıştır. ESO dönemi sıklığı ile ilişkili bu farklılıklar net bir tanımının olmamasından ve hasta sayısının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Literatürdeki çalışmalarda hastaların en az yarısında ESO döneminin görülmesi bu semptomun yeterince sorgulanmadığını düşündürmektedir.

Erken sabah off dönemi olan ve olmayan Parkinson hastalarının demografik verileri cinsiyet, yaş ve hastalık süresi açısından benzer özellik göstermektedir. Hoehn&Yahr evresi ve toplam levodopa eşdeğer dozu arttıkça ESO döneminin daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bu konularda bulgularımız güncel literatür bilgisi ile örtüşmektedir [7], [8], [90]. Literatürden farklı olarak çalışmamızda hastalık süresi ile ESO dönemi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. ESO dönemi hastalığın ilk yıllarından itibaren çok sık rastlanan bir semptom olduğu için hastalık süresi ile ilişkisini saptamada, örneklem sayımız yeterli olmayabilir. Bu durum ayrıca, hastalık süresinden ziyade, hastalığın fenotipi ile ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda değerlendirilmemiş olmakla birlikte, görüşme sırasında elde edilen gözlemsel bir bilgi olarak; akinetik rijid fenotipe sahip hastalarda ESO dönemlerinin daha erken dönemde ve daha sık görüldüğü dikkati çekmiştir. Tremor dominant fenotipe sahip hastalarda ise hastalık süresi uzun olmasına rağmen ESO dönemi saptanmadığı gözlemlenmiştir. Hastalık süresinin komplikasyonların gelişmesine katkısı yadsınamaz olmakla birlikte ESO dönemi gibi komplikasyonların görülmesinde belirleyici faktör hastalık süresinden daha çok hastalık fenotipi olabilir.

Çalışmamızda veriler, hastaların büyük bir çoğunluğunun, haftanın yarısında güne ESO dönemi ile başladıklarını göstermektedir. ESO'su olan hastaların, %15,8'i haftanın 1-3 günü, %15,8'i haftanın 3-5 günü, %68,4'ü ise haftanın 5-7 günü ESO dönemi semptomları görülmektedir. Ek olarak, ESO dönemi yaşayan hastaların %86,8'inde off semptomları 45 dakika ve 2 saat aralığında düzelmekte iken, hastaların %13,2'sinde 2 saatten uzun süre devam etmektedir. Thomsen ve ark. yaptığı bir

çalışmada, ESO nedeniyle güne kötü başlayanların yani günlük alınan ilk doz ilacı yetersiz etki eden veya etki etmeyen hastaların günlük yaşam aktivitelerinin günün geri kalan bölümünde de olumsuz etkilendiği saptanmıştır [93]. Bu çalışma ve bizim verilerimiz bir arada düşünülecek olursa, hastaların hayatlarının büyük bir bölümünde hobilerini yerine getiremediği, günlük yaşam aktivitelerinin etkilendiği sonucu ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olacak şekilde ESO saptanan hastaların yaşam kalitesi, ESO saptanmayanlara göre daha kötü bulunmuştur [8], [9]. Tüm bu nedenlerle ESO saptanması ve etkin tedavi edilmesi hastaların hayatlarını daha aktif geçirebilmeleri ve yaşam kalitesini arttırabilmek açısından oldukça önemlidir.

Oluşturduğumuz sorgulama anketinden elde ettiğimiz verilere göre, motor bulgular içerisinde en sık saptanan semptomlar hastaların %81'inde görülen yatakta dönme ve yaktan kalma güçlüğü ve kas katılığıdır. EUROPAR çalışmasıyla uyumlu olacak şekilde, çalışmamızda yorgunluk, duygudurum değişiklikleri ve ağrı, non-motor bulgular içerisinde en önde gelen semptomlardandır [7]. Çalışmamızda ESO dönemlerinde sadece motor bulgular değil, %86,8'e varan sıklıkla non-motor bulgular da saptanmıştır.

ESO dönemlerinin altında yatan esas sorunun santral mekanizmalardan daha çok, periferik farmakokinetik ilişkili (gastroparezi vb) problemler olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda gastroparezinin, oral levodopanın ince bağırsakta emilim bölgesine ulaşmasını geciktirerek, gecikmiş on ve ESO olmak üzere birçok motor fluktuasyona sebep olduğu gösterilmiştir [94]–[97]. Gastroparezi tanısı koymak için kullanılan gastrik boşalım zamanı ölçme yöntemleri invazivdir ve her hastanede bulunmamaktadır. Girişimsel yöntemler dışında, gastroparezi ile motor, non-motor fluktuasyonların ilişkisini sorgulayan çalışmalar yapmak büyük önem arz etmektedir. Literatürde daha önce gastroparezi semptomları ile ESO dönemi ilişkisini inceleyen bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda ESO dönemi ile gastroparezi semptomları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. ESO'su olan hastalarda gastroparezi semptomlarının her birinin anlamlı şekilde daha sık görüldüğü saptanmıştır ($p<0.001$). Amerikan Gastroenteroloji Derneği'nin gastroparezi tanı ve tedavi rehberinde, gastroparezinin etiyolojisine (diyabetes mellitus, idiyopatik, Parkinson hastalığına bağlı vb.) göre semptomların sıklığının değişkenlik gösterebileceğinden bahsedilmiştir [47]. Biz de çalışmamızda hastaların %81'inde yemeklerden sonra doluluk hissi,

%76'sında şişkinlik/gerginlik semptomları olmak üzere en sık bu semptomların görüldüğünü saptadık. Ayrıca ESO dönemi görülen hastalarda ortalama 3 gastroparezi semptomu görülürken, ESO dönemi olmayan hastalarda ortalama 1 semptom görüldüğü saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında ESO dönemi olan hastalarda gastrointestinal dismotilite semptomları sorgulanarak, off döneminin altında yatan sebebin gastroparezi olabileceği hasta grubu seçilebilir ve bu hasta grubunda farmakolojik tedavide ilk adım olarak gastroparezi tedavi edilmeye çalışılabilir. Ek olarak gastroparezi semptomlarından yakınan hastalarda, ESO dönemi mutlaka sorgulanmalıdır.

Uyku problemleri, Parkinson hastalarında %60'lara varan oranla en sık görülen non-motor semptomlardan biridir [98], [99], Parkinson hastalığı ilişkili bu uyku problemlerinin dopaminerjik nöron kaybı gibi birçok faktörle ilişkili olduğu düşünülmektedir [100]. Diğer taraftan uykunun dopamin depolarını ve dopamin reseptör ekspresyonunu arttırdığını belirten çalışmalar bulunmaktadır [101], [102]. Bu nedenle uyku problemleri, dopamin yetmezliğini arttırabilir [10]. Biz de çalışmamızda bu verilerle uyumlu olarak gece uyanıklık sayısı arttıkça ve uyku süresi kısaldıkça, ESO dönemi görülme sıklığının arttığı saptadık. Ek olarak çalışmamızda gece tuvalete kalkma ve yatakta dönme zorluğu yaşayan hastalarda, ESO dönemi daha sık saptanmıştır. Parkinson hastalığında uyku bozuklukları ile ilgili birçok çalışma bulunmasına rağmen, uykunun Parkinson hastalığı üzerine etkisini inceleyen yeterli kantitatif çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda görüldüğü üzere gece semptomları ile ESO dönemi arasında güçlü bir ilişki olup, bu alanda yapılacak çalışmalar Parkinson hastalığı ile ilgili stratejilerimize yenilerini katmamızı sağlayabilir.

İnvaziv bir yöntem olması nedeniyle çalışmamızda, gastroparezi varlığı saptanırken, altın standart olan gastrik boşalma zamanını ölçen yöntemler kullanılmamıştır. Gastroparezi varlığında görülen bulantı, kusma, üst abdominal rahatsızlık gibi birçok semptom aynı zamanda fonksiyonel dispepsi, duodenal ülser gibi hastalıklarda da görülebilir. Ayrıca sintigrafi ile gastroparezi saptanan hastalarda her zaman semptomatik olmayabilir. Gastrik boşalım sintigrafisi yapılmaması çalışmamızdaki en önemli kısıtlılıktır. Ancak çalışmamızda ESO dönemi ile gastroparezi semptomları arasındaki ilişki net bir şekilde ortaya konuşmuştur.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda erken sabah off'u (bir diğer deyişle sabah akinezisi), günlük alınan ilk levodopa dozunun 45 dk veya daha uzun süre boyunca etki etmemesi olarak tanımlanmıştır. PH'da genellikle ilk ortaya çıkan motor komplikasyonlardan biridir ve diğer motor komplikasyonların gelişiminin habercisi olabilir. Eğer sorgulanırsa hastalar bu fenomeni rahatlıkla ifade ederler. Çalışmamızda hastaların %42,2'sinde ESO saptanmıştır. Hoehn&Yahr evresi yüksek saptanan hastalarda ESO döneminin daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Ancak ESO hastalığın her evresinde de görülebilmektedir. Bu nedenle, bazı çalışmalarda %80'lere varan sıklıkla görülen ESO döneminin, erken evreden itibaren her vizitte sorgulanması gerekliliği akıldan çıkarılmamalıdır.

Erken sabah off döneminin en önemli nedeninin gastroparezi olduğu düşünülmektedir. Ancak tanı için gerekli olan gastrik boşalım sintigrafisi her hastaya uygulanamamaktadır. Çalışmamızda invaziv yöntemler yerine, gastroparezi varlığından şüphelenilmesini sağlayabilecek, her hastaya kolayca uygulanabilecek gastroparezi semptomları bir anket şeklinde sorgulanmıştır. Bu çalışma ESO dönemi ile gastroparezi semptomlarının ilişkisini araştıran literatürdeki ilk çalışmadır. Bu anket sonucunda gastroparezi semptomları ile ESO dönemi arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Poliklinikte değerlendirilen her Parkinson hastasında kısa sürede gastroparezi semptomları sorgulanarak ESO tedavisi bu yönde şekillendirilebilir. Sintigrafi ile gastroparezi varlığı gösterilen hastalarda uzun dönem takip ile gastroparezi semptomlarının gelişmesi ve ESO döneminin ortaya çıkması arasındaki ilişkiyi inceleyecek çalışmalar klinik pratiğe yeni bir tedavi yaklaşımı getirebilir.

Uykunun ESO üzerine etkisini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda uyku süresi arttıkça ve uyanıklık sayısı azaldıkça ESO sıklığında belirgin azalma saptanmıştır. Uyku ile ilişkili sorunları düzeltmenin ESO tedavisinde farklı bir seçenek olabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle bu konuyla ilgili kantitatif çalışmalar geliştirilmeli, uykunun ESO üzerine olan etkisi daha ayrıntılı olarak incelenmelidir.

Çalışmamızda, ESO saptanan hastalarda yaşam kalitesi önemli ölçüde azalmıştır. ESO olan hastalarda hem motor hem non-motor semptomlarda görülen kötüleşme dizabilyiteyi arttırmaktadır. Geceye uzun etkili levodopa veya dopamin

agonisti eklenmesi ya da doz artımı, gece sabaha yakın uyandığı saatte ek dopaminerjik tedavi eklenmesi, sabah subkutan apomorfin enjeksiyonu yapılması gibi tedavi yöntemleri ile hastalar büyük oranda rahatlamakta ve ESO sıklığı azalmaktadır. Bu nedenle yaşam kalitesini bozan ESO dönemlerinin akla getirilmesi ve sorgulanması büyük önem taşımaktadır.



KAYNAKLAR

- [1] N. A. D. Gültekin, Murat (Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, D. N. ve H. Hanağası, Haşmet (İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ve B. Birimi), “Parkinson Hastalığında Klinik Ayırıcı Tanı ve Yaklaşım İlkeleri”, *Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberi*, R. Çakmur, Ed. Türk Nöroloji Derneği, ss. 35–53.
- [2] D. Hirtz, D. J. Thurman, K. Gwinn-Hardy, M. Mohamed, A. R. Chaudhuri, ve R. Zalutsky, “How common are the ‘common’ neurologic disorders?”, *Neurology*, c. 68, sayı 5, ss. 326–337, Oca. 2007, doi: 10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3.
- [3] T. Leboviev vd., “The second brain and Parkinson’s disease”, *European Journal of Neuroscience*, c. 30, sayı 5. Eur J Neurosci, ss. 735–741, Eyl. 2009, doi: 10.1111/j.1460-9568.2009.06873.x.
- [4] C. C. Aquino ve S. H. Fox, “Clinical spectrum of levodopa-induced complications”, *Movement Disorders*, c. 30, sayı 1. John Wiley and Sons Inc., ss. 80–89, Oca. 01, 2015, doi: 10.1002/mds.26125.
- [5] E. Melamed, V. Bitton, ve O. Zelig, “Delayed onset of responses to single doses of L-Dopa in Parkinsonian fluctuators on long-term L-Dopa therapy”, *Clin. Neuropharmacol.*, c. 9, sayı 2, ss. 182–188, 1986, doi: 10.1097/00002826-198604000-00009.
- [6] K. Ray Chaudhuri, W. Poewe, ve D. Brooks, “Motor and Nonmotor Complications of Levodopa: Phenomenology, Risk Factors, and Imaging Features”, *Movement Disorders*, c. 33, sayı 6. John Wiley and Sons Inc., ss. 909–919, Haz. 01, 2018, doi: 10.1002/mds.27386.
- [7] A. Rizos vd., “Characterizing motor and non-motor aspects of early-morning off periods in Parkinson’s disease: An international multicenter study”, *Park. Relat. Disord.*, c. 20, sayı 11, ss. 1231–1235, Kas. 2014, doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.09.013.
- [8] R. Onozawa, J. Tsugawa, Y. Tsuboi, J. Fukae, T. Mishima, ve S. Fujioka, “The impact of early morning off in Parkinson’s disease on patient quality of life and caregiver burden”, *J. Neurol. Sci.*, c. 364, ss. 1–5, May. 2016, doi: 10.1016/j.jns.2016.02.066.
- [9] S. Chapuis, L. Ouchchane, O. Metz, L. Gerbaud, ve F. Durif, “Impact of the motor complications of Parkinson’s disease on the quality of life”, *Mov. Disord.*, c. 20, sayı 2, ss. 224–230, Şub. 2005, doi: 10.1002/mds.20279.
- [10] H. Kataoka, K. Saeki, Y. Yamagami, K. Sugie, ve K. Obayashi, “Quantitative associations between objective sleep measures and early-morning mobility in Parkinson’s disease: Cross-sectional analysis of the PHASE study”, *Sleep*, c. 43, sayı 1, ss. 1–6, 2020, doi: 10.1093/sleep/zsz203.
- [11] C. Akbostanci, “Parkinson Hastalığı”, *Klinik Pratikte Hareket Bozuklukları*, 2. baskı, E. Bayram, Ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2018, ss. 3–32.
- [12] S. Fahn, J. Jankovic, ve M. Hallett, “Parkinsonism”, *Principles and Practice of Movement Disorders*, Elsevier, 2011, ss. 66–92.
- [13] J. Parkinson, *An Essay On The Shaking Palsy*. London: Whittingham and Rowland, 1817.
- [14] T. Pringsheim, N. Jette, A. Frolkis, ve T. D. L. Steeves, “The prevalence of Parkinson’s

- disease: A systematic review and meta-analysis”, *Movement Disorders*, c. 29, sayı 13. John Wiley and Sons Inc., ss. 1583–1590, Kas. 01, 2014, doi: 10.1002/mds.25945.
- [15] O. Doğu, “Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri”, *Nöroloji Temel Kitabı*, M. Emre, Ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2010, ss. 75–80.
- [16] A. Elbaz vd., “Risk tables for parkinsonism and Parkinson’s disease”, *J. Clin. Epidemiol.*, c. 55, sayı 1, ss. 25–31, 2002, doi: 10.1016/S0895-4356(01)00425-5.
- [17] K. S. M. Taylor, J. A. Cook, ve C. E. Counsell, “Heterogeneity in male to female risk for Parkinson’s disease [1]”, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, c. 78, sayı 8. J Neurol Neurosurg Psychiatry, ss. 905–906, Ağu. 2007, doi: 10.1136/jnnp.2006.104695.
- [18] J. A. Obeso vd., “Past, present, and future of Parkinson’s disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy”, *Movement Disorders*, c. 32, sayı 9. John Wiley and Sons Inc., ss. 1264–1310, Eyl. 01, 2017, doi: 10.1002/mds.27115.
- [19] J. Jankovic, “Pathophysiology and clinical assessment of parkinsonian symptoms and signs”, *Handbook of Parkinson’s Disease, Third Edition*, 2003, ss. 71–107.
- [20] A. J. Hughes, Y. Ben-Shlomo, S. E. Daniel, ve A. J. Lees, “What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson’s disease: A clinicopathologic study”, *Neurology*, c. 42, sayı 6, ss. 1142–1142, Haz. 1992, doi: 10.1212/WNL.42.6.1142.
- [21] A. J. Hughes, S. E. Daniel, L. Kilford, ve A. J. Lees, “Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson’s disease: a clinico-pathological study of 100 cases.”, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, c. 55, sayı 3, ss. 181–184, Mar. 1992, doi: 10.1136/jnnp.55.3.181.
- [22] B. (Hacettepe Ü. T. F. N. A. D. Elibol ve H. Ş. (Mersin Ü. T. F. N. A. D. Kaleağası, “Hareket Bozukluklarında Fenomenolojik Yaklaşım”, *Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberi*, R. (Dokuz E. Ü. T. F. N. A. D. Çakmur, Ed. Ankara: Türk Nöroloji Derneği, ss. 1–22.
- [23] R. B. Postuma vd., “MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson’s disease”, *Mov. Disord.*, c. 30, sayı 12, ss. 1591–1601, Eki. 2015, doi: 10.1002/mds.26424.
- [24] B. T. A. Zesiewicz, “Parkinson Disease”, sayı August, ss. 896–918, 2019.
- [25] A. L. Bartels, Y. Balash, T. Gurevich, J. D. Schaafsma, J. M. Hausdorff, ve N. Giladi, “Relationship between freezing of gait (FOG) and other features of Parkinson’s: FOG is not correlated with bradykinesia”, *J. Clin. Neurosci.*, c. 10, sayı 5, ss. 584–588, 2003, doi: 10.1016/S0967-5868(03)00192-9.
- [26] J. Jankovic, “Parkinson’s disease: Clinical features and diagnosis”, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, c. 79, sayı 4. BMJ Publishing Group, ss. 368–376, Nis. 01, 2008, doi: 10.1136/jnnp.2007.131045.
- [27] A. A. Moustafa vd., “Motor symptoms in Parkinson’s disease: A unified framework”, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, c. 68, ss. 727–740, 2016, doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.010.
- [28] H. Braak, K. Del Tredici, U. Rüb, R. A. I. De Vos, E. N. H. Jansen Steur, ve E. Braak, “Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson’s disease”, *Neurobiol. Aging*, c. 24, sayı 2, ss. 197–211, Mar. 2003, doi: 10.1016/S0197-4580(02)00065-9.
- [29] W. Poewe, “Non-motor symptoms in Parkinson’s disease”, *Eur. J. Neurol.*, c. 15, sayı s1, ss. 14–20, Nis. 2008, doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02056.x.
- [30] C. G. Goetz, W. Lütge, ve C. M. Tanner, “Autonomic dysfunction in Parkinson’s

- disease”, *Neurology*, c. 36, sayı 1, ss. 73–75, 1986, doi: 10.1212/wnl.36.1.73.
- [31] P. Martinez-Martin, C. Rodriguez-Blazquez, M. M. Kurtis, ve K. R. Chaudhuri, “The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson’s disease”, *Mov. Disord.*, c. 26, sayı 3, ss. 399–406, Şub. 2011, doi: 10.1002/mds.23462.
- [32] S. R. Snider, S. Fahn, W. P. Isgreen, ve L. J. Cote, “Primary sensory symptoms in parkinsonism”, *Neurology*, c. 26, sayı 5, ss. 423–429, May. 1976, doi: 10.1212/wnl.26.5.423.
- [33] W. C. Koller, “Sensory symptoms in Parkinson’s disease”, *Neurology*, c. 34, sayı 7, ss. 957–959, 1984, doi: 10.1212/wnl.34.7.957.
- [34] C. G. Goetz, C. M. Tanner, M. Levy, R. S. Wilson, ve D. C. Garron, “Pain in Parkinson’s disease”, *Mov. Disord.*, c. 1, sayı 1, ss. 45–49, 1986, doi: 10.1002/mds.870010106.
- [35] R. Djaldetti, A. Shifrin, Z. Rogowski, E. Sprecher, E. Melamed, ve D. Yarnitsky, “Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease”, *Neurology*, c. 62, sayı 12, ss. 2171–2175, Haz. 2004, doi: 10.1212/01.WNL.0000130455.38550.9D.
- [36] T. Witjas *vd.*, “Nonmotor fluctuations in Parkinson’s disease: Frequent and disabling”, *Neurology*, c. 59, sayı 3, ss. 408–413, Ağu. 2002, doi: 10.1212/WNL.59.3.408.
- [37] R. K. B. Pearce, C. H. Hawkes, ve S. E. Daniel, “The anterior olfactory nucleus in Parkinson’s disease”, *Mov. Disord.*, c. 10, sayı 3, ss. 283–287, 1995, doi: 10.1002/mds.870100309.
- [38] N. L. Khan *vd.*, “Olfaction differentiates parkin disease from early-onset parkinsonism and Parkinson disease”, *Neurology*, c. 62, sayı 7, ss. 1224–1226, Nis. 2004, doi: 10.1212/01.WNL.0000118281.66802.81.
- [39] R. Katzenschlager, J. Zijlmans, A. Evans, H. Watt, ve A. J. Lees, “Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson’s disease”, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, c. 75, sayı 12, ss. 1749–1752, Ara. 2004, doi: 10.1136/jnnp.2003.035287.
- [40] M. M. Ponsen, D. Stoffers, J. Booij, B. L. F. Van Eck-Smit, E. C. Wolters, ve H. W. Berendse, “Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson’s disease”, *Ann. Neurol.*, c. 56, sayı 2, ss. 173–181, Ağu. 2004, doi: 10.1002/ana.20160.
- [41] J. M. Senard *vd.*, “Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson’s disease”, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, c. 63, sayı 5, ss. 584–589, 1997, doi: 10.1136/jnnp.63.5.584.
- [42] A. M. Hellman, S. P. Shah, S. M. Pawlowski, J. E. Duda, ve J. F. Morley, “Continuous non-invasive monitoring to detect covert autonomic dysfunction in Parkinson’s disease”, *Parkinsonism Relat. Disord.*, c. 21, sayı 7, ss. 723–728, Tem. 2015, doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.04.016.
- [43] R. F. Pfeiffer, “Non-motor symptoms in Parkinson’s disease”, *Park. Relat. Disord.*, c. 22, ss. S119–S122, 2016, doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.004.
- [44] A. Fasano, N. P. Visanji, L. W. C. Liu, A. E. Lang, ve R. F. Pfeiffer, “Gastrointestinal dysfunction in Parkinson’s disease”, *The Lancet Neurology*, c. 14, sayı 6. Lancet Publishing Group, ss. 625–639, Haz. 01, 2015, doi: 10.1016/S1474-4422(15)00007-1.
- [45] L. L. Edwards, R. F. Pfeiffer, E. M. M. Quigley, R. Hofman, ve M. Balluff, “Gastrointestinal symptoms in Parkinson’s disease”, *Mov. Disord.*, c. 6, sayı 2, ss. 151–

156, 1991, doi: 10.1002/mds.870060211.

- [46] H. P. Parkman, W. L. Hasler, ve R. S. Fisher, “American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis”, *Gastroenterology*, c. 127, sayı 5, ss. 1592–1622, 2004, doi: 10.1053/j.gastro.2004.09.055.
- [47] Z. S. Heetun ve E. M. M. Quigley, “Gastroparesis and Parkinson’s disease: A systematic review”, *Parkinsonism and Related Disorders*, c. 18, sayı 5. Parkinsonism Relat Disord, ss. 433–440, Haz. 2012, doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.12.004.
- [48] M. Camilleri vd., “Gastroparesis”, *Nat. Rev. Dis. Prim.*, c. 4, sayı 1, s. 41, Ara. 2018, doi: 10.1038/s41572-018-0038-z.
- [49] K. Winge, “Lower urinary tract dysfunction in patients with parkinsonism and other neurodegenerative disorders”, *Handbook of Clinical Neurology*, c. 130, Elsevier B.V., 2015, ss. 335–356.
- [50] R. Sakakibara vd., “A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson’s disease and other gait disorders; A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson’s disease and other gait disorders”, *Neurol. Urodyn.*, c. 35, sayı 5, ss. 551–563, Haz. 2016, doi: 10.1002/nau.22764.
- [51] M. M. Kurtis, C. Rodriguez-Blazquez, ve P. Martinez-Martin, “Relationship between sleep disorders and other non-motor symptoms in Parkinson’s disease”, *Park. Relat. Disord.*, c. 19, sayı 12, ss. 1152–1155, Ara. 2013, doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.07.026.
- [52] W. Schrempf, M. D. Brandt, A. Storch, ve H. Reichmann, “Sleep disorders in Parkinson’s disease”, *J. Parkinsons. Dis.*, c. 4, sayı 2, ss. 211–221, 2014, doi: 10.3233/JPD-130301.
- [53] J. S. A. M. Reijnders, U. Ehrt, W. E. J. Weber, D. Aarsland, ve A. F. G. Leentjens, “A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson’s disease”, *Movement Disorders*, c. 23, sayı 2. ss. 183–189, Oca. 30, 2008, doi: 10.1002/mds.21803.
- [54] T. Simuni ve H. H. Fernandez, “Anxiety in Parkinson’s disease”, *Parkinson’s Disease and Nonmotor Dysfunction: Second Edition*, Humana Press Inc., 2013, ss. 17–29.
- [55] M. G. H. E. den Brok, J. W. van Dalen, W. A. van Gool, E. P. Moll van Charante, R. M. A. de Bie, ve E. Richard, “Apathy in Parkinson’s disease: A systematic review and meta-analysis”, *Mov. Disord.*, c. 30, sayı 6, ss. 759–769, May. 2015, doi: 10.1002/mds.26208.
- [56] M. Emre vd., “Long-term safety of rivastigmine in parkinson disease dementia: An open-label, randomized study”, *Clin. Neuropharmacol.*, c. 37, sayı 1, ss. 9–16, Oca. 2014, doi: 10.1097/WNF.0000000000000010.
- [57] M. A. Hely, W. G. J. Reid, M. A. Adena, G. M. Halliday, ve J. G. L. Morris, “The Sydney Multicenter Study of Parkinson’s disease: The inevitability of dementia at 20 years”, *Mov. Disord.*, c. 23, sayı 6, ss. 837–844, Nis. 2008, doi: 10.1002/mds.21956.
- [58] E. Stefanova vd., “Mild cognitive impairment in early Parkinson’s disease using the movement disorder society task force criteria: Cross-sectional study in hoehn and yahr stage 1”, *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, c. 40, sayı 3–4, ss. 199–209, Eyl. 2015, doi: 10.1159/000433421.
- [59] M. Emre, “Dementia associated with Parkinson’s disease”, *Lancet Neurology*, c. 2, sayı 4. Lancet Publishing Group, ss. 229–237, Nis. 01, 2003, doi: 10.1016/S1474-

4422(03)00351-X.

- [60] D. Aarsland, C. Ballard, J. P. Larsen, ve I. McKeith, “A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson’s disease with and without dementia”, *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, c. 16, sayı 5, ss. 528–536, 2001, doi: 10.1002/gps.389.
- [61] W. Poewe vd., “Parkinson disease”, *Nat. Rev. Dis. Prim.*, c. 3, ss. 1–21, Mar. 2017, doi: 10.1038/nrdp.2017.13.
- [62] R. (Dokuz E. Ü. T. F. N. A. D. Çakmur ve N. (Eskişehir O. Ü. N. A. D. Çelik Durmaz, “Parkinson Hastalığında Tedavi”, *Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberi*, R. (Dokuz E. Ü. T. F. N. A. D. Çakmur, Ed. Ankara: Türk Nöroloji Derneği, ss. 54–82.
- [63] S. A. K. Elroby, M. S. I. Makki, T. R. Sobahi, ve R. H. Hilal, “Toward the understanding of the metabolism of levodopa I. DFT investigation of the equilibrium geometries, acid-base properties and levodopa-water complexes”, *Int. J. Mol. Sci.*, c. 13, sayı 4, ss. 4321–4339, Nis. 2012, doi: 10.3390/ijms13044321.
- [64] J. J. Ferreira, A. Lees, J. F. Rocha, W. Poewe, O. Rascol, ve P. Soares-da-Silva, “Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson’s disease and end-of-dose motor fluctuations: A randomised, double-blind, controlled trial”, *Lancet Neurol.*, c. 15, sayı 2, ss. 154–165, Şub. 2016, doi: 10.1016/S1474-4422(15)00336-1.
- [65] S. H. Fox vd., “The movement disorder society evidence-based medicine review update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson’s disease”, *Mov. Disord.*, c. 26, sayı SUPPL. 3, Eki. 2011, doi: 10.1002/mds.23829.
- [66] B. S. Connolly ve A. E. Lang, “Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review”, *JAMA - Journal of the American Medical Association*, c. 311, sayı 16. American Medical Association, ss. 1670–1683, Nis. 23, 2014, doi: 10.1001/jama.2014.3654.
- [67] J. Jankovic ve W. Poewe, “Therapies in Parkinson’s disease”, *Current Opinion in Neurology*, c. 25, sayı 4. Curr Opin Neurol, ss. 433–447, Ağu. 2012, doi: 10.1097/WCO.0b013e3283542fc2.
- [68] E. Anderson ve J. Nutt, “The long-duration response to levodopa: Phenomenology, potential mechanisms and clinical implications”, *Parkinsonism Relat. Disord.*, c. 17, sayı 8, ss. 587–592, Eyl. 2011, doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.03.014.
- [69] M. Contin ve P. Martinelli, “Pharmacokinetics of levodopa”, *Journal of Neurology*, Kas. 2010, c. 257, sayı SUPPL. 2, doi: 10.1007/s00415-010-5728-8.
- [70] K. Widnell, “Pathophysiology of motor fluctuations in Parkinson’s disease”, *Mov. Disord.*, c. 20, sayı SUPPL. 11, 2005, doi: 10.1002/mds.20459.
- [71] M. Freitas, C. Hess, ve S. Fox, “Motor Complications of Dopaminergic Medications in Parkinson’s Disease”, *Semin. Neurol.*, c. 37, sayı 02, ss. 147–157, May. 2017, doi: 10.1055/s-0037-1602423.
- [72] C. Akbostanci, “Parkinson Hastalığı Tedavisi”, *Klinik Pratikte Hareket Bozuklukları*, 2. baskı, E. Bayram, Ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2018, ss. 33–111.
- [73] M. Stacy vd., “Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson’s disease: Comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment”, *Mov. Disord.*, c. 20, sayı 6, ss. 726–733, Haz. 2005, doi: 10.1002/mds.20383.
- [74] S. H. Fox ve A. E. Lang, “Levodopa-related motor complications - Phenomenology”, *Mov. Disord.*, c. 23, sayı SUPPL. 3, 2008, doi: 10.1002/mds.22021.

- [75] S. Fahn, ““On-off” phenomenon with levodopa therapy in parkinsonism: Clinical and pharmacologic correlations and the effect of intramuscular pyridoxine”, *Neurology*, c. 24, sayı 5, ss. 431–441, 1974, doi: 10.1212/wnl.24.5.431.
- [76] M. Merello ve A. J. Lees, “Beginning-of-dose motor deterioration following the acute administration of levodopa and apomorphine in Parkinson’s disease”, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, c. 55, sayı 11, ss. 1024–1026, 1992, doi: 10.1136/jnnp.55.11.1024.
- [77] S. Isaacson, M. Lew, W. Ondo, J. Hubble, T. Clinch, ve F. Pagan, “Apomorphine Subcutaneous Injection for the Management of Morning Akinesia in Parkinson’s Disease”, *Mov. Disord. Clin. Pract.*, c. 4, sayı 1, ss. 78–83, Oca. 2017, doi: 10.1002/mdc3.12350.
- [78] R. A. Hauser vd., “Parkinsonism and Related Disorders Orally inhaled levodopa (CVT-301) for early morning OFF periods in Parkinson ’ s disease”, *Park. Relat. Disord.*, sayı December 2018, ss. 1–6, 2019, doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.03.026.
- [79] M. F. Bastide vd., “Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson’s disease”, *Progress in Neurobiology*, c. 132. Elsevier Ltd, ss. 96–168, Eyl. 01, 2015, doi: 10.1016/j.pneurobio.2015.07.002.
- [80] J. Guridi, R. González-Redondo, ve J. A. Obeso, “Clinical features, pathophysiology, and treatment of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson’s disease”, *Parkinson’s Disease*, c. 2012. Parkinsons Dis, 2012, doi: 10.1155/2012/943159.
- [81] R. Marconi, D. Lefebvre-Caparros, A. -M Bonnet, M. Vidailhet, B. Dubois, ve Y. Agid, “Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson’s disease phenomenology and pathophysiology”, *Mov. Disord.*, c. 9, sayı 1, ss. 2–12, 1994, doi: 10.1002/mds.870090103.
- [82] J. Jankovic, “Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson’s disease: Clinical manifestations”, *Mov. Disord.*, c. 20, sayı SUPPL. 11, 2005, doi: 10.1002/mds.20458.
- [83] M. R. Luquin, O. Scipioni, J. Vaamonde, O. Gershanik, ve J. A. Obeso, “Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson’s disease: Clinical and pharmacological classification”, *Mov. Disord.*, c. 7, sayı 2, ss. 117–124, 1992, doi: 10.1002/mds.870070204.
- [84] M. F. Folstein, S. E. Folstein, ve P. R. McHugh, ““Mini-mental state’. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician”, *J. Psychiatr. Res.*, c. 12, sayı 3, ss. 189–198, Kas. 1975, doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- [85] C. Güngen, T. Ertan, E. Eker, R. Yaşar, ve F. Engin, “Standardize Mini Mental Test’in Türk Toplumunda Hafif Demans Tanı›nda Geçerlik ve Güvenilirliği Türk Psikiyatri Dergisi 2002; 13(4):273-281”.
- [86] M. M. Hoehn ve M. D. Yahr, “Parkinsonism: Onset, progression, and mortality”, *Neurology*, c. 17, sayı 5, ss. 427–442, 1967, doi: 10.1212/wnl.17.5.427.
- [87] C. G. Goetz vd., “Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations”, *Mov. Disord.*, c. 19, sayı 9, ss. 1020–1028, Eyl. 2004, doi: 10.1002/mds.20213.
- [88] Y. B. Cheung, L. C. S. Tan, P. N. Lau, W. L. Au, ve N. Luo, “Mapping the eight-item Parkinson’s Disease Questionnaire (PDQ-8) to the EQ-5D utility index”, *Qual. Life Res.*, c. 17, sayı 9, ss. 1173–1181, Kas. 2008, doi: 10.1007/s11136-008-9392-8.
- [89] T. Kahraman, A. Genç, F. Söke, E. Göz, B. Dönmez Çolakoğlu, ve P. Keskinöğlu, “Validity and reliability of the turkish version of the 8-item parkinson’s disease

- questionnaire”, *Noropsikiyatri Ars.*, c. 55, sayı 4, ss. 337–340, Ara. 2018, doi: 10.5152/npa.2017.19343.
- [90] C. Han, W. Mao, J. An, L. Jiao, ve P. Chan, “Early morning off in patients with Parkinson’s disease: A Chinese nationwide study and a 7-question screening scale”, *Transl. Neurodegener.*, c. 9, sayı 1, ss. 1–13, 2020, doi: 10.1186/s40035-020-00208-z.
- [91] D. Merims, R. Djaldetti, ve E. Melamed, “Waiting for ON: A major problem in patients with Parkinson disease and ON/OFF motor fluctuations”, *Clin. Neuropharmacol.*, c. 26, sayı 4, ss. 196–198, 2003, doi: 10.1097/00002826-200307000-00009.
- [92] F. Stocchi, “The levodopa wearing-off phenomenon in Parkinson’s disease: Pharmacokinetic considerations”, *Expert Opin. Pharmacother.*, c. 7, sayı 10, ss. 1399–1407, 2006, doi: 10.1517/14656566.7.10.1399.
- [93] T. Hørmann Thomsen, T. W. Kjær, L. Bastrup Jørgensen, A. Haahr, ve K. Winge, ““does the Response to Morning Medication Predict the ADL-Level of the Day in Parkinson’s Disease?””, *Parkinsons. Dis.*, c. 2020, 2020, doi: 10.1155/2020/7140984.
- [94] F. Stocchi, C. Coletti, S. Bonassi, F. G. Radicati, ve L. Vacca, “Early-morning OFF and levodopa dose failures in patients with Parkinson’s disease attending a routine clinical appointment using Time-to-ON Questionnaire”, *Eur. J. Neurol.*, c. 26, sayı 5, ss. 821–826, 2019, doi: 10.1111/ene.13895.
- [95] S. H. Isaacson ve K. R. Chaudhuri, “Morning akinesia and the potential role of gastroparesis - Managing delayed onset of first daily dose of oral levodopa in patients with Parkinson’s disease”, *Eur. Neurol. Rev.*, c. 8, sayı 2, ss. 82–84, 2013, doi: 10.17925/ENR.2013.08.02.82.
- [96] R. Kurlan *vd.*, “Erratic gastric emptying of levodopa may cause ‘random’ fluctuations of parkinsonian mobility”, *Neurology*, c. 38, sayı 3, ss. 419–421, Mar. 1988, doi: 10.1212/wnl.38.3.419.
- [97] R. Djaldetti, J. Baron, I. Ziv, ve E. Melamed, “Gastric emptying in Parkinson’s disease: Patients with and without response fluctuations”, *Neurology*, c. 46, sayı 4, ss. 1051–1054, Nis. 1996, doi: 10.1212/WNL.46.4.1051.
- [98] P. Barone *vd.*, “The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson’s disease”, *Mov. Disord.*, c. 24, sayı 11, ss. 1641–1649, Ağu. 2009, doi: 10.1002/mds.22643.
- [99] M. D. Gjerstad, T. Wentzel-Larsen, D. Aarsland, ve J. P. Larsen, “Insomnia in Parkinson’s disease: Frequency and progression over time”, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, c. 78, sayı 5, ss. 476–479, May. 2007, doi: 10.1136/jnnp.2006.100370.
- [100] D. Garcia-Borreguero, O. Larrosa, ve M. Bravo, “Parkinson’s disease and sleep”, *Sleep Med. Rev.*, c. 7, sayı 2, ss. 115–129, 2003, doi: 10.1053/smr.2002.0229.
- [101] N. D. Volkow *vd.*, “Evidence that sleep deprivation down regulates dopamine D2R in ventral striatum in the human brain”, *J. Neurosci.*, c. 32, sayı 19, ss. 6711–6717, May. 2012, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0045-12.2012.
- [102] N. D. Volkow *vd.*, “Sleep deprivation decreases binding of [11C]raclopride to dopamine D2/D3 receptors in the human brain”, *J. Neurosci.*, c. 28, sayı 34, ss. 8454–8461, Ağu. 2008, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1443-08.2008.

EKLER

EK 1. Bilgilendirilmiş Olur Formu

EK 2. Olgu Rapor Veri Kayıt Formu Örneği (Erken sabah off dönemi ve gastrointestinal dismotilite semptomları anketi, Hoehn&Yahr ölçeği, SMMT, PDQ-8 bir arada verilmiştir)

EK 3. Etik Kurul Onayı

EK 4. Özgeçmiş



EK 1. Bilgilendirilmiş Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

"Parkinson Hastalarında Erken Sabah 'Off' Dönemlerinin Değerlendirilmesi" adlı çalışmamızda, Parkinson hastalığı tanılı hastalarda erken sabah off'unun (günlük alınan ilk levodopa dozunun 45 dk veya daha uzun sürede etki etmesi durumu) değerlendirilmesini amaçladık. Bu çalışmada sizlere daha önceden hazırladığımız anket sorularını sorup, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Hareket Bozukluğu Polikliniğinde rutin olarak yapılan muayeneleri yapacağız. Bu görüşme Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Anabilim dalı içerisindeki özel polikliniklerde yapılacaktır. Bu sırada sorulması dışında ek bir girişim veya ilaca maruz kalmayacaksınız. Sizden herhangi bir biyolojik materyal (kan, beyin omurilik sıvısı vb.) alınmayacaktır. Bu çalışmayı yapmaktaki hedefimiz rutin kontrollerde sorgulanması unutulabilen ancak sizlerde günlük yaşam aktivitelerinde bozulmaya yol açabilen erken sabah off'unun sıklığını ve etki eden etmenleri sorgulayarak, daha iyi tedavi edilebilmeniz yolunu açmaktır. Bu çalışmadan doğabilecek herhangi olası ve öngörülebilir bir risk faktörü yoktur. Çalışmaya toplam 93 hasta alınması planlanmıştır.

Çalışmayı; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalından Prof Dr Beril Dönmez Çolakoğlu, Prof Dr Raif Çakmur, Araştırma Görevlisi Dr Ela Simay Zengin ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim dalından Uzm Dr Ahmet Emecen ile yürütmekteyiz.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kişisel ya da sağlık kayıt kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığı'na açık olacaktır. Kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve verileri izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Testteki soruları yanıtlamak konusunda tamamen serbestsiniz ve katılımınız gönüllülük esasına dayanır, araştırmadan çekilmek istediğinizde çekilebilirsiniz.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün:

Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin:

Adı:

Adı:

Soyadı:

Soyadı:

Tarih:

Tarih:

İmza:

İmza:

Telefon:

Araştırma Ekibinde Yer Alan Araştırmacının:

Yasal Temsilcinin:

Adı: Ela Simay

Adı:

Soyadı: Zengin

Soyadı:

Tarih:

Tarih:

İmza:

İmza:

Telefon:

Erken Sabah Off Dönemi ve Gastrointestinal Dismotilite Semptomları Sorgulama Formu

Adı Soyadı:

Yaş- Cinsiyet:

Telefon:

Parkinson hastalığı süresi:

Ek komorbiditeler:

Var ise hipertansiyon:

Var ise diyabet mellitus tipi ve süresi:

Bölüm A

Aşağıdaki soruları son 1 haftanızı düşünerek yanıtlayınız

1. Sabah ilk kalktığınızda Parkinson hastalığı semptomlarınız (hareketlerde yavaşlık vb) var mıdır?

- a. Evet
- b. Hayır

2. Sabah ilk içtiğiniz ilacın etkisi ne kadar sürede ortaya çıkıyor, ne zaman başlıyor?

- a. İlk 45dk
- b. 45dk-2 saat
- c. 2 saat ve üzeri

İlk soruya hayır ve ikinci soruya ilk 45dk cevabını verenler 10. sorudan devam ediniz.

3. Bir hafta içinde kaç kere ilaç içmenize rağmen 45dk dan uzun süren sabah hareket yavaşlığı (hareket zorluğu vb) yaşıyorsunuz?

- a. 1-3 gün
- b. 3-5 gün
- c. 5-7 gün

4. Sabah hareketlerinizin yavaş olduğu saatlerde aşağıdakilerden hangisini/hangilerini hissediyorsunuz? (Birden çok seçenek işaretlenebilir)

- a. Moral bozukluğu, üzüntü
- b. Endişe, kaygısı
- c. Yorgunluk
- d. Ayaklar, ellerde ağrı ve/veya uyuşma
- e. İdrara gitme ihtiyacı
- f. Ağızdan tükrük akması
- g. Uyku hali
- h. Yatakta dönme/yataktan kalkma güçlüğü
- ı. Titreme
- j. Kas krampı
- k. Kas katılığı
- l. Hiçbirini hissetmiyorum

5. Sabah saatlerinde kişisel ihtiyaçlarınız için (giyinme, tıraş olma, tuvalete gitme, banyo yapma gibi) yardıma ihtiyaç duyuyor musunuz?

- a. Evet
- b. Hayır

5. soruya hayır diyenler 9. sorudan devam ediniz.

6. Sabah saatlerinde; öğle ve akşam saatlerine oranla kişisel ihtiyaçlarınız için (giyinme, tıraş olma, tuvalete gitme, banyo yapma gibi) sabah daha çok yardıma ihtiyaç duyuyor musunuz?

- a. Evet
- b. Hayır

7. Sabah saatlerindeki yavaşlığınız-kişisel ihtiyaçlarınızı yerine getirmek için çevreye duyduğunuz yardım ihtiyacınız ne kadar sürüyor?

- a. Yardıma ihtiyaç duymuyorum
- b. Kalktıktan 1 saat sonraya kadar
- c. Kalktıktan 2 saat sonraya kadar
- d. Kalktıktan 3 saat sonraya kadar veya daha uzun süreli

8. Sabah saatlerindeki yavaşlığınız-kişisel ihtiyaçlarınızı yerine getirmek için çevreye duyduğunuz yardım ihtiyacınız kaçınıcı (levodopa içeren) ilaç dozundan sonra ortadan kalkıyor?

- a. 1. ilaç
- b. 2. ilaç
- c. 3. ilaç
- d. Diğer

9. Geceleri tuvalete kalkmakta ya da yatakta dönmede zorluk yaşıyor musunuz?

- a. Evet
- b. Hayır

10. Gece kaç defa uyanırsınız?

- a. Gece 1-2 defa
- b. Gece 3-4 defa
- c. Gece 5-6 defa
- d. Hiç uyanmam

11. Gece toplamda kaç saat uyursunuz?

- a. 4 veya 4 den az
- b. 5
- c. 6
- d. 7
- e. 8 veya daha fazla

Bölüm B

Aşağıdaki soruları son 1 haftanızı düşünerek yanıtlayınız

1. Bulantı olur mu?

- a. Evet
- b. Hayır

2. Şişkinlik-gerginlik (kiyafetlerinizi, pantolonunuzu gevşetme, düğmesini açma isteği) olur mu?

- a. Evet
- b. Hayır

3. Normal ölçüde yemeği bitirmekte zorlanma olur mu?

- a. Evet
- b. Hayır

4. Yemeklerden sonra tıka basa dolu hissi- hazımsızlık olur mu?

- a. Evet
- b. Hayır

5. Karın ağrısı olur mu?

- a. Evet
- b. Hayır

6. Kabızlık (haftada 3 günden az dışkılama ya da dışkılamada zorlanma) var mı?

- a. Evet
- b. Hayır

7. Haftada kaç defa dışkılarırsınız?

Parkinson için kullanılan ilaçlar	İlaç dozları (24 saat boyunca toplam)	Gece ya da yatarken en son içilen ilaç ve dozu	Gece uyuduktan sabaha kadar içilen ilaç ve dozu (varsa)	Sabah ilk kalkınca içilen ilaç ve dozu
Levodopa				
Levodopa uzun etkili				
Levodopa + entakapon				
Pramipeksol standart				
Pramipeksol uzun etkili				
Ropinirol uzun etkili				
Rasajilin				
Amantadin				
Biperiden				
Domperidon				
Var ise uyku için alınan ilaç				
Laksatif kullanımı (kullanıyor ise hangisi olduğunu belirtiniz)				

Modifiye Hoehn&Yahr Parkinson Hastalığı Evresi Ölçeği

Evre 1: Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postural dengesizlik. Semptomlar hafiftir.

Evre 1,5: Tek taraflı ve aksiyel tutulum

Evre 2: İki taraflı tremor, rijidite, akinezi veya bradimimi, yutma güçlükleri, aksiyel rijidite (özellikle boyun), öne eğilmiş postür, yavaş veya ayağını sürüyerek yürüme ve genel katılık gibi aksiyel bulgularla birlikte veya tek başına postural anormallikler. Minimal özürülük bulunabilir.

Evre 2,5: Çekme testinde düzelme ile ılımlı bilateral hastalık

Evre 3: Evre II'deki bulgulara ilaveten hastada denge bozuklukları vardır, ancak hastanın tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir. Orta düzeyde fonksiyon bozukluğu mevcuttur.

Evre 4: Hasta günlük aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardıma ihtiyaç duyar. Ciddi semptomlar ve belirgin özürülük.

Evre 5: Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı durumdadır

Parkinson Hastalığı Yaşam Kalitesi Anketi (PDQ-8)

Parkinson hastalığından dolayı,
son bir ay boyunca ne sıklıkla...

		Hiç bir zaman	Arada sırada	Bazen	Sık sık	Her zaman veya hiç yapamıyorum
1.	Evinizin dışında, sokakta dolaşmakta zorluk çektiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Giyinmekte zorluk çektiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Kendinizi depresyonda hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Yakın kişisel ilişkilerinizde (örn; aileniz ve/veya arkadaşlarınızla) sorunlarınız oldu mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Dikkatinizi toparlamakta problemler yaşadınız mı, örneğin okurken veya televizyon seyrederken?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	İnsanlarla kolay bir şekilde iletişim kuramadığınızı hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Ağrılı kas kramplarınız ya da spazmlarınız oldu mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Topluluk içindeyken Parkinson hastalığınız olduğu için utandınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Her soru için lütfen **bir kutuyu işaretleyiniz**

Mini Mental Durum Testi

Mini-Mental State Examination (MMSE)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

	Puanı
Oryantasyon (Her soru 1 puan, toplam 10 puan)	
Hangi yıl içindeyiz?	_____
Hangi mevsimdeyiz?	_____
Hangi aydayız?	_____
Bu gün ayın kaç?	_____
Hangi gündeyiz?	_____
Hangi ülkede yaşıyoruz?	_____
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?	_____
Şu an bulunduğunuz semt neresidir?	_____
Şu an bulunduğunuz bina neresidir?	_____
Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız?	_____
Kayıt Hafızası (Toplam puan 3)	
<ul style="list-style-type: none">Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn. süre tanınır). Her doğru isim 1 puan.	_____
Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)	
<ul style="list-style-type: none">100'den gertye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin. (Her doğru işlem 1 puan: 100, 93, 86, 79, 72, 65)	_____
Hatırlama (Toplam puan 3)	
<ul style="list-style-type: none">Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri tekrar söyleyin (Masa, Bayrak, Elbise) (Her kelime 1 puan)	_____
Lisan (Toplam puan 9)	
a. Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 1'er puan toplam 2 puan (20 saniye süre ver)	_____
b. Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 saniye süre ver) 1 puan	_____
c. Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kâğıdı elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan: 3, süre: 30 sn. her bir doğru işlem: 1 puan	_____
d. Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) -Bir kâğıda "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" yazıp hastaya gösterin-	_____
e. Şimdi vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)	_____
f. Size göstereceğim şeklin aynısını çiziniz; aşağıdaki şekli arka sayfaya (1 puan)	_____

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) J Psychiatr Res. 12(3):189-98.



Toplam Puan (0-30): _____

EK 3. Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Beril Dönmez Çolakoğlu

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	6065-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/> MÜNFERİT ARAŞTIRMA <input type="checkbox"/> ÖÇM <input type="checkbox"/> YÜKSEKLİSANS <input type="checkbox"/> DOKTORA <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Parkinson Hastalarında Erken Sabah 'Off' Dönemlerinin Değerlendirilmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Beril Dönmez Çolakoğlu Nöroloji A.D.
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021/04-17	Tarih:08.02.2021
Prof.Dr. Beril Dönmez Çolakoğlu'nun sorumlusu olduğu "Parkinson Hastalarında Erken Sabah 'Off' Dönemlerinin Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmamızın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	

ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkili mi?	
Prof.Dr.Sadık Kıvanç MEHİN (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEÜ Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Prof.Dr. Semra ÖZKAL (Başkan Yardımcısı)	Tıbbi Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Prof.Dr.Serkan YENER	Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Prof.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEÜ Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr.Nil Hocaoğlu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr. İrfan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGÜN	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSÜL	Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Av.İsra FIRIINA	Avukat	DEÜ Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	DEÜ Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>

EK 4. Özgeçmiş

DEÜ AKADEMİK PERSONEL AKADEMİK ÖZGEÇMİŞ FORMU

Dr.E.S.Zengin: <1 / 2>
<05/07/2021 11:07>

Adı Soyadı : Dr. Ela Simay ZENGİN
Doğum Yeri/Tarihi : Seyhan 01/01/1990
Kadro Unvanı ve Aldığı Tarih : Araştırma Görevlisi 01/03/2016
Kadrosunun Bulunduğu Birim : Tıp Fakültesi
Görev Yaptığı Birim : Tıp Fakültesi
Bölüm,Anabilim/Anasanat Dalı : Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Nöroloji Anabilim Dalı
Yabancı Dil : İngilizce
Lisans : Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi , Haziran 2013

Lisansüstü öğrenimlerdeki Tez Bilgileri

Tıpta Uzmanlık Tezi: Parkinson Hastalarında Erken Sabah Off Dönemlerinin Değerlendirilmesi
Tezin Danışmanı, Başlama-Bitiş Tarihleri: Prof.Dr. Berril DÖNMEZ ÇOLAKOĞLU, Şubat 2021 -Devam ediyor

Bilimsel Etkinliklerde Sunulmuş Bildirileri

1. Zengin ES, Ala RT, Dönmez Çolakoğlu B,"Zengin E.S, Ala R.T, Dönmez Çolakoğlu B, Dopamin Disregülasyon Sendromu, 13. Ulusal Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Kongresi Nisan 2019, Poster Bildiri, Hakemli Organizasyon", 13. Ulusal Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Kongresi, Antalya, Nisan 2019, poster bildiri, Bildiri Kitapçığı,, Hakemli organizasyon
2. Eda Kocaman, Melike Kaya, Alper Kavalcı, **Ela Simay Zengin**,"Kendini Değerlendirme Testinin Türk Populasyonu için Normalizasyon Ön Çalışması",Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Bildiri Sunumu, Ankara, Ocak 2012, poster bildiri,

Görev Aldığı Projeler

1. "Hastane Enfeksiyonu Etkeni Bakterilerde Dirençlilik Plazmidi Profili ve Transformasyonla Aktarılabirliği", Araştırma Projesi Koordinatörü: Adana Fen Lisesi, TÜBİTAK destekli proje, Eylül 2005 - Haziran 2006

Katıldığı / Görev aldığı Mesleki / Bilimsel / Sanatsal Etkinlikler

1. 17.Nöropatik Ağrı Sempozyumu'Na Katılmak Üzere, K.K.T.C., Şubat 2020(Bilimsel etkinlikte izlenimci - katılımcı olarak)
2. 54.Ulusal Nöroloji Kongresi'Ne Katılmak Üzere, Antalya, Aralık 2018(Bilimsel etkinlikte izlenimci - katılımcı olarak)
3. 53. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, Kasım 2017(Bilimsel etkinlikte izlenimci - katılımcı olarak)