

Z.BETÜL ŞEKERCI

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2019



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**PARKİNSON HASTALIĞI HAFİF KOĞNİTİF BOZUKLUK
HASTALARINDA KOĞNİTİF İŞLEVLERİN TEDAVİ
UYUMUNA VE YÖNETİMİNE ETKİSİ**

Z.BETÜL ŞEKERCİ

**DANIŞMAN
PROF. DR. HAŞMET A. HANAĞASI**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
İLERİ NÖROLOJİK BİLİMLER DOKTORA PROGRAMI**

İSTANBUL-2019

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İleri Nörolojik Bilimler Programında Doktora öğrencisi Zülbiye Betül ŞEKERCİ tarafından Prof. Dr. Haşmet Ayhan HANAĞASI'nın danışmanlığında hazırlanan "Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluk Hastalarında Kognitif İşlevlerin Tedavi Uyumuna ve Yönetimine Etkisi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 16/09/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri-Danışman

Prof. Dr. Haşmet Ayhan HANAĞASI
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı



Jüri

Prof. Dr. Erdem TÜZÜN
İstanbul Üniversitesi,
Aziz Sancar
Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü,
Sinirbilim Anabilim Dalı



Jüri

Doç. Dr. Başar BİLGİÇ
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı



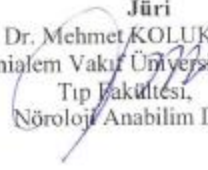
Jüri

Prof. Dr. Ertan YURDAKÖŞ
Altınbaş Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı



Jüri

Doç. Dr. Mehmet KOLUKİSA
Bezmialem Vakıf Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.



Z. BETÜL ŞEKERCİ



İTHAF

Bana ilmi sevdiren dedeme, anneme ve babama ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Tezimin her sürecinde desteğini ve güler yüzünü eksik etmeyen, yol gösteren değerli danışman hocam Prof. Dr. Haşmet Ayhan Hanağası'na,

Tez konumla ilgili önemli katkıları için değerli hocam Prof. Dr. Murat Emre'ye, veri toplama sürecinde yardımlarını ve güler yüzünü eksik etmeyen değerli hocam Doç. Dr. Başar Bilgiç'e ve İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi'nin tüm değerli ekibine,

Tezimin nöropsikolojiyle ilgili hususlarında yardımcı olan, yol gösteren saygıdeğer hocam Prof.Dr. Öget Öktem'e, Uzm. Psk Şükriye Akça Kalem'e ve Uzm. Psk Pınar İşcen'e,

Doktora sürecimde ve hayatımın her aşamasında motivasyonumu sağlayan, destekleriyle yükümü hafifleten başta sevgili eşim Abdüselam Şekerci, annem Fatma Sümbül, babam Ahmet Sümbül olmak üzere güzel ailemin tüm fertlerine, neşe ve huzur kaynağım sevgili kızım Meryem'e, bu süreçte derdimi dinleyen, tezimle ilgili desteklerini esirgemeyen Kübra Kadak, Merve Dikmen, Özlem Bildik başta olmak üzere hayatıma güzellik katan tüm sevgili dostlarıma,

Doktora eğitimim ve tez çalışmam sırasında 2211-A Genel Yurt İçi Doktora Burs Programı ile beni maddi açıdan destekleyen TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı'na sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİ
ÖZET	Xİİ
ABSTRACT.....	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tedavi Uyumu	3
2.1.1. Tedavi Uyumunu Değerlendiren Yöntemler.....	5
2.1.2. Tedavi Uyumunu Etkileyen Faktörler.....	12
2.2. İlaç Tedavisi Yönetimi.....	12
2.2.1. İlaç Tedavisi Yönetiminin Değerlendirilmesi.....	14
2.2.2. İlaç Tedavisi Yönetimini Etkileyen Faktörler.....	16
2.3. Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluğunda İlaç Tedavisi Yönetimi ve Uyum	17
2.3.1. Parkinson Hastalığı Patolojisi ve Semptomları.....	17
2.3.2. Tedavi ve L-Dopa komplikasyonları	18
2.3.3. Parkinson Hastalığında Kognitif Bozulma ve Hafif Kognitif Bozukluk Tanısı.....	20
2.3.4. Parkinson Hastalığında Tedavi Uyumu	26
2.3.5. Parkinson Hastalığında İlaç Tedavisi Yönetimi.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Hasta Seçimi	32
3.2. Hastaların Değerlendirilmesi	32
3.2.1. Motor Durum Değerlendirilmesi	32
3.2.2. Kognitif Durum Değerlendirmesi ve Uygulanan Nöropsikolojik Testler	33
3.2.3. Depresyon ve Anksiyete Durumlarının Değerlendirilmesi.....	40

3.2.4. İlaç Tedavisi Yönetimi, Uyum ve İlaç Kullanım Verilerinin Değerlendirilmesi	40
3.3. İstatistiksel Yöntem	42
4. BULGULAR.....	43
4.1. Hastaların Demografik Verileri	43
4.2. Parkinson Hastalığı-Hafif Kognitif Bozukluğu ve Parkinson Hastalığı-Normal Kognisyon Gruplarının Karşılaştırılması	43
4.2.1. Grupların Demografik ve Klinik Verilerinin Karşılaştırılması.....	43
4.2.2. Grupların Nöropsikolojik Profillerinin Karşılaştırılması.....	46
4.3. İlaç Tedavisi Yönetiminin Kognitif Bileşenleri.....	54
4.4. Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluğunda İlaç Yönetim Yeterliliği	57
4.5. Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluğunda Tedaviye Uyum.....	59
5. TARTIŞMA	62
5.1. Hareket Bozuklukları Derneği II.Seviye Tanı Kriterlerine Göre Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluğu Grubunun Değerlendirilmesi.....	62
5.2. Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluğunun Nöropsikolojik Profiline Değerlendirilmesi.....	63
5.3. İlaç Yönetim Yeterliliği Testinin Kognitif Alan ve Nöropsikolojik Testlerle İlişkisi	68
5.4. Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluğunda İlaç Tedavisi Yönetimi.....	71
5.5. Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluğunda Tedavi Uyumu.....	72
5.6. İlaç Tedavisi Yönetimi ve Uyum Kavramlarının Değerlendirilmesi.....	74
5.7. Çalışmamızın Kısıtlılıkları.....	75
5.8. Sonuç.....	76
KAYNAKLAR	77
FORMLAR	87
ETİK KURUL KARARI	109
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	113
ÖZGEÇMİŞ	114

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Literatürde sıklıkla kullanılan uyum ölçeklerinin özet tablosu –Lam ve Fresco ¹⁶ ’dan	10
Tablo 2-2: HBD’in PH-HKB Tanısı için Önerdiği Nöropsikolojik Testler –Litvan ve arkadaşlarından ⁵ :.....	23
Tablo 2-3: Hareket bozuklukları derneği kriterlerini kullanarak Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu tanısı konulan araştırmalarda seçilen nöropsikolojik testler	24
Tablo 2-4: PH’da tedavi uyumunu araştıran çalışmalar	28
Tablo 3-1: Çalışmamızda nöropsikolojik değerlendirme için kullanılan testler.....	34
Tablo 4-1: Grupların yaş, eğitim, motor durum, depresyon ve anksiyete değişkenleri için ortalama, standart sapma ve p değerleri.....	44
Tablo 4-2: Grupların HBD-BPHDÖ değişkenleri için ortalama, standart sapma ve p değerleri	44
Tablo 4-3: Grupların ilaç kullanımları ile ilgili veriler	45
Tablo 4-4: Grupların Parkinson tedavisi harici diğer kronik hastalıkları için ilaç kullanım yüzdeleri.....	45
Tablo 4-5: Grupların MoCA testi için ortalama, standart sapma ve p değerleri	47
Tablo 4-6: Grupların sayı menzili testi için ortalama, standart sapma, U ve p değerleri	48
Tablo 4-7: Grupların sözel akıcılık testi için ortalama, standart sapma, U ve p değerleri	48
Tablo 4-8: Grupların stroop testi için ortalama, standart sapma, U ve p değerleri.....	49
Tablo 4-9: Grupların iz sürme testi için ortalama, standart sapma, U ve p değerleri	49
Tablo 4-10: Grupların SBST testi alt puanları için ortalama, standart sapma ve p değerleri	50
Tablo 4-11: Grupların mantıksal bellek testi için ortalama, standart sapma ve p değerleri	51
Tablo 4-12: Grupların cevap olarak adlandırma testi için ortalama, standart sapma, U ve p değerleri	51
Tablo 4-13: Grupların Boston adlandırma testi için ortalama, standart sapma, U ve p değerleri	52
Tablo 4-14: Grupların çizgi yönü testi için ortalama, standart sapma ve p değerleri.....	52
Tablo 4-15: Grupların yüz tanıma testi için ortalama, standart sapma, U ve p değerleri.....	52

Tablo 4-16: Grupların prospektif bellek testi için ortalama, standart sapma, U ve p değerleri	53
Tablo 4-17: Grupların kognitif alan z skorlarının ortalama, standart sapma, U ve p değerleri	53
Tablo 4-18: İlaç yönetim yeterliliği testi toplam puanı ile korelasyonu anlamlı bulunan nöropsikolojik testler	54
Tablo 4-19:İlaç yönetim yeterliliği testi toplam puanı ile kognitif alan z skorlarının korelasyon analizi sonuçları.....	55
Tablo 4-20: İlaç yönetim yeterliliği testi hata puanı ile kognitif alan z skorlarının korelasyon analizi sonuçları.....	55
Tablo 4-21: İlaç yönetim yeterliliği testinde ilaç almak için eksik girişimde bulunma ile kognitif alan z skorlarının korelasyon analizi sonuçları	56
Tablo 4-22: İlaç yönetim yeterliliği testi açlık/tokluk durumu puanı ile kognitif alan z skorlarının korelasyon analizi sonuçları	56
Tablo 4-23: İlaç yönetim yeterliliği testi alt puanları ile prospektif belleğin korelasyon analizi sonuçları	57
Tablo 4-24: İlaç yönetim yeterliliği testi alt puanları için ortalama, standart sapma U ve p değerleri	58
Tablo 4-25: Grupların ilaç kullanım davranışlarının karşılaştırılması.....	59
Tablo 4-26: Grupların Morisky tedaviye uyum ölçeği ile bildirilen uyumsuzluk nedenleri	60
Tablo 4-27: PH ve PH-HKB tanılı hastalarda uyum düzeyleri ile farklı değişkenlerin ilişkisi.....	61

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Elektronik izlem verilerinden elde edilen tahmini ilaç düzeyleri -Grosset'ten ³²	
.....	27
Şekil 4-1: Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluğu tanısı alan hastalarda bozulma görülen alanların dağılımı ve hasta sayıları	46
Şekil 4-2: Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluğu tanısı alan hastalarda bozulma görülen alanların yüzdesi	46
Şekil 4-3: Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluğu tanısı alan hastalarda bozulan alanlara göre görülen farklı tipler	47
Şekil 4-4: Grupların ilaç yönetim yeterliliği testi puanlarının karşılaştırılması	58
Şekil 4-5: Grupların Morisky tedaviye uyum ölçeğine göre bildirilen uyum düzeyleri.	60

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- ACE-R: Addenbrook Kognitif Muayenesi/ Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised
- ÇYBT: Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi
- DÇB: Dikkat ve Çalışma Belleği
- DRUGS: Drug Regimen Unassisted Grading Scale
- DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
- EGYİ: Enstrümental günlük yaşam işlevleri
- GMI: Görsel- Mekansal İşlevler
- HBD: Hareket Bozuklukları Derneği/ Movement Disorder Society
- HBD-BPHDÖ/ MDS-UPDRS: Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği
- HKB: Hafif Kognitif Bozukluk
- H&Y: Hoehn-Yahr evrelemesi
- İST: İz sürme Testi
- İYYT: İlaç Yönetim Yeterliliği Testi/ MMAA
- MAT: Medication Administration Test
- MedMaIDE: Medication Management Instrument for Deficiencies in the Elderly
- MEMS: Medication event monitoring system (elektronik ilaç izlemi)
- MMAA: Medication Management Ability Assessment
- MMAS: Morisky Medication Adherence Scale
- MME: Medication Management Evaluation Instrument
- MMSE: Mini Mental State Examination /Mini Mental Durum Muayenesi
- MMT: Medication Management Test
- MoCA: Montreal Cognitive Assessment
- PH: Parkinson hastalığı
- PH-HKB: Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu
- SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi
- SS: Standart Sapma
- Yİ: Yürütücü İşlevler

ÖZET

Şekerci, Z. B. (2019). Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluk Hastalarında Kognitif İşlevlerin Tedavi Uyumuna ve Yönetimine Etkisi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD, Doktora Tezi, İstanbul.

Parkinson hastalarında sıklıkla görülen kognitif bozulma hafif kognitif bozukluktan (HKB) demansa kadar farklı seviyelerde olabilir. Hafif kognitif bozukluğu demanstan ayıran en önemli özellik kognitif duruma bağlı önemli derecede fonksiyonel bir bozulmanın olmamasıdır. Fakat Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluk (PH-HKB) hastalarında kognitif bozulmanın ilaç tedavisi yönetimi gibi kompleks enstrümental günlük işlevlerdeki etkisi net bilinmemektedir. Bu tez çalışmasında İdiyopatik Parkinson hastalığı tanısı alan 63 hasta Hareket Bozuklukları Derneği tarafından belirlenen PH-HKB tanı kriterleri 2. seviyeye göre değerlendirilmiştir. Hastalara detaylı bir nöropsikolojik batarya (dikkat ve çalışma belleği, yürütücü işlevler, dil, görsel-mekansal işlevler, bellek ve prospektif bellek testleri) uygulanmış ayrıca ilaç tedavisi yönetim yeterliliği ve uyumları değerlendirilmiştir. Nöropsikolojik testlerin ham skorları z puanlarına dönüştürülmüş ve kognitif alanların ayrı ayrı z puanları hesaplanmıştır. Çalışmamıza katılan Parkinson hastalarında HKB sıklığı %41,27 olarak bulunmuş, bu hastalarda farklı kognitif alanların kombinasyonlarının olduğu heterojen bir bozulma tespit edilmiştir. İlaç yönetim yeterliliği testinde PH-HKB grubu anlamlı derece düşük puan almıştır ($p<0.01$). Reçetede talimatlara uygun şekilde ilaç alma davranışlarındaki hatalar gruplar arasında karşılaştırıldığında, PH-HKB grubunun hata puanının anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.01$). İlaç yönetim yeterliliğinin tüm kognitif alan z skorlarıyla korelasyonu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda PH-HKB hastalarında kognitif durumla uyum arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamış, depresyon ve anksiyetenin uyumsuzluğa neden olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak çalışmamızda PH-HKB grubunda görülen çok alanlı heterojen bozulmanın, birçok kognitif alanla ilişkili karmaşık bir işlev olduğu anlaşılan ilaç yönetiminde bozulmaya neden olduğu görülmüştür. İlaç tedavisi yönetim yeterliliği PH-HKB'nun klinik ve fonksiyonel değerlendirmesi için hassas bir kriter olabilir.

Anahtar Kelimeler: İlaç tedavisi yönetimi, Parkinson hastalığı, hafif kognitif bozukluk, tedavi uyumu, prospektif bellek

ABSTRACT

Sekerci, Z.B. (2019). Effect of Cognitive Functions on Adherence and Medication Management Ability in Patients with Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Neuroscience, Doctoral Thesis. Istanbul.

Cognitive impairment in Parkinson's disease is common and its level may range from mild cognitive impairment (MCI) to dementia. The main feature that distinguishes MCI from dementia is the absence of significant functional decline due to cognitive impairment. However, the effect of cognitive impairment on complex instrumental daily activities such as medication management is not clear in Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment (PD-MCI). In this study, 63 patients diagnosed with idiopathic Parkinson's disease were evaluated according to Level 2 diagnostic criteria of PD-MCI determined by Movement Disorders Society. A detailed neuropsychological battery (including attention and working memory, executive functions, language, visuo-spatial functions, memory, and prospective memory) was applied to the patients, and also their adherence and medication management were evaluated. The neuropsychological test's raw scores were converted into z-scores and cognitive domain scores were calculated. In our study, the incidence of MCI was 41.27% and heterogeneous impairment with combinations of different cognitive domains was detected. Parkinson's disease MCI group scored significantly lower in medication management ability and significantly higher in error score ($p < 0.01$). Correlation of medication management ability with all cognitive domain z scores was found to be statistically significant. In our study, there was no statistically significant relationship between cognition and adherence in patients with PD-MCI but depression and anxiety were found to cause nonadherence. As a result, in our study, multidomain heterogeneous impairment in PD-MCI causes significantly failure in medication management. The medication management competency could be a sensitive criterion on clinical and functional evaluation of PD-MCI.

Key Words: Medication management, Parkinson's disease, mild cognitive impairment, adherence, prospective memory.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson hastalığı (PH) bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru ve postural instabilitenin görüldüğü ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır¹. Hastalığın nörodejenaratif özellikleri, santral, periferik ve otonom sinir sistemlerindeki ilerleyici ve yaygın a-sinnüklein birikiminden kaynaklanır². Bu patolojik değişiklikler motor semptomlara yol açtığı gibi, ayrıca birçok motor olmayan semptomlara da neden olur. Hatta nörodejenerasyon ve hastalığın ilerlemesiyle kognitif bozulma, otonom disfonksiyon ve uyku bozuklukları gibi motor olmayan problemler hastanın kliniğinde ön plana çıkarak hayat kalitesinde bozulmaya yol açan asıl etmenler haline dönüşebilir³.

Parkinson hastalarında kognitif işlevler normal olabileceği gibi demansa kadar farklı seviyelerde bozulmalar da görülebilir. Hafif kognitif bozukluk (HKB) demans tanısı almayan hastalarda yaşa göre normal olmayan kognitif bozulmaların olduğu bir evre olarak tanımlanabilir⁴. Hafif kognitif bozukluk demans için risk taşıyan hastaların erken tanımlanmasında klinik açıdan önem taşımaktadır. Hareket Bozuklukları Derneği (HBD- Movement Disorder Society) Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu (PH-HKB) tanısı için kriterler yayınlamıştır. Bu kriterlere göre değerlendirme yöntemi, tanı kesinlik düzeyi ve klinik özelliklerin kapsamı açısından farklılık gösteren iki farklı seviyede PH-HKB tanısı konulabilir. Seviye I'de kısaltılmış bir nöropsikolojik değerlendirme veya bir tarama ölçeği ile kesinlik düzeyi daha düşük bir tanı konulabilir. Daha kesin bir tanı için kullanılan II. Seviyede beş kognitif alanın en az iki test ile değerlendirildiği kapsamlı bir nöropsikolojik değerlendirme önerilmektedir⁵.

İlaç tedavisi yönetimi hastanın yardım almaksızın tedavi planını doğru şekilde yapabilmesidir. Uyum ise hastanın günlük hayatta, reçete edilen ilaç doz ve aralıklarına uygun şekilde ilaç kullanmasıdır. Bu bağlamda ilaç tedavisi yönetim yeterliliği kişinin uyumlu olabilmesi için gereken kognitif ve motor kapasitesine işaret ederken, tedavi uyumu bu kapasitesini günlük pratiğe ne kadar yansıtabildiğini gösterir. Hastanın çevre desteği almaksızın tedaviye uyum sağlayabilmesi için reçetelenen talimatları anlama, günlük aktiviteler arasında ilaç planını yapma, zamanlama ve uygulama, ilacı ne zaman alacağını veya alıp almadığını hatırlama, kaçırılmış dozlar için problem çözme gibi ilaç tedavisi yönetim yeterliliğine sahip olması gerekir^{6,7}.

Reçetelenen tedavi rejimine göre dozlarda atlama, zamanlama tavsiyelerinden sapma, tedaviyi erken kesme, önerilen dozdan fazla kullanım tedaviye uyumsuzluk olarak değerlendirilir⁸. Bu sebeple tedaviye uyum, çeşitli kognitif ve motor yeterlilikte olmayı gerektiren bir durum olarak değerlendirilmelidir. Tedaviye uyumsuzluk sağlığın bozulmasına, yaşam kalitesinde azalmaya, sağlık bakım masraflarının, hastanede yatışların ve mortalitenin artışına neden olur. Hastanın tedaviye uyumunun anlaşılması; klinik tablonun yorumlanmasında, ilaç ilavesi ya da doz değişikliği planlanmasında kritik öneme sahiptir.

Parkinson hastalarında görülen kognitif bozulmalar hastaların günlük hayatlarında fonksiyonel bozulmalara ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açabilmektedir⁹. Demans olmayan Parkinson hastalarında ilaç tedavisi ve finans yönetimi, yemek hazırlama gibi enstrümental günlük yaşam işlevlerinde bozulmalar olduğu görülmüştür^{10,11}. Eşlik eden kognitif ve davranışsal bozulmalar nedeniyle PH-HKB ilaç tedavisi yönetimi ve tedaviye uyumsuzluk için risk taşımaktadır. Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğunda kognitif bozulmanın hastanın ilaç tedavisi yönetimini ne kadar etkilediğini bilmek ve hastanın tedavi uyumunu değerlendirilebilmek tedavinin başarısı açısından önemlidir.

Bu çalışmada HBD kriterlerine göre 2. aşamada kapsamlı bir nöropsikolojik değerlendirme yapılarak PH-HKB tanısı konulan hastalarda kognitif durumun ilaç tedavisi yönetimine ve uyuma etkisini ortaya koymak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tedavi Uyumu

Hipokrat bazı hastaların reçetelenen ilaçları almadıklarını ve daha sonra tedavinin sonuç vermemesinden şikayetçi olduklarını belirten ilk kişi olmuştur. 1882'de, modern tıpta ilk defa, Robert Koch, tedaviye uyumlu olmayan tüberkülozlu hastaların “dikkatsiz veya sorumsuz” olduğunu belirtmiştir¹². Tarihsel bir sorun olduğu anlaşılan tedavi uyumsuzluğunu araştıran çalışmalar son yıllarda oldukça artış göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporuna¹³ göre gelişmiş ülkelerde kronik hastalıklarda tedaviye uyum ortalama %50 iken gelişmekte olan ülkelerde oranlar daha düşüktür. Bu durum, yeni teknolojiler ve ilaçlarla yaşanan ilerlemenin bireylerin hayatına sağlık kazancı olarak yansımadaki başarısızlığını göstermektedir¹⁴. Hatta bazı çalışmalar düzenli olarak plasebo alan bir hastanın farmakolojik bir tedaviye zayıf uyum gösteren bir hastadan sağ kalımının daha iyi olduğunu göstermiştir¹⁵. Everett Koop'un “İlaçlar onları kullanmayan hastalarda işe yaramazlar.” deyişi de bu bağlamda tedavi uyumuna dikkat çekmektedir. Tıbbi tedavilere uyum, DSÖ Sağlık Araştırma ve Kalite Ajansı Direktörü tarafından "yeni bir farmakolojik problem" olarak tanımlanan ve giderek büyüyen bir sorundur. Dünya Sağlık Örgütü uyumu arttırmaya yönelik yapılacak yatırımları en üst düzeye çıkarmanın, insanların sağlığıyla ilgili terapötik diğer gelişmelerden çok daha iyi bir etkiye sahip olabileceğini açıklamıştır¹³.

Tedaviye uyum, şu üç temel nedenden dolayı hem araştırmacılar hem klinisyenler açısından çok önemli bir konudur. Birincisi tedaviye uyum tıbbi bakımdaki süreç ve sonuç arasındaki kilit bağlantı olması nedeniyle uyumsuzluk tedavi sonuçlarının yanlış yorumlanmasına yol açabilir. İkincisi tedaviye uyumsuzluk sağlık sistemlerine kayda değer maddi bir yük getirmektedir. Uyum yanlış bir şekilde tahmin edildiğinde etkili olan tedaviler yetersiz olarak değerlendirilebilir, pahalı tanı prosedürleri gereksiz yere kullanılabilir, tedavilerde değişiklikler yapılarak fazla ilaç dozları kullanılabilir, süre uzayabilir ve hastaneye gereksiz yatışlar görülebilir. Üçüncü olarak da klinik araştırmaların, özellikle de ilaç araştırmalarının sonuçları uyum bilgisi olmadan gerçekçi bir şekilde yorumlanamaz. Hastaların zayıf uyum göstermesi, çalışmalarda tedavi ve doz cevap ilişkilerinin yanlış hesaplanmasına yol açabilir^{12,16,17}.

Farmakoloji açısından tedavi uyumu (uyunç) hastanın reçetede yazılan ilaçlar hakkında hekim tarafından kendisine yapılan tavsiyelere uyma isteği ve uyma derecesi

olarak tanımlanmaktadır¹⁸. İngilizce literatürde uyum için “*compliance*”, “*adherence*”, “*concordance*” gibi farklı kavramlar kullanılmaktadır. Literatürde bu kavramları eş anlamlı kullananlar olmakla birlikte, bazı yayınlar ise hasta-doktor ilişkisinin mahiyeti açısından kavramların farklılaştığına dikkat çekmektedir^{14,19}.

“*Compliance*” hasta davranışının reçete yazan kişinin tavsiyelerine uyma derecesi olarak tanımlanmaktadır²⁰. Bu kavramın önerdiği hasta-doktor ilişkisinde hasta, doktorun karar verdiği tedaviye dair talimatları pasif olarak takip etme rolünde olduğu için eleştirilmektedir. “*Adherence*” hastanın davranışının reçete tavsiyelerinden kabul ettikleriyle eşleşme derecesi olarak tanımlanabilir. “*Adherence*” terimi hastanın doktor tavsiyelerine uyup uymama konusunda karar vermekte özgür olduğunu ve anlaşma gerekliliğini vurguladığı gerekçesiyle “*compliance*” kavramı yerine tercih edilmiştir¹⁴. “*Concordance*” ise hasta ile sağlık uzmanı arasındaki görüşmeden sonra, ilaçların ne zaman ve nasıl alınacağını belirlenmesinde hastanın inanç ve isteklerine saygı duyan bir anlaşma olarak tanımlanabilir¹⁹.

Uyumu araştıran Türkçe yazılmış çalışmalar incelendiğinde tedaviye uyum ve uyunç kavramlarının eş anlamlı olarak kullanıldığı görülmektedir. Hem “*compliance*” hem “*adherence*” terimlerinin çevirisi için uyum / uyunç kavramları kullanılırken bazen de “*compliance*” kompiyans şeklinde Türkçeleştirilmiştir. Bu çalışmada tedaviye uyum kavramı, mevcut koşullardaki hasta doktor ilişkisini yansıttığı düşünülen “*adherence*” terimine karşılık kullanılmıştır. Sonuç olarak tedavi uyumu hastanın doktor tarafından reçetelenen ve kendisinin de onayladığı tedaviyi takip etme derecesi olarak tanımlanabilir. Tedaviye uyum için literatürde kabul edilen oran %80’dir. Eğer bir hasta kullanması gereken ilaçların toplamda %80’inden azını kullandıysa tedaviye uyumsuz olarak değerlendirilir.

Hastaların ilaç tedavisine uyumsuz olma davranışları çok farklı nedenlere dayanabilen karmaşık bir durumdur. Genel olarak uyumsuzluk iki ana başlığa ayrılır; istemsiz / kasti olmayan uyumsuzluk ve kasıtlı uyumsuzluk²¹. İlki büyük ölçüde kognitif, fonksiyonel veya duyuşal yetersizlik, düşük sağlık-okuryazarlık düzeyi, sosyal izolasyon ve depresyon gibi genellikle ilerleyen yaşla ilişkilendirilebilecek sorunlar nedeniyle görülebilen pasif bir süreçtir. Oysa ikincisi bireyin yan etki korkusu, görünür fayda eksikliği, maliyet veya başka bir nedenden ötürü rejimden sapma konusunda bilinçli karar verdiği aktif bir süreçtir²². Kasti olmayan uyumsuzluğun oranları oldukça değişken

olmakla birlikte, yaklaşık %20 ile %50 arasında düşünülmektedir. Kasıtlı uyumsuzluğun görüldüğü hastaların oranı %15 civarındadır²³.

Uyumsuzluk tiplerine dair farklı sınıflandırmalar da mevcuttur. Uyumsuzluğun üç türe ayrıldığı başka bir sınıflamada, hekimin reçete yazdığı fakat hastanın ilaçları hiç almadığı ya da hiç kullanmaya başlamadığı davranış birincil ya da yerine getirilmeyen (nonfullfilment) uyumsuzluk olarak tanımlanır. İkinci tür olan dirençsiz uyumsuzluk hastanın başlanan tedavisinde hekimin bilgisi olmadan ilacını kullanmayı bıraktığı durumdur. Üçüncü uyumsuzluk türü ise uygun olmayan şekilde kullanım olarak adlandırılabilir ve hastanın ilaçlarını reçetede yazılana uygun şekilde almadığında görülür. Doz atlama, yanlış zaman ve yanlış dozda alma şeklinde hatalar bu uyumsuzluk içinde değerlendirilir²⁴.

Uyumsuzluk ifade eden başka bir terim olan ‘ilaç tatili’(drug holidays), hastanın tedavi sırasında ilaç alımına bir süreliğine ara vermesidir. ‘Beyaz önlük uyumu’ (white-coat compliance) klinik kontrol zamanlarında tedaviye uyumluluğun artması olarak tanımlanmaktadır. Beyaz önlük uyumu sağlık uzmanlarının direk gözlemlerini içeren hiçbir çalışmada göz ardı edilmemelidir. Beyaz önlük uyumuyla ilgili bir araştırmada klinik kontrolden önceki üç günde uyumun arttığı gösterilmiştir. Bir yıllık takibi içeren veriler ayrıca, ilk kontrollerde uyumun arttığını, ancak sonraki kontrollerde azaldığını da ortaya koymuştur^{16,25}.

Bunların haricinde uyum ölçen elektronik cihazların gelişmesi ile uyumun gün ve saat bazında daha detaylı hesaplanabilmektedir. Böylelikle toplam uyum (reçete edilen toplam ilaç miktarı ile alınan ilaç miktarının karşılaştırılması), günlük uyum (doğru sayıda doz alınan günlerin yüzdesi), zamanlama uyumu (doğru zaman aralığında alınan dozun yüzdesi) gibi detaylı uyum bilgisine sahip olunabilir²⁶.

2.1.1. Tedavi Uyumunu Değerlendiren Yöntemler

Kırk yıldan fazla bir süredir, tedavi uyumunu değerlendirmek için çok sayıda araştırma yapılmış ve birçok yöntem kullanılmıştır. Bu yöntemler genellikle direk ve dolaylı yöntemler olarak veya subjektif ve objektif yöntemler olarak iki farklı şekilde sınıflandırılmaktadır. Yöntemlerin hepsinde uyumu doğru şekilde değerlendiren geçerli ve güvenilir veriler üretmek açısından çeşitli sınırlılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle hiçbir yöntem altın standart olarak kabul edilmemektedir^{12,13,16}.

Öznel yöntemler, ilaç alma davranışının araştırmacı veya hastanın kendisi tarafından değerlendirildiği ölçümlerdir. Kendi kendini rapor etme ve sağlık uzmanı değerlendirmeleri, en yaygın olarak kullanılan araçlardır. Objektif yöntemler arasında hap sayımı, elektronik izleme, ikincil veri tabanı analizi ve biyokimyasal ölçümler sayılır^{16,27}.

Direk ölçüm yöntemleri şunlardır: (i) ilacın veya ilacın bir metabolitinin biyolojik bir sıvıda, genellikle kan veya idrarda laboratuvar tespiti (ii) ilaç veya plasebo ile verilen fenobarbital, digoksin veya fenol kırmızısı gibi biyolojik bir işaretleyicinin laboratuvarında tespiti (kullanılan ilk işaretleyici, UV ışığı lambalı idrarda saptanabilen riboflavindir) ve (iii) direkt ilacı alan hastanın gözlenmesi^{17,22}. Kan seviyesi ölçümleri, digoksin, lityum ve antiepileptik gibi bazı ilaçlarda rutin olarak yapılabilir ve ilacın yarı ömrü uzun olduğunda, uyumu izlemek için kullanılabilir²⁸. Bununla birlikte, eğer bir ilacın yarı ömrü kısaysa, bu yöntemler uyumu değerlendirmek açısından doğru yanıt vermeyebilir. Serum veya idrardaki ilaç seviyeleri klinik ziyaretler arasında uyumdaki dalgalanmaları ve beyaz önlük uyumunu tespit edemez. Ayrıca bireysel metabolizma ve farmakokinetikteki değişikliklerin, ilaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşimlerinin, uyumdan bağımsız olarak ilacın saptanabilir seviyesini etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca doğrudan ölçümler çok pahalıdır, süreci izlemek ve testleri yürütmek zordur. Pratik olmayışı ve invaziv olması nedeniyle hastalar tarafından kabul edilmeyebilir. Bu yöntemler kronik hastalıklarda ilaç uyumunu izlemek için ayaktan tedavi verilen merkezlerde kullanmak için elverişli değildir^{17,22,29}.

Dolaylı yöntemlerde uyumun ölçülmesinde kullanılan yöntemler hastanın ya da üçüncü tarafların bilgisine dayanmaktadır²². Dolaylı ölçümler literatürde daha sık kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin her biri ve kısıtlılıkları ayrı başlıklar halinde değerlendirilecektir.

a) Eczane Kayıtları Üzerinden Veri Analizi

İkincil veri tabanı verileri, elektronik reçete kayıtları gibi birincil verilerin analizine dayanır. Reçete kayıtlarının kullanılabilmesi için, hekimler ve eczacılar arasında tutarlılıkla işlenen merkezi bir bilgisayar sistemi gereklidir¹⁶. Veri analizi ile uyum değerlendirmesinin büyük bir popülasyonun analizine izin vermesi araştırmalardaki popülaritesini artırmıştır. Ayrıca, bu yöntemle birçok ilaca uyum

değerlendirebilir ve tedavi başarısızlığı için risk taşıyan hastalar belirlenebilir. Yöntemin sınırlılıkları ise hastanın elinde fazladan ilaç oluşu, eksik veri, reçetedeki rejim değişikliklerinin (tablet bölme vb) olması durumunda uyum doğru hesaplanmayabilir^{16,22}. Yöntem ülkemizdeki uyum araştırmalarında pek tercih edilmemiştir.

b) Elektronik İzlem

Mikroişlemci teknolojinin gelişimi ile üretilen elektronik ilaç paketleme cihazları hastanın uyumunun ölçülmesini sağlar. İlk olarak Eisen ve arkadaşları³⁰ tarafından geliştirilen ilaç izleme sistemi (MEMS-Medication Event Monitoring System) standart ilaç şişelerine uyan ve kapağın açıldığı tarih ve saati kaydeden çipli bir kapaktır. Bu sistemin temel prensibi ilaç şişesinin kapağı açıldığında, hastanın o zamanda ilacı aldığı varsayılarak tarih ve saatin kaydedilmesidir. Kayıtlar doz sıklığı (günlük alınan doz sayısı); doz süresi (her bir şişe açılışının saat ve tarihinin bir listesi); doz aralığı (son açılıştan sonra geçen saat sayısı); ve doz zamanlaması (belirli bir saatte bir dozun alındığı günlerin sıklığı) bilgilerini içerir^{16,22,31}.

Elektronik izlem, tedavi esnasında hastanın ilaca ara verişinin ve beyaz önlük uyumunun fark edilmesini sağlamıştır. Diğer ölçüm yöntemlerine nazaran daha doğru sonuçlar verdiği düşünülmektedir referans standart olarak kullanılır. Ayrıca kasıtlı uyumsuzluk gösteren hastalarda, aldatmak için hastanın her gün aynı saatlerde ilaç kabını açması gerekeceğinden, diğer yöntemlere göre hastanın sonuçları yanıltma ihtimali daha düşüktür^{12,16}. İlaç izleme sistemi diğer yöntemlerdeki gibi toplam doz uyumunun (uyumun hesaplandığı tüm dönemin ortalaması) hesaplanmasına ek olarak günlük uyum (dozların doğru alındığı günlerin ortalaması) ve zaman aralığı uyumu (zamanlama tavsiyelerine göre doğru alınan dozların ortalaması) gibi detaylı uyum hesaplamaları da yapar³².

Bununla birlikte, ayaktan tedavi ortamındaki kullanımıyla ilgili bazı sınırlamalar vardır. Örneğin hastalar ilacı almadan kapağı yanlışlıkla açabilir ve uyumun daha fazla tahmin edilmesine yol açabilirler. Kabin hacmi nedeniyle hastalar dışarı çıktıklarında taşımak istemeyebilir veya ilaçlarını daha küçük bir kaba aktarabilir. Bu durum uyumun az tahmin edilmesine yol açabilir. Ayrıca, tek başına kabin varlığı nedeniyle bile reaktivite yanlılığı, yani hastanın gözlem altında olduğu bilgisinin getirdiği davranıştaki değişiklik, elektronik izleme yoluyla elde edilen ölçümlerin güvenilirliğini olumsuz yönde etkileyebilir. Ayrıca elektronik ölçüm cihazları hasta tarafından kötüye

kullanılabilir (ekipmanı kaybetme, geri getirmeme vb.) veya batarya ile ilgili sorunlar yaşanabilir. Uyumla ilişkili geniş popülasyonlu klinik araştırmalar veya rutin kullanımda tercih edilmeyişinde en önemli sebep ise yüksek maliyetlerdir. Her reçeteli ilaç için ayrı bir şişe-kapak gerektirdiğinden, birden fazla ilacın izlenmesini gerektiren hastalarda pratik olmayabilir. Örneğin şizofreni veya şizoafektif bozukluğu olan hastalarda uyumu değerlendiren 6 aylık bir çalışmayı tamamlamak için hasta başına toplam 274 ABD Doları maliyet olmuştur. Çalışma esnasında 7 hastanın bir veya birkaç kapağı kaybetmesinden dolayı kapak başına ek 123 Dolar masraf çıkmıştır^{12,16,17,22,31}.

c) Hap Sayma

İki planlı randevu veya klinik kontrol arasında, alınmış dozları hesaplayarak bu sayıyı alınması gereken toplam dozla karşılaştırmaya dayanan yöntemdir. Örneğin hastaya bir enfeksiyon tedavisi için 4x1 tablet antibiyotik 1 hafta kullanması reçete edildiğinde hasta sadece 5 gün, günde 2 şer tablet kullanırsa tedavi uyumu (10/28) %36'dır³³. Hap saymanın kullanılmasının avantajları, yöntemin basitliği ve düşük maliyetidir. Bu nedenle, kullanımı hem klinik araştırmalarda hem de pratikte yaygındır. Ayrıca tabletler, kapsüller ve inhaler gibi çeşitli formülasyonlar için de kullanılabilir. Bu yöntemin de çeşitli dezavantajları bulunmaktadır. İlacın verilme tarihi, hastanın ilacı kullanmaya başladığı tarihi doğru şekilde yansıtmıyorsa hatalı bir uyum ölçüsü ortaya çıkar. Ayrıca, bu yöntem hastanın ilacı nasıl aldığına dair bilgi vermez. Doğru sayıda dozajın kabından çıkarılmış olması hastanın tedavisini sürekli ve doğru şekilde takip ettiği anlamına gelmez. Hap sayımı uyum paternini karakterize edememesi yanında, nedenlerini de belirleyememektedir^{16,17,22}.

d) Klinisyen Değerlendirmesi ve Öz bildirim

Görüşme ve tüm öz bildirim yöntemleri düşük maliyetleri, basitlikleri ve gerçek zamanlı geri bildirimleri nedeniyle klinik uygulamalarda popülerdirler. Ayrıca bireysel hasta endişelerini, uyumu azaltan nedenleri belirleyebilir. Fakat bu yöntemlerde uyumluluğun fazla tahmin edilmesi ve uyumsuzluğun küçümsenmesi görülebilir. Hastaların kasıtlı veya kazayla yanlış bilgi vermeleri, görüşmecinin iletişimindeki eksiklikler, anket ve ölçek sorularının iyi dizayn edilmeyişi, hastaların psikolojik durumu gibi etkenler sonucu etkileyebilir^{12,16}.

Klinisyenler tarafından hastaların değerlendirilmesi kolay ve düşük maliyetli bir yöntemdir. Hastalardan, kendi ilaç alma davranışlarını, yani belirlenmiş bir süre içinde dozlarını ne kadar ne sıklıkla kaçırdıklarını tahmin etmeleri istenebilir. Ayrıca ilacının adı, dozu ve endikasyonları gibi hastanın kişisel reçete rejimi hakkındaki bilgisi değerlendirilebilir. Sağlık uzmanları hastanın genel durumu ve beyanlarını değerlendirerek uyum seviyesini belirler. Fakat hastanın tedavisi hakkındaki bilgisi veya hastalığındaki gelişmeler ilaç uyumunu doğru şekilde yansıtmayabilir. Bununla birlikte uyum ölçümünün ötesinde uyumu artırmak için motivasyonel bir görüşmenin klinik uygulamada popülaritesi artmaktadır¹⁶.

Anket ve ölçekler pratik ve ekonomik olması nedeniyle çalışmalarda sıklıkla tercih edilir. Ayrıca bu yöntemlerle uyumu etkileyen sosyal ve davranışsal faktörler hakkında bilgi de toplanabilir. Dezavantajları, hatırlama hataları, fazla tahmin etme olasılığı ve sosyal olarak kabul edilen cevapları verme eğilimi gösterilmesidir. Bununla birlikte, okuryazarlık düzeyi düşük olan hastalar için anketler zor olabilir²². Literatürde sıklıkla kullanılan ölçeklerin çeşitli avantaj ve dezavantajlarını Lam ve Fresco¹⁶ özet halinde vermiştir (Tablo 2-1). Ölçeklerin genellikle belli bir hasta popülasyonu için geniş kapsamlı ve farklı dillere valide edilmiş çeşitli versiyonları vardır. Kendi kendine raporlama anketleri hastalar ya da bakıcıları tarafından doldurulmalıdır¹⁶. Sistematik bir derlemede, 43 tane İngilizce valide edilmiş öz-bildirim uyum ölçeği belirlenmiştir³⁴. Ölçekleri şu şekilde 5 ana gruba ayrılmıştır: (i) yalnızca ilaç alma davranışını değerlendirenler; (ii) hem ilaç alma davranışı hem de uyum engellerini (bariyerleri) değerlendirenler; (iii) yalnızca uyum engellerini değerlendirenler; (iv) yalnızca ilaç uyumu ile ilgili inançları değerlendirenler; (v) uyumla ilgili hem engeller hem de inançları değerlendirenler. Bu ölçeklerin çoğu önerilen bir kesme değerine sahiptir. Örneğin diğer yöntemlerle tespit edildiği gibi ilaçların %80'ini veya daha fazlasını alan hastalar, uyumlu olarak rapor edilir ve bu kesme değerinden daha az alan hastalar uyumsuz olarak bildirilir.

Tablo 2-1: Literatürde sıklıkla kullanılan uyum ölçeklerinin özet tablosu –Lam ve Fresco¹⁶’dan

Ölçek Adı	Fonksiyon	Hedef Popülasyon	Avantaj	Dezavantaj
Brief Medication Questionnaire	İlaç Alma Davranışı	Diyabet	Kendi kendine uygulama	Zaman alması
	Uyum Bariyerleri	Depresyon	Çoklu ilaç rejimi değerlendirme	
Hill-Bone Compliance Scale (Hill-Bone)	İlaç Alma Davranışı	Hipertansiyon	Hem birinci basamak hem ayaktan tedavide yüksek içi tutarlılık	Sınırlı kullanım
	Uyum Bariyerleri			
8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8)	İlaç Alma Davranışı	Valide edilmiş tüm koşullar	Kronik hastalığı olan hastalarda MAQ’dan daha yüksek geçerlilik ve güvenilirlik	
	Uyum Bariyerleri			
Medication Adherence Questionnaire (MAQ)	Uyum Bariyerleri	Valide edilmiş tüm koşullar	Uygulaması en hızlı	Nispeten kısa, özellikle ilk tarama için uygun
			En geniş hastalık aralığında valide edilmiş	
			Düşük okuryazarlığı olan hastalarda valide edilmiş	
The Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS)	Uyum Bariyerleri	Valide edilmiş tüm kronik koşullar	Yüksek veya düşük okuryazarlığı olan hastalarda yüksek iç tutarlılık	Zaman Alması
Medication Adherence Report Scale (MARS)	Uyum Bariyerleri	Kronik mental hastalıklar, özellikle şizofreni	DAI ve MAQ ile karşılaştırıldığında güçlü pozitif korelasyonlar	Sınırlı kullanım
	Uyuma dair İnançlar		Basit puanlama	

Bir çalışmada uyumun izlenmesi için hangi yöntemin seçileceği çalışmanın veya klinik ortamın bireysel özelliklerine ve hedeflerine/kaynaklarına dayanmalıdır. Uyum ölçüm yöntemlerinin her birinin kendi dezavantajları olduğundan, altın standart olacak tek bir yöntem yoktur. Hasta tarafından kolaylık kabul edilebilirlik, kapsam ve maliyet birlikte değerlendirilmelidir¹⁷. Ayaktan tedavi ortamında klinik karar vermeyi kolaylaştırmak için hastalar tarafından kabul edilebilir olan geçerli, güvenilir, verimli ve uygun maliyetli bir aracın tutarlı bir şekilde kullanılması gerekir²². Klinik ve araştırma ortamlarında maliyet etkinliği oranları nedeniyle dolaylı yöntemler direk ölçümlere göre daha tercih edilmektedir. Ölçek ve anketler orta ve yüksek okuryazarlık popülasyonuna sahip, yoğun ve kaynakların sınırlı olduğu bir klinik ortamda daha faydalıdır. Hastanın klinisyenler tarafından değerlendirilmesi düşük okuryazarlığın olduğu bir popülasyonda tercih edilebilir. Hassasiyet ve maliyet dengesi düşünülürse geniş bir araştırma popülasyonu için eczane kayıtları, elektronik izlemde daha elverişlidir. Bu arada, müdahale içermesi ve maliyeti nedeniyle hem hastalar hem de araştırmacılar tarafından zor olan doğrudan ölçümler araştırmalarda nadiren kullanılmaktadır¹⁶.

Objektif yöntemlerin öznellere göre daha doğru sonuçlar verdiği düşünülmektedir. Bir araştırmada psikiyatrik ilaç kullanan hastaların elektronik izlem cihazı ile ölçülen ve uyum anketiyle bildirilen uyumları karşılaştırılmıştır³⁵. 12 aylık çalışma boyunca izlem cihazına dayanan uyumluluk zamanla yavaşça gerilerken, anket ile ölçülen uyumda hiçbir dalgalanma olmadan yüksek kalmıştır. Sonuç olarak, elektronik izlem cihazlarının, anketlere göre daha objektif bir yöntem olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, uyumluluk sonuçları üzerine yapılan bir meta-analiz, çoklu öznel ölçümlerin kullanımının tek bir objektif ölçüm kullanmaya göre daha yüksek hassasiyete sahip olduğunu, ancak kesinliği olmadığını belirtmiştir³⁶. Birlikte kullanıldığında, elektronik izleme ve kendi kendine raporlamanın da birbirlerini tamamladığı ve sonuçların güvenilirliğinin arttığı belirtilmiştir³⁷. Tüm bunlar birlikte değerlendirildiğinde ilaç uyumunun ölçülmesinde çok yöntemli yaklaşım önerilmektedir. İki (veya daha fazla) yöntemin seçilmesi, varsayılan zayıflıkların giderilmesine yardımcı olarak uyum seviyelerini belirlemede yöntemleri güçlendirir. Öznel yöntemler uyumsuzluğa neden olan inanç ve engellerin belirlenmesi, nesnel yöntemler ise hastaların

nasıl performans gösterdikleri hakkında daha doğru veriler sağlar. Böylece, farklı yöntemler birlikte kullanıldığında farklı uyumsuzluk bileşenlerini tanımlanabilir¹⁶.

2.1.2. Tedavi Uyumunu Etkileyen Faktörler

NCCSDO (National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R &D) tarafından 2005 yılında hazırlanan rapora göre uyumla ilişkili faktörler olarak şunlar sayılabilir: tedavi rejimlerinin kompleksliği, sosyodemografik veriler, hastaların ilaçlar ve tedavi hakkındaki bilgisi, hafıza gibi kognitif bileşenler, maliyet, sosyal destek, depresyon ve anksiyete, hastanın tedaviyle ilişkili inançları ve algıları, yan etkilere dair kaygılar¹⁴. Kardiyovasküler hastalarla yapılan bir çalışmada ilaç uyumsuzluğuyla ilişkili faktörler arasında ek olarak geleneksel olmayan tedavilerin kullanımı da belirtilmiştir³⁸.

Uyumsuzluk nedenlerine dair araştırmalar, ilaç alma ve tedaviyi sürdürme kararının karmaşık bir davranış olarak görülmesi gerektiğini göstermektedir. 1975'ten bu yana uyumla ilişkili olabilecek 200'den fazla değişken çalışılmıştır. Ancak bu faktörlerin hiçbirisi uyumu öngörecektir şekilde belirleyici bulunmamıştır¹². Uyum kadar karmaşık bir fenomeni anlayabilmek farklı araştırmaları entegre edebilen modeller veya teoriler üzerinden mümkün olabilir. Dünya Sağlık Örgütü raporuna göre zayıf tedavi uyumuna neden olabilecek faktörler 5 ana kategoriye ayrılabilir: sosyo-ekonomik, tedavi ile ilişkili, hasta ile ilişkili, durumla ilişkili ve sağlık sistemi ile ilişkili faktörler¹³. Uyum tüm bu faktörlerin etkileşim içinde olduğu dinamik bir süreçtir. 'National Collaborating Centre for Primary Care' tarafından 2009 yılında yayınlanan kılavuzda bunlar iç ve dış faktörler olarak iki kategoride toplanmıştır. İç faktörler hastanın inançları ve deneyimleridir. Hastalar tedavi süreçlerinde ilaçların etkilerini kendi beklentilerine göre değerlendirir. Bu durum tedaviye dair inançlarını etkileyerek hastaların ilaç alma niyetini belirler. Dış faktörler, hastanın iç değerlendirme sürecini besleyen faktörlerdir. Bunlar, aile ve arkadaşlar ile iletişimi ve sağlık profesyonelleriyle olan iletişimlerini içerir. İlaçlar hakkında bilgi, hastaların ilaçlarıyla ilgili ulaştığı dokümantasyon, eczacıdan veya temasta olduğu diğer sağlık uzmanı, diğer hastalar, medya vb. gibi birçok kaynaktan elde edilebilir³⁹.

2.2. İlaç Tedavisi Yönetimi

İlaç tedavisi yönetimi, bireyin takip etme arzusunda olduğu tedavi rejimini öngörülen şekilde kendi kendine uygulayabilmesi için gerekli kognitif ve fonksiyonel bir

kabiliyettir. İlaç tedavisi yönetimi ilaçların doğru tanımlanması, ilaç kutularının/şişelerinin açılması, uygun doz ve uygulama zamanının seçilmesi, ilaçların ne zaman ve nasıl alınacağını ayrıca ilaçların daha önce alınmış olup olmadığının hatırlanması, yeniden reçete ettirilmesi ve uygun şekilde saklanması gibi birçok kognitif ve fonksiyonel beceriyi gerektiren bir kapasitedir⁴⁰. Kişinin kendi ilaçlarını yönetebilmesi, başarılı bağımsız yaşam için gerekli bir beceridir⁴¹.

Fonksiyonel kognisyon, daha çok enstrümental günlük yaşam işlevleri (EGYİ) olarak adlandırılan karmaşık günlük faaliyetlerin performansını inceler. Bu kavram fonksiyon ve kognisyon yapılarını birbirine bağlayarak bu alandaki literatürü birleştirir. Günlük aktiviteler bir dereceye kadar kognitif ve motor beceri gerektirdiğinden kognisyonu bozulmuş kişiler için basit aktiviteler bile karmaşık hale gelebilir. Bu nedenle, fonksiyonel kognisyon günlük aktiviteleri gerçekleştirme yeteneğinin örtülü bir ölçüsü olarak görülebilir⁴². Yaşlı yetişkinler sıklıkla EGYİ'lerinde düşüş yaşar ve bozukluğu demans öngörmekte önemli bilgiler sağlar⁴³. Enstrümental günlük yaşam işlevleri arasında en karmaşıklarında biri ilaç tedavisi yönetimidir^{40,44}. Yaşlılarda fonksiyonel kapasitede ve duyuşal keskinlikte yaşa bağıl değışikliklere ek olarak kognitif bozulmalarda olabilir. Bu yaşa bağıl değışiklikler, tedavi rejimlerinin karmaşıklığı ile birlikte, ilaç tedavisi yönetimini yaşlılar için problemli hale getirebilir⁴². Bu nedenle ilaçları reçete edildiğı gibi almanın kognitif ve fiziksel yeteneklerini yani ilaç tedavisi yönetim yeterliliğini belirlemek, yaşlı yetişkinlerde uyumsuzluk için çeşitli nedenleri dışlamak ve uyumun arttırılmasına yardımcı olmak için önemli bir ilk adımdır⁴⁵. Ayrıca zayıf ilaç tedavisi yönetimi bağımsız yaşam için güvenliğin azaldığını da gösterebilir⁴⁴.

İlaç tedavisinin etkin bir şekilde kendi kendine yönetimi yürütücü işlev, dil / anlama, prospektif bellek, sözel bellek ve dikkat / çalışma belleğı, kognitif esneklik gibi bir dizi kognitif süreç gerektirir^{10,46}. Uyumun aksine, ilaç tedavisi yönetiminin spesifik nörokognitif ilişkilerini inceleyen sınırlı araştırma vardır⁴⁷.

Toplumda yaşayan demanslı yaşlı yetişkinlerin ilaç tedavisi yönetiminde karşı karşıya kaldıkları zorlukları belirlemek için yapılan görüşmelerde kolaylaştırıcı ve engelleyici bazı faktörler ortaya koyulmuştur. Kolaylaştırıcılar arasında disiplinlerarası işbirliği, geriatrist değıerlendirmesi, bakıcıların desteğı, bakıcı, hasta ve sağılık uzmanı arasındaki güven, ilaçların sabah kullanılması ve belirlenmiş bir rutinin olması belirtilmiştir. Engelleyiciler ise yalnız yaşıyor olmak, unutkanlık, sınırlı bakıcı desteğı

veya unutkan bakıcı, iç görü eksikliği, yeni ilaçlara başlama ya da ilaçların sayısı ve sıklığında değişiklik yapılması olarak belirlenmiştir. Erken aşama demansta ilaç tedavisinin kendi kendine yönetiminde, kişilerin bağımsızlıklarını sürdürme arzusu, hastalıklarla ilgili sorunları reddetme ve öfke, bazen de ilaç almayı reddetme görülebilir⁴⁸.

İlaç tedavisini yönetme yeterliliği, bağımsız öz-yönetimden bağımlılığa kadar uzanan farklı aşamalarda olabilir. Hastalar değişen kognitif ve işlevsel yetenekleri sonucunda, ilaç tedavisi yönetimine yardımcı olmak için iç ve dış stratejiler kullanarak (örneğin, dozları yemek zamanlarına göre alarak, hatırlatma kartlarını veya doz yardımcılarını kullanarak) ve bazı işlerde aile üyelerinden yardım alarak (örneğin; reçetenin alınması, ambalajın açılması) duruma adapte olabilir. İlaç tedavisi yönetim yeterliliği, rutin klinik uygulamada tespit edilemeyebilir ve bunu değerlendirmek için onaylanmış araçlar olmasına rağmen, nadiren kullanılırlar. Kognitif bozulma tespit edildiğinde ya da şüphelenildiğinde, güvenilir ve geçerli yöntemler kullanarak, kişinin ilaçlarını güvenli bir şekilde yönetme yeteneğini değerlendirmek uyumla ilgili öngöründe bulunmak açısından önemlidir⁴⁹.

2.2.1. İlaç Tedavisi Yönetiminin Değerlendirilmesi

Fonksiyonel yetenekte bozulma rutin klinik kontrollerde sağlık uzmanları tarafından tespit edilemeyebilir ve hastalar tarafından bildirilmeyebilir. Bu nedenle hastanın ilaç tedavisi yönetiminin değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Buradaki amaç, tedaviye uyumsuzluk oluşmadan önce ilaç tedavisi yönetiminde zorluk çekebilecek insanları belirleyebilmek ve ona göre çözümler oluşturabilmektir. İlaç tedavisi yönetim yeterliliğini değerlendiren çeşitli yöntemler şu şekilde sınıflandırılabilir⁴⁹.

Hastaların kendi kendilerini raporlaması: Bu yöntem sözlü bildirimlerle, anket veya ölçeklerle hastaların kendi ilaç tedavisi yönetimini değerlendirmesine dayanır. Fakat özellikle kognitif bozulmaların görüldüğü yaşlılar, kendi yetkinliklerini değerlendirmekte zorlanabilir veya başa çıkamadıklarını kabul etmekte isteksiz davranabilir.

Kognitif tarama araçlarının kullanılması: İlaç tedavisi yönetimi gibi yüksek seviyeli günlük yaşam işlevleri kognitif yeteneklerle ilişkili olduğundan, mini-mental durum muayenesi (MMSE) gibi kognitif tarama testleri işlevsel yeteneği tahmin etmek için kullanılır. Bu testler ilaç tedavisi yönetim yeterliliğini değerlendirmede yararlı bilgiler sunabilir, ancak kognitif bozulmaları olan bir kişinin kendi ilaçlarını güvenli bir şekilde yönetip yönetemeyeceğini belirlemek için tek başına net bilgi sağlamazlar. Bu

yöntemlerin ilaç tedavisi yönetiminde yetersiz bireyleri yetkin olanlardan ayırt etmede duyarlı olmadığını gösterilmiştir⁵⁰.

Fonksiyonel değerlendirme araçları: Yaygın olarak kullanılan fonksiyonel değerlendirme araçları (örneğin, Lawton IADL ölçeği), ilaç tedavisi yönetimi değerlendirmesinde kullanılabilir. Bunlar finans yönetimi, yemek hazırlama, ev temizliği gibi karmaşık birçok görevi değerlendirirken ilaç tedavisi yönetimini de değerlendiren birkaç madde içerir. Fakat bu yöntemler ilaç tedavisi yönetimini değerlendirmek için çok fazla bilgi sağlamadığı için tek başına yeterli değildir.

Performansa dayalı araçlar: Bir kişinin ilaç yönetme yeteneğini değerlendirmek için tasarlanmış bir dizi yapılandırılmış, standartlaştırılmış performansa dayalı araçlar geliştirilmiştir. Performansa dayalı bu araçlar ilaç tedavisi yönetiminde fiziksel ve kognitif engelleri belirlemek için yararlı olabilir. Bir literatür derlemesinde, ilaç tedavisi yönetimini değerlendirmek için tasarlanmış 14 araç tanımlanmıştır⁴⁵. Sonrasında bu araçlar kişinin kendi ilaçlarının değerlendirilmesine dayanan ve simüle edilmiş bir ilaç rejimini kullanan testler şeklinde iki kategoriye ayrılmıştır⁵⁰. Kendi kendine raporlama ölçütlerinden farklı olarak, performansa dayalı ilaç tedavisi yönetimi değerlendirmeleri, yaşanabilecek güçlükleri tespit etmek ve böylece tedaviye uyum riskini azaltmak için klinik ortamlarda yararlı olabilecek objektif ve ölçülebilir ölçümler sağlar⁴⁷.

Mevcut literatürde en çok kullanılan ve umut verici olarak değerlendirilen testler şunlardır: DRUGS (Drug Regimen Unassisted Grading Scale), MAT (Medication Administration Test), MedMaIDE (Medication Management Instrument for Deficiencies in the Elderly), İYYT/MMAA (Medication Management Ability Assessment;), MMT(Medication Management Test) ve MMEI (Medication Management Evaluation Instrument)⁵⁰. Hastanın kendi ilaçlarını kullanmasına dayanan DRUGS⁵¹ ve MedMaIDE⁵² testlerinin her ikisi de hem değerlendiriciler arası hem de test tekrar test güvenilirliği kanıtı olan araçlardır. MedMaIDE uygulanması 30 dk kadar sürerken, DRUGS için 15 dk yeterlidir. MAT⁵³ ve İYYT⁵⁴ hastaların 24 saatlik sahte bir ilaç rejimi oluşturmasını gerektirir. MAT'ın uygulanması yaklaşık 15 dakika sürerken, İYYT'da reçetenin hastaya açıklanması ile hastanın performansı arasında ek bir 45-60 dakikalık gecikme süresi gereklidir. Her iki test de, kognisyon ve gözlemlenen EGYİ performansı ile ılımlı korelasyon göstermiştir. İYYT testi çok sayıda hastada ve farklı araştırma grupları tarafından onaylanmış olması yönünden daha güçlüdür. Fakat yaygın kullanımına rağmen, hiçbir zaman değerlendiriciler arası güvenilirlik testine tabi

tutulmamıştır. DRUGS, MedMaIDE, MedTake, MAI, MMEI ve PA (Pharmacy Assessment) testleri fiziksel bariyerler ve ilaç bilgisi hakkında en fazla bilgiyi sağlayabilirken, MM (Gurland's Medication Management Test), İYYT ve MAT testleri ilaçla ilişkili kognitif yeteneklerin en iyi şekilde değerlendirmesini sağlayabilir⁵⁰.

Farris ve Phillips, hastanın kendi ilaçlarını kullanan testlerin, hastaların ilaç bilgilerini de değerlendirebileceği ve daha doğru sonuç verebileceği nedeniyle tercih edilebileceğini öne sürmüşlerdir⁴⁵. Bu araçlar aynı zamanda özel malzeme gerektirmeme avantajına da sahiptir. Bununla birlikte, hastaların kendi ilaçlarının yanlarında olması gerekliliği de bir dezavantaj olarak değerlendirilebilir. İlaç tanıma nedeniyle yanlışlığı önlemek için, simüle edilen rejimler üzerinden sahte ilaçları içeren testler (örneğin İYYT testi) tercih edilebilir⁵⁰. Aynı zamanda bu testler hastaya aşına olmayan bir ilaç rejimi kullandığından, yeni karşılaşılan tedavi rejimini öğrenme ve yeni ilaçları yönetme kapasitesini değerlendirebilirler. Simüle bir rejime dayanan İYYT ile hastanın kendi reçeteli şişelerini kullanan DRUGS testleri karşılaştırılmış ve testlerin birbirleriyle korele olduğunu bildirilmiştir. Uygulanması 15 dakika süren DRUGS için zaman avantajı varken hastaları aynı reçete ile değerlendiren İYYT daha yüksek bir test standardizasyonu sağlaması nedeniyle araştırmalarda tercih edilmektedir⁵⁵.

2.2.2. İlaç Tedavisi Yönetimini Etkileyen Faktörler

Mevcut literatürde ilaç tedavisi yönetimi en çok kişilerin kognitif durumları ile ilişkilendirilmiştir. Toplumdaki bağımsız kişilerde İYYT ve DRUGS testlerinin sonuçları, kognitif işlev ile pozitif bir korelasyon göstermiştir⁵⁵. Orta yaş ve yaşlı şizofreni hastaları ile yapılan bir araştırmada, ilaç tedavisi yönetim yeterliliğini öngörmede kognitif performansa merkezi bir rol öne sürülmektedir⁵⁶. Şizofreni hastalarındaki çeşitli çalışmalar işitsel çalışma bellek, sözel bellek, kavramsallaştırma, hafıza ilaç tedavisi yönetiminin belirleyicileri olarak tespit edilmiş ve toplum hayatındaki kısmi bağımsızlıkla ilişkili bulunmuştur. Daha yaşlı, kognitif olarak daha fazla bozulmuş ve daha ciddi negatif semptomları olan hastalar ilaç tedavisi yönetim testlerinde daha kötü performans göstermiştir^{56,57}. Şizofren, bipolar ve normal kontrol gruplarının ilaç tedavisi yönetim puanlarını karşılaştırıldığı bir araştırmada bipolar grup normal gruba göre 2,8 kat fazla ilaç kullanma hataları yaparken, şizofren ve bipolar grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir⁵⁸.

Alzheimer hastalarındaki kasıtsız uyumsuzluğu inceleyen bir araştırmada ilaç tedavisi yönetimi ve uyum araştırılmıştır. Alzheimer grubunda kontrol grubuna göre uyum daha yüksek tahmin edilirken, ilaç tedavi yönetimi daha düşük puanlarda çıkmıştır. Araştırmacılar uyum sonuçlarının alzheimerlı yaşlı yetişkinlerin hafızalarının mevcut durumlar yerine önceki dönemlere dair bilgileri kullanma eğilimi ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir⁵⁹.

Sumida ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada amnestik hafif kognitif bozukluk hastalarının ilaç tedavisi yönetimleri ve ilişkili kognitif bileşenler araştırmışlardır⁴⁷. Amnestik hafif kognitif bozukluk grubu ilaç tedavisi yönetim puanları ve işlem hata puanlarında önemli ölçüde daha kötü performans göstermiş; bu bireylerin, ilaç rejimlerini yönetmede zorluk yaşamalarının daha muhtemel olduğunu ortaya koyulmuştur. İlaç tedavisi yönetim puanı zihinsel esneklik, uzun süreli hatırlama, yürütücü işlevler ile ilişkili bulunmuştur. Araştırmacılara göre kognisyon ve ilaç uyumunu araştırmalarında da benzer bulguların çıkması, aynı nörokognitif bileşenlerin hem ilaç uyumunu hem de ilaç tedavisi yönetimini etkilediğini göstermektedir. Parkinson hastalarındaki bir araştırmada ilaç tedavisi yönetiminin hafıza ve yönetici işlevlerdeki hafif bozulmalardan bile etkilenebileceği gösterilmiştir. Çalışma belleği, sözel öğrenme, hatırlama ve kognitif esneklik başarılı ilaç tedavisi yönetimi için özellikle önemli bulunmuştur¹⁰. Farklı bir araştırma bir grup nöroloji hastasının ilaç tedavisi yönetimini, bir grup kardiyoloji hastası (medikal kontrol grubu) ve sağlıklı gönüllülerle karşılaştırmıştır. Yürütücü işlev ve tedavi yönetiminde en kötü puanları nöroloji grubu gösterirken, medikal kontrol grubunun da sağlıklı gönüllülerden daha kötü performans gösterdiği bildirilmiştir⁴⁴.

2.3. Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluğunda İlaç Tedavisi Yönetimi ve Uyum

2.3.1. Parkinson Hastalığı Patolojisi ve Semptomları

Parkinson hastalığı (PH) bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru ve postural instabilitenin görüldüğü ilerleyici bir nörodejenerasyondur¹. Genellikle tek taraflı olarak başlar ya da en azından asimetri gösterir. Hastalığın nörodejenaratif özellikleri, santral, periferik ve otonom sinir sistemlerindeki ilerleyici ve yaygın alfa-sinüklein birikiminden kaynaklanır. Fosforile edilmiş alfa-sinüklein birikimiyle yaygın intrasitoplazmik Lewy cisimleri ve distrofik Lewy nöritleri ortaya çıkar. Temel nöropatoloji, Lewy patolojisiyle ilişkili substantia nigradan yayılım gösteren belirgin dopaminerjik nöron kaybıdır.

Dopaminerjik kayıp ilk olarak dorsal ve kaudal putamende tespit edilirken, daha sonra ventral putamen ve kaudat nükleusa ilerler². Motor semptomların dopaminerjik nöron kaybı yaklaşık %50-60 olduğunda ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. Parkinson hastalığı tanısı dopamin eksikliğinin klinik etkilerine dayanmasına rağmen, bu hastalık çeşitli motor ve motor dışı semptom ve bulgulara neden olduğu bilinen diğer nörotransmitter eksiklikleri ile de ilişkilidir. Bu semptomların bazıları- örneğin, hiposmi, REM uyku davranış bozukluğu, depresyon ve kabızlık - dopamin eksikliği ile ilgili semptomlardan yıllar önce de görülebilir. Bu durum Braak hipoteziyle açıklanabilir. Bu hipoteze göre SSS'de Lewy cisimlerinin ilk önce alt medulla ve olfaktör sinirlerde birikirken sonrasında medulladan beyin sapına, orta beyine kadar yayılmaktadır. Mezokortekste devam eden yayılım sonrasında neokortekste asosiasyon kortekslerine ve prefrontal kortekse ulaşır⁶⁰. Nörodejenerasyon ve hastalığın ilerlemesi ile kognitif bozulma, otonom disfonksiyon ve uyku bozuklukları gibi motor olmayan problemler bazen hastanın kliniğinde ön plana çıkarak hayat kalitesinde bozulmaya yol açan asıl etmenler haline dönüşebilir³.

2.3.2. Tedavi ve L-Dopa komplikasyonları

Parkinson hastalığında kullanılan semptomatik tedavi şu anda dopamin replasman stratejilerine odaklanmaktadır. Güncel tedaviler L-dopa, dopamin agonistleri veya dopamin katobolik yolağındaki enzim inhibitörlerine dayanır. Sıklıkla tablet ya da kapsül formunda olan bu ilaçlar kompleks rejimlerde, günlük çoklu dozlar şeklinde kullanılır⁶¹. İlerleyen hastalık ve artan levodopa dozları, bradikinezi ve rijitidenin yeniden ortaya çıktığı ve istemsiz diskinezilerin geliştiği 'kapalı' dönemler olarak tanımlanan motor komplikasyonların gelişmesine neden olur⁶².

Parkinson hastalığının semptomatik tedavisinde 50 yıldan fazladır kullanılan L-dopa hala altın standarttır. Bununla birlikte farmakokinetik ve farmakodinamik açıdan tedavide çeşitli zorluklar yaşanmaktadır. Farmakokinetik açıdan, bir aminoasit olan L-dopa bağırsak emilimi ve kan beyin bariyerini geçiş sırasında diğer aminoasitler ile yarışa girmektedir. Farmakodinamik açıdan bakıldığında ise birkaç yıllık L-dopa oral kullanımı sonrası motor yanıtta ve motor olmayan bulgulara dalgalanmalar ve diskinezi ortaya çıkabilir. Bu komplikasyonların ortaya çıkma riski ve zamanı, hem hastalık hem de ilaçla ilişkili karmaşık faktörlerden dolayı hastalar arasında büyük ölçüde değişiklik gösterir. L-dopa ile tedavinin ilk 2 yıl içinde hastaların %30'unda, 5 yıldan uzun tedavilerde %50 veya fazlasında motor dalgalanma ve diskinezi gelişmektedir⁶³⁻⁶⁵.

Uzun süreli levodopa tedavisinde görülen motor dalgalanmaların genellikle ilki olan “wearing-off” da doz sonunda kötüleşme yaşanır ve levodopanin etkinliği sonraki doza kadar sürmez. “Açık-kapalı” ya da “ani kapalı” fenomeni hastanın aniden ve rastgele bir zamanda parkinsonizm belirtilerinin artmasıdır. Farmakolojik çalışmalar “kapalı” halinin plazmada levodopa seviyelerinin düştüğü dönemlere denk geldiğini göstermektedir. Bazen de hastaların sabah dozlarının geç etki gösterdiğinden şikayet ettikleri “geciken açık” durumları olabilir. Bunların yanında hastaların öğünleriyle ilişkili de yanıtta değişiklik görülebilir. Yemek sonrasında L-dopa'nın alımında mide boşalmasıdaki gecikme nedeniyle ince bağırsaklardan geç ve yavaş emilmesi etkide gecikme ve zayıflık oluşturabilir. Bununla birlikte yüksek proteinli öğünlerle birlikte L-dopa kullanımında da, levodopanin emiliminde ve kan-beyin bariyerini geçişinde diğer nötral amino asitlerle yarışmasına bağlı cevap azalabilir⁶⁶.

Mevcut kanıtlar pre- ve post- sinaptik görülen çeşitli olayların etkileşiminin motor komplikasyon oluşumunda rol oynadığını göstermektedir. Presinaptik faktörlerin en önemlisi, aralıklı oral dozajın bir sonucu olarak L-dopa'nın dopamin reseptörlerinin fizyolojik olmayan, pulsatil stimülasyonudur. Hastalığın ilerlemesiyle dopaminerjik nigrostriatal terminallerin kaybı, presinaptik veziküllerde dopamin depolama kapasitesinin azalmasına yol açmaktadır. L-dopa plazma seviyelerindeki dalgalanmalar artan bir şekilde sinaptik salınımlara dönüşmekte ve postsinaptik dopamin reseptörlerinin pulsatil aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. Ek olarak, raphe çekirdeğinden striatuma projekte olan serotonerjik nöronlar, parkinsoniyen striatumda L-dopa'nın dopamine dönüşümü için önemli bir kaynaktır, ancak bu ektopik kaynaktan dopamin salınımı nigrostriatal terminallerin düzenleyici mekanizmalarından yoksundur ve sinaptik seviyelerde dopamin düzensizliklerinde dalgalanmaları artırır. Düzensiz striatal dopamin salınımı, striatal nöronlarda değişmiş sinyal işlemesine yol açan yapısal ve moleküler değişikliklerin yanı sıra, çeşitli ve karmaşık postsinaptik değişikliklerle ilişkilidir^{65,67}.

Diskineziler genellikle motor dalgalanmalara eşlik etmekle beraber, bazen tek başlarına da görülebilirler. Diskinezi eşiğinin zaman içinde belirgin olarak düşmesiyle terapötik aralık giderek daralır. Diskineziler ilacın en faydalı olduğu zaman ortaya çıkan "tepe dozu diskinezileri"; ilaç faydalı olmaya başladığında ve/veya faydası kaybolurken görülen "difazik diskineziler"; kapalı dönemlerinde veya erken sabah saatlerinde ortaya çıkan "kapalı dönem diskinezileri" olarak adlandırılırlar⁶⁶.

L-Dopanın oluşturduğu diskinezinin (özellikle tepe-doz) mevcut patofizyoloji modeli, striatal düzeydeki şu olayları varsaymaktadır: dopamin reseptörlerinin pulsatil stimülasyonu, dopaminin artan presinaptik salınımına bağlı reseptör doluluk oranlarında artış, düşük intrastriatal dopamin ile yüksek plazma ve ekstraselüler L-dopa arasında dengesizlik, postsinaptik değişiklikler ve nondopaminerjik nörotransmitterlerdeki anormallikler. Bu olayların tümü, ateşleme düzenlerinde ve bazal gangliyalarda ile motor korteks arasındaki döngülerde değişikliklere yol açar ve talamokortikal nöronların aşırı disinhibisyonuna ve motor korteksin aşırı uyarılmasına neden olur⁶⁸.

2.3.3. Parkinson Hastalığında Kognitif Bozulma ve Hafif Kognitif Bozukluk Tanısı

Parkinson hastalığında kognitif işlevlerde bozulma sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Hasta normal bir kognisyona sahip olabileceği gibi, kognitif bozulmalar eşlik edebilir ve bu durum demansa da ilerleyebilir. Kortikal Lewy cisimciklerinin yoğunluğu demansın ciddiyeti ile korele gözükmektedir³. Literatürde kognitif bozulma ile ilişkili demografik ve klinik değişkenler daha ileri yaş (>60), düşük eğitim düzeyi, daha yüksek motor bozulma şiddeti, daha uzun hastalık süresi, daha fazla görsel halüsinasyon ve depresyon sıklığı olarak bildirilmiştir^{69,70}.

Hafif kognitif bozukluk (HKB) terimi yaşa göre normal olmayan kognitif bozulmaların olduğu demans öncesi evre olarak tanımlanabilir⁴. Demans olmayan Parkinson hastalarının yaklaşık %20-65'inde HKB görülmektedir⁷¹ ve teşhis yeni konulurken bile bazı hastalarda kognitif bozulmalar saptanabilir. Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu (PH-HKB) sıklığı yaş, hastalık süresi ve şiddeti ile ilişkilendirilmiştir⁷².

Hareket Bozuklukları Derneği Parkinson hastalarında hafif kognitif bozukluğun özelliklerini, sıklığını ve demansla ilişkisini belirlemek için standartlaştırılmış tanı kriterleri önermiştir⁵. Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu klinik, kognitif ve fonksiyonel kriterleri olan bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Hafif kognitif bozukluk kriterleri daha öncesinde yine HBD tarafından önerilen demans kriterlerine⁷³ uygun olacak şekilde tasarlanmış ve normal kognisyon, HKB ve demans kategorileri arasında geçişlere izin veren şekilde tasarlanmıştır. Bu kriterler PH-HKB tanısını belirleyen fakat değerlendirme yöntemi, tanı kesinliği düzeyi ve klinik karakterizasyonun kapsamı açısından farklı olan iki seviyeden oluşur.

Seviye I (Kısaltılmış Değerlendirme, Muhtemel PH-HKB) - Bu seviye kapsamlı testlerin uygun veya pratik olmadığı durumlarda daha kısaltılmış bir değerlendirme yapılmasını sağlar. Fakat tanı kesinliği II. Seviye değerlendirmeye göre daha düşüktür. Bu seviye için PH kullanılan global tarama ölçeklerinden birinde bozulma veya sınırlı bir nöropsikolojik değerlendirme (beş kognitif alanın ikiden az testle değerlendirme veya beş kognitif alandan daha azının değerlendirilmesi) gereklidir. I. seviye bir değerlendirme bozulmanın alt tipinin belirlenmesini sağlamaz.

Seviye II (Kapsamlı Değerlendirme) – PH-HKB'nın seviye II kriterlerine göre teşhisi ve alt tipinin belirlenmesi için, beş kognitif alanın her biri için (dikkat ve çalışma belleği, yürütücü işlevler, dil, bellek ve görsel-mekansal işlevler) en az ikişer testi içeren kapsamlı bir nöropsikolojik değerlendirme önerilmektedir. En az iki testte bozulma, tek kognitif alanı değerlendiren iki testte veya iki farklı kognitif alanı değerlendiren birer testte bozulma şeklinde olabilir. Yaş, eğitim, cinsiyet ve kültüre göre belirlenmiş normatif verilere göre 1-2 standart sapma altında performans veya önceki testlerine göre belirgin düşüş nöropsikolojik testlerde bozulma olduğunu gösterir. Seviye II kategorisi için her alanda iki testin kullanılması (en az 10 test), tüm kognitif alanların eşit olarak taranmasını sağlayarak, hassasiyeti artırmakta ve tüm alt tiplerinin belirlenmesine olanak sağlamaktadır. II. Seviyedeki kapsamlı nöropsikolojik değerlendirme HKB alt tipinin de belirlenmesini sağlar. Bir kognitif alandaki iki testin birden bozulması ve diğer alanların etkilenmemiş olması tek-alanlı hafif kognitif bozukluk olarak adlandırılır. İki veya daha fazla alanda en az birer test bozulmuşsa, alt tip çoklu alandır. Hareket Bozuklukları Derneği kriterlerinde amnestik veya non-amnestik terminolojisini kullanmak yerine, etkilenen alanların belirtilmesi önerilmektedir. (Örneğin: PH-HKB tek alanlı (yürütücü işlevler) veya çoklu alan (hafıza, görsel-mekansal işlevler))

Litvan ve arkadaşları⁵ hareket bozuklukları derneğinin PH-HKB tanısı için kognitif alanları değerlendirirken hangi nöropsikolojik testlerin seçilebileceğine dair örnekler sunmuştur (Tablo 2-2). Literatürdeki HBD kriterlerini kullanan çeşitli PH-HKB çalışmalarında da hangi testlerin tercih edildiği Tablo 2-3'te gösterilmiştir. Nöropsikolojik testlerin sıklıkla çeşitli kognitif işlevler gerektirmesi belirli bir kognitif alanın saf bir şekilde ölçülmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle PH-HKB tanısı değerlendirilirken kognitif alanlarda oluşabilecek dengesizliği önlemek için nöropsikolojik testlerin seçiminde dikkatli ve hassas davranılmalıdır⁷⁴. Goldman ve arkadaşları tarafından HKB için II. seviye kriterlerinde kullanılan nöropsikolojik

bataryada hangi testlerin kullanılmasının en optimal olacağını araştırılmıştır. Her alandaki bozulmayı tespit etme olasılığı için 2 testin etkili ve pratik olduğu, dikkat-çalışma belleği ve yürütücü işlevler alanlarını daha fazla testle değerlendirmenin bozulmanın tespit edilme oranı arttırmadığını bildirmişlerdir. Araştırmalarında sıklıkla kullanılan 19 testi incelendiklerinde şu 10 testten oluşan bataryanın kullanımı etkili bulunmuştur: (i) İz sürme testi-A, sembol sayı modaliteleri testi (SDMT) (Dikkat/Çalışır Bellek); ii) İz sürme testi-B, saat çizme testi (Yürütücü İşlevler); iii) Boston adlandırma testi, hayvan Sayma (Dil); iv) Serbest ve ipucu ile seçici hatırlama testi (FCSRT), Mantıksal bellek (Bellek); v) Çizgi yönü belirleme testi, Kesişen beşgenler (Görsel-Mekansal İşlevler) olarak belirtilmiştir. Bahsedilen on testin kullanılması ile PH-HKB'un Seviye II kriterlerine göre teşhisinde % 81,3 hassasiyet ve % 85,7 özgüllüğü sağlandığı belirtilmiştir ⁷⁴.

Tablo 2-2: HBD'in PH-HKB Tanısı için Önerdiği Nöropsikolojik Testler –Litvan ve arkadaşlarından⁵:

Değerlendirme	Nöropsikolojik Test
Dikkat ve Çalışma Belleği	WAIS-IV (ya da daha erken versiyonu) Harf Sayı Sıralama WAIS-IV Kodlama (ya da daha erken versiyonu) veya diğer alternatif görevler, Yazılı ya da sözlü olarak, İz Sürme Testi A, İleri-Geri Sayı Menzili Stroop renk-kelime testi
Yönetici İşlevler	Wisconsin Kart Eşleme Testi (CST), veya düzenlenmiş CST (Nelson'nin düzenlemesi) Londra Kulesi Testi–Drexel versiyonu, ya da Stockings of Cambridge (CANTAB) Sözel Akıcılık Testi, kelime akıcılığı (COWAT ya da benzeri), Kategori akıcılığı (hayvan, süpermarket ya da benzeri) ya da alternatif akıcılık görevleri (eğer standardize edilmiş versiyonu kullanılırsa); birden fazla sözel akıcılık testinde görülen anormallik -testler arasında güçlü bir ilişki görüleceğinden- iki anormal testin varlığını gerektiren HKB kriterini karşılamakta kullanılmamalıdır; 10 puanlık Saat Çizme Testi
Dil	WAIS-IV (ya da daha erken versiyonu) Benzerlikler Adlandırma Testi, Boston Adlandırma Testi gibi (ya da PH için geçerli olan kısa formu) veya Kademeli Adlandırma Testi (GNT)
Bellek	Gecikmeli hatırlama ve tanınmanın olduğu kelime listesi öğrenme testi, Örneğin Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, California Sözel Öğrenme Testi, Hopkins Sözel Öğrenme Testi ve Seçici Hatırlamalar Testi, Wechsler Bellek Ölçeği-IV Mantıksal Bellek Alt Testi (ya da daha erken versiyonu) ya da Rivermead Davranışsal Bellek Testi Paragraf geri çağırma alt testi , Kısa Görsel-mekansal Bellek Testi–R (BVMTR)
Görsel-Mekansal İşlevler	Benton Çizgi Yönü Testi, Hooper Görsel Algı Testi, Saat Kopyalama

Tablo 2-3: Hareket bozuklukları derneği kriterlerini kullanarak Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu tanısı konulan araştırmalarda seçilen nöropsikolojik testler

Yayın	Dikkat ve ÇB	Yürütücü	Dil	Görsel-mekansal	Bellek
Biundo,2013 ⁷⁵	TMT-Sayı menzil-Stroop (renk/kelime)	Sözel akıcılık FAB Saat çizme	Kategori Akıcılığı-Benzerlikler	ROCF kopyalama-Drawing kopyalama	RVLT-ROCF
Broeders,2013 ⁷⁶	TMT A, rakam sembol testi	Wisconsin, COWAT	Boston Adlandırma, Benzerlikler	Saat Çizme, Çizgi yönü	RVLT, mantıksal bellek
Pedersen, 2013 ⁷⁷	Stroop renk / kelime okuma	Sözel akıcılık, stroop enterferans		VOSP silüet ve küp kopyalama	California sözel öğrenme
Marras, 2013 ⁷⁸	Harf-rakam sayma, DKEFS renk söyleme testi	TMT B-A, Görsel sözel test	Boston Adlandırma, Kategori Akıcılığı	Çizgi Yönü, Rey kompleks şekil testi	California ve RCFT gecikmiş hatırlama testleri
Goldman,2013-2015 ^{74,79}	İleri menzil, harf sayı sayma, SDMT, TMTA	Saat çizme, geri menzil, COWAT, İlerleyici matrisler, TMT-B	Boston Adlandırma, Kategori Akıcılığı, Benzerlikler	Saat kopyalama, Çizgi yönü, kesişen beşgenler	CERAD, FCSRT Şekilsel bellek, Mantıksal bellek
Galtier,2015 ⁸⁰	Geri menzil Stroop testi (renk/ kelime)	Sözel akıcılık (semantik-kategorik) Wisconsin	Adlandırma-Cümle Anlama Testi	Çizgi Yönü-Blok dizayn	California SÖT-Mekansal Geri Çağırma (8/30 SRT)
Wood,2016 ⁸¹	İleri-geri menzil, stroop kelime yada renk, TMTA	Stroop enterferans, Sözel akıcılık, kategori akıcılığı, TMTB	Boston Adlandırma Benzerlikler,	Çizgi yönü, Rey komplek figür kopyalama	California, RCFT
Lawson, 2017 ⁸²	PoA , Digit vigilance	Londro kulesi, CANTAB, sözel akıcılık	MOCA Adlandırma, Dil puanı	Beşgen kopyalama	CANTAB alt testleri
Jones,2017 ⁸³	Sayı menzil, TMT A, Stroop kelime ya da renk söyleme	Sözel, hareket, kategori akıcılığı, Stroop enterferans, TMT B	Boston naming, Adas-cog	Çizgi yönü, rey kopyala	CVLT ve REY serbest ve gecikmeli hatırlama
Uysal-Cantürk, 2018 ⁸⁴	Sayı menzili, TMT-A	Sözel akıcılık, Stroop, saat çizme	Boston Adlandırma Kendiliğinden adlandırma	Çizgi yönü, Yüz tanıma	Weschler mantıksal bellek, SBST

COWAT; Controlled Oral Word Association Test, TMT; Trail Making Test(İz sürme testi), RVLT; Rey Auditory Verbal Learning Test, ROCF;Rey-Osterrieth Complex Figure Test , RCFT; Rey Complex Figure and Recognition Test, CANTAB; Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery

Hareket bozuklukları derneği PH-HKB tanı kriterlerinde nöropsikolojik testlerde farklı (1, 1,5, 2) standart sapmaların (SS) kullanılmasına izin vermektedir. Bu durum farklı oranlarda HKB tanısı konulmasına yol açmaktadır. Wood ve arkadaşlarının çalışmasında da 1 SS'da hastaların % 79'u, 1,5 SS'da % 46'sı, 2 SS'da % 38'i PH-HKB tanısı almıştır⁸¹. Farklı bir araştırmada da HBD II. seviye kriterleriyle farklı standart sapmalar (ör; 1, 1.5, 2 ve 2,5) kullanılarak değerlendirmiştir. PH-HKB için en iyi duyarlılık (%85,4) ve özgüllük (%78,6) normatif verilerin 2 SS ile kullanılmasıyla elde edilmiş ve %61,8'i PH-HKB olarak sınıflandırılmıştır. Standart sapmanın 1,5 kullanılmasıyla yüksek hassasiyet (%93,8), daha düşük özgüllük (%60,7) sağlanmıştır. Bununla birlikte literatürde en çok tercih edilen 1,5 SS kullanımıdır. Parkinson hastalarında HKB tanısı için 1 SS alınması liberal olarak değerlendirirken, 2 SS'da fazla katı bulunmaktadır⁷¹. Bu sebeple PH-HKB hastalarıyla ilişkili çalışmalarda hangi kriterlerle tanı konulduğu, hangi standart sapmalarla değerlendirildiği gözden kaçırılmamalıdır.

Parkinson hastalarında demansa dönüşüm seyrini inceleyen çalışmalarda bulgular değişken olsa da hafif kognitif bozukluğu olan parkinson hastalarının normal kognisyonlulara göre daha yüksek oranda (sırasıyla %27 ve %0,7) demansa dönüştüğü bildirilmiştir⁷⁷. 16 yıllık takipte PH-HKB hastalarının %91'i demansa dönüşmüştür ve bu oran HKB olmayanlara göre 4 kat fazla risk olduğunu göstermektedir⁸⁵.

Parkinson hastalarının 3 yıllık takibinin yapıldığı bir araştırmada (HBD kriterleri I. Seviye-1,5 SS) PH-HKB tanılı hastaların %27'si, normal kognisyon PH tanılı hastaların %0,7'si demansa dönüşmüştür. Bir yıllık takipteki HKB (%27,8), üç yıllık takipteki demansa dönüşümle eşit derecede öngörücü bulunmuştur. Bununla birlikte, PH-HKB'dan normal kognisyona dönüş oranı 1. yılda % 21,6 ve 3. yılda % 19,4 olarak tespit edilmiştir⁷⁷.

Yeni tanı konmuş PH alındığı bir araştırmada (HBD kriterleri-Seviye II-1,5 SS) başlangıçta %35'i (123 hastadan) üç yıl sonunda %53,4'ü (demans tanısı almayan 88 hastadan), beş yıl sonunda %50'si (56 hastadan) PH-HKB tanısı almıştır. Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu alt tiplerine bakıldığında çoğunluk çoklu alan olarak bulunmuştur (başlangıç % 65,1; 3 yıl% 63,8; 5 yıl% 42,9)⁸⁶.

Hafif kognitif bozuklukla demansı ayıran önemli bir nokta HKB'da görülen kognitif bozulmanın günlük yaşam işlevlerini önemli ölçüde etkileyecek fonksiyonel

bozulmaya yol açmamasıdır. Bununla birlikte HBD, HKB'daki farklı kognitif alanlarındaki bozulmaların, günlük işleyişin farklı yönlerinde performans düşüklüğü ile ilişkili olabileceğini, bu nedenle ilaç tedavisi yönetimi veya finans kaynakların yönetimi gibi temel fonksiyonel alanlarda geniş araştırmalara ihtiyaç olduğunu belirtmektedir⁵.

2.3.4. Parkinson Hastalığında Tedavi Uyumu

Parkinson hastaları tedavi uyumu açısından dikkatle takip edilmesi gereken bir hasta grubudur. Bu hastalar kognitif bozulma, depresyon, polifarmasi, ilaç tedavisi karmaşıklığı gibi tedavi uyumsuzluğuna yönelik risk faktörlerine sahiptir. Bununla birlikte değişken ilaç emilimi ve özellikle levodopa içeren birçok ilacın kısa yarılanma ömrü nedeniyle dozlar sıktır ve zamanla tedaviye yanıtta azalma, motor dalgalanma ve diskinezi görülebilmektedir. İlaç alımında görülen düzensiz zamanlama da motor dalgalanmalarla ilişkilendirilebilir⁸⁷. Bu sebeple hastanın ilaç alma davranışının anlaşılması hastanın klinik durumunu ve tedaviye yanıtını doğru şekilde değerlendirebilmek için çok önemlidir³².

Uyumsuzluğun sonuçları, büyük ölçüde hastalığın evresine bağlı olarak değişebilir. Erken aşamalarda, ara sıra kaçırılan veya fazladan alınan bir dozun motor kontrol üzerinde çok az etkisi olabilir. Fakat uyumsuzluk ve tutarsız dopaminerjik stimülasyonun hastalık seyrini, motor komplikasyonların gelişimini ve düzeyini nasıl etkileyebileceği iyi bilinmemektedir. Hastalık ilerledikçe sık doz kaçırmalar ya da ekstra dozlar motor kontrolü ve hastanın fonksiyonelliği üzerinde daha hızlı bir etkiye sahip olabilir⁸⁸. Bununla beraber PH'da ilaçların impulsif olarak fazla kullanımı nedeniyle dopamin disregülasyon sendromu görülebilir. Maksimum terapötik faydanın sağlanması için hastanın reçete edildiği şekilde ilaçlarını kullanması gereklidir. Uyumsuz hastalarda motor skorlar anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur⁸⁹.

Önceki çalışmaların bulgularından hareketle antiparkinson tedaviye uyumla ilişkili klinik ve demografik faktörler şu şekilde sınıflandırılabilir^{32,61,90-92}.

1-Hasta ile ilişkili faktörler: yaş, cinsiyet, ırk ve risk alma davranışları. İleri yaşın (>65 yaş) uyumsuzluk için risk faktörü olduğunun bildirilmesine karşın⁹³, bazı çalışmalarda gençlerde uyumsuzluğun daha sık olduğu da bildirilmiştir⁹⁴.

2-Sosyal faktör: eş /bakıcı eksikliği

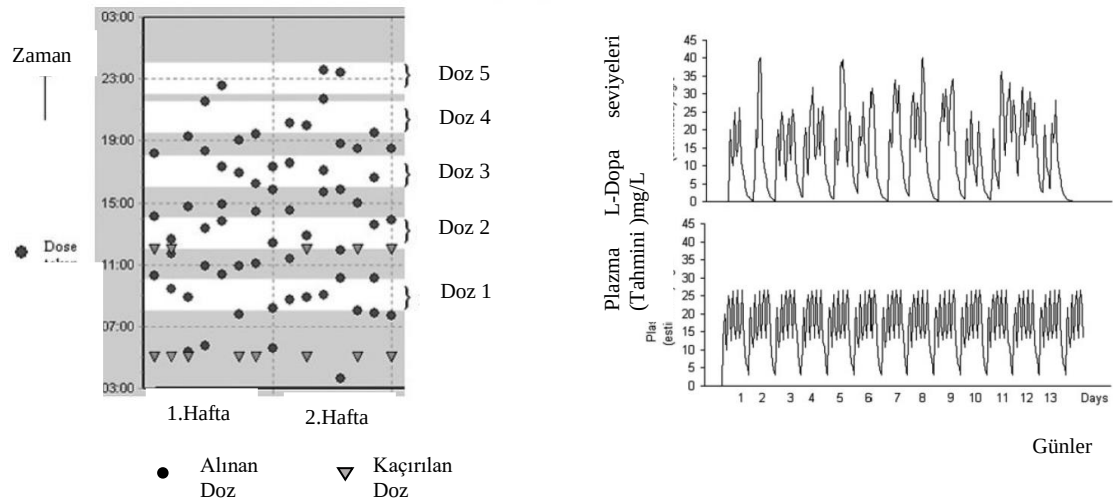
3-Hastalıkla ilgili faktörler: kognitif bozulma, duygudurum bozukluğu ve daha uzun hastalık süresi

4-Mali ve sağlık sistemi engeller: düşük gelir

5-Tedavi süreci ile ilişki faktörler: tedavi rejimin karmaşıklığı, polifarmasi, hastalık ve uyumla konusundaki yetersiz bilgi, zayıf semptom kontrolü veya yaşam kalitesi

Polifarmasi PH'da son derece yaygındır; hastaların yarısından fazlası, diğer komorbiditeler için kullanılan çoklu reçetelere ek olarak en az iki anti-parkinson ilacı kullanmaktadır⁹⁵. Amerika ve Avrupa'da, erken evre Parkinson hastaları, günde ortalama 3.2 tablet alırken ileri evre hastalar sırasıyla 9.9 ve 8.4 tablet kullanmaktadır⁹⁶. Levodopanın plazma yarılanma ömrünün çok kısa olması nedeniyle plazma seviyelerini terapötik dozda tutabilmek için çoklu günlük dozlar gerektirir. Bu nedenle dopaminerjik ilaçlar sıklıkla günde 3-4 kez alınır, ileri evrelerdeki hastalarda dozlar daha da sıklaşabilir. Tedavi rejimindeki karmaşıklık, PH'da uyumsuzluk ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur^{32,94}.

Grosset ve arkadaşları Parkinson hastalarında elektronik izlem verilerinden elde edilen tahmini ilaç düzeylerini ve düzensiz ilaç zamanlamasının plazma düzeylerinde oluşturduğu kararsızlığı şekil üzerinde göstermiştir (Şekil 2-1)³².



Şekil 2-1: Elektronik izlem verilerinden elde edilen tahmini ilaç düzeyleri -Grosset'ten ³²

- a- Günde 5 kez 1 tablet 125 mg karbidopa alması reçete edilen hastanın elektronik izlem verileri. Her doz için uygun zaman 2 saatlik pencerelerle işaretlenmiştir. Veriler 3 aylık bir izleme döneminde, toplam uyumun % 82, günlük uyumun % 26 ve zaman uyumunun % 25 olduğu bir dönemden alınmıştır.
- b- Günde beş kez kullanıldığında tahmini plazma L-dopa seviyeleri. Üstteki grafik, diğer şekilde(a) gösterilen ilaç kullanıma göre modellenmiştir. Altteki grafik ise, reçete edildiği şekilde düzenli kullanıma göre modellenen doz şeması ve daha istikrarlı ilaç düzeyleri gösterir

Reçetelenen tedavinin %80'ninden daha fazla ilaç kullanmak şeklinde tanımlanan tedaviye uyum Parkinson hastalarında %33'den %97,7'ye kadar değişmektedir ^{89,97}. PH tedavi uyumunu araştıran çalışmalardan örnekler Tablo 2-4'te gösterilmiştir.

Tablo 2-4: PH'da tedavi uyumunu araştıran çalışmalar

Yazar,yıl	Uyum Ölçme Yöntemi	Hasta sayısı (Takip süresi)	Uyum Oranı*
Grosset, 2005 ⁹⁴	Elektronik ilaç izlemi (MEMS)	54 (3ay takip)	Total Uyum %79,6 Zamanlama Uyumu (Uyumsuzlarda %11) (Uyumlulardan%25)
Grosset,2009 ⁸⁹	MEMS	112 (1 ay)	Total uyum %97 Günlük Uyum %86,2 Zamanlama uyumu %24,4
Grosset,2006 ²⁶	MEMS, tablet sayma (yöntemlerin karşılaştırılması)	69 (3 ay)	%81 Uyum
Leopold,2004 ⁸⁸	MEMS, ölçek	39 hasta (1 ay)	Total uyum % 76,9 Günlük uyum % 51,3 Zamanlama uyumu % 46,2
Valdeoriola,2011 ⁹⁸	Morisky–Green test, klinikisyen değerlendirmesi	418	Morisky; %60,4 Klinikisyen değerlendirmesi; %97,3
Fabbrini,2013 ⁹⁹	Morisky uyum ölçeği	773	Erken evre PH'da uyum; %98 İleri Evre PH'da uyum; %94
Elm,2007 ¹⁰⁰	Tablet sayma, Morisky uyum ölçeği	413	%90 uyum (tablet sayma) Morisky %56 yüksek uyum, %44 orta uyum
Kulkarni,2008 ⁹⁷	Retrospektif, MPR (medication possession ratio)	104	Uyum %33, İlk yıl, %62,5, İkinci yıl %64, Üçüncü yıl %63,1, Dördüncü yıl %72, Beşinci yıl %71,6
Wei,2013 ⁹³	MPR	7583	%72,7
Tarrants, 2010 ¹⁰¹	Retrospektif, MPR	19550	Uyum %53,5
Davis, 2010 ¹⁰²	Retrospektif, MPR	3119	Uyum %39

*Reçetelenen tedavinin %80'den fazlasını kullananlar uyumlu olarak değerlendirilmektedir.

Randomize kontrollü bir çalışmada 69 Parkinson hastasından aktif grupta olanlara ilaçlarını zamanında kullanmakla ilişkili verilen eğitimin zamanlama uyumuna etkisi araştırılmıştır⁸⁷. Başlangıçta zaman uyumu aktif grupta %17, kontrol grubunda %21 olarak tespit edilmiştir. Zaman uyumu günde tek sefer alınan ilaçlarda %82 iken, sıklık arttıkça düşmüştür. Eğitim sonrası aktif grupta zaman uyumu %39 iken, kontrol grubunda %20 olarak belirlenmiş fakat bu durum motor skorlar açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır.

Parkinson hastalarında tedavi uyumunu değerlendirmek için birkaç farklı yöntemin karşılaştırıldığı bir çalışmada kendini raporlama, görsel ölçekler ve tablet sayma yöntemlerinin elektronik izleme göre uyumu daha yüksek tahmin ettikleri gösterilmiştir²⁶. Bu çalışmada ölçek ve skalalarda %100, tablet saymada %97 uyum, elektronik ilaç izlemde (MEMS) total uyum %96, günlük uyum %77, zaman uyumu %18 olarak bildirilmiş, total uyum arasında yöntemler arası anlamlı bir farklılık çıkmamıştır. Tablet sayma yönteminde, uyumsuz hastaların %50'si yakalanamamıştır ve Parkinson hastalığının tedavisinin karmaşıklığı nedeniyle hastaların yalnızca % 72'sinde bu yöntem kullanılabilmektedir. Farklı bir çalışmada da tablet sayma ve kendi kendini raporlama (Morisky ölçeği) yöntemlerini karşılaştırılmıştır¹⁰⁰. Parkinson hastalığında tablet sayma yönteminin uyumu yüksek tahmin ettiği ve Morisky tedaviye uyum ölçeğinin kullanımının uygun olduğu bildirilmiştir. Tablet sayma yöntemine göre Parkinson hastalarının %90'ı tedaviye uyumlu (ilaçlarının %80'i veya fazlasını almış) iken Morisky anketine göre %56'sı yüksek uyum, %44'ü orta derecede uyum göstermiştir.

Yapılan kalitatif bir çalışmaya göre uyumsuzluk davranışları Parkinson hastası bireyler arasında değişmektedir¹⁰³. Görüşülen hastalardan her biri basitçe bir doz almayı unutmak veya dozları karıştırmak, daha iyi semptom kontrolü sağlamak için erken doz almak, düzenli olarak ekstra doz almak veya sağlık uzmanlarına söylemeden doz zamanlarını yeniden düzenlemek gibi uyumsuzluk davranışlarından bir veya birkaçını bildirmiştir. Leopold'un araştırmasında hastaların neredeyse % 30'unun en az bir doz kaçırdığını ve % 76,4'ünün doz kaçırmaya ya da zamanlama hatası yaptığını bildirilmiştir⁸⁸. Kadınlar kaçırılan dozların sıklığını tahmin etmekte erkekler yanlış zamanlama yapılan dozları bildirmekte daha iyi bulunmuştur. Hastalar tarafından uyumsuzluğun en yaygın nedeni “çok meşgul olmak” (%85,7) olarak belirtilirken diğer en yaygın nedenler de

ilaçlarını evde unutmak, yan etkiler, ilacın bitmesi, reçetenin yanlış anlaşılması, yutma zorlukları olarak bildirilmiştir. Tablet yükünün hastalar tarafından büyük bir problem olarak algılandığı ve transdermal flaster gibi farklı ilaç sistemlerine ilgi duyulduğu başka bir çalışmada belirtilmiştir. Hastaların %59'unun tablet yükü ve yutma güçlüğü nedeniyle uyumsuzluk gösterdiği, bir kısmının da kolaylaştırmak amacıyla tabletleri eritmesi veya parçalamasından dolayı ilacın etkinliğinde düşme görüldüğü bildirilmiştir⁹⁶.

Tedavi uyum oranlarındaki değişkenlik göz önüne alındığında, Parkinson hastalarının kognitif açıdan heterojen olduğu dikkatlerden kaçmamalıdır. Tedaviye uyum, çeşitli kognitif ve motor yeteneklere sahip olmayı gerektiren bir durum olarak değerlendirilmelidir. Toplumda bağımsız şekilde yaşayan yaşlılarda hafif kognitif bozukluğun tedaviye uyumun azalmasında belirgin bir etkisi olduğu görülmüştür^{104,105}. PH'ndaki hafif kognitif bozulmalar bile hastaların günlük hayatlarında birtakım fonksiyonel bozulmalara ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açmaktadır. Bu bağlamda PH-HKB da eşlik eden kognitif ve davranışsal bozulmalar ek olarak levodopa tedavisinin karmaşıklığı nedeniyle tedaviye uyumsuzluk için risk taşımaktadır. Mevcut literatürde PH-HKB tedavi uyumunu araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

2.3.5. Parkinson Hastalığında İlaç Tedavisi Yönetimi

Parkinson hastalarında demansın fonksiyonel düşüşteki etkisi iyi bilinmektedir. Bununla birlikte demans olmayan Parkinson hastalarında da özellikle ilaç tedavisi ve finans yönetimi gibi daha yüksek dereceli enstrümantal günlük yaşam işlevlerinde fonksiyonel bozulmalar görüldüğü bildirilmiştir^{10,11,106}. Hareket bozuklukları derneği tarafından gelecekteki çalışmalar için bildirilen bir araştırma alanı, PH-HKB'nun günlük işleyiş üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması ve günlük işleyişte görülebilecek ilk değişikliklere alınabilecek önlemlerin belirlenmesidir^{5,72}. Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğunun günlük yaşama etkisine dair sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bir araştırmada PH-HKB'da fonksiyonel bozulmaların olduğunu (normal kognisyon<HKB<Demans) ve bunun da kognitif bozulmayla ters orantılı olduğu bildirilmiştir⁹⁵.

Parkinson hastalarında ilaç tedavisi yönetimlerini sorgulamanın kognitif işlevlerde yaşanan düşüşü ve bunun günlük yaşam üzerindeki etkilerini değerlendirmede fikir verebileceği belirtilmiştir. Hareket bozuklukları derneği tarafından kognitif durumun fonksiyonel etkilerini değerlendirmek için önerilen basit bir testte hastanın ilaç tedavisini

nasıl kullandığını anlatması istenir. Hasta ilaçları, dozlarını (mg veya tablet rengi) ve tedavi zamanlamasının net bir şekilde tanımlayabilirse kognitif durumunun günlük yaşam üzerinde etkisi olmadığına karar verilebileceğini bildirmişlerdir¹⁰⁷.

Parkinson hastalarında ilaç tedavi yönetimini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma vardır. Parkinson hastalığında tedavi yönetiminin klinik ve kognitif bileşenlerini araştıran ilk çalışma 2012’de Psikiyatri, Psikoloji, Nöroloji ve Farmakoloji bölümlerinden araştırmacılarla gerçekleştirmiştir¹⁰. İlaç tedavi yönetimlerini değerlendirmek için oluşturulan Hopkins Medication Schedule (HMS) testi Parkinson hastalarına göre düzenlenmiştir. Bu test hastaların hipotetik bir reçeteyi planlayıp, ilaç kutusuna yerleştirmelerine dayanır. Hastalara bir günlük saat çizelgesi verilerek, yemek vakitlerine göre ilaç içtiği saatleri belirtmesi istenir. Bu çalışmada hastalar testte %54’ü reçetelenen tedavinin %80’inden az ilaç kullanmayı planladıkları için tedaviye uyumsuz değerlendirilmiştir. PH ilaç tedavisi yönetimi sözel öğrenme ve geri çağırma, kognitif esneklik ve problem çözmeyle ilişkili bulunmuştur. Araştırmacılar hafıza ve yürütücü işlevlerdeki hafif kognitif bozukluklarda dahi ilaç tedavisi yönetim yeterliliğinin azalabileceğini öne sürmüşlerdir. Fakat çalışma katılımcı sayısı ve uygulanan nöropsikolojik testler açısından sınırlıdır. Prospektif belleğin ilaç ve finans yönetimindeki etkilerinin araştırıldığı farklı bir çalışmada PH performansa dayalı prospektif bellek, ilaç ve finans yönetim testlerinde kötü performans sergilemiş, ayrıca enstrümental günlük yaşam işlevlerinde düşüş bildirmişlerdir¹¹.

Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğunda ilaç tedavisi yönetimini değerlendiren ilk çalışma 2014 yılında Pirogovski tarafından yapılmıştır¹⁰⁸. İlaç tedavisi yönetiminde gönüllü ve normal kognisyon Parkinson grupları arasında anlamlı fark çıkmazken, HKB grubu düşük puanlar sergilemiştir. Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğunda performansa dayalı günlük yaşam işlevleri testlerinin, özellikle ilaç tedavisi yönetim testinin hafif kognitif bozuklukları yakalayacak hassaslıkta olduğu bildirilmiştir. Başka bir araştırmada zamana bağlı prospektif bellekteki zayıflık, HKB ile ilişkili bulunmuş ve prospektif bellekteki zayıflığının, bozulmuş günlük yaşamın işleyişi ve azalmış özerklik ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir¹⁰⁹.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi'ne Mayıs 2018-Mayıs 2019 zaman aralığında başvuran Birleşik Krallıklar Parkinson Hastalığı Cemiyeti Beyin Bankası Klinik Tanı kriterlerine göre İdiyopatik Parkinson Hastalığı tanısı almış hastalardan rastgele seçilen 63 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul edenlerin en az ilkokul mezunu olması, majör depresyon vb ciddi psikiyatrik veya sistemik hastalıklarının olmaması, kognisyonu bozacak ilaç kullanmamaları, gündüz uyku hali olmaması kriterleri aranmıştır. Derin beyin stimülasyonu, apomorfin ve intrainestinal levodopa-karbidopa jel tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Örneklem büyüklüğü G*Power 3.1 programı ile hesaplanmıştır. Yapılan pilot çalışma üzerinden iki bağımsız grup arasındaki farkın çift yönlü karşılaştırılması için etki büyüklüğü (d) 0,8 olarak hesaplanmıştır. Çalışmanın 0,05 anlamlılık ve 0,80 güce ulaşabilmesi için gruplara en az 25 kişinin alınması gerekli bulunmuştur. Bu sebeple alınan hastalarda PH-HKB tanısı alanların sayısı yeterli sayıya ulaşana kadar rastgele hasta toplanmaya devam edilmiştir.

3.2. Hastaların Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan hastalarda motor, kognitif ve psikolojik durum, ilaç tedavisi yönetimi ve uyum değerlendirmeleri aynı gün içinde yapılmıştır. Hastaların motor muayeneleri İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları biriminde çalışan nörologlar tarafından gerçekleştirilmiştir. Sonrasında nöropsikolojik testlerin uygulanması, ilaç tedavisi uyum ve yönetiminin değerlendirilmesi her bir katılımcı için yaklaşık 2,5 saat sürmüştür.

3.2.1. Motor Durum Değerlendirilmesi

Hastaların motor durumlarının değerlendirilmesi nöroloji uzmanları tarafından Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (HBD-BPHDÖ) ile gerçekleştirilmiştir.

HBD-BPHDÖ: Hareket bozuklukları derneği tarafından geliştirilen BPHDÖ Parkinson hastalığı ile ilgili klinik araştırmalarda en yaygın kullanılan ölçektir¹¹⁰. Ölçeğin yeterli

kapsamda olmaması, açık yönergesinin bulunmaması, bazı çelişkili maddelerin bulunması ve klinik profilinin iyi tanımlanmamış olması nedeniyle oluşturulan bir komisyonla revize edilerek son halini (HBD-BPHDÖ) almıştır¹¹¹. Ölçek motor olmayan sorunların 13 maddede, motor sorunların 13 maddede, motor muayenesinin 18 maddede ve motor komplikasyonların 6 maddede 0-4 puan arasında değerlendirildiği dört ayrı bölümden oluşur. Ölçek her ekstremitenin ayrı ayrı puanlandığı alt maddelerle birlikte toplam 260 puan üzerinden değerlendirilir. Ölçekte genel puanlamanın dışında kalan maddelerde hastanın Hoehn-Yahr (H&Y) evrelemesi, hastanın ilaç kullanımı, levodopa kullanımı, kullanıyorsa son doz üzerinden ne kadar zaman geçtiği, hastanın klinik durumu (açık-kapalı) değerlendirilir. Ölçeğin Türkçe standardizasyonu Akbostancı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır¹¹².

3.2.2. Kognitif Durum Değerlendirmesi ve Uygulanan Nöropsikolojik Testler

Çalışmamızda PH-HKB olan hastaların belirlenmesi için HBD'nin tanı kriterlerinde seviye II'ye uygun şekilde detaylı nöropsikolojik değerlendirme yapmak amaçlanmıştır. Bu amaçla hastalara tarama testi ve detaylı nöropsikolojik değerlendirme için her alanı değerlendirecek 2'ser test uygulanmıştır.

Nöropsikolojik testler seçilirken HBD tarafından PH-HKB tanısında kullanılabilecek testlere verilen örnekler referans alınmıştır (Tablo 2-2). Ayrıca mevcut literatürdeki PH-HKB tanısını HBD kriterleri 2. seviyeye göre belirleyen çalışmalarda kullanılan testler incelenmiştir (Tablo 2-3). Bununla birlikte kullanılacak batarya oluşturulurken ülkemizde normatif verileri bulunan testlerden oluşmasına gayret edilmiştir. Kullanılan testler ve referans alınan norm çalışmaları tabloda belirtilmiştir (Tablo 3-1). Türkçe geçerliği ve güvenilirliği bulunan prospektif bellek testi olmadığı için çeşitli görevleri içeren klinikte uygulanabilecek bir test oluşturulmuştur. Bu test PH-HKB tanısı için kullanılmamış sadece ilaç tedavisi yönetimi ve uyum ile ilişkisi bağlamında değerlendirilmiştir.

Tablo 3-1: Çalışmamızda nöropsikolojik değerlendirme için kullanılan testler

Değerlendirilen Kognitif Alan	Kullanılan Test (Referans alınan Puan)	Referans Alınan Türkçe Norm Çalışması
Tarama	MOCA	Selekler ve ark, 2010 ¹¹³
Dikkat ve Çalışma Belleği	WAIS-R Sayı Menzili (İleri ve Geri Sayı Menzili Toplam puanı)	Özdeniz E, 2001 ¹¹⁴
	İz Sürme (A formu puanı)	20-49 yaş: Türkş N, 2015 ¹¹⁵ 50 yaş ve Üzeri: Cangöz ve ark, 2007 ¹¹⁶
Yürütücü İşlevler	Stroop (Enterferans puanı)	Tümaç, 1997 ¹¹⁷
	Sözel Akıcılık (KAS puanı)	Bozdemir, 2008 ¹¹⁸
Görsel-Mekansal İşlevler	Çizgi Yönü Belirleme	Karakaş, 2013 ¹¹⁹
	Benton Yüz Tanıma (Düzeltilmiş UF Puanı)	Keskinkılıç, 2008 ¹²⁰
	Boston Adlandırma	Bozdemir, 2008 ¹¹⁸
Dil İşlevleri	Cevap Olarak Adlandırma	Normatif yok
Bellek	SBST (Uzun süreli toplam hatırlama puanı)	Öktem Tanör, 2016 ¹²¹
	Hikaye Belleği (Uzun süreli toplam hatırlama puanı)	Mollahasanoğlu, 2002

**Testlerin altında parantez içinde verilen puanlar HKB tanısı için referans alınan puanları göstermektedir.*

Nöropsikolojik değerlendirme sonucu hem bireysel test ham puanları hem de kognitif alanların z skorları hesaplanmıştır. Farklı testlere ait puanları birbiriyle karşılaştırılabilir hale getirerek kognitif alanlardaki muhtemel etkileri analiz edebilmek için z skorları kullanılmıştır. Nöropsikolojik testlerdeki ham bireysel puanlar yaş ve eğitime göre normatif veriler kullanılarak z skorlarına dönüştürülmüştür. [z skoru= (hastanın test puanı- hastanın eğitim ve yaşına göre normatif veri ortalaması)/ normatif verinin standart sapması] Kognitif alan skorları her alandaki seçilen nöropsikolojik testlerin z skorlarının ortalaması alınarak hesaplanmıştır^{74,122}. Bazı testler birçok alt puan

içerdiği için her testin değerlendirdiği alandaki bozulmayı en iyi yansıttığı düşünülen bir puanı referans puan olarak kabul edilmiş, HKB tanısı için değerlendirme bu puan üzerinden yapılmıştır. (Referans alınan puanlar Tablo 3-1’de belirtilmiştir.) Katılımcının bu referans puanının normatif verilere göre 1,5 SS aralığında olması normal kabul edilmiştir. PH-HKB tanısı için en az iki testin 1,5 SS altında olması gerekmektedir. Eğer aynı kognitif alanı değerlendiren iki testte bozulma ise bu tek alanlı-HKB veya iki farklı kognitif alanı değerlendiren birer testte bozulma şeklindeyse çoklu alan-HKB şeklinde değerlendirilmiştir.

Kognitif alan z skorları hesaplanırken zamanla ilgili testlerde (İz sürme ve Stroop) z skorlarında işaret dönüşümü yapılmış. Böylece tüm alanlar için z skorlarında daha düşük puanlar (negatiflik) fonksiyondaki azalmayı yansıtmıştır¹²³. Kognitif alanların z skorları her alanda aşağıda belirtilen testlerin z skorlarının ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Dikkat z skoru, WAIS sayı menzil toplam z skoru ve iz sürme A testi z skoru ortalaması; Yürütücü işlevler alanı z skoru, stroop z skoru ve KAS z skoru ortalaması; Dil alanı z skoru, Boston adlandırma testi kendiliğinden adlandırma z skoru; Görsel ve mekânsal işlevler alanı z skoru, çizgi yönü testi z skoru ve yüz tanıma testi z skoru ortalaması; Bellek alanı z skoru, SBST uzun süreli toplam hatırlama z skoru ve mantıksal bellek uzun süreli toplam hatırlama z skoru ortalaması.

Genel Tarama Testi

Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCA): 2005 yılında Nasreddine ve arkadaşları tarafından sağlıklı kişiler ve hafif kognitif bozukluğu olan kişileri ayırmak amacıyla geliştirilmiştir¹²⁴. MOCA dikkat ve konsantrasyon, yönetici işlevler, bellek, dil, görsel-mekansal beceriler, soyut düşünme, hesaplama ve yönelimden oluşan farklı kognitif boyutları değerlendiren bir tarama aracıdır. Türkçe çevirisi yapılmış test tarama ölçeği olarak ülkemizde de sıklıkla kullanılmaktadır. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği puanlarının Alzheimer hastaları, HKB ve kontrolden ayırt edebilecek güçte olduğu gösterilmiştir¹¹³. Türkçe çevirisinin Parkinson hastalarında geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olup, HKB ve erken demans hastalarının değerlendirilmesinde tercih edilebileceği bildirilmiştir¹²⁵. Testin dikkat bölümünde 100’den geriye 7 çıkararak sayması istenildiği için testi uygulayacağınız kişinin eğitim almış olması gerekmektedir. Testin uygulaması 10-15 dakika sürmektedir. Testten maksimum 30 puan alınabilmektedir. 21 puan ve üstünde alınan puan normal olarak değerlendirilmektedir.

Dikkat ve Çalışma Belleği Testleri

Sayı Menzili Testi: Sayı menzili testi basit dikkat, kısa süreli bellek ve çalışma belleğinin kapasitesini ölçmektedir^{126,127}. WAIS-R Sayı menzili alt testi ülkemizde basit dikkati değerlendirmek için en yaygın şekilde kullanılan testtir. Test ileri doğru sayı menzili ve geri doğru sayı menzili olarak iki bölümden oluşmaktadır. İleri doğru sayı menzili üç basamaklı, geri doğru sayı menzili bölümü ise iki basamaklı sayı ile başlar. Her iki bölümde de katılımcı doğru bildikçe bir basamak artırarak ilerlenir. Hastanın her iki denemede veya denemelerden birinde başarılı olduğunda bir sonraki basamağa geçilir. Hastanın her iki denemeden başarısız olduğu basamakta ise teste son verilir. Maddedeki iki denemede başarılıysa 2 puan, birini bildiyse 1 puan, hiç bilemediyse 0 puan verilir. Puanlar toplanarak ileri ve geri sayı menzil puanları elde edilir. WAIS-R Sayı Menzili Alt Testi normatif verileri bir yüksek lisans projesi çerçevesinde toplanmıştır¹¹⁴.

İz Sürme Testi: İz Sürme Testi (İST), 1944 yılında ABD ordusu psikologları tarafından geliştirilmiştir¹²⁸. Test çalışma belleği, görsel-motor hız, set değiştirme, entelektüel duyarlılığı ve cevap inhibisyonu ölçmektedir¹²⁹. İz Sürme testi A ve B olarak iki bölümden oluşmaktadır. A formunda hastadan 1'den 25'e kadar sayfada dağınık şekilde yer alan sayıları çizgiyle birleştirmesi istenir. Sayfada karışık olarak hem harflerin hem de rakamların bulunduğu B formunda hastadan bir harf bir rakam şeklinde hem harfleri hem de rakamları doğru sıra ile birleştirmesi istenir. A formu görsel tarama, sayısal sıralama ve görsel-motor hız ile ilişkili iken B formu set değiştirebilme, karmaşık dikkat, ardışıklığı takip edebilme, planlamayı değerlendirmektedir^{116,130}. Her iki bölüm içinde süre tutulur. İz Sürme Testi'nin ülkemizde 20-49 yaş aralığı¹¹⁵ ve 50 yaş üzeri için norm çalışması yapılmıştır¹¹⁶.

Yürütücü İşlevler Testleri

Stroop Testi: Stroop testi 1935 yılında Stroop tarafından geliştirilmiştir¹³¹. Testte hastaların enterferansa direnç gösterebilme ve alışılmış cevabı bastırıp hedef cevabı verebilme, mental esneklik becerileri ölçülmektedir. Orbitofrontal korteks hasarına duyarlı olan test uygunsuz uyaran inhibisyonunun en seçici değerlendirildiği test olarak kabul edilir¹³². Hastaya öncelikle farklı renklerdeki küçük kutuların rengini söylemesi istenerek renk söyleme eğilimi oluşturulur. İkinci aşamada farklı renklerle yazılmış sarı, yeşil, mavi kelimelerini okuması istenerek okuma eğilimi oluşturulur. En son olarak da kelimeleri okumayıp renklerini söylemesi istenir. Stroop bozucu etkisi ise renk isimlerini söylemenin, renk ifade eden kelimeleri okumadan daha uzun zaman almasından

kaynaklanmaktadır¹³³. Test puanlamasında süre, spontan düzeltmeler ve yanlışlar kayıt edilir. Süre farkı yüksek, yanlış okuma ve spontan düzeltmelerin sayısı fazla olması kişinin çeldiricilerle baş edemeyerek uygun olmayan cevap eğilimlerini bastırmada güçlük yaşadığını ve enterferansa direncinin düşük olduğunu gösterir¹³⁴. Stroop Testi, BİLNOT Bataryası kapsamında güvenilirlik ve geçerlilik analizleri yapılmış ve normatif verileri toplanmıştır¹³³. Günümüzde bu testin birçok versiyonu bulunmaktadır. Bu tez çalışmasında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöropsikoloji laboratuvarında kullanılan ve normları yüksek lisans tezi kapsamında Tümaç tarafından toplanan¹¹⁷ formu tercih edilmiştir.

Sözel Akıcılık Testi: Sözel akıcılık testi, katılımcıların istenen bir harfle başlayan kelimeleri bir dakika içerisinde saymasına dayanmaktadır¹³⁵. Semantik ve kategorik akıcılıkta ise katılımcılardan istenen bir kategoride olabildiğince çok kelimeyi bir dakika içinde sayması istenir. Karmaşık dikkat işlevlerinin değerlendirildiği testte söylenen toplam kelime sayısı ve perseverasyonlar dikkate alınır. Sözel akıcılık testlerinde yüksek eğitilmiş normal bireylerin üç harfin toplamında 36-40 kelime sayabilmeleri, semantik akıcılık testinde ise ortalama 18 kelime üretmesi beklenmektedir. Bu sayı yaş ve eğitime göre +5 puan alabilmektedir¹³⁶. Sözel Akıcılık Testi Türkçe’de K, A, S harfleriyle uygulanmakta, kategori akıcılığı olarak hayvan sayma tercih edilmektedir.

Dil Testleri

Boston Adlandırma Testi: Boston Adlandırma Testi (The Boston Naming Test; BNT) Kaplan ve arkadaşları tarafından 1978 yılında 85 maddelik bir form halinde yayınlanan tez sonrasında 60 maddeye indirilmiştir. Testin amacı, kişinin nesneleri adlandırma yeteneğini değerlendirmektir¹³⁷. Test hastanın nesneleri tanıma ve görerek adlandırma becerisini ölçmekle birlikte anlamsal nitelikteki bilgiyi işleme yeteneğini de yansıttığı kabul edilmektedir¹³⁸. Testte başlangıçta kolay bilinen nesneler yer alırken giderek zor tanınabilir nesneler yer alır. Katılımcıdan resme bakarak ne olduğunu söylemesi istenir. Testin uygulanması sırasında katılımcılara iki çeşit ipucu verilir. Katılımcı nesneyi algısal olarak bir şeye benzetemezse semantik ipucu verilir. Nesneyi tanır, fakat nesnenin ismini hatırlayamazsa bu sefer fonemik ipucu verilir¹³⁶. Boston Adlandırma Testi’nin ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır¹³⁹. Bu çalışmada 30 resimlik kısaltılmış form kullanılmıştır¹¹⁸.

Cevap Olarak Adlandırma Testi: Katılımcıdan tarif edilen kelimeyi adlandırması istenir. Prof.Öget Öktem Tanör kendi uygulamaları sırasında kullandığı 10 kelime

üzerinden Türkçeye uyarlamıştır. Hastanın tüm kelimelere doğru cevap vermesi beklenmektedir¹⁴⁰.

Görsel-Mekansal İşlevler Testleri

Benton Yüz Tanıma Testi: Benton ve arkadaşları tarafından 1968 yılında geliştirilen Benton Yüz Tanıma Testi (BYTT), geliştirilen test sağ hemisfer arka bölümlerini etkileyen hasarlar sonucunda ortaya çıkan, yüz tanıma bozukluğunu değerlendirmektedir¹⁴¹. Test içinde yüz resimleri bulunan 22 sayfadan oluşur. Testte önce katılımcıya sayfanın ortasında bulunan bir insan yüzü resmi gösterilir ve daha sonra sayfanın alt kısmında birden altıya kadar numaralandırılmış yüzler gösterilir. Katılımcıdan sayfanın gösterilen yüz resmini diğer altı resim arasından tanımasıdır¹²⁰. Testin sonunda toplam doğru cevap sayısı hesaplanır. Kısa form puanı uzun form puanı dönüştürülür ve yaş, eğitim düzeyine puan düzeltilmesi yapılır¹⁴². Benton Yüz Tanıma Testi'nin ülkemiz için normatif verileri Keskinlik tarafından toplanmıştır¹²⁰.

Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi: 1978 yılında Benton, Varney ve Hamsher tarafından geliştirilen Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi (BÇYBT), yönelim ve görsel-mekansal algılamayı ölçmektedir¹⁴³. Yönenim, görsel örüntüsü içindeki öğeleri algılayma yeteneği iken¹³³ görsel-mekânsal algılama yönelim ve mekanla ilişkin nesneleri tanıma, yön algısı gibi üst düzey kognitif süreçlerini içerir¹⁴⁴. Benton, özellikle sağ hemisfer posterior bölgelerinde hasar bulunan hastalarda bu test performansında bozulma olduğuna dikkat çekmektedir¹⁴¹. Testte katılımcıya belirli bir açı aralıklarıyla yerleştirilmiş 11 çizgi gösterilir. Katılımcıya farklı açılarla yerleştirilmiş iki çizgi gösterilerek referans 11 çizgiden hangisiyle açısal ve yön olarak aynı olduğunu tespit etmesi istenir. Testten önce çizgilerin daha uzun olduğu kolaylaştırılmış 5 deneme yapılır. Test kısmı çizgilerin kısaltıldığı 30 maddeden oluşur ve doğru olarak cevaplanan çiftler puanlandırılır^{133,136}. Benton Çizgi Yönünü Belirleme Testi'nin ülkemizdeki norm çalışması Karakaş ve arkadaşları tarafından BİLNOT bataryası kapsamında gerçekleştirilmiştir¹³³.

Bellek Testleri

Sözel Bellek Süreçleri Testi: Birbiriyle ilişkisiz 15 kelimeden oluşan test 1992 yılında Öktem tarafından geliştirilmiş ve geçerlik güvenirlik çalışması yapılmıştır^{121,145}. Kelimeler katılımcıya 15 kelimeyi de öğreninceye kadar veya maksimum 10 kez okunmaktadır. Her okumadan sonra kişiden hatırlayabildiklerini söylenmesi istenir. Hastanın kelimeleri söyleme sırası kaydedilerek hatırlarken nasıl bir strateji kullandığı da belirlenebilir. On denemenin ardından yaklaşık 30-45 dakika sonra katılımcıdan

hatırladığı kelimeleri söylemesi istenerek uzun süreli serbest hatırlaması değerlendirilir. Hatırlanmayan kelimeler varsa çoktan seçmeli tanıma listesi tek tek okunarak hedef kelimeleri “tanıyarak hatırlama” değerlendirilir. Bellek Süreçleri Testi puanlamasında toplam 8 ayrı puan türü elde edilir. Anlık sözel bellek puanı, kişiye kelime listesi ilk okunduğunda aklında kalan sözcük sayısıdır¹²¹. Toplam sözel öğrenme puanı, katılımcının 10 deneme boyunca toplam doğru söylediği sözcük sayısıdır. Kendiliğinden hatırlama puanı, yaklaşık 40 dakika aradan sonra katılımcının hatırlayarak söylediği kelime sayısıdır. Tanıma puanı, kişinin kelime listesinden doğru tanıdığı kelime sayısıdır. Toplam hatırlama puanı kendiliğinden hatırlama ve tanıma puanlarının toplamından oluşur.

WMS Mantıksal Bellek Alt Testi: Wechsler Bellek Ölçeği’nin bir alt testidir. Testte birer paragraflık iki hikaye yer almaktadır. Hastaya hikaye okunduktan sonra kendiliğinden serbest olarak hatırlaması istenir. Hatırlayamadığı maddeler ile ipucu verilir. Yaklaşık 30 dakika kadar sonra katılımcıdan yeniden hikayeyi anlatması istenir. Hatırlayamadıklarıyla ilgili ipucu verilerek tanınması sağlanır. Hastanın hikayede geçen maddelerden kendiliğinden ve ipucu ile hatırladıkları sayılarak değerlendirilir. Bu hikayelerin Türkçe uyarlaması Prof.Dr.Öget Öktem Tanör tarafından gerçekleştirilmiştir.

Prospektif Bellek Testi: Türkçe çevirisi ve validasyonu olan prospektif bellek testi olmamasından dolayı tezde kullanılmak üzere çeşitli prospektif bellek görevleri içeren klinik kullanım açısından pratik bir test oluşturmuştur. Literatürdeki mevcut testlerdekine benzer (Memory for intentions Screening Test (MIST)¹⁴⁶, CAMbridge PROspective Memory Test (CAMPROMT)¹⁴⁷, Royal Prince Alfred Prospective Memory Test (RPA-ProMem)¹⁴⁸) şekilde hastaya çeşitli zamana ve olaya bağlı kısa süreli görevler verilerek, bunları yerine getirmesi istenmiştir. Çalışmamızda hastaya 2 adet olaya bağlı (hastanın bir eşyası saklanarak alarm çalınca eşyasını istemesi ve hastaya kırmızı kağıt uzatıldığında bunun üzerine imza atması), 2 adet de zamana bağlı prospektif bellek görevi (15 dakika sonra odadaki belirlenen bir objenin istenmesi, 1 saat sonra saatin hatırlatılması) verilmiştir. Hastanın zamanı geldiğinde görevleri yerine getirip getirmediği not edilerek puanlanmıştır.

3.2.3. Depresyon ve Anksiyete Durumlarının Değerlendirilmesi

Hastalara Hamilton depresyon ve anksiyete ölçeği uygulanmıştır.

Hamilton Depresyon Ölçeği: Hamilton tarafından 1950 yılında geliştirilen ölçek depresyon belirtilerinin şiddetini değerlendirmektedir¹⁴⁹. Hamilton orijinalinde 21 madde bulunan ölçeğin ilk 17 maddesinin kullanılmasını önermiştir. Görüşmeci tarafından değerlendirilen ölçek araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Kesme noktaları 23 <; çok şiddetli, 19-22; şiddetli, 14-18; orta derecede, 8-13; hafif derecede ve 7 > normal olarak belirlenmiştir¹⁵⁰.

Hamilton Anksiyete Ölçeği: Hamilton tarafından 1959 yılında geliştirilen yarı yapılandırılmış bir ölçektir¹⁵¹. Anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla düzenlenmiş bir ölçektir. Görüşmeci görüşme anındaki kanaatlerine dayanarak 14 maddede katılımcının anksiyete durumu 0-4 puan aralığında değerlendirir. Sonunda toplam puana göre 0-5 puan anksiyete yok, 6-14 minör anksiyete ve >15 ise majör anksiyete şeklinde derecelendirilir. Ölçek hem ruhsal hem de bedensel belirtileri sorgulayarak son 72 saat içindeki anksiyeteyi değerlendirmektedir. Türkçe güvenilirlik ve geçerlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır¹⁵².

3.2.4. İlaç Tedavisi Yönetimi, Uyum ve İlaç Kullanım Verilerinin Değerlendirilmesi

Hastaların tedaviye uyumları Morisky tedavi uyum ölçeği ile değerlendirilmiştir. İlaç tedavisi yönetim yeterliliğinin değerlendirilmesi için performansa dayalı bir test olan İYYT (İlaç Yönetim Yeterliliği Testi/Medication Management Ability Assessment) hastalara uygulanmıştır. Böylece çalışmamızda hastanın ilaç kullanma davranışının performansa ve hastanın kendi bildirimine dayanan iki farklı yöntemle değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda hastaların Parkinson ve diğer kronik hastalıklar için kullandıkları ilaçlar belirlenerek, hastalarda polifarmasi görülme sıklığı araştırılmıştır. Polifarmasi tanımı hususunda literatürde 2 ve fazlasında ilaç kullanımından 11'den fazla ilaç kullanımına kadar farklı tanımlamalar mevcuttur¹⁵³. Çalışmamızda literatürde de en sık kullanıldığı şekliyle günlük 5 ve fazlasında ilaç kullanımı polifarmasi olarak değerlendirilmiştir.

Morisky Tedavi Uyum Ölçeği: 1986 yılında Morisky, Gren ve Levine tarafından geliştirilmiştir¹⁵⁴. Ölçekte “evet/hayır” şeklinde yanıtlanabilecek ilaç uyumuyla ilişkili dört soru bulunmaktadır. Ölçek sonunda dört hayır yanıtı yüksek uyum, üç veya iki hayır

orta uyum, bir hayır yada hepsine evet denmesi düşük uyum olarak değerlendirilir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Yılmaz tarafından yapılmıştır¹⁵⁵. Bu sorular unutkanlık, dikkatsizlik, kendini daha iyi hissedince veya istenmeyen bir etki oluştuğunda ilacın bırakılması sonucunda uyumsuzluk oluşumunu sorgular.

İlaç Yönetim Yeterliliği Testi (Medication Management Ability Assesment): İlaç tedavisi yönetim yeteneği değerlendirme testi California Üniversitesi Psikiyatri bölümünde görev yapan Patterson tarafından 2002 yılında ilk olarak şizofreni hastaları ile çalışılmış performansa dayalı bir metottur⁵⁴. İlaç tedavisi yönetim testi uygulayan ve hasta arasında rol yapma esasına dayanır. Testte günlük hayatta kullanılanlara benzer karmaşıklıkta, farklı kullanım talimatları olan 4 sahte ilaç vardır. Testi uygulayan hastaya ilaçların dozlarını ve aç-tok nasıl kullanması gerektiğini tarif eder. (Parlenol 10mg, Günde 2 kez 2 tablet yemekle; BRB 15 mg, Günde 3 kez 1 tablet; Cyclomeovan 100 mg, Günde 3 kez aç karna 2 tablet; Linophen 15 mg, Günde 4 kez 2 tablet) Reçeteye dair talimatlar ilaç kutularının üzerindeki etiketlerde de yer alır. Sonrasında ilaç kutuları bir kenara bırakılarak hastaya farklı testler, işlemler uygulanır.

Yaklaşık 45-60 dakika sonra ilaç kutuları hastanın önüne dizilerek, bir günlük ilaç rutinini oluşturması için süre verilir. Sonrasında uyandığı zamandan yatana kadarki bir günü birlikte gözden geçirilerek hasta hangi vakitlerde hangi ilaçları ne kadar kullanması gerektiğini anlatır. Hastanın ilaç planı çizelgeye saatleriyle not edilir, bu saatlerdeki açlık/tokluk durumu öğrenilir. Böylece hastanın kendisine reçete edilen ilaçları başkasının yardımı olmadan ne kadar düzenleyebildiği anlamaya çalışılır. Testi uygulayan çizelgeye not ettiği hastanın günlük ilaç kullanım planını puanlama tablosuna göre puanlar (0-33 puan). Böylece hastanın reçete edilene göre ne kadar fazla ya da eksik tablet aldığı, tedavi şemasına göre planının ne kadar doğru olduğuyla bilgi toplanır. Çalışmamızda çizelgeye kaydedilen ilaç kullanım davranışı verileri üzerinden toplam puana ek olarak her ilaç için alınması gereken toplam sayıya göre eksik /fazla alınan tablet sayısı, her ilaç için gün içinde kullanılması gerekene göre fazla ya da az ilaç alma girişiminde bulunması, ilaçların açlık-tokluk durumlarına uygun kullanımı ve tüm bunlar üzerinden yapılan toplam hata sayısı ayrı ayrı puanlanmıştır.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistik analizi SPSS 20 programı ile gerçekleştirilmiştir. Normallik testinde Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Bağımsız ikili gruplarda karşılaştırmalar normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerde t test, normal dağılım göstermeyenlerde Mann Whitney U testi ile gerçekleştirilmiştir. Kategorik ve sıralı değişkenlerde ki-kare testi ile gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır. Korelasyon analizinde normal dağılım gösteren değişkenlerde Pearson, normal dağılım göstermeyenlerde Spearman testi kullanılmıştır. İstatiksel anlamlılık seviyesi 0,05 olarak alınmış, daha yüksek bulunan anlamlılık düzeyleri de (0,01 ve 0,001) belirtilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Verileri

Çalışmamız Birleşik Krallıklar Beyin Bankası kriterlerine göre idiyopatik Parkinson hastalığı tanısı almış, çalışmamızın dahil edilme kriterlerini sağlayan 40-79 yaş aralığında ve en az ilkokul mezunu olan 44 erkek (%69,8) ve 19 kadın (%30,2) 63 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması $61,98 \pm 10,33$, eğitim yılı ortalaması $7,89 \pm 3,99$ 'dir. Hastaların Hoehn-Yahr evreleri 1-3 arasında, ortalama $1,93 \pm 0,71$ iken hastalık süreleri $6,88 \pm 4,28$ 'tir. Hastaların 58'inde sağ el, 3'ünde sol el, 2 tanesinde her iki el eşit derecede baskındır.

4.2. Parkinson Hastalığı-Hafif Kognitif Bozukluğu ve Parkinson Hastalığı-Normal Kognisyon Gruplarının Karşılaştırılması

Çalışmamıza katılan hastalar HBD'nin HKB kriterleri 2.seviye (1,5 SS) ile değerlendirildiğinde 26 Parkinson hastası (%41,27) HKB kriterlerini sağlarken, 37 Parkinson hastasının (%58,73) normal kognitif durumda olduğu belirlenmiştir. Hafif kognitif bozukluk tanısı alan hastaların yaş ortalaması $65,65 \pm 10,29$ iken kognitif durumu normal olan Parkinson hastalarının yaş ortalaması $59,32 \pm 9,83$ 'tür. Parkinson hastalığı HKB tanısı alan hastaların yaş ortalamasının anlamlı düzeyde daha ileri olduğu bulunmuştur ($p=0,01$). Çalışmamıza katılan Parkinson hastalarında eğitim yılı ortalaması HKB tanısı alan hastalarda $7 \pm 3,16$, normal kognisyonlu hastalarda $8,51 \pm 4,42$ 'dir. Buna göre çalışmamıza katılan Parkinson hastalarından HKB tanısı alan ve almayanlar arasında eğitim yılı değişkeni açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

4.2.1. Grupların Demografik ve Klinik Verilerinin Karşılaştırılması

Çalışmamız kapsamında değerlendirilen normal kognitif durumu olan Parkinson hastalarının yaş ortalamalarının anlamlı düzeyde yüksek olması nedeniyle 5 hasta istatistiksel analizlere dahil edilmemiştir. Böylece oluşturulan PH-HKB ve PH-NK grupları arasında yaş, eğitim, cinsiyet, hastalık süresi, depresyon, anksiyete, L-dopa ekivalan dozu ve motor skorlar açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır. İki gruba dair veriler Tablo 4-1'de sunulmuştur. G*Power programı ile gruplarımızın örneklem büyüklüğü üzerinden güç analizi yapıldığında etki büyüklüğünün (d) 0,77 olduğu ve çalışmamızın gücünün 0,82 olduğu hesaplanmıştır.

Tablo 4-1: Grupların yaş, eğitim, motor durum, depresyon ve anksiyete değişkenleri için ortalama, standart sapma ve p değerleri

	PH-NK (n:32)	PH-HKB (n:26)	p
	Ort +SS	Ort +SS	
Cinsiyet (E/K)	21/11	20/6	0,34
Yaş	61,16±9,01	65,65±10,29	0,08
Eğitim Yılı	8,69±4,59	7±3,16	0,23
Hastalık Süresi (yıl)	7,66±5,01	6,21±3,28	0,19
LEDD, mg	967,78±543,11	836,07±365,09	0,29
Hamilton Depresyon	4,28±3,83	6,18±5,09	0,22
Hamilton Anksiyete	4,25±3,70	6,10±4,26	0,12
Hoehn Yahr Evresi	1,94±0,73	1,90±0,70	0,83
HBD-BPHDÖ (Toplam)	41,83±21,02	47,68±21,45	0,37

*Cinsiyet değişkeni için anlamlılık değeri ki-kare testi ile, diğer değişkenler için t test ve Mann Whitney U testi ile hesaplanmıştır.

PH-NK: Parkinson hastalığı-normal kognisyon, PH-HKB: Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu, HBD-BPHDÖ: Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği, LEDD:L-Dopa ekivalan dozu

Parkinson hastalığı HKB ve NK gruplarının motor muayeneleri HBD-BPHDÖ ile puanlandırılmıştır. Gruplara dair HBD-BPHDÖ ölçeği alt puanları Tablo 4-2’de verilmiştir. Bağımsız gruplarda t test ve Mann Whitney U testi ile karşılaştırılan HBD-BPHDÖ alt puanları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4-2: Grupların HBD-BPHDÖ değişkenleri için ortalama, standart sapma ve p değerleri

HBD-BPHDÖ Puanları	PH-NK (n:32)	PH-HKB (n:26)	p
	Ort ±SS	Ort ±SS	
1. Bölüm	7,59±4,32	9,05±5,28	0,2
2. Bölüm	7,55±5,44	6,90±5,24	0,6
3. Bölüm	26,69±13,99	30,63±14,50	0,3
4. Bölüm	1,46±2,68	1,10±2,40	0,6
Toplam Puan	41,83±21,02	47,68±21,45	0,3

HBD-BPHDÖ: Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği, PH-NK: Parkinson hastalığı-normal kognisyon, PH-HKB: Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu

Parkinson hastalığı HKB ve PH-NK gruplarının Parkinson ve diğer kronik hastalıkları için kullandıkları ilaç ve tablet sayıları, polifarmasi sıklığı gruplar arasında karşılaştırılmış, anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Parkinson hastalığı HKB grubunun Parkinson tedavisi için günlük ortalama 2,53 ilaç ve 5,69 tablet kullandığı, diğer kronik hastalıkları için kullanılanlarla beraber toplamda ortalama 4,96 ilaç kullandığı tespit edilmiştir. Grupların ilaç kullanımlarına dair veriler Tablo 4-3'te verilmiştir.

Tablo 4-3: Grupların ilaç kullanımları ile ilgili veriler

	PH-NK n:32	PH-HKB n:26	p
PH tedavisi tablet sayısı	6,65±3,16	5,69±2,31	0,2
PH tedavisi ilaç sayısı	2,75±0,87	2,53±1,20	0,2
Toplam ilaç sayısı	5,28±2	4,96±1,92	0,5
Polifarmasi sıklığı (%)	%59	%61	0,8

PH-NK: Parkinson hastalığı-normal kognisyon, PH-HKB: Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu, PH: Parkinson hastalığı

Parkinson hastalığı HKB grubunun %73'ünün (n:19), PH-NK grubunun da %75'inin (n:24) Parkinson hastalığı haricinde diğer kronik hastalıklar için de ilaç kullandıkları belirlenmiştir. Her iki grupta da en çok kullanılan ilaç grubu antihipertansifler ve antidepresanlardır. Parkinson hastalığı HKB hastalarının %50'si antihipertansif, %31'i antidepresan ilaç kullanmaktadır. Hastaların kullandıkları ilaç grupları ve kullanım yüzdeleri Tablo 4-4'te belirtilmiştir.

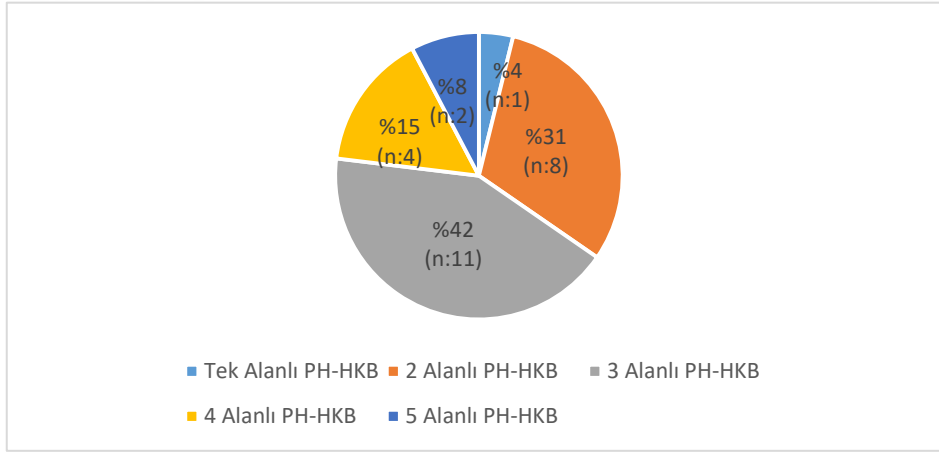
Tablo 4-4: Grupların Parkinson tedavisi harici diğer kronik hastalıkları için ilaç kullanım yüzdeleri

	PH-NK % (n)	PH-HKB % (n)
Antihipertansif	25 (8)	50 (13)
Antidepresan	37 (12)	31 (8)
Antiagregan/antikoagülan	15 (5)	15 (4)
Antidiyabetik	15 (5)	12 (3)
Antihiperlipidemik	12 (4)	15 (4)
Antiemetik	9 (3)	4 (1)
Diüretik	3 (1)	4 (1)

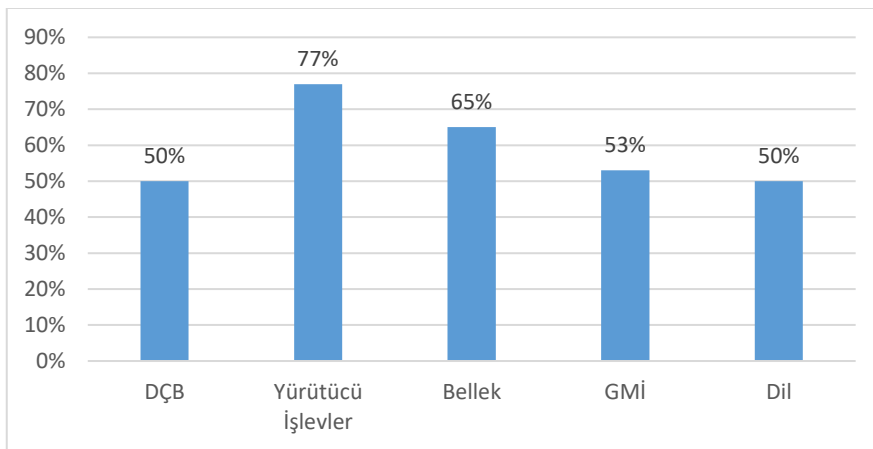
PH-NK: Parkinson hastalığı-normal kognisyon, PH-HKB: Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu

4.2.2. Grupların Nöropsikolojik Profillerinin Karşılaştırılması

Çalışmamızdaki PH-HKB kriterlerini sağlayan hastalardan 1'inde tek alanda, 8'inde 2 alanda, 11 tanesinde 3 alanda, 4 tanesinde 4 alanda ve 2 tanesinde tüm alanlarda en az bir testte 1,5 SS altında kaldığı görülmüştür (Şekil 4-1). Genel olarak bakıldığında 26 PH-HKB hastasından 13 hasta (%50) dikkat ve çalışma belleği, 20 hasta (%77) yürütücü işlevler, 17 hasta (%65) bellek, 13 hasta (%50) dil, 14 hasta (%53) görsel mekânsal işlevler alanını değerlendiren testlerden en az birinde normatif verinin 1,5 SS altında kalmıştır (Şekil 4-2). Hastalarda kognitif alanlardaki bozulmaların farklı kombinasyonlarının görüldüğü 18 tip bozulma tespit edilmiştir (Şekil 4-3).

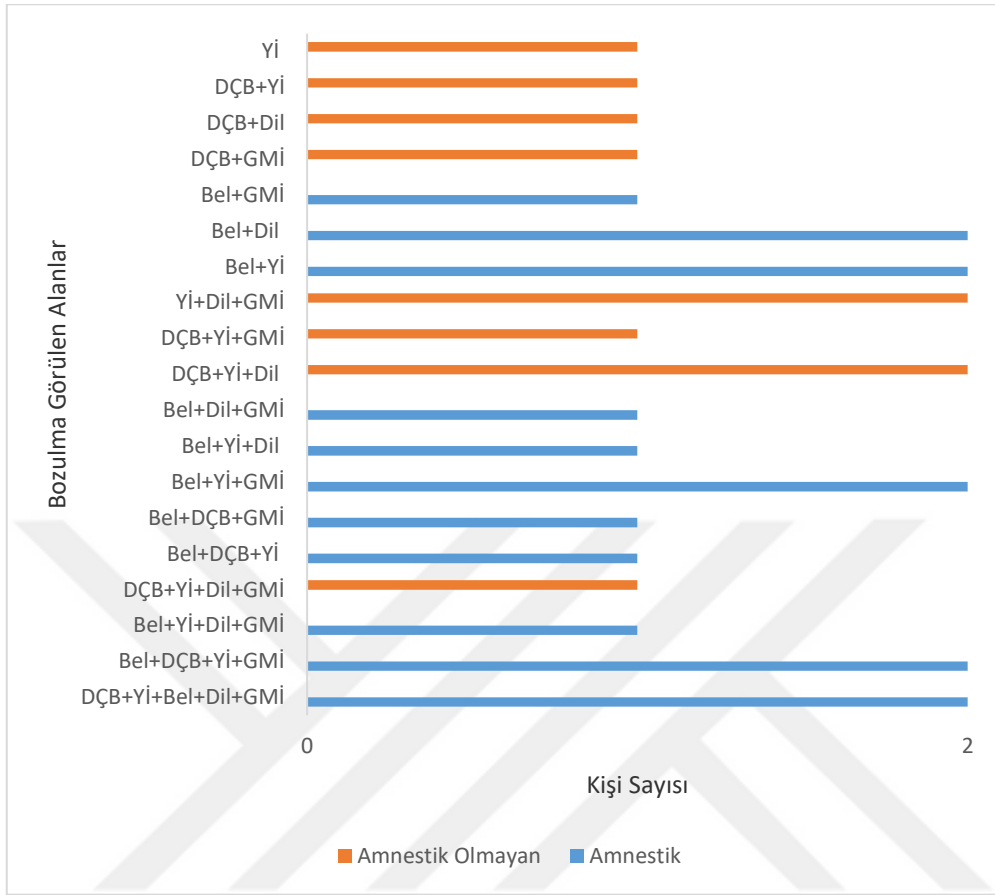


Şekil 4-1: Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluğu tanısı alan hastalarda bozulma görülen alanların dağılımı ve hasta sayıları



Şekil 4-2: Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluğu tanısı alan hastalarda bozulma görülen alanların yüzdesi

DÇB: Dikkat ve Çalışma Belleği; GMİ: Görsel- Mekansal İşlevler



Şekil 4-3: Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluğu tanısı alan hastalarda bozulan alanlara göre görülen farklı tipler

DÇB: Dikkat ve Çalışma Belleği, Yİ: Yürütücü İşlevler, GMİ: Görsel Mekansal İşlevler, Bel: Bellek

Grupların MoCA puanları bağımsız gruplarda t test ile karşılaştırılmış, PH-HKB grubunun anlamlı düzeyde düşük puan aldığı görülmüştür ($p < 0,001$). Grupların MoCA testi performanslarına ilişkin veriler Tablo 4-5’te sunulmuştur.

Tablo 4-5: Grupların MoCA testi için ortalama, standart sapma ve p değerleri

	PH-NK (n:27)	PH-HKB (n:17)	p
	Ort ±SS	Ort ±SS	
MoCA	25,30±2,64	20,06±3,97	<0.001

MoCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, PH-NK: Parkinson hastalığı-normal kognisyon, PH-HKB: Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu

Gruplar arasında WAIS-R sayı menzili alt testi puanları Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. İleri sayı menzili PH-HKB grubunda daha düşük olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı fark çıkmamıştır ($p>0,05$). Gruplar geri sayı menzili ve sayı menzil toplamı açısından karşılaştırıldığında PH-HKB grubunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük puanlar aldığı görülmüştür ($p<0,05$). Grupların sayı menzili testi performanslarına ilişkin veriler Tablo 4-6’da sunulmuştur.

Tablo 4-6: Grupların sayı menzili testi için ortalama, standart sapma, U ve p değerleri

	PH-NK (n:32)	PH-HKB (n:26)	p	U
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS		
İleri Sayı Menzili	5,94 $\pm$ 1,81	5,54 $\pm$ 2,19	0,38	362,00
Geri Sayı Menzili	4,91 $\pm$ 1,80	3,54 $\pm$ 1,44	0,003	228,50
Sayı Menzil Toplamı	10,84 $\pm$ 3,12	9,08 $\pm$ 3,33	0,022	271,00

PH-NK: Parkinson hastalığı-normal kognisyon, PH-HKB: Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu

Gruplar arasında semantik akıcılık bağımsız gruplarda t test ile, fonemik akıcılık puanları Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Gruplar karşılaştırıldığında PH-HKB grubu semantik ve fonemik akıcılık açısından anlamlı düzeyde daha düşük puanlar almıştır ($p<0,001$). KAS testinde perseverasyon yapma ve kategori dışı kelimeler sayma PH-HKB grubunda daha yüksek olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Grupların sözel akıcılık testi performanslarına ilişkin veriler Tablo 4-7’de sunulmuştur.

Tablo 4-7: Grupların sözel akıcılık testi için ortalama, standart sapma, U ve p değerleri

	PH-NK (n:32)	PH-HKB (n:26)	p	U
Semantik Akıcılık (Hayvan Sayma)	20,69 $\pm$ 15,04	15,04 $\pm$ 3,19	0,000	*
Fonemik Akıcılık (KAS)	30,88 $\pm$ 13,16	19,35 $\pm$ 8,99	0,000	191,00
Perseverasyon	0,53 $\pm$ 0,76	0,58 $\pm$ 1,02	0,757	399,00
Kategori Dışı	0,06 $\pm$ 0,24	0,35 $\pm$ 0,89	0,121	360,00

PH-NK: Parkinson hastalığı-normal kognisyon, PH-HKB: Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu

*Bağımsız gruplarda t test ile karşılaştırılmıştır.

Gruplar arasında stroop testinin enterferans süresi, yanlış ve spontan düzeltme sayıları Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Gruplar karşılaştırıldığında PH-HKB grubunda enterferans süresinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Stroop testinde yanlış sayıları karşılaştırıldığında PH-HKB grubunun anlamlı düzeyde fazla hata yaptığı saptanmıştır ($p<0,001$). Spontan düzeltme puanı PH-HKB grubunda daha yüksek olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Grupların stroop testinde gösterdikleri performansa dair veriler Tablo 4-8’de sunulmuştur.

Tablo 4-8: Grupların stroop testi için ortalama, standart sapma, U ve p değerleri

	PH-NK (n:32)	PH-HKB (n:26)	p	U
Stroop Puanları				
Enterferans	55,11±26,14	95,69±44,88	0,000	158,00
Yanlış Sayısı	1,03±1,92	5±6,54	0,000	186,00
Spontan Düzeltme	2,34±2,57	3,13±2,19	0,083	280,50

PH-NK: Parkinson hastalığı-normal kognisyon, PH-HKB: Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu

Gruplar arasında iz sürme testi puanları Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. İz sürme testi A bölümü hata sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0,05$). İz sürme testi A süre, B süre, sürelerin toplam ve fark puanları ve B testi hata sayısı PH-HKB grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). Grupların iz sürme testinde gösterdikleri performansa dair veriler Tablo 4-9’da sunulmuştur.

Tablo 4-9: Grupların iz sürme testi için ortalama, standart sapma, U ve p değerleri

	PH-NK (n:32) Ort ±SS	PH-HKB (n:26) Ort ±SS	p	U
İST A süre	59,01±25,77	113,52±66,60	0,000	146,00
İST A hata	0,07±0,38	0,05±0,21	0,881	281,00
İST B süre	153,02±65,10	354,98±148,65	0,000	102,00
İST B hata	0,55±0,995	1,64±1,27	0,002	103,50
İST B-A süre	94,00±50,12	241,40±119,91	0,000	117,50
İST A+B süre	208,94±85,21	468,48±196,65	0,000	98,00

İST: İz sürme testi, PH-NK: Parkinson hastalığı-normal kognisyon, PH-HKB: Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu

Gruplar arasında SBST öğrenme puanı bağımsız gruplarda t test ile, SBST testi diğer alt puanları Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Sözel bellek süreçleri testi anlık bellek puanında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamakla birlikte PH-HKB grubunun daha az puan aldığı görülmüştür. Öğrenme puanı PH-NK grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Kritere ulaşma açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). En yüksek öğrenme puanı PH-NK grubunda anlamlı derece yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Öğrenme yanlış puanı PH-HKB grubunda anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,05$). Kendiliğinden hatırlama ve toplam hatırlama puanları PH-HKB grubunda anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,01$). Yanlış hatırlama puanı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Grupların SBST testinde gösterdikleri performansa dair veriler tablo 4-10'da sunulmuştur.

Tablo 4-10: Grupların SBST testi alt puanları için ortalama, standart sapma ve p değerleri

SBST Testi Puanları	PH-NK (n:32) Ort ±SS	PH-HKB (n:26) Ort ±SS	p	U
Anlık Bellek	4,59±1,5	3,80±1,80	0,024	263,00
Öğrenme Puanı	104,41±14,73	84,28±24,50	0,001	*
Kritere Ulaşma	7,70±1,52	6±3,03	0,127	35,50
En Yüksek Öğrenme	13,91±1,65	11,60±2,69	0,000	190,50
Öğrenme Yanlış Puanı	1,79±1,31	3,45±2,11	0,038	39,00
Kendiliğinden Hatırlama	11,72±2,56	9,44±2,98	0,004	224,00
Toplam Hatırlama	14,84±0,51	13,04±2,73	0,000	172,50
Yanlış Hatırlama	0,75±0,5	1±0,8	0,617	6,500

SBST: Sözel bellek süreçleri testi, PH-NK: Parkinson hastalığı-normal kognisyon, PH-HKB: Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu

*Bağımsız gruplarda t test ile karşılaştırılmıştır.

Mantıksal bellek puanları gruplar arasında bağımsız gruplarda t test ile karşılaştırılmıştır. Mantıksal bellek anlık hatırlama, anlık toplam hatırlama, gecikmeli kendiliğinden hatırlama ve gecikmeli toplam hatırlama puanlarının hepsinde PH-HKB grubunda anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla $p<0,05$). Grupların SBST testinde gösterdikleri performansa dair veriler tablo 4-11'de sunulmuştur.

Tablo 4-11: Grupların mantıksal bellek testi için ortalama, standart sapma ve p değerleri

	PH-NK	PH-HKB	p
Mantıksal Bellek	(n:32)	(n:26)	
Alt Puanları	Ort ±SS	Ort ±SS	
Anlık Hatırlama	13,16±3,06	11,31±3,57	0,038
Anlık Toplam Hatırlama	18,34±2,47	16,35±3,21	0,01
Gecikmeli Hatırlama	15,97±2,87	11,96±3,34	0,000
Gecikmeli Toplam Hatırlama	20,16±2,67	18,08±3,08	0,008

PH-NK: Parkinson hastalığı-normal kognisyon, PH-HKB: Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu

Cevap olarak adlandırma testi gruplar arasında Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmış, test puanı açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Grupların cevap olarak adlandırma testinde gösterdikleri performansa dair veriler Tablo 4-12’de sunulmuştur.

Tablo 4-12: Grupların cevap olarak adlandırma testi için ortalama, standart sapma, U ve p değerleri

	PH-NK	PH-HKB	p	U
	(n:32)	(n:26)		
	Ort ±SS	Ort ±SS		
Cevap Olarak Adlandırma	9,91±0,296	9,84±374	0,454	373,50

PH-NK: Parkinson hastalığı-normal kognisyon, PH-HKB: Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu

Boston adlandırma testi performansları gruplar arasında kendiliğinden adlandırma, semantik ve fonemik ipucu ile adlandırma ve sadece işlevi bilme değişkenleri açısından bağımsız gruplarda t test ve Mann Whitney U testleri ile karşılaştırılmıştır. Kendiliğinden adlandırma performansının PH-HKB grubunda anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Semantik ipucu ile adlandırma da gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanırken ($p=0,05$), fonemik ipucu ile adlandırma performansları arasında farklılık saptanmamıştır ($p<0,05$). Sadece işlevini bilme PH-HKB grubunda anlamlı düzeyde daha fazla görülmüştür ($p=0,01$). Grupların Boston adlandırma testinde gösterdikleri performansa dair veriler Tablo 4-13’te sunulmuştur.

Tablo 4-13: Grupların Boston adlandırma testi için ortalama, standart sapma, U ve p değerleri

Boston Adlandırma Alt Puanları	PH-NK (n:32) Ort ±SS	PH-HKB (n:26) Ort ±SS	p	U
Kendiliğinden Adlandırma	24±3,96	20,08±3,83	0,000	*
Semantik İpucu ile Adlandırma	1 ±1,069	2,08±2,11	0,052	266,00
Fonemik İpucu ile Adlandırma	2,07±1,68	2,17±1,27	0,600	319,50
Sadece İşlevini Bilme	1,50±1,62	2,96±2,13	0,018	158,00

PH-NK: Parkinson hastalığı-normal kognisyon, PH-HKB: Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu

*Bağımsız gruplarda t test ile karşılaştırılmıştır.

Grupların çizgi yönü testi performansları bağımsız gruplarda t test ile karşılaştırılmıştır. Çizgi yönü puanı PH-HKB grubunda anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p=0,001). Grupların çizgi yönü testinde gösterdikleri performansa dair veriler Tablo 4-14’te sunulmuştur.

Tablo 4-14: Grupların çizgi yönü testi için ortalama, standart sapma ve p değerleri

	PH-NK (n:32) Ort ±SS	PH-HKB (n:26) Ort ±SS	p
Çizgi Yönü Puanı	18,81±4,16	14,60±5,12	0,001

PH-NK: Parkinson hastalığı-normal kognisyon, PH-HKB: Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu

Grupların yüz tanıma testi puanları kısa form, uzun form ve düzeltilmiş puan değişkenleri üzerinden Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmış, PH-HKB grubu yüz tanıma testi puanlarında anlamlı düzeyde düşük performans sergilemiştir (p≤0.001). Grupların çizgi yönü testinde gösterdikleri performansa dair veriler Tablo 4-15’te sunulmuştur.

Tablo 4-15: Grupların yüz tanıma testi için ortalama, standart sapma, U ve p değerleri

	PH-NK (n:32) Ort ±SS	PH-HKB (n:26) Ort ±SS	p	U
Yüz Tanıma Kısa Form	18,84±2,66	16,58±2,41	0,001	186,50
Yüz Tanıma Uzun Form	38,97±4,80	34,88±4,36	0,001	186,50
Yüz Tanıma Düzeltilmiş	41,34±4,67	38,29±4,31	0,006	217,50

PH-NK: Parkinson hastalığı-normal kognisyon, PH-HKB: Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu

Grupların olaya ve zamana bağlı prospektif bellek testi performansları Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Zamana ve olaya bağlı prospektif bellek görevlerinde PH-HKB grubunun anlamlı düzeyde düşük performans sergilediği görülmüştür ($p \leq 0.01$). Grupların prospektif bellek testinde gösterdikleri performansa dair veriler Tablo 4-16’da sunulmuştur.

Tablo 4-16: Grupların prospektif bellek testi için ortalama, standart sapma, U ve p değerleri

	PH-NK (n:32)	PH-HKB (n:26)	p	U
Prospektif Bellek Alt Tipleri	Ort ±SS	Ort ±SS		
Zamana Bağlı	2,42±1,54	1,24±1,54	0,008	189,00
Olaya Bağlı	1,60±0,56	1,05±0,80	0,011	194,50

PH-NK: Parkinson hastalığı-normal kognisyon, PH-HKB: Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu

Nöropsikolojik testlerin z skorlarının ortalamasıyla elde edilen kognitif alan z skorları, normal dağılım gösteren değişkenlerde bağımsız gruplarda t testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann Whitney U testi ile gruplar arası karşılaştırılmıştır. Kognitif alan skorları PH-HKB grubunda tüm alanlarda anlamlı düzeyde düşük çıkmıştır ($p < 0,01$). Grupların kognitif alan skorları Tablo 4-17’de verilmiştir.

Tablo 4-17: Grupların kognitif alan z skorlarının ortalama, standart sapma, U ve p değerleri

	PH-NK (n:32)	PH-HKB (n:26)	p	U
	Ort ±SS	Ort ±SS		
Dikkat/Çalışma Belleği	0,76 ±1,23	-1,16 ±2,97	0,000	145,00
Yürütücü İşlevler	-0,23 ±0,77	-1,61 ±1,03	0,000	98,00
Bellek	0,20±1,87	-3,20±4,14	0,000	125,50
Dil	-0,69±1,05	-1,63±1,67	0,000	167,50
Görsel-Mekansal İşlevler	0,09±0,73	-0,73±0,98	0,003	216,00

PH-NK: Parkinson hastalığı-normal kognisyon, PH-HKB: Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu

4.3. İlaç Tedavisi Yönetiminin Kognitif Bileşenleri

İlaç yönetim yeterliliği testi toplam puanının nöropsikolojik testlerin ham skorlarıyla korelasyonuna non-parametrik korelasyon testi Spearman ile bakılmıştır. İlaç yönetim yeterliliği testi MoCA, sayı menzili, sözel akıcılık, stroop, iz sürme, SBST, mantıksal bellek, Boston adlandırma, çizgi yönü, yüz tanıma ve prospektif bellek testleriyle anlamlı derecede korele çıkmıştır. İlaç yönetim yeterliliği testi toplam puanı ile korelasyonu anlamlı çıkan nöropsikolojik test alt puanları Tablo 4-18’de gösterilmiştir.

Tablo 4-18: İlaç yönetim yeterliliği testi toplam puanı ile korelasyonu anlamlı bulunan nöropsikolojik testler

Nöropsikolojik Test Puanları	Korelasyon katsayısı (r)	p
MoCA	0,599	0,000
İleri Menzil	0,554	0,000
Geri Menzil	0,445	0,000
Sayı menzil Toplamı	0,441	0,000
Sözel Akıcılık-Hayvan Sayma	0,309	0,015
Sözel Akıcılık- KAS	0,471	0,000
Stroop	-0,281	0,029
Stroop Hata Sayısı	-0,502	0,000
İz Sürme A süre	-0,539	0,000
İz Sürme B süre	-0,596	0,000
İz Sürme B hata	-0,334	0,019
İz Sürme B-A süresi	-0,578	0,000
İz Sürme A+B süresi	-0,590	0,000
SBST Anlık	0,301	0,018
SBST Öğrenme	0,465	0,000
SBST en yüksek öğrenme	0,441	0,000
SBST kendiliğinden hatırlama	0,343	0,007
SBST toplam Hatırlama	0,256	0,046
Mantıksal Bellek Anlık Hatırlama	0,371	0,003
Mantıksal Bellek Anlık Toplam Hatırlama	0,285	0,025
Mantıksal Bellek Gecikmeli Hatırlama	0,414	0,001
Mantıksal Bellek Gecikmeli Toplam Hatırlama	0,332	0,008
Boston Adlandırma Kendiliğinden	0,554	0,000
Boston Adlandırma Semantik İpucu ile	-0,444	0,000
Çizgi Yönü	0,444	0,000
Yüz Tanıma KF	0,450	0,000
Yüz Tanıma UF	0,449	0,000
Yüz Tanıma Düzeltilmiş Puan	0,398	0,002

Çalışmamızda ilaç tedavisi yönetiminin kognitif korelatları araştırılmış, bu sebeple ilaç yönetim yeterliliği testi puanlarının kognitif alan z skorlarıyla ilişkisine Pearson ve Spearman korelasyon analizleri ile bakılmıştır (Tablo 4-19). İlaç yönetim yeterliliği testi toplam puanı ile tüm kognitif alanların korelasyonları istatistiksel açıdan anlamlı çıkmıştır ($p<0.05$).

Tablo 4-19: İlaç yönetim yeterliliği testi toplam puanı ile kognitif alan z skorlarının korelasyon analizi sonuçları

Kognitif Alan	Korelasyon katsayısı (r)	p
Dikkat	0,391	0,003
Yürütücü İşlevler	0,316	0,016
Dil	0,407	0,002
Bellek	0,343	0,009
Görsel-Mekansal İşlevler	0,424	0,001

İlaç yönetim yeterliliği testi toplam hata puanının kognitif alan z skorları ile ilişkisi Pearson ve Spearman korelasyon testleri ile incelenmiştir. İlaç yönetim yeterliliği testi toplam hata puanı ile tüm kognitif alanların ilişkili olduğu görülmektedir (Tablo 4-20).

Tablo 4-20: İlaç yönetim yeterliliği testi hata puanı ile kognitif alan z skorlarının korelasyon analizi sonuçları

Kognitif Alan	Korelasyon katsayısı (r)	p
Dikkat	-0,318	0,01
Yürütücü İşlevler	-0,293	0,03
Bellek	-0,378	0,005
Dil	-0,325	0,01
Görsel-Mekansal İşlevler	-0,359	0,007

İlaç yönetim yeterliliği testi eksik ilaç alma puanlarının kognitif alan z skorları ile korelasyonuna Pearson ve Spearman testleri ile bakılmıştır. İlaç almak için eksik girişimde bulunma durumu görsel-mekansal işlevler, dil ve dikkat alanlarıyla ilişkili çıkmıştır (Tablo 4-21).

Tablo 4-21: İlaç yönetim yeterliliği testinde ilaç almak için eksik girişimde bulunma ile kognitif alan z skorlarının korelasyon analizi sonuçları

Kognitif Alan	Korelasyon katsayısı (r)	p
Dikkat	-0,382	0,004
Yürütücü İşlevler	-0,246	0,068
Bellek	-0,229	0,093
Dil	-0,445	0,001
Görsel-Mekansal İşlevler	-0,474	0,000

İlaç yönetim yeterliliği testi açlık/tokluk durumu puanı ile kognitif alan z skorlarının korelasyonuna Pearson ve Spearman korelasyon testleri ile bakılmıştır. İlaç yönetim yeterliliği testinde açlık/tokluk durumuna uygun şekilde ilaç kullanım puanı ile dikkat ve görsel-mekansal işlevler alanları arasında anlamlı korelasyon görülmüştür (Tablo 4-22).

Tablo 4-22: İlaç yönetim yeterliliği testi açlık/tokluk durumu puanı ile kognitif alan z skorlarının korelasyon analizi sonuçları

Kognitif Alan	Korelasyon katsayısı (r)	p
Dikkat	0,524	0,000
Yürütücü İşlevler	0,200	0,13
Bellek	0,207	0,13
Dil	0,265	0,05
Görsel-Mekansal İşlevler	0,270	0,044

İlaç yönetim yeterliliği testi ile prospektif bellek arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Zamana bağlı prospektif bellek ile İYYT testi toplam puan arasında pozitif, eksik tablet alma ve eksik girişimde bulunma ile negatif anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p < 0,05$). Olaya bağlı prospektif bellek ile de İYYT testinin toplam puan ve açlık durumu arasında pozitif, hata, eksik tablet ve eksik girişimde bulunma arasında negatif korelasyon bulunmuştur (Tablo 4-23).

Tablo 4-23: İlaç yönetim yeterliliği testi alt puanları ile prospektif belleğin korelasyon analizi sonuçları

İYYT Testi	Zamana Bağlı Prospektif Bellek		Olaya Bağlı Prospektif Bellek	
	r	p	r	p
Toplam puan	0,423	0,002	0,484	0,000
Toplam hata	-0,276	0,05	-0,407	0,003
Eksik tablet	-0,379	0,006	-0,454	0,001
Fazla tablet	0,114	0,419	-0,040	0,77
Eksik girişim	-0,556	0,000	-0,475	0,000
Fazla girişim	0,229	0,102	-0,039	0,78
Açlık tokluk durumu	0,204	0,146	0,322	0,021

İYYT: İlaç yönetim yeterliliği test

4.4. Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluğunda İlaç Yönetim Yeterliliği

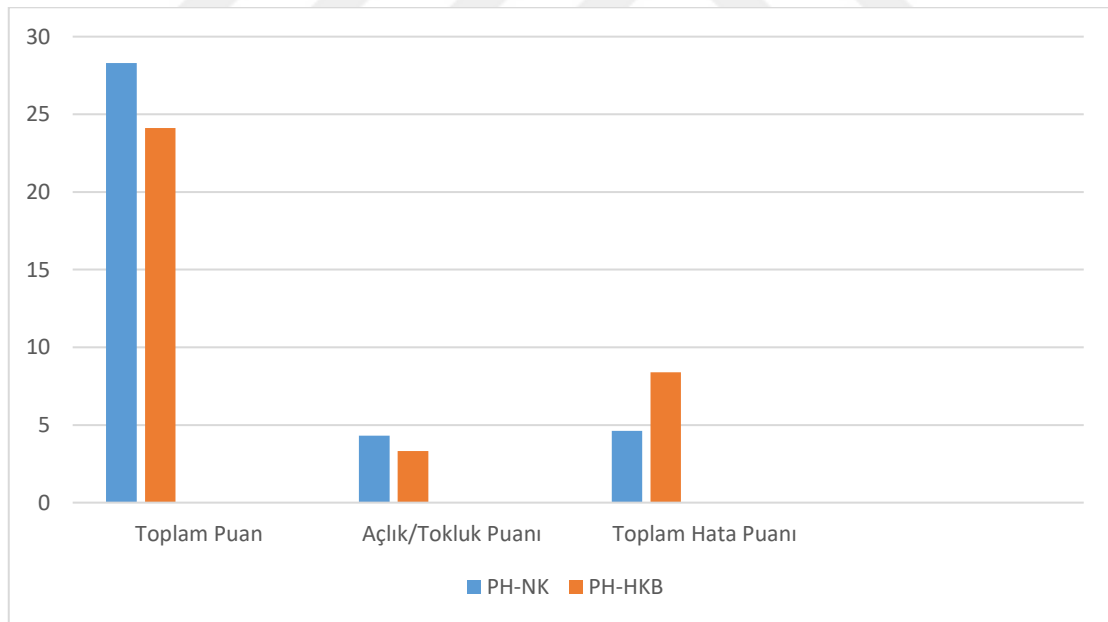
Hastaların ilaç yönetim yeterliliği testi puanları PH-HKB ve PH-NK grupları arasında Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Parkinson hastalığı normal kognisyon grubu, PH-HKB grubuna göre ilaç yönetim yeterliliği testinde anlamlı derece fazla puan almıştır ($p<0.01$). Reçetedeği talimatlara göre ilaç alma davranışında yapılan hatalar gruplar arasında karşılaştırıldığında, PH-HKB grubunun ilaç yönetim yeterliliği toplam hata puanının anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.01$). Parkinson hastalığı HKB grubu PH-NK grubuna göre 4 farklı ilaçtan oluşan reçetedeği kullanım talimatlarına göre bazen fazla bazen eksik tablet almış, fakat gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır. Reçete edilen dozlara göre daha fazla ya da az sayıda ilaç alma girişiminde bulunmaları açısından gruplar karşılaştırıldığında PH-HKB grubunun hem daha az hem daha fazla ilaç alma girişimde bulunduğu görülmüş fakat gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. İlaçların tavsiye edilen açlık-tokluk durumuna göre kullanımı açısından gruplar karşılaştırıldığında PH-HKB grubunun anlamlı derecede daha düşük puan aldığı görülmüştür ($p<0.01$). Grupların ilaç yönetim yeterliliği testinde gösterdikleri performansla dair veriler Tablo 4-24'de ve Şekil 4-4'de sunulmuştur. Hafif kognitif bozulma çoklu alan alt tiplerine bakıldığında iki alanlı bozulmaların ilaç

yönetiminde ortalama 27,8 puan, üç alanlı bozulmaları olanların 22,72 puan ve 4 alanlı bozulma olanların 21,5 puan aldığı görülmüştür. Bozulan alan sayısı arttıkça ilaç yönetim yeterliliğinde bir düşme görüldüğü tespit edilmiştir.

Tablo 4-24: İlaç yönetim yeterliliği testi alt puanları için ortalama, standart sapma U ve p değerleri

İYYT Alt Puanları	PH-NK (n:32) Ort ±SS	PH-HKB (n:26) Ort±SS	p	U
Toplam Puan	28,31±5,01	24,12±5,79	0,003	225,50
Toplam Hata Puanı	4,63±4,76	8,39±6,12	0,013	225,00
Fazla Alınan Tablet Sayısı	0,63±1,04	1,17±2,51	0,5	350,50
Eksik Alınan Tablet Sayısı	2,59±3,33	4,50±3,90	0,25	251,00
Fazla Girişim Sayısı	0,47±0,98	0,88±1,67	0,273	327,50
Eksik Girişim Sayısı	0,88±1,21	1,71±2,01	0,90	287,00
Açlık-Tokluk Durumu Puanı	4,31±0,93	3,33±1,23	0,003	212,00

İYYT: İlaç Yönetim Yeterliliği Testi, PH-NK: Parkinson hastalığı-normal kognisyon, PH-HKB: Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu



Şekil 4-4: Grupların ilaç yönetim yeterliliği testi puanlarının karşılaştırılması

Testte bir günlük reçetede alınması istenen 21 tabletten PH-HKB grubu ortalama 4,50 tableti eksik almış, 1,17 tableti de fazla kullanmıştır. Hastalar ilaçları eksik yada fazla alma davranışlarına göre incelenerek, aşırı kullanım (overuse; alması gereken

ilaçların %120' den fazla kullanımı), normal kullanım (alması gereken toplam tabletin %80-120 aralığında alanlar) ve eksik kullanım (underuse; <%80'den) şeklinde sınıflandırılmıştır. PH-HKB grubunun %42'sinin ilaçlarını eksik kullandığı, %4'ünün ilaçlarını aşırı kullandığı görülmüştür (Tablo 4-25).

Tablo 4-25: Grupların ilaç kullanım davranışlarının karşılaştırılması

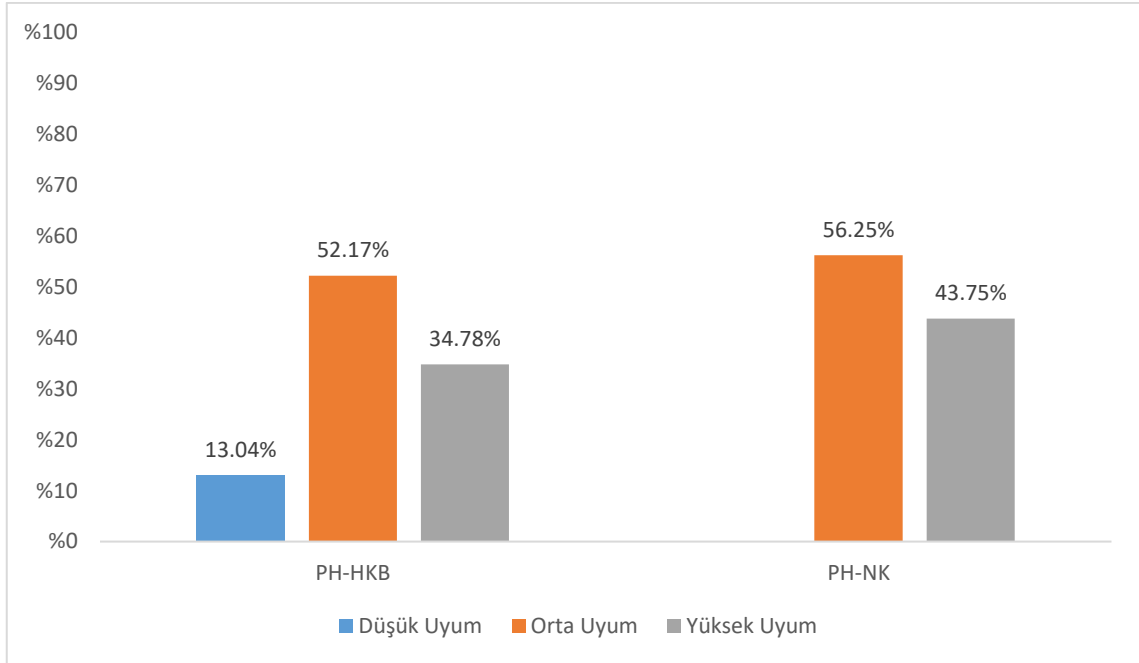
	PH-NK n:32 (%)	PH-HKB n:24 (%)
Normal kullanım	25 (% 78)	13 (% 54)
Eksik kullanım	7 (% 22)	10 (% 42)
Aşırı Kullanım	-	1 (% 4)

PH-NK: Parkinson hastalığı-normal kognisyon, PH-HKB: Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu

4.5. Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluğunda Tedaviye Uyum

Hastaların tedaviye uyumları Morisky tedaviye uyum ölçeği ile değerlendirilmiş, bu ölçeğe göre düşük uyum, orta uyum ve yüksek uyum olarak sınıflandırılmıştır. Parkinson hastalığı HKB grubunun %13,04'ünün düşük uyumlu, %52,17'sinin orta uyumlu, %34,78'inin yüksek uyumlu olduğu belirlenmiştir. Parkinson hastalığı normal kognisyon grubunda ise düşük uyumlu yer almazken, %56,25'i orta uyum ve %43,75'i yüksek uyumlu olarak belirlenmiştir (Şekil 4-5). Gruplar arasında uyum düzeyleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p:0,24, U: 308,000).

Gruplardaki hastaların Morisky tedaviye uyum ölçeğinde belirttikleri uyumsuzluk yüzdeleri belirlenmiştir (Tablo 4-26). Parkinson hastalığı HKB grubunun %39'u, PH-NK grubunun %50'si ilaçlarını almayı unuttuklarını bildirmişlerdir. İlaçlarını almakta ihmalkar davranma, ilacı kendiliğinden bırakma gibi uyumsuz davranışlar PH-HKB hastaları tarafından daha sıklıkla bildirilmiştir (Tablo 4-26).



Şekil 4-5: Grupların Morisky tedaviye uyum ölçeğine göre bildirilen uyum düzeyleri

PH-HKB: Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu, PH-NK: Parkinson hastalığı-normal kognisyon

Tablo 4-26: Grupların Morisky tedaviye uyum ölçeği ile bildirilen uyumsuzluk nedenleri

	PH-NK	PH-HKB
	%	%
İlaç almayı unutma	50	39
İlaçları almakta ihmalkar davranma	15	26
İyi hissettiğinde ilacı kesme	6	17
Kötü hissettiğinde ilacı bırakma	3	21

PH-NK: Parkinson hastalığı-normal kognisyon, PH-HKB: Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu

Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluk hastalarında ve çalışmamızdaki tüm Parkinson hastalarında uyumla ilişkili değişkenleri belirlemek için Spearman korelasyon analizleri uygulanmıştır. Parkinson hastalığı HKB grubunda depresyon ve anksiyete ile uyum arasında anlamlı negatif korelasyon saptanırken ($p<0,05$), PH-NK grubunda hiçbir değişkenle ilişki saptanmamıştır (Tablo 4-27). Kognitif duruma göre gruplama yapılmadan genel olarak PH'da uyumla ilişkili değişkenlere bakıldığında ise depresyon, anksiyete ve motor olmayan sorunlarla (HBD-BPHDÖ-1) negatif korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4-27: PH ve PH-HKB tanılı hastalarda uyum düzeyleri ile farklı değişkenlerin ilişkisi

	PH-HKB (n:26)		PH-NK (n: 58)	
	r	p	r	p
Hamilton anskiyete	-0,477	0,03	-0,201	0,30
Hamilton depresyon	-0,469	0,03	-0,314	0,97
Hastalık süresi	0,064	0,22	-0,235	0,204
Yaş	0,342	0,11	0,209	0,252
Eğitim Yılı	0,048	0,82	-0,212	0,244
MoCA	-0,140	0,61	-0,237	0,235
Dikkat alanı z skoru	0,720	0,74	-0,041	0,824
Yürütücü işlevler alanı z skoru	0,142	0,51	-0,177	0,331
Görsel-mekansal işlevler z skoru	0,045	0,83	0,048	0,795
Bellek alanı z skoru	-0,155	0,49	0,307	0,087
Dil alanı z skoru	-0,042	0,85	-0,150	0,412
Zamana bağlı prospektif bellek	-0,008	0,96	-0,008	0,967
Olaya bağlı propektif bellek	0,210	0,26	0,210	0,265
İYYT Toplam	0,154	0,48	-0,190	0,299
HBD-BPHDÖ toplam puan	-0,144	0,56	-0,190	0,299
HBD-BPHDÖ-1	-0,386	0,09	-0,262	0,170
HBD-BPHDÖ-2	-0,178	0,45	-0,345	0,067
HBD-BPHDÖ-3	0,010	0,96	-0,129	0,531
HBD-BPHDÖ-4	0,049	0,84	-0,107	0,602
LDED	0,053	0,80	-0,266	0,141
Günlük kullanılan Parkinson tablet sayısı	0,077	0,72	-0,117	0,525
Günlük Parkinson tedavisi ilaç sayısı	0,009	0,96	-0,098	0,592
Günlük toplam ilaç sayısı	0,317	0,14	0,183	0,316

PH-HKB:Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluğu, İYYT: İlaç yönetim yeterliliği, LDED: L-dopa ekivalan doz
HBD-BPHDÖ: Hareket Bozuklukları Derneği- Birleşik Parkinson

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında HBD tanı kriterlerine göre II. Seviye detaylı değerlendirme sonucu PH-HKB tanısı alan hastalarda ilaç tedavisi yönetim ve uyum davranışları incelenmiştir. Amacımız Parkinson hastalığında karmaşık bir enstrümental günlük yaşam işlevi olan ilaç alma davranışının hafif kognitif bozukluktan ne kadar etkilendiğini ortaya koymaktır. Bu amaçla idiyopatik Parkinson hastalığı tanısı almış, demansı olmayan çalışmamızın dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerini karşılayan 63 hasta ile çalışmamızı gerçekleştirdik.

5.1. Hareket Bozuklukları Derneği II.Seviye Tanı Kriterlerine Göre Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluğu Grubunun Değerlendirilmesi

Çalışmamıza katılan hastaları HBD'nin PH-HKB tanı kriterleri 1,5 SS ile değerlendirdiğimizde Parkinson hastalarının %41,27'si (26 hasta) HKB tanısı alırken %58,73'ünün kognitif durumu yaş ve eğitim düzeyine göre normal bulunmuştur. Literatürde PH-HKB sıklığının % 20 ile % 65 arasında değiştiği görülmektedir^{72,156-158}. 2001-2009 yılları arasındaki çalışmalardan hazırlanan bir sistematik derlemede PH-HKB oranının %18,9-%32,8 aralığında olduğunu bildirilmiştir⁷². Bu durum PH-HKB kriterlerinin yayınlanmasından önce yapılan çalışmaların, daha düşük prevalanslara işaret ettiğini göstermektedir¹⁵⁹. Son dönem çalışmalarda PH-HKB sıklığının daha yüksek bulunduğu ifade edilmektedir⁸⁰. Bizim çalışmamızda da PH-HKB oranının %41 çıkması bu durumu desteklemektedir.

Literatürde PH-HKB oranlarında farklılıklar oluşmasına yol açan bir durum da çalışmalarda HBD kriterlerinde normatif verinin farklı standart sapmalar (1, 1,5, 2) ile değerlendirilmesinin tercih edilebilmesidir. Literatürde bu durumun PH-HKB oranlarını ne kadar etkilediğini araştıran çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Liepelt-Scarfone¹⁶⁰ HKB kriterlerinde farklı standart sapmalar kullanımını değerlendiren ilk çalışmalardan birini yaparak, PH-HKB sıklığının bu durumdan çok etkilendiğini belirtmiştir. Liberal bulunan 1 SS ile hastaların PH-HKB oranı %92,1, 1,5 SS ile %72,3, daha sıkı kuralcı olarak değerlendirilen 2 SS ile oran %34 olarak belirlenmiştir. Her alanda 2'şer testin bozulması kriter olarak alındığında 1 SS ile %57'si, 1,5 SS ile %31'i ve 2 SS ile %10'u HKB tanısı almıştır. Goldman ve arkadaşları⁷⁹ ortalama 9,3 yıllık hastalık süresi olan 76 Parkinson hastasını farklı standart sapmalarla (1, 1,5, 2) değerlendirmiştir. En iyi sensitivite (%85,4) ve spesifitenin (%78,6) standart sapma 2 alındığında sağlandığı belirtilmiştir. Standart

sapmanın 2 alınmasıyla %61,8'i PH-HKB tanısı alırken, SS 1,5 alındığında tanı oranı %73 olurken, sensitivite artmış (%93,8), spesifite azalmıştır (%60,7). Wood ve arkadaşları⁸¹ Parkinson hastaları 2 SS ile değerlendirildiğinde %38'inin, 1,5 SS ile %46'sının, 1 SS ile %79'unun PH-HKB tanısı aldığını bildirmiştir. Mc-Dermott ve arkadaşları¹⁶¹ da PH-HKB sıklığını 1,5 SS ile %47,1, 2 SS ile %31,4 olarak değerlendirmiştir. Bu durum dikkate alındığında HBD kriterlerinde izin verilen ölçüde standart sapmalarda değişiklikler yapıldığında farklı çalışmalarda PH-HKB oranı %10-92 aralığında bulunmuştur. Bu sebeple PH-HKB tanısı içeren bir çalışma incelenirken hangi tanı kriterlerinin kullanıldığının ve HBD tanı kriterlerine göre hangi seviyede değerlendirme yapıldığının yanı sıra hangi standartta sapma ile tanı konulduğunun da gözden kaçırılmaması gerekmektedir. Literatür genelinde 1 SS liberal, 2 SS kuralcı olarak değerlendirilmesiyle daha orta yol görülen 1,5 SS ile değerlendirmenin yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir.

Genel olarak mevcut çalışmamızda kullanıldığı gibi HBD kriterleri II.seviye detaylı değerlendirmeyi 1,5 SS ile yapan araştırmalar incelendiğinde PH-HKB oranlarının %27-86 aralığında değiştiği görülmektedir^{74,75,77,78,80,83,84,157,162,163}. Broeders ve arkadaşlarının çalışmasında Parkinson hastasının başlangıçta %35'i, 3 yıl sonunda %53,4'ü ve 5 yıl sonunda %50'si PH-HKB tanısı almıştır⁸⁶. Bu veriler ışığında çalışmamızdaki PH-HKB tanı sıklığının literatürdeki HBD kriterlerini 1,5 SS ile değerlendiren çalışmalarla benzer olduğu görülmektedir.

5.2. Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluğunun Nöropsikolojik Profilininin Değerlendirilmesi

Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğunun alt tiplere sınıflandırılması, farklı tiplerdeki bozulmaların, altta yatan nöropatoloji ve klinik seyir açısından farklı olup olmadığının keşfedilmesi açısından önemli görülmektedir⁷⁹. Literatürde PH-HKB nöropsikolojik profilinin heterojen olduğu belirtilmektedir⁷¹. Çalışmamıza katılan PH-HKB tanısı alan hastalarda %4 tekli alan, %96 çoklu alan bozulma görülmüştür. Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu II. seviye ile değerlendirilen araştırmalarda farklı kombinasyonlarda görülen çoklu alan bozuklukların oranı %65-%98 aralığında değişmektedir^{71,76,158,164}. 2013-2019 yılları arasındaki literatürde PH-HKB hastalarında çoklu alan bozulma görülme sıklığının %90-98 aralığında değiştiği görülmektedir^{74,78-80,84,108,159,161,162,164}. Bahsedilen oranlardan farklı olarak Vasconcellos ve arkadaşlarının çalışmasında çoklu bozulma oranı %80,7 olarak tespit edilmiştir¹⁶³. Tanı kriterlerinde

farklı standart sapmaların kullanıldığı tüm durumlarda çoklu alan HKB'nin tekli alandan daha sık bulunduğu belirtilmiştir⁷⁹. Mevcut literatürden hareketle PH-HKB'nda sıklıkla çoklu-alan bozulmanın görüldüğü ayrıca çalışmalardaki çoklu alan-HKB oranının %90 ve üzeri olduğu söylenebilir. Buna göre çalışmamızdaki çoklu alan HKB alt tipine rastlanma oranının genel literatürle benzer olduğu görünmektedir.

Bazı çalışmalar çoklu alan bozulma oranlarının yüksekliği nedeniyle kriteri bir alandaki her iki testin birden 1-2 standart sapmanın altında olması şeklinde düzenlemişlerdir. Örneğin Marras ve arkadaşlarının çalışmasında bu şekilde hesaplandığında çoklu alan bozulması %93'ten %22'ye düşmektedir⁷⁸. Uysal-Cantürk ve arkadaşlarının çalışmasında kriter bu şekilde modifiye edildiğinde PH-HKB oranı %43'ten %18'e düşerken, çoklu-alan HKB oranı da %90'dan %8'düşmüştür⁸⁴.

Çalışmamıza katılan PH-HKB hastalarında kognitif alanların bozulma alt tiplerini analiz ettiğimizde farklı alanlarda kombinasyonların görüldüğü 18 tip bozulma tespit ettik (Şekil 4-5). Çoklu alan HKB hastalarımızda bozulan alan sayısı iki ile beş arasında değişmektedir. Hastaların %30,7'sinde iki alanda, %42,30'unda üç alanda, %15,38'inde dört alanda, %7,6'sında 5 alanda bozulma tespit edilmiştir. Goldman ve arkadaşlarının çalışmasında⁷⁹ çoklu alanlarda 2-5 alan arasında bozulma bulunmuş ve tek alanlı HKB yürütücü işlevler (1 hasta), bellek (1 hasta) ve görsel-mekansal işlevler (2 hasta) alanlarında görülmüştür. Aynı ekibin farklı bir çalışmasında da⁷⁴ PH-HKB hastalarının %27,9'unda iki alan, %18,6'sında üç alan, %34,9'unda dört alan ve %11,6'sında beş alan bozulma bildirmiştir. Galtier ve arkadaşlarının çalışmasında⁸⁰ %46 iki alan, %30,6 üç alan, %19,1 dört alanda bozulma bildirilmiştir. Cholerton ve arkadaşları¹⁶⁴ tekli alan bozulma olan hastalarda bellek ve dikkat/çalışma belleğinde bozulma bildirmiştir. Aynı çalışmada çoklu alan bozulmaların 19 farklı kombinasyonda görüldüğü ve %38,8'inde 2 alanda, %37,7'sinde 3 alanda, %17,7'sinde 4 alanda, %5,6'sında tüm alanlarda bozulma tespit edilmiştir. Literatür ışığında genel olarak bakıldığında PH-HKB hastalarında kognitif bozulmanın 2-5 alan aralığında farklı kombinasyonlarda görüldüğü ve çalışmamızdaki bulguların da bu verileri desteklediği söylenebilir.

Çalışmamızda kognitif alanların z skorlar üzerinden hesaplanan puanları gruplar arasında karşılaştırıldığında PH-HKB grubunun tüm alanlarda PH-NK grubuna göre anlamlı düzeyde düşük performans sergilediği görülmüştür. Benzer tablo literatürde çeşitli araştırmalarda da rapor edilmiştir^{74,78,159}. Çalışmamızda PH-HKB hastalarının %77'sinde yürütücü işlevler, %65'inde bellek, %53'ünde görsel mekansal işlevler,

%50'sinde dikkat ve çalışma belleği, %50'sinde dil alanlarında bozulma saptanmıştır. Hareket bozuklukları Derneği HKB alt sınıflamalarında bozulma görülen alanlarla birlikte tekli alan-çoklu alan tanımlarını kullanmayı tavsiye etmektedir⁵. Bununla birlikte HKB literatünde sıklıkla tercih edilen farklı bir sınıflandırma da Petersen'in HKB kriterlerinde yer alan şekliyle bellek bozukluğunun olup olmamasına yönelik amnestik-amnestik olmayan HKB şeklindedir. Bu şekilde sınıflandırıldığında hastalarımızın %65'i amnestik-HKB'tur. Lawrence ve arkadaşlarının çalışmasında¹⁵⁹ HKB alt tiplerine bakıldığında %62,2 amnestik çoklu alan, %31,20 amnestik olmayan çoklu alan, %6,6'sı da tekli alan olarak bildirilmiş. Tek alanda bozukluk tespit edilen 3 hastadan da 2'si amnestik iken 1 tanesi görsel mekânsal alanda bozulma olarak belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre, dikkat-çalışma belleği, yürütücü işlevler ve bellek en sıklıkla bozulan alanlardır. Bezdicak ve arkadaşlarının çalışmasında¹⁵⁷ daha çok yürütücü işlev-dil (semantik işlevler) alanlarında bozulma görüldüğü bildirilmiştir. Vasconcellos ve arkadaşlarının çalışmasında¹⁶³ PH-HKB hastalarının %55'inde amnestik tipte bozulma tespit edilirken, en sık bozulan alanlar dikkat ve bellek olmuştur. Marras ve arkadaşlarının⁷⁸ çalışmasında görülen kognitif alanda bozulmalar sırasıyla %84 yürütücü işlevler, %79 görsel-mekansal işlevler, %47 bellek, %43 dikkat ve %43 dil alanında bozulma şeklindedir. Mcdermott ve arkadaşlarının çalışmasına¹⁶¹ göre en sık bozulma görülen alanlar yürütücü işlevler (%91,7) ve dildir (%66,7). Uysal-Cantürk ve arkadaşlarının çalışmasında ise⁸⁴ (2018) tekli alan HKB tespit edilen 3 hastada bozulan kognitif alan yürütücü işlevlerdir. Çoklu alanda bozulma görülen hastalardan %88'i yürütücü işlevlerde, %73'ü görsel-mekansal işlevlerde, %54'ü dikkat-çalışma belleği alanında, %23'ü bellek ve %15'i dil alanındadır. Goldman ve arkadaşlarının çalışmasında¹⁶⁵ %47,7 amnestik olmayan-tek alan, %24,2 amnestik-çoklu alan, %18,8 amnestik-tek alan, %9,5 amnestik olmayan-çoklu alan bozulma olduğu görülmektedir. Amnestik olmayan-tek alanda bozulma olan hastalarda en sık görsel-mekansal işlevlerde bozulma (%73,8) görülürken sırasıyla dikkat ve yürütücü işlevler (%18) ve dil (%8,2) alanlarındaki bozulmalar takip etmektedir. Goldman ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında⁷⁹ farklı standart sapmalarla değerlendirildiğinde yürütücü işlevler alanında bozulmanın en sık görüldüğünü ve 2 SS ile değerlendirildiğinde kognitif alanlardaki bozulmaların sırasıyla yürütücü işlevler (%78,7), bellek (%70,2), dikkat ve çalışma belleği (%59,6) alanlarında olduğunu bildirmiştir. Galtier ve arkadaşlarının çalışmasında⁸⁰ PH-HKB hastalarının daha çok dil ve görsel-mekansal işlevler alanında

bozulma olduğu, bellek alanındaki bozulmanın demansı öngörücü olduğunu belirtilmiştir. Bu çalışmada alanlardaki bozulmalarda en sık görülen kombinasyonlar yürütücü işlevler-görsel mekânsal işlevler ile bellek-dil-görsel-mekansal işlevler şeklindedir. Çalışmamızdaki bulgular da PH-HKB hastalarındaki kognitif bozulma profilinin çok alanlı ve heterojen bir bozulma olduğunu bildiren literatürü desteklemektedir.

Parkinson hastalarında sıklıkla kullanılan ve I. Seviye PH-HKB tanısı için tercih edilebilecek tarama testlerinden biri MoCA'dır. Çalışmamızda MoCA testi PH-HKB bozukluğunda anlamlı düzeyde düşük çıkmıştır ($p<0.001$). Çalışmamızdaki PH-HKB MoCA puanı ortalaması $20,06\pm3,97$ iken, normal kognisyon grubunun $25,30\pm2,64$ 'tür. MOCA testi için çeşitli çalışmalarda kesme puan olarak 26 puan (%80 sensitivite ve %44 spesifite)⁷⁸, 26/27 puan (%80 sensitivite ve %44 spesifite)¹⁶⁶ belirtilmiştir. MoCA testiyle Türkçe yapılan farklı çalışmalarda da 21 puan (%81,08 sensitivite ve %77,78 spesifite)¹¹³, 24 puan (%62 sensitivite ve %40 spesifite)¹²⁵, 24 puan (%80 sensitivite ve %64 spesifite)¹¹⁶ kesme puanlar olarak belirlenmiştir. MoCA, MMSE, Scopa-COG tarama testleriyle II. Seviye nöropsikolojik değerlendirmenin karşılaştırıldığı bir çalışmada, testlerden hiçbirinin spesifite ve sensitivite kombinasyonunun I. seviye değerlendirme için uygun olmadığı sonucuna varılmıştır⁷⁸. Uysal-Cantürk ve arkadaşlarının çalışmasında da MMSE, MoCA ve ACE-R tarama testlerinin HKB tanısındaki spesifite/sensitivitesi II. seviye değerlendirme ile karşılaştırılmış ve yeterli bulunmamıştır⁸⁴.

Çalışmamızda nöropsikolojik testlerdeki performansları açısından PH-HKB ile PH-NK grubunu karşılaştırdık. Uygulanan nöropsikolojik testlerden geri sayı menzili, semantik ve fonemik akıcılık, Stroop, iz sürme testi A ve B, SBST, mantıksal bellek, Boston adlandırma, çizgi yönü ve yüz tanıma testlerinde PH-HKB grubu ile PH-NK grupları arasında anlamlı düzeyde fark çıkmıştır. Bu sebeple bu testlerden oluşan nöropsikolojik test bataryası PH-HKB tanısı konulacak çalışmalarda tercih edilebilir. Biundo ve arkadaşlarının çalışmasında da⁷⁵ Stroop, iz sürme, sayı menzili, sözel akıcılık, frontal değerlendirme bataryası (FAB), Rey karmaşık figür testi kopyalama, Rey işitsel sözel öğrenme testlerinin PH-HKB olanları normal kognisyonlu Parkinson hastalarından ayırmada başarılı olduğunu belirtilmiştir. Ayrıca HKB öngörmede en etkili testlerin sözel akıcılık, dikkat-set değiştirme ve görsel-mekansal bozulma alanlarını değerlendirenler olabileceği bildirilmiştir.

Çalışmamızda semantik akıcılık testi gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı çıkmış ($p < 0.001$) fakat PH-HKB tanısı için değerlendirilen testler arasına dahil edilmemiştir. İlgili literatür incelendiğinde bazı çalışmaların semantik akıcılığı yürütücü işlevler alanını değerlendirmek için^{80,83} bazı çalışmaların ise dil alanını değerlendirmek için^{74,75,78,79,164} kullandığını belirledik. Bezdicek ve arkadaşlarının çalışmasında¹⁵⁷ semantik akıcılık testinin PH-HKB için en ayırıcı özellikte test olduğu belirtilmiştir. Son zamanlarda, hafıza alanına özel olduğu düşünülen bir bölge olan hippocampusün de semantik akıcılık testlerinde görev aldığı fMRI çalışmalarında gösterilmiştir¹⁶⁷. Bu veriler bir arada ele alınırsa PH-HKB'taki çoklu ve heterojen alanlı bozulmanın doğasını yakalamakta semantik akıcılık testi başarılı olmakla beraber; yürütücü işlevler, dil ve hatta bellek alanlarıyla ilişkisi düşünüldüğünde tek alanı temsil eden bir test olarak PH-HKB bataryasında yer alıp alamayacağı hususunda muğlaklık olduğunu düşünmekteyiz. Bu sebeple çalışmamızda semantik akıcılık testi tanı testleri içinde yer almamıştır.

Çalışmamızda değerlendirilen kognitif alanlardan biri de prospektif bellektir. Fakat hastaların bu kognitif alandaki performansına dair veriler PH-HKB tanısı için değerlendirmeye dahil edilmemiştir. Zamana ve olaya bağlı prospektif bellek görevlerinde PH-HKB grubunun PH-NK grubuna göre anlamlı düzeyde düşük performans sergilediği görülmüştür ($p \leq 0,01$). Grupların zamana bağlı prospektif bellek performansları arasındaki fark olaya bağlı prospektif bellek performanslarına göre daha anlamlıdır (sırasıyla 0,008 ve 0,01). Genel olarak Parkinson hastalığında prospektif belleği değerlendiren bir meta-analizde her iki bellek tipinin de bozulmakla beraber, zamana bağlı prospektif belleğin bu hasta grubunda daha çok bozulduğu belirtilmiştir¹⁶⁸. Literatürde PH-HKB'da prospektif belleği inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Costa ve arkadaşlarının¹⁶⁹ çalışmasında PH-HKB grubunun PH-NK ve sağlıklı kontrollere göre zamana bağlı prospektif bellek görevlerinde daha kötü performans sergilediği bildirilmiştir. Costa ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında da¹⁰⁹ hem tekli alan hem çoklu alan PH-HKB hastaları, PH-NK ve sağlıklı gönüllere göre prospektif bellek görevlerini daha az doğrulukta yerine getirmiştir. Bu iki çalışmanın sonucu olarak prospektif belleğin tüm Parkinson hastalarında bozulmadığı, HKB ile ilişkilendirilebileceği iddia edilmiştir¹⁷⁰. Çalışmamızda PH-HKB'da prospektif bellek de bozulma olduğunu gösteren veriler de literatürdeki sınırlı sayıdaki çalışmayı desteklemektedir.

5.3. İlaç Yönetim Yeterliliği Testinin Kognitif Alan ve Nöropsikolojik Testlerle İlişkisi

Çalışmamızda hastaların ilaç yönetim yeterlilikleri performans dayalı bir test olan İYYT (İlaç Yönetim Yeterliliği Testi/ Medication Management Ability Assessment)⁵⁴ ile değerlendirilmiştir. Bu testte hastalara farklı kullanım talimatları olan dört ilaç üzerinden sahte bir reçete verilerek, hastalardan buna uygun şekilde ilaçlarını nasıl kullanacaklarını anlatmaları istenmiştir. Hastaların bildirdikleri ilaç alma girişimi ve tablet sayıları açlık tokluk durumuna göre puanlanmıştır. İlaç yönetim yeterliliği testinden elde edilen puanların nöropsikolojik testlerle ve kognitif alanlarla korelasyonuna bakılmış ayrıca PH-HKB grubunun ilaç yönetim yeterliliği PH-NK grubu ile karşılaştırılmıştır.

Kendine özgü farklı dozları olan birçok ilacı kullanan ve kognitif durumunda bozulma görülen hastalarda ilaçlarını belirtilen talimatlara uygun şekilde almak kompleks ve zor bir davranış olabilir. İlaç yönetimini başarıyla yapmak için reçeteyi anlama, planlama, günlük işlevler arasında ilaç almayı hatırlama, kaçırılan dozlar için problem çözme gibi birçok kognitif yetenek gerekmektedir. Çalışmamızda da ilaç yönetim yeterliliği testi toplam puanı ve alt puanları MoCA, sayı menzili, sözel akıcılık, Stroop, iz sürme, SBST, mantıksal bellek, Boston adlandırma, çizgi yönü, yüz tanıma ve prospektif bellek testleriyle anlamlı derecede korele çıkmıştır ($p<0.05$). Bu durum başarılı bir ilaç yönetimi için birçok kognitif alanın birlikte çalışması gerektiğini düşündürmektedir. Nöropsikolojik testler arasında en yüksek korelasyonun genel tarama testi olan MoCA ile görülmesi de bu çıkarımı desteklemektedir ($r: 0,599$). Ayrıca bu durumu destekleyen farklı bir bulgu da ilaç yönetim yeterliliği testi toplam puanının ve hata puanının tüm kognitif alan z skorlarıyla korelasyonunun istatistiksel açıdan anlamlı olmasıdır ($p<0.05$). Bu durumdan hareketle reçeteye uygun şekilde ilaç kullanmayı planlamak, organize etmek, atlanılan dozlara yönelik problem çözmek için yürütücü işlev; reçete talimatlarını, önceki dozlarda aldığı ilaçları hatırlamak için bellek; hekimin ilaç kullanımı ile ilgili talimatlarını anlamada dil; gün içindeki bir vakitte farklı ilaçları kullanırken hangi tablettten kaç tane aldığının farkında olmada dikkat ve çalışma belleği ve ilaç kutuları üzerindeki hatırlatıcı talimatları kullanmada görsel-mekansal işlevler alanının rolü olduğu düşünülebilir. İlaç yönetim testinin alt puanları detaylı incelendiğinde hata puanının da tüm kognitif alanlarla ilişkili olduğu, en yüksek korelasyonun da bellek ($r:-0,378$, $p=0,005$), alanıyla olduğu görülmektedir. Bu durum

Morisky uyum ölçeğinde ilaçlarını almada unutkanlık şikayetinin sıklıkla belirtilmesiyle de örtüşmektedir. Bu verilere dayanarak başarılı bir ilaç tedavisi yönetimi için birçok kognitif alanın birlikte çalışmasının gerektiği, kognitif bozulma arttıkça ilaç yönetiminde yapılan hatalar arttığı söylenebilir.

Son dönem çalışmalar prospektif belleğin ilaç tedavisi yönetimindeki önemine dikkat çekmektedir. Prospektif bellekte görülen zayıflığın, günlük işlevlerde bozulma ve özerklikte azalma ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir¹⁰⁹. Çalışmamızda da ilaç yönetim yeterliliği testi zamana bağlı ($r=0,423$, $p < 0,01$) ve olaya bağlı ($r=0,484$, $p < 0.001$) görevlerle anlamlı derecede korele çıkmıştır. Bu bulgular prospektif belleğin ilaç yönetim yeterliliği için önemli rolü olduğunu bildiren çalışmaları desteklemektedir. Prospektif bellek bir niyeti zihninde tutarak, gelecekte belli bir zamanda gerçekleştirmek şeklinde tanımlanmaktadır¹⁷¹. Bir hastanın ilaçlarını reçete edildiği zamanlarda almak niyetini sürdürmesi ve gerçekleştirmesi de bu sebeple bir prospektif bellek görevidir. Prospektif bellek görevleri zamana ve olaya bağlı olarak iki gruba ayrılır¹⁷². Olaya bağlı prospektif bellek de dışsal bir uyaran olduğunda, zamana bağlı da ise belli bir zamanda niyetlenilen eylem gerçekleştirilir. Bu bağlamda yemeklerden 2 saat sonra ilaçlarını almak şeklinde bir niyeti olan hastanın bu niyetini sürdürmesi ve yerine getirmesinde olaya bağlı prospektif bellek görev alır. Çalışmamızda da ilaç yönetiminin açlık/tokluk durumuna uygun şekilde yapılması olaya bağlı prospektif bellekle anlamlı derecede ilişkili çıkmıştır ($p < 0.05$). Çalışmamızda ilaç yönetiminde yapılan toplam hata puanının her iki prospektif bellekle de korelasyonu anlamlı çıkmıştır. Olaya bağlı prospektif bellek görevlerinin zamana bağlı görevlere kıyasla ilaç yönetim testi toplam hata puanı ile korelasyonu daha anlamlı bulunmuştur (sırasıyla 0,003 ve 0,05). Olaya bağlı prospektif belleğin ilaç yönetimiyle daha korele çıkması çalışmamızda kullanılan yöntem ile ilişkili bir durum olarak değerlendirilebilir. Çünkü kullanmış olduğumuz ilaç yönetim testinde hastalara ilaçlarının kullanımına dair verilen talimatlar daha çok olaya bağlı prospektif bellek görevleriydi (Örn: İlacı yemeklerden en az 1 saat önce aç karnına, günde 4 kez 2'şer tablet tok karnına kullan). Fakat reçeteleri daha çok zamana bağlı prospektif bellek talimatları (Örn; saat 11'de, 15'te, 19'da 1 tablet kullan) içeren hastalarda ilaç yönetiminde yapılan hatanın daha çok zamana bağlı prospektif bellekle ilişkili çıkması muhtemeldir. Bu verilere dayanarak çalışmamızdaki PH-HKB grubunda zamana bağlı prospektif bellekteki bozulmanın daha fazla olduğu dikkate alınır, bu hastaların reçetelerinde

zamana bağılı prospektif bellek görevlerinin yer alması ilaç yönetiminde yapılacak hataları daha da artırabilir.

Açlık tokluk durumuna uygun şekilde ilaç kullanım puanı ile dikkat ($r:0,524$, $p<0,001$), prospektif bellek ($r: 0,322$, $p<0,05$) ve görsel-mekansal işlevler ($r:0,44$, $p<0,05$) alanları arasında anlamlı korelasyon görülmüştür. Açlık-tokluk durumuna uygun ilaç kullanımında dikkatin görevi tek başına değerlendirilebileceği gibi prospektif bellekle birlikte de ele alınabilir. Çeşitli teoriler prospektif bellekle birlikte dikkatin de yoğun şekilde kullanıldığını, farklı işler yapılırken dikkatin bir yandan da niyetlenilen eylemin gerçekleştirilmesi için dışsal çevrede ipucu aramaya devam ettiğini belirtmektedir^{171,173}. Bu teorilere göre ilaç tedavisi yönetimi için prospektif belleğinde ilaç kullanmak gibi bir niyeti olan hasta, ara ara dikkatini rutin işlerinden ilaç kullanmak için doğru zamanın gelip gelmediğine, yemeklerden sonra istenilen kadar zamanın geçip geçmediğine çevirmektedir. Bu anlamda dikkat ve prospektif belleğin ilaçlarını açlık-tokluk durumuna göre doğru zamanlarda kullanması için birlikte görev aldığı söylenebilir. Görsel mekânsal işlevlerin de açlık- tokluğa uygun ilaç kullanımı ile anlamlı, görece daha zayıf bir korelasyonu tespit edilmiştir. Bu durumda hastaların ilaç kullanma talimatlarını sıklıkla ilaç kutularının üzerinde yazan etiketlerden de takip etmesi ile ilişkilendirilebilir. İlaç yönetim yeterliliği testinde ilaç almak için eksik girişimde bulunma ile kognitif alanların ilişkisi prospektif bellek ($r:-0,556$, $p<0,001$) görsel mekansal işlevler ($r:-0,474$, $p<0,001$), dil ($r:-0,445$, $p=0,001$) ve dikkat ($r:-0,382$, $p<0,01$) şeklindedir. Bu durum da hastaların hekimin reçete ile ilgili talimatlarını anlama, ilaç alma niyetini sürdürme, dikkatini dışsal uyaranlardan ilaç alma görevine taşıma ve ilaç kutusu üzerindeki talimatlardan faydalanma ile ilgili yaşadığı sorunlar nedeniyle ilaçlarını eksik aldığını düşündürmektedir.

Manning ve arkadaşlarının çalışmasında¹⁰ kognitif durumlarına göre bir gruplandırma yapılmadan Parkinson hastalarında ilaç yönetimi araştırılmış, ilaç yönetimi sözel öğrenme, geri çağırma, kognitif esneklik ve problem çözmeyle ilişkili bulunmuştur. Araştırmacılar hafıza ve yürütücü işlevlerdeki hafif bozulmalarda dahi tedavi yönetim yeteneğinin azalabileceğini öne sürmüştür. Farklı hasta gruplarıyla yapılan benzer konulu çalışmalar incelendiğinde, şizofreni ve diğer ciddi mental rahatsızlıkları bulunan bir hasta grubunda İYYT testinde daha iyi performansın değerlendirilen tüm kognitif alanlarla; yürütücü işlevler, sözel akıcılık, çalışma belleği, sözel bellekle ilişkili olduğu bildirilmiştir¹⁷⁴. Pirogovsky ve arkadaşları¹¹ Parkinson hastalarında, Costa ve ark¹⁰⁹ PH-

HKB hastalarında prospektif bellek ile ilaç yönetim testi arasında anlamlı derecede korelasyon olduğunu belirtmiştir.

5.4. Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluğunda İlaç Tedavisi Yönetimi

Çalışmamızda PH-HKB grubunun ilaç yönetim yeterliliğinin PH-NK grubuna göre anlamlı derecede bozulduğu görülmüştür ($p<0,01$). Otuz üç puan üzerinden değerlendirilen ilaç yönetim testinde PH-NK grubu 28,31 puan alırken, PH-HKB grubu 24,12 puan almıştır. Çoklu alan bozulmalarda alt tiplere ayrı ayrı bakılırsa, iki alanlı bozulma olanlar ortalama 27,8, üç alanlı bozulma gösterenler 22,72 ve 4 alanlı bozulma gösterenler 21,5 puan almıştır. Bu duruma göre ilaç yönetim yeterliliği hastaların kognitif durumlarından etkilenmekte, bozulma arttıkça kişilerin ilaç yönetim yeterliliği azalmaktadır. Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu bulunan hastalar ilaç yönetim testinde eksik ya da fazla tablet alma, eksik ya da fazla girişimde bulunma gibi hataların tümünü daha fazla yapsa da tek tek her bir hata açısından gruplar arasında anlamlı fark çıkmamıştır. Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu grubu açlık/tokluk durumuna göre ilaçları uygun kullanma açısından PH-NK grubuna göre anlamlı düzeyde düşük puan almıştır. Tüm hatalar toplu değerlendirildiğinde de PH-HKB grubunun ilaç tedavisi yönetiminde anlamlı düzeyde fazla hata yaptığı görülmektedir ($p<0,01$).

Parkinson hastalığı hafif kognitif bozukluğu hastalarında enstrümental günlük yaşam işlevlerini değerlendiren ilk çalışma Pirogovsky ve arkadaşları¹⁰⁸ tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada sağlıklı kontroller ve normal kognisyonlu Parkinson hastaları arasında ilaç yönetiminde anlamlı fark çıkmazken, PH-HKB grubu iki gruptan daha düşük puanlar sergilemiştir. Finans yönetimi hususunda ise PH-HKB ve PH-NK grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bahsedilen çalışmada ilaç yönetiminin PH-HKB’nda fonksiyonel bozulmanın en hassas yönü olabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda elde edilen veriler de Pirogovsky ve arkadaşlarının çalışmasını desteklemektedir.

Hareket Bozuklukluları Derneği kriterlerine göre PH-HKB’nu demanstan ayıran birincil özellik kognitif bozulmadan kaynaklanan önemli fonksiyonel düşüşün bulunmamasıdır⁵. Bununla birlikte Litvan ve arkadaşları HKB’da görülen farklı kognitif alanlardaki bozulmaların günlük işlevlerin farklı yönlerinde düşüşlere yol açabileceğini belirterek, ilaç ve finans yönetimi gibi alanların araştırılması gerektiğine dikkat çekmiştir⁵. Bu hususta çalışmamız PH-HKB grubunda görülen çok alanlı heterojen

kognitif bozulmanın, birçok kognitif alanla ilişkili karmaşık bir işlev olduğu anlaşılan ilaç yönetiminde bozulmaya neden olduğunu göstermektedir. Bu sebeple ilaç yönetimi, PH-HKB’nda kognitif bozulmanın fonksiyonda oluşturduğu minimal bir düşüşün gözlenebileceği iyi bir alan olabilir. Ayrıca PH-HKB’nda ilaç yönetiminin anlamlı derecede bozulması bu hasta grubunda HKB tanısı konulmasının önemine de işaret etmektedir. Böylece bu hasta grubunda reçeteyi daha açık ve net bir şekilde anlatmak, hasta yakınlarını bilgilendirerek desteklerini artırmak, ilaç vakitlerinde hatırlatıcı çözümler sağlamak gibi ilaç yönetimine dair ek tedbirler alınabilir.

5.5. Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluğunda Tedavi Uyumu

Çalışmamızda hastaların uyum düzeyleri Morisky ölçeği ile düşük, orta ve yüksek uyum şeklinde sınıflandırılmıştır. Parkinson hastalarından HKB tanısı alanların %13,4’ü düşük, %52,17’si orta, %34,78’i yüksek uyum olarak tespit edilmiştir. Normal kognisyonlu Parkinson hastalarında da düşük uyumlu olan bulunmamakla beraber orta uyum %56,25 ve yüksek uyum %43,75’tir. Gruplar arasında uyum düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızdaki bu verilere dayanarak Parkinson hastalarında kognitif durumun uyum üzerinde bir etkisinin saptanmadığı söylenebilir. Çalışmamızda PH-HKB hastalarında uyum düzeyleriyle anksiyete ve depresyon arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (anksiyete $r, -0,496$, $p < 0.05$ ve depresyon $r -0,477$, $p < 0,05$). Fakat PH-HKB’da hastalık süresi, yaş, eğitim yılı, MoCA skoru, kognitif alan z skorları, prospektif bellek, İYYT puanı, HBD-BPHDÖ puanı, L-dopa ekivalan dozu, Parkinson ve diğer hastalıklar için kullanılan günlük ilaç sayısının uyum düzeyi ile anlamlı bir ilişkisi tespit edilememiştir. Parkinson hastalığı normal kognisyon grubunda ise değişkenlerden hiçbirinin uyum düzeyleri ile anlamlı ilişkisine rastlanmamıştır. Literatürde PH-HKB hastalarında uyumu araştıran bir çalışmaya rastlanmamış olması nedeniyle çalışmamız bu grubu değerlendiren ilk çalışmadır.

Çalışmamızdaki Parkinson hastalarının tamamı ele alınırsa (kognitif durumlarına göre ayırım yapılmadan) %5,5’inin düşük uyum, %54,5’inin orta uyum, %40’ının yüksek uyum gösterdiği belirlenmiştir. Çalışmamızla benzer şekilde Morisky ölçeği kullanan çalışmalara bakıldığında Straka ve arkadaşları günlük 3 ya da daha fazla dozda dopaminerjik ilaç kullanan Parkinson hastalarında %33,9 yüksek uyum, %29,8 orta uyum ve %36,3 düşük düzeyde uyum tespit etmiştir¹⁷⁵. Fabbrini ve arkadaşları⁹⁹ Parkinson

hastalarında %30 düşük, %70 orta uyum bildirirken Elm ve arkadaşları¹⁰⁰ %56 yüksek uyum, %44 orta derecede uyum bildirilmiştir. Grosset ve arkadaşları tarafından çok merkezli olarak elektronik ilaç kapaklarıyla yapılan araştırmada PH'da toplam uyum %97,7, günlük uyum (doğru doz alınan günler) %86,2, zamanla uyumu %24,4 olarak belirlenmiştir⁸⁹.

Çalışmamızda Parkinson hastalarında uyumun depresyon, anksiyete ve motor olmayan sorunlarla negatif korelasyon gösterdiği (HBD-BPHDÖ 1. Bölüm) belirlenmiştir. Ele alınan diğer değişkenlerden hastalık süresi, yaş, eğitim yılı, MoCA puanı, kognitif alan z skorları, prospektif bellek, İYYT puanı, L-dopa ekivalan doz, günlük alınan toplam ilaç ve tablet sayısının PH'da uyumla ilişkisi tespit edilememiştir. Literatürde yer alan çeşitli farklı çalışmalarda yaş, ilaç tedavisi karmaşıklığı, hastalık süresi, ilaç özellikleri, duyu durum bozuklukları, hayat kalitesi, hastalıkla ilgili bilgi düzeyi, çevre desteği, gelir düzeyi gibi birçok farklı faktörün PH'da uyumsuzlukla ilişkili olduğu belirtilmiştir^{32,90,176}. Buna karşın Fabrini hastalık süresi ile negatif korelasyon varken cinsiyet, eğitim düzeyi, kognitif durumun (mini mental) PH'da uyumla ilişkisi bulunmadığını belirtmiştir⁹⁹. Straka ve arkadaşları da cinsiyet, hastalık süresi, depresyon, motor olmayan semptomların sıklığı ve şiddeti, hayat kalitesini PH'da uyumla ilişkili bulunurken, eğitim seviyesi, L-dopa ekivalan dozu ve motor skorların uyumla ilişkisine rastlanmadığını belirtmiştir. Straka ve arkadaşları uyumla ilgili değişkenlerden en çok motor olmayan semptomların uyumsuzluğu öngörücü olduğuna dikkat çekmiş, uyumsuzluk için gündüz uykuluğu, anhedoni ve unutkanlığı risk faktörleri olarak belirlenmiştir¹⁷⁵. Çalışmamızda PH'da motor olmayan sorunların uyumla ilişkisinin gösterilmesi bu çalışmayı desteklemektedir. Mevcut literatür ele alındığında PH'da uyumla ilişkili birçok farklı değişkenin belirtildiği, fakat tanımlanan faktörlerin çalışmalar arasında değişiklik gösterdiği söylenebilir. Çalışmamızda da PH-HKB grubu söz konusu olduğunda uyumla ilişkili faktörler depresyon ve anksiyetedir.

Parkinson hastalarındaki mevcut literatür ele alındığında tedaviye uyum düzeylerinin %33'den %97,7'ye kadar değişen oranlarda bildirildiği görülmektedir^{88,89,100}. Eğer uyumu hesaplarken dozlarda zamanlama hataları da ele alınırsa Parkinson hastalığında uyumsuzluk oranları daha da yükselmektedir^{32,88}. Literatürde tedaviye uyum oranlarında ve ilişkili değişkenlerde görülen bu farklılıklar tedavi uyumu tanımlarındaki ve yöntemlerdeki farklılıklardan ayrıca popülasyondaki

heterojeniteden kaynaklanabilir^{61,92}. Çalışmamızda PH-HKB grubu ayrı da incelenerek, araştırma popülasyonun homojenizasyonu artırılmaya çalışılmıştır.

5.6. İlaç Tedavisi Yönetimi ve Uyum Kavramlarının Değerlendirilmesi

Mevcut çalışmada PH-HKB hastalarında ilaç davranışını kendi bildirimleri ve performansa dayalı bir test üzerinden değerlendirmeye çalıştık. Çalışmamıza göre ilaç yönetim yeterliliği kognitif durumdan etkilenmekte ve PH-HKB grubunda anlamlı derecede bozulmaktadır. Bununla birlikte uyum açısından grupları karşılaştırdığımızda kognitif durumla uyum arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptayamadık. Çalışmamızdaki hastalarda tedaviye uyum depresyon, anksiyete gibi hastayla ilgili psikolojik faktörlerden etkilenmektedir. Bu bağlamda ilaç alma davranışının iki farklı yönü olan ilaç tedavisi yönetim yeterliliği ile tedavi uyumu arasındaki ilişkiyi tanımlamak önemli bir husustur. Kognitif psikolojinin yeterlilik (kompetans) ve performans arasındaki ayrımı bu anlamda bir bakış açısı sunmaktadır. Yeterlilik, bir kişinin bilgisini ve yeteneğini ifade ederken performans gerçek hayatta karşılaştığı durumlar karşısındaki fiillerini ifade eder. Yalnızca en ideal koşullar altında, iç ve dış kaynaklardan etkilenmeyen performans, yeterliliğin doğrudan bir yansımasıdır. Bununla birlikte, yeterlilik performansın gerçekleşeceğinin garantisi olmasa da, etkin performans için ön bir şarttır. İlaç tedavisine uyum bir plan geliştirme, zamanlama ve uygulama becerisi; ayrıca ilaçların ne zaman alındığının ve alınacağıının hatırlanması gibi başarılı bir ilaç tedavisi yönetimi gerektirir¹⁷⁷. Fakat gerçek hayattaki performans yani uyum, yeterliliği gösteren ilaç tedavisi yönetimine denk olmayabilir. Tedaviye uyum, birçok içsel (hasta ile ilgili) ve dışsal (tedaviye ve çevreyle ilgili) faktöre bağlı karmaşık bir davranış olarak tanımlanmıştır¹⁷⁸. Yani uyum kognitif durumunun haricinde, hastanın psikolojik ve sosyo-ekonomik durumu ile ilişkili ya da tedavi ve sağlık sistemi ile ilişkili birçok faktörden etkilenen kompleks bir fenomendir. Oral ilaçların kendi kendine nasıl uygulanacağını bilmek ve planlamak, tedaviye uyum için önemli ve gerekli, ancak yeterli olmayan bir durumdur^{49,57}. Bu nedenle PH-HKB ve PH-NK grupları arasında uyumla ilişkili anlamlı bir fark bulmamamız, kognitif durum gibi hasta ile ilişki faktörleri ilaç yönetim yeterliliği kavramı üzerinden tartışmanın daha makul olduğunu göstermektedir. Örneğin ilaç yönetimi açısından yetersiz bulunan bir PH-HKB hastasına çevre desteği ve tedavi süreci ile ilgili yeterli bilgilendirme sağlandığında anlama, hatırlama, planlama, problem çözme vb yaşayabileceği birçok sorun aşıl原因 olarak tedaviye uyumu sağlanabilir. İlaç

yönetim yeterliliğini değerlendiren testler ile hastanın kendi başına tedavisini başarıyla sürdürüp sürdüremeyeceğine karar verilebilir, ne gibi hatalar yaptığı belirlenebilir. Böylece uyumsuzluk oluşmadan hangi hastaların risk altında olduğu belirlenerek buna yönelik tedbirler alınabilir. Ayrıca uyumu değerlendiren yöntemlerin her birinin çeşitli zorlukları ve dezavantajları bulunmaktadır. Elektronik izleme sistemleri gerçek yaşam koşulları altında uyumu değerlendirmeleri açısından altın standart olmaya yakın olsa bile pahalı olmakla birlikte klinik kullanım açısından pratik değildir. Ayrıca uyum değerlendirme yöntemleri hastanın ilaçlarını kendi başına yönetme yeteneğine sahip olup olmadığına, ne gibi hatalar yaptığına karar verememektedir¹⁰. Bununla birlikte ilaç tedavisi yönetiminin uyum için bir önkoşuldan daha fazlası olduğu, bağımsız yaşama ve hastalığa başarılı bir şekilde uyum sağlama konusunda önemli bir potansiyeli yansıttığı da düşünülebilir⁵⁴. Bu bağlamda ilaç yönetim yeterliliği hastanın kapasitesini değerlendirmek, kognitif durumundaki hafif bozukluğun dahi fonksiyonda oluşturduğu minimal etkiyi gözlemlemek ve uyumsuzluk oluşmadan tedbirler almak açısından verimli bir alan sunmaktadır.

5.7. Çalışmamızın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda uyum değerlendirmesi hasta sayısı ve metodu açısından kısıtlıdır. Kognitif bozulma görülen bir grupta kendi bildirimlerinin objektif bir metotla da desteklenmesi ve hasta sayısının artırılması çalışmanın gücünü artırabilir.

5.8. Sonuç

Çalışmamızın amacı PH-HKB’nda kognitif durumun ilaç alma davranışına etkisini performans ve kendi bildirimlerine dayalı iki farklı yöntem üzerinden araştırmaktır. Bu amaçla ilaç yönetim yeterliliğinin kognitif alanlarla ilişkisini belirleyerek, PH-HKB tanısı konulan hastalarda kognitif durumun ilaç tedavisi yönetimine ve uyuma etkisini araştırdık. Başarılı bir ilaç yönetiminde yürütücü işlevler, dikkat, dil, bellek, görsel-mekansal işlevler ve prospektif bellek gibi tüm kognitif alanların rol aldığı görülmüştür. Çalışmamızda HBD tanı kriterleri II. seviye detaylı değerlendirme sonucunda PH-HKB tanısı alan hastaların sıklıkla çoklu alanda farklı alt tiplerde bozulmaların görüldüğü heterojen bir kognitif profili olduğu belirlenmiştir. İlaç yönetim yeterliliği testinde PH-HKB grubu anlamlı derecede düşük puan almış ve daha fazla hata yapmıştır ($p<0,01$). Bu sebeple PH-HKB’nda görülen heterojen ve çok alanlı bozulma birçok kognitif alanın bir arada çalıştığı ilaç yönetim yeterliliğinde anlamlı düzeyde bozulmaya yol açmaktadır. İlaç yönetim yeterliliği PH-HKB’daki kompleks günlük işlevlerde yaşanan düşüşün hassas bir değerlendirmesini sağlayan bir alan olabilir. Ayrıca bu durum Parkinson hastalarında HKB tanısı koymanın da önemini göstermektedir. Böylece bu hasta grubunda ek tedbirler alınarak hastaların ilaç yönetiminde destek sağlanabilir. Parkinson hastalarında hafif kognitif bozulma ilaç yönetim yeterliliğinde düşüne neden olmuş ama uyumla arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu durum iki nedenle açıklanabilir. Birincisi kognitif bozulma hasta yakınlarının desteği, çeşitli hatırlatıcıların kullanılması gibi ek çevresel faktörlerle tolere edilebiliyor ve bu nedenle günlük hayata yansımıyor olabilir. İkinci olarak da bu hasta grubunda hastanın bilgisine dayanan yöntemlerin uyumu değerlendirmek için yeterince hassas olmadığı, performans dayalı yöntemlerin bu ince bozulmaları yakalamakta daha hassas olduğu düşünülebilir. Tedavi uyumunu doğru ve gerçek bir şekilde ölçmenin zorlukları göz önüne alındığında özellikle hasta ile ilişkili kognitif durum gibi faktörleri ilaç yönetim yeterliliği üzerinden değerlendirmek, uyumsuzluk oluşmadan çözümler aramak pratik ve gerçekçidir. Önümüzdeki çalışmalar ilaç yönetim yeterliliğinin yanında uyumla ilişkili hasta dışı faktörleri de hesaba katan modeller oluşturularak uyuma dair daha güçlü öngörülerde bulunulabilir.

KAYNAKLAR

1. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *The Lancet* 2009; **373**(9680): 2055-66.
2. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: Evaluation and changes of concepts. 2012; **27**(1): 8-30.
3. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience* 2017; **18**: 509.
4. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. 2004; **256**(3): 183-94.
5. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2012; **27**(3): 349-56.
6. Park DC, Willis SL, Morrow D, Diehl M, Gaines CL. Cognitive Function and Medication Usage in Older Adults. 1994; **13**(1): 39-57.
7. Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: "There's got to be a happy medium". *JAMA* 2010; **304**(14): 1592-601.
8. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value in Health* 2008; **11**(1): 44-7.
9. Klepac N, Trkulja V, Relja M, Babić T. Is quality of life in non-demented Parkinson's disease patients related to cognitive performance? A clinic-based cross-sectional study. 2008; **15**(2): 128-33.
10. Manning KJ, Clarke C, Lorry A, et al. Medication management and neuropsychological performance in Parkinson's disease. *The Clinical neuropsychologist* 2012; **26**(1): 45-58.
11. Pirogovsky E, Woods SP, Vincent Filoteo J, Gilbert PE. Prospective memory deficits are associated with poorer everyday functioning in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 2012; **18**(6): 986-95.
12. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. 2001; **26**(5): 331-42.
13. Sabaté EWHO. Adherence To Long-Term Therapies Evidence for action, 2003.
14. Rob Horne JW, Nick Barber, Rachel Elliott, Myfanwy Morgan. Concordance, adherence and compliance in medicine taking: National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R & D (NCCSDO), 2005.
15. Sabaté EWHO. Adherence to long-term therapies : policy for action : meeting report, 4-5 June 2001. , 2001.
16. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed research international* 2015; **2015**: 217047-.
17. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clinical Therapeutics* 1999; **21**(6): 1074-90.
18. Kayaalp O. Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 1-2: Pelikan Yayınları; 2018.
19. Chakrabarti S. What's in a name? Compliance, adherence and concordance in chronic psychiatric disorders. *World journal of psychiatry* 2014; **4**(2): 30-6.
20. R. Brian Haynes DWTaDLS. Compliance in Health Care: The Johns Hopkins University Press; 1979.

21. Wroe ALJJoBM. Intentional and Unintentional Nonadherence: A Study of Decision Making. 2002; **25**(4): 355-72.
22. Hawkshead J, Krousel-Wood MAJDM, Outcomes H. Techniques for Measuring Medication Adherence in Hypertensive Patients in Outpatient Settings. 2007; **15**(2): 109-18.
23. Sanduzzi A, Balbo P, Candoli P, et al. COPD: adherence to therapy. *Multidisciplinary respiratory medicine* 2014; **9**(1): 60-.
24. Jimmy B, Jose J. Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman medical journal* 2011; **26**(3): 155-9.
25. Modi AC, Ingerski LM, Rausch JR, Glauser TA, Drotar D. White coat adherence over the first year of therapy in pediatric epilepsy. *The Journal of pediatrics* 2012; **161**(4): 695-9.e1.
26. Grosset KA, Bone I, Reid JL, Grosset D. Measuring therapy adherence in Parkinson's disease: a comparison of methods. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2006; **77**(2): 249-51.
27. Dawn I, Velligan PD, Mei Wang MS, Pamela Diamond PD, et al. Relationships Among Subjective and Objective Measures of Adherence to Oral Antipsychotic Medications. 2007; **58**(9): 1187-92.
28. Stephenson BJ, Rowe BH, Haynes RB, Macharia WM, Leon G. Is This Patient Taking the Treatment as Prescribed? *JAMA* 1993; **269**(21): 2779-81.
29. Davidson BVRSCPLRWHDGKGKRKJ. Hyperforin plasma level as a marker of treatment adherence in the National Institutes of Health Hypericum Depression Trial. *Journal of clinical psychopharmacology* 2005; **25**-3: 243-9.
30. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The Effect of Prescribed Daily Dose Frequency on Patient Medication Compliance. *JAMA Internal Medicine* 1990; **150**(9): 1881-4.
31. Diaz E, Levine HB, Sullivan MC, et al. Use of the Medication Event Monitoring System to estimate medication compliance in patients with schizophrenia. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 2001; **26**(4): 325-9.
32. Grosset KA, Reid JL, Grosset DG. Medicine-taking behavior: implications of suboptimal compliance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; **20**(11): 1397-404.
33. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD000011.
34. Nguyen TM, La Caze A, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2014; **77**(3): 427-45.
35. Dunn KE, King VL, Brooner RK. Comparison of methods to assess psychiatric medication adherence in methadone-maintained patients with co-occurring psychiatric disorder. *Drug Alcohol Depend* 2016; **160**: 212-7.
36. Dew MA, Dabbs AD, Myaskovsky L, et al. Meta-analysis of medical regimen adherence outcomes in pediatric solid organ transplantation. *Transplantation* 2009; **88**(5): 736-46.
37. Shi L, Liu J, Koleva Y, Fonseca V, Kalsekar A, Pawaskar M. Concordance of adherence measurement using self-reported adherence questionnaires and medication monitoring devices. *Pharmacoeconomics* 2010; **28**(12): 1097-107.
38. Krousel-Wood M, Hyre A, Muntner P, Morisky D. Methods to improve medication adherence in patients with hypertension: current status and future directions. *Curr Opin Cardiol* 2005; **20**(4): 296-300.

39. Care NCCfP. Medicines Adherence: Involving Patients in Decisions About Prescribed Medicines and Supporting Adherence [Internet]. 2009. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55435/> (accessed 14.05.2019).
40. Caffery DM. Components of Medication Management: Psychometric Properties of the Cognitive Screen for Medication Self-Management (CSMS) Test in Older Adults: Drexel University; 2007.
41. Barbas NR, Wilde EA. Competency issues in dementia: medical decision making, driving, and independent living. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2001; **14**(4): 199-212.
42. Wesson J, Clemson L, Brodaty H, Reppermund S. Estimating functional cognition in older adults using observational assessments of task performance in complex everyday activities: A systematic review and evaluation of measurement properties. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; **68**: 335-60.
43. Sikkes SA, Visser PJ, Knol DL, et al. Do instrumental activities of daily living predict dementia at 1- and 2-year follow-up? Findings from the Development of Screening guidelines and diagnostic Criteria for Predementia Alzheimer's disease study. *J Am Geriatr Soc* 2011; **59**(12): 2273-81.
44. Zartman AL, Hilsabeck RC, Guarnaccia CA, Houtz A. The Pillbox Test: an ecological measure of executive functioning and estimate of medication management abilities. *Arch Clin Neuropsychol* 2013; **28**(4): 307-19.
45. Farris KB, Phillips BB. Instruments assessing capacity to manage medications. *Ann Pharmacother* 2008; **42**(7): 1026-36.
46. Brown SC, Park DC. Theoretical models of cognitive aging and implications for translational research in medicine. *Gerontologist* 2003; **43 Spec No 1**: 57-67.
47. Sumida CA, Vo TT, Van Etten EJ, Schmitter-Edgecombe M. Medication Management Performance and Associated Cognitive Correlates in Healthy Older Adults and Older Adults with aMCI. *Arch Clin Neuropsychol* 2019; **34**(3): 290-300.
48. Kaasalainen S, Dolovich L, Papaioannou A, et al. The process of medication management for older adults with dementia. 2011; **3**(4): 407-18.
49. Elliott RA, Goeman D, Beanland C, Koch S. Ability of older people with dementia or cognitive impairment to manage medicine regimens: a narrative review. *Curr Clin Pharmacol* 2015; **10**(3): 213-21.
50. Elliott RA, Marriott JL. Standardised assessment of patients' capacity to manage medications: a systematic review of published instruments. *BMC Geriatr* 2009; **9**: 27.
51. Edelberg HK, Shallenberger E, Wei JY. Medication management capacity in highly functioning community-living older adults: detection of early deficits. *J Am Geriatr Soc* 1999; **47**(5): 592-6.
52. Orwig D, Brandt N, Gruber-Baldini AL. Medication management assessment for older adults in the community. *Gerontologist* 2006; **46**(5): 661-8.
53. Schmidt KS, Lieto JM. Validity of the Medication Administration Test among older adults with and without dementia. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005; **3**(4): 255-61.
54. Patterson TL, Lacro J, McKibbin CL, Moscona S, Hughs T, Jeste DV. Medication management ability assessment: results from a performance-based measure in older outpatients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2002; **22**(1): 11-9.
55. Hutchison LC, Jones SK, West DS, Wei JY. Assessment of medication management by community-living elderly persons with two standardized assessment tools: a cross-sectional study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; **4**(2): 144-53.
56. Jeste SD, Patterson TL, Palmer BW, Dolder CR, Goldman S, Jeste DV. Cognitive predictors of medication adherence among middle-aged and older outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; **63**(1-2): 49-58.

57. Heinrichs RW, Goldberg JO, Miles AA, McDermid Vaz S. Predictors of medication competence in schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 2008; **157**(1-3): 47-52.
58. Depp CA, Cain AE, Palmer BW, et al. Assessment of medication management ability in middle-aged and older adults with bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008; **28**(2): 225-9.
59. Cotrell V, Wild K, Bader T. Medication management and adherence among cognitively impaired older adults. *J Gerontol Soc Work* 2006; **47**(3-4): 31-46.
60. Braak H, Tredici KD, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging* 2003; **24**(2): 197-211.
61. Malek N, Grosset DG. Medication adherence in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2015; **29**(1): 47-53.
62. Schapira AHV, Emre M, Jenner P, Poewe W. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. 2009; **16**(9): 982-9.
63. Aquino CC, Fox SH. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov Disord* 2015; **30**(1): 80-9.
64. Marsot A, Guilhaumou R, Azulay JP, Blin O. Levodopa in Parkinson's Disease: A Review of Population Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Analysis. *J Pharm Pharm Sci* 2017; **20**(0): 226-38.
65. Ray Chaudhuri K, Poewe W, Brooks D. Motor and Nonmotor Complications of Levodopa: Phenomenology, Risk Factors, and Imaging Features. *Mov Disord* 2018; **33**(6): 909-19.
66. Çakmur R, editor. Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberi; 2018.
67. Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol* 2006; **5**(8): 677-87.
68. Espay AJ, Morgante F, Merola A, et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: Current and evolving concepts. *Ann Neurol* 2018; **84**(6): 797-811.
69. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 2009; **132**(Pt 11): 2958-69.
70. Cosgrove J, Alty JE, Jamieson S. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Postgrad Med J* 2015; **91**(1074): 212-20.
71. Goldman JG, Holden SK, Litvan I, McKeith I, Stebbins GT, Taylor J-P. Evolution of diagnostic criteria and assessments for Parkinson's disease mild cognitive impairment. 2018; **33**(4): 503-10.
72. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord* 2011; **26**(10): 1814-24.
73. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; **22**(12): 1689-707; quiz 837.
74. Goldman JG, Holden S, Ouyang B, Bernard B, Goetz CG, Stebbins GT. Diagnosing PD-MCI by MDS Task Force criteria: how many and which neuropsychological tests? *Mov Disord* 2015; **30**(3): 402-6.
75. Biundo R, Weis L, Pilleri M, et al. Diagnostic and screening power of neuropsychological testing in detecting mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2013; **120**(4): 627-33.

76. Broeders M, de Bie RM, Velseboer DC, Speelman JD, Muslimovic D, Schmand B. Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology* 2013; **81**(4): 346-52.
77. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol* 2013; **70**(5): 580-6.
78. Marras C, Armstrong MJ, Meaney CA, et al. Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; **28**(5): 626-33.
79. Goldman JG, Holden S, Bernard B, Ouyang B, Goetz CG, Stebbins GT. Defining optimal cutoff scores for cognitive impairment using Movement Disorder Society Task Force criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; **28**(14): 1972-9.
80. Galtier I, Nieto A, Lorenzo JN, Barroso J. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Diagnosis and progression to dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2016; **38**(1): 40-50.
81. Wood KL, Myall DJ, Livingston L, et al. Different PD-MCI criteria and risk of dementia in Parkinson's disease: 4-year longitudinal study. *NPJ Parkinsons Dis* 2016; **2**: 15027.
82. Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. Stability of mild cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; **88**(8): 648-52.
83. Jones AJ, Kuijer RG, Livingston L, et al. Caregiver burden is increased in Parkinson's disease with mild cognitive impairment (PD-MCI). *Transl Neurodegener* 2017; **6**: 17.
84. Uysal-Canturk P, Hanagasi HA, Bilgic B, Gurvit H, Emre M. An assessment of Movement Disorder Society Task Force diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2018; **25**(1): 148-53.
85. Hobson P, Meara J. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease and its progression onto dementia: a 16-year outcome evaluation of the Denbighshire cohort. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015; **30**(10): 1048-55.
86. Broeders M, Velseboer DC, de Bie R, et al. Cognitive Change in Newly-Diagnosed Patients with Parkinson's Disease: A 5-Year Follow-up Study. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2013; **19**(6): 695-708.
87. Grosset KA, Grosset DG. Effect of educational intervention on medication timing in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *BMC neurology* 2007; **7**: 20-.
88. Leopold NA, Polansky M, Hurka MR. Drug adherence in Parkinson's disease. 2004; **19**(5): 513-7.
89. Grosset D, Antonini A, Canesi M, et al. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study. 2009; **24**(6): 826-32.
90. Daley DJ, Myint PK, Gray RJ, Deane KHOL. Systematic review on factors associated with medication non-adherence in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2012; **18**(10): 1053-61.
91. Louis ED. Medication non-adherence in essential tremor. *Parkinsonism & related disorders* 2015; **21**(2): 138-41.
92. Shin JY, Habermann B. Medication Adherence in People With Parkinson Disease. *J Neurosci Nurs* 2016; **48**(4): 185-94.
93. Wei YJ, Palumbo FB, Simoni-Wastila L, et al. Antiparkinson drug use and adherence in medicare part D beneficiaries with Parkinson's disease. *Clin Ther* 2013; **35**(10): 1513-25 e1.

94. Grosset KA, Bone I, Grosset DG. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; **20**(11): 1502-7.
95. Leoni O, Martignoni E, Cosentino M, et al. Drug prescribing patterns in Parkinson's disease: a pharmacoepidemiological survey in a cohort of ambulatory patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; **11**(2): 149-57.
96. Fargel M, Grobe B, Oesterle E, Hastedt C, Rupp M. Treatment of Parkinson's disease: a survey of patients and neurologists. *Clin Drug Investig* 2007; **27**(3): 207-18.
97. Kulkarni AS, Balkrishnan R, Anderson RT, Edin HM, Kirsch J, Stacy MA. Medication adherence and associated outcomes in medicare health maintenance organization-enrolled older adults with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; **23**(3): 359-65.
98. Valldeoriola F, Coronell C, Pont C, et al. Socio-demographic and clinical factors influencing the adherence to treatment in Parkinson's disease: the ADHESON study. *Eur J Neurol* 2011; **18**(7): 980-7.
99. Fabbrini G, Abbruzzese G, Barone P, et al. Adherence to anti-Parkinson drug therapy in the "REASON" sample of Italian patients with Parkinson's disease: the linguistic validation of the Italian version of the "Morisky Medical Adherence Scale-8 items". *Neurol Sci* 2013; **34**(11): 2015-22.
100. Elm JJ, Kamp C, Tilley BC, et al. Self-reported adherence versus pill count in Parkinson's disease: the NET-PD experience. *Mov Disord* 2007; **22**(6): 822-7.
101. Tarrants ML, Denarie MF, Castelli-Haley J, Millard J, Zhang D. Drug therapies for Parkinson's disease: A database analysis of patient compliance and persistence. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; **8**(4): 374-83.
102. Davis KL, Edin HM, Allen JK. Prevalence and cost of medication nonadherence in Parkinson's disease: evidence from administrative claims data. *Mov Disord* 2010; **25**(4): 474-80.
103. Drey N, McKeown E, Kelly D, Gould D. Adherence to antiparkinsonian medication: an in-depth qualitative study. *Int J Nurs Stud* 2012; **49**(7): 863-71.
104. Hayes TL, Larimer N, Adami A, Kaye JA. Medication adherence in healthy elders: small cognitive changes make a big difference. *J Aging Health* 2009; **21**(4): 567-80.
105. Okuno J, Yanagi H, Tomura S. Is cognitive impairment a risk factor for poor compliance among Japanese elderly in the community? *Eur J Clin Pharmacol* 2001; **57**(8): 589-94.
106. Young TL, Granic A, Yu Chen T, Haley CB, Edwards JD. Everyday reasoning abilities in persons with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; **25**(16): 2756-61.
107. Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord* 2007; **22**(16): 2314-24.
108. Pirogovsky E, Schiehser DM, Obtera KM, et al. Instrumental activities of daily living are impaired in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychology* 2014; **28**(2): 229-37.
109. Costa A, Zabberoni S, Peppe A, et al. Time-based prospective memory functioning in mild cognitive impairment associated with Parkinson's disease: relationship with autonomous management of daily living commitments. *Front Hum Neurosci* 2015; **9**: 333.
110. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's D. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord* 2003; **18**(7): 738-50.

111. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008; **23**(15): 2129-70.
112. Akbostanci MC, Bayram E, Yilmaz V, et al. Turkish Standardization of Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale and Unified Dyskinesia Rating Scale. *Mov Disord Clin Pract* 2018; **5**(1): 54-9.
113. Kaynak SELEKLER BC, Sait ULUÇ. Power of discrimination of Montreal cognitive assessment (MoCA) scale in Turkish patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Turkish Journal of Geriatrics* 2010; **13**(3).
114. Özdeniz E. Bir Grup Sağ Hemisfer ve Dikkat Testleri Performansına Yaş ve Eğitim Değişkenlerinin Etkisi [Yüksek Lisans Tezi]: İstanbul Üniversitesi; 2001.
115. Nevin Türkeş HC, Murat Kurt, Banu Elmastaş Dikeç İz sürme testi'nin 20-49 yaş aralığında Türkiye İçin norm belirleme çalışması. *Türk Psikiyatr Derg* 2015; **26**: 189-96.
116. Banu Cangöz EK, Kaynak Selekler. İz Sürme Testi'nin 50 yaş üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örneklemini için standardizasyon çalışması. *Türk Geriatri Dergisi* 2007; **10**(2): 73-82.
117. Tümaç A. Normal Deneklerde, Frontal Hasarlara Duyarlı Bazı Testlerde Performansa Yaş ve Eğitimin Etkisi [Yüksek Lisans Tezi]: İstanbul Üniversitesi; 1997.
118. Bozdemir M. Piramit ve Palmiye Ağaçları Testi'nin Kategori Akıcılığı Testi İle İlişkisinin Belirlenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul: Maltepe Üniversitesi; 2008.
119. S Karakaş EEB, E Doğutepe Dinçer. BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testlerin Yetişkinler için Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları: BİLNOT-Yetişkin (II Cilt). Konya: Eğitim Yayınevi; 2013.
120. Keskinçilic C. Benton Yüz Tanıma Testi'nin Türkiye Toplumu Normal Yetişkin Denekler Üzerindeki Standardizasyonu. *Türk Nöroloji Derg* 2008; **14**: 179-90.
121. Tanör ÖÖ. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (Öktem-SBST) El Kitabı. Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları 2016.
122. Hanagasi HA, Gurvit H, Unsalan P, et al. The effects of rasagiline on cognitive deficits in Parkinson's disease patients without dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Mov Disord* 2011; **26**(10): 1851-8.
123. Christman AL, Vannorsdall TD, Pearlson GD, Hill-Briggs F, Schretlen DJ. Cranial volume, mild cognitive deficits, and functional limitations associated with diabetes in a community sample. *Arch Clin Neuropsychol* 2010; **25**(1): 49-59.
124. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; **53**(4): 695-9.
125. Ozdilek B, Kenangil G. Validation of the Turkish Version of the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA-TR) in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropsychol* 2014; **28**(2): 333-43.
126. David Wechsler. Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition: The Psychological Corporation; 1997.
127. Matarazzo J. Wechsler's Measurement and Appraisal of Adult Intelligence: Williams&Wilkins; 1972.
128. Rapaport D. The new Army Individual Test of general mental ability. *Psychological Bulletin* 1944; **41**(8): 532-8.
129. Sanchez-Cubillo I, Perianez JA, Adrover-Roig D, et al. Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *J Int Neuropsychol Soc* 2009; **15**(3): 438-50.

130. Crowe SF. The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test. *J Clin Psychol* 1998; **54**(5): 585-91.
131. Stroop J. Studies of interference in serial verbal reactions. . *J Exp Psychol* 1935; **18**(643).
132. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000; **123** (Pt 4): 665-76.
133. Karakaş S. BİLNOT bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları: Ankara: Dizayn Ofset; 2006.
134. Şükriye Kalem PC, Haşmet A. Hanağası. Klinik Nöropsikolojide Testlerin Uygulanması ve Yorumlanması. . In: Kumral E, ed. Klinik Nöropsikoloji Ve Nöropsikiyatrik Hastalıklar: İstanbul: Güneş Tıp Kitapevleri; ; 2013: 69–94.
135. Ogden JA. Fractured Minds: A Case-Study Approach to Clinical Neuropsychology. North Carolina: Oxford University Press.; 2005.
136. Mesulam MM. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. İstanbul: Yelkovan Yayıncılık; 2004.
137. O Spreen ES. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. : Oxford University Press; 1998.
138. H Kafadar SB, B Kara , Y Kırklar ,S Piri ,K Yalçın , M Kurt Boston Adlandırma Testi ile İlgili Standardizasyon İşlemleri: Türk Toplumuna Uyarlama ve Güvenirlik XII Ulusal Psikoloji Kongresi; Eylül 2002; ODTÜ; Eylül 2002.
139. M Kurt HC, S Karakaş. Boston Adlandırma Testi Türk Formu İçin Araştırma-Geliştirme Çalışması. *Yeni Symposium* 2016; **54**: 6-14.
140. Cantürk PU. Parkinson Hastalığından Hafif Kognitif Bozukluk Tanı Kriterlerinin Detaylı Nöropsikolojik Testlerle Validasyonu. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2013.
141. Benton A. Contributions to neuropsychological assessment: A clinical manual. USA: Oxford University Press; 1994.
142. Sibel Karakaş RE, E Başar Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi Kitabı. . İstanbul: Ufuk Matbaası; 1996.
143. Benton AL, Varney NR, Hamsher KD. Visuospatial judgment. A clinical test. *Arch Neurol* 1978; **35**(6): 364-7.
144. Tanrıdağ O. Afazi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1995.
145. Öktem Ö. Öktem sözel bellek süreçleri testi bir ön çalışma. *Nöropsikoloji arşivi* 1992; **29**: 196–206.
146. Raskin S. Memory for Intentions Screening Test: Psychometric Properties and Clinical Evidence; 2009.
147. Thoene-Otto A, Streubel B. The Cambridge Prospective Memory Test(CAMPROMPT); 2006.
148. Radford KA, Lah S, Say MJ, Miller LA. Validation of a new measure of prospective memory: the Royal Prince Alfred Prospective Memory Test. *Clin Neuropsychol* 2011; **25**(1): 127-40.
149. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; **23**: 56-62.
150. A Akdemir SÖ, İ Dağ, H.M Türkçapar, N İşcan, H Özbay Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenirliği ve klinikte kullanımı. . *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; **4**(4): 251-9.

151. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; **32**(1): 50-5.
152. M. Kâzım YAZICI BD, Nilgün TANRIVERDİ, Ergün KARAAĞAOĞLU, Perin YOLAÇ Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, Değerlendiriciler Arası Güvenirlik ve Geçerlik Çalışması *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998; **9**(2): 114-7.
153. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* 2017; **17**(1): 230.
154. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; **24**(1): 67-74.
155. Yılmaz S. Psikiyatri Hastalarında İlaç Yan Etkileri ve İlaç Uyumu [Yüksek Lisans Tezi]; 2004.
156. Aarsland D, Bronnick K, Fladby T. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; **11**(4): 371-8.
157. Bezdicek O, Nikolai T, Michalec J, et al. The Diagnostic Accuracy of Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment Battery Using the Movement Disorder Society Task Force Criteria. *Mov Disord Clin Pract* 2017; **4**(2): 237-44.
158. Hoogland J, van Wanrooij LL, Boel JA, et al. Detecting Mild Cognitive Deficits in Parkinson's Disease: Comparison of Neuropsychological Tests. *Mov Disord* 2018; **33**(11): 1750-9.
159. Lawrence BJ, Gasson N, Loftus AM. Prevalence and Subtypes of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Sci Rep* 2016; **6**: 33929-.
160. Liepelt-Scarfone I, Graeber S, Feseker A, et al. Influence of different cut-off values on the diagnosis of mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2011; **2011**: 540843-.
161. McDermott KL, Fisher N, Bradford S, Camicioli R. Parkinson's disease mild cognitive impairment classifications and neurobehavioral symptoms. *International Psychogeriatrics* 2018; **30**(2): 253-60.
162. Loftus AM, Bucks RS, Thomas M, et al. Retrospective assessment of movement disorder society criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2015; **21**(2): 137-45.
163. Vasconcellos LFR, Pereira JS, Charchat-Fichman H, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Characterization and impact on quality of life according to subtype. *Geriatr Gerontol Int* 2019; **19**(6): 497-502.
164. Cholerton BA, Zabetian CP, Wan JY, et al. Evaluation of mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014; **29**(6): 756-64.
165. Goldman JG, Weis H, Stebbins G, Bernard B, Goetz CG. Clinical differences among mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; **27**(9): 1129-36.
166. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology* 2009; **73**(21): 1738-45.
167. Glikmann-Johnston Y, Oren N, Hendler T, Shapira-Lichter I. Distinct functional connectivity of the hippocampus during semantic and phonemic fluency. *Neuropsychologia* 2015; **69**: 39-49.
168. Ramanan S, Kumar D. Prospective Memory in Parkinson's Disease: A Meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2013; **19**(10): 1109-18.

169. Costa A, Peppe A, Zabberoni S, et al. Prospective memory performance in individuals with Parkinson's disease who have mild cognitive impairment. *Neuropsychology* 2015; **29**(5): 782-91.
170. Costa A, Caltagirone C, Carlesimo GA. Prospective memory functioning in individuals with Parkinson's disease: a systematic review. *Clin Neuropsychol* 2018; **32**(5): 937-59.
171. McDaniel M, Einstein G. Strategic and Automatic Processes in Prospective Memory Retrieval: A Multiprocess Framework. *Applied Cognitive Psychology* 2000; **14**: S127-S44.
172. Einstein GO MM. Retrieval processes in prospective memory: theoretical approaches and some new empirical findings. Mahwah: Erlbaum; 1996.
173. Shallice T, Burgess P. Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain : a journal of neurology* 1991; **114 (Pt 2)**: 727-41.
174. Pratt SI, Mueser KT, Driscoll M, Wolfe R, Bartels SJ. Medication nonadherence in older people with serious mental illness: prevalence and correlates. *Psychiatr Rehabil J* 2006; **29**(4): 299-310.
175. Straka I, Minár M, Škorvánek M, et al. Adherence to Pharmacotherapy in Patients With Parkinson's Disease Taking Three and More Daily Doses of Medication. 2019; **10**(799).
176. Straka I, Minar M, Gazova A, Valkovic P, Kyselovic J. Clinical aspects of adherence to pharmacotherapy in Parkinson disease: A PRISMA-compliant systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2018; **97**(23): e10962.
177. Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: "There's got to be a happy medium". *JAMA* 2010; **304**(14): 1592-601.
178. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004; **42**(3): 200-9.

FORMLAR

MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

İsim:
Eğitim:
Cinsiyet:

Protokol:
Test Tarihi:
Doğum Tarihi:

GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER		Küp Kopyalama		SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan)		PUAN	
				Çevresi [] Rakamlar [] Kollar []		___/5	
ADLANDIRMA							
						___/3	
BELLEK							
Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin, iki deneme yapın, 5 dakika sonra tekrar sorun.		BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	Puan yok
1. deneme							
2. deneme							
DİKKAT							
Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayıları baştan sona doğru saymalı		[] 2 1 8 5 4		[] 7 4 2		___/2	
Hasta sayıları sondan başa doğru saymalı		[] 7 4 2		[] 2 1 8 5 4		___/2	
Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin. [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB							
100 den başlayarak yedişer çıkarma [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65		4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan.		[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65		___/3	
LİSAN							
Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur. Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı.		[]		[]		___/2	
Akıcı / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydın.		[]		N ≥ 11 kelime		___/1	
SOYUT DÜŞÜNME							
Benzerlik. Örn. muz-portakal = meyve. [] tren - bisiklet [] saat - cetvel		[] tren - bisiklet [] saat - cetvel		[]		___/2	
GECİKMELİ HATIRLAMA							
Kelimleri İPUCU OLMADAN hatırlama		BURUN	KADİFE	CAMİ	PAPATYA	MOR	___/5
[]		[]	[]	[]	[]	[]	
SEÇMELİ		Kategori ipucu					Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin
Çoklu seçmeli ipucu							
YÖNELİM							
[] Gün [] Ay [] Yıl [] Gün adı [] Yer [] Şehir		[]		[]		___/6	
© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004 www.mocatest.org Normal 21 / 30						TOPLAM ___/30	
Türkçe versiyon 2009. K. Selekler & B. Cangöz							

NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME BATARYASI

Hastanın Adı Soyadı:

Protokol No:

TC:

Tarih:

Doğum Tarihi/Yaş:

Eğitim Durumu:

Medeni Durum:

Meslek:

Kimle yaşıyor:

Cinsiyet:

Telefon:

Adres:

Sayı Menzili- WAIS-R

Düz Sayı Dizisi

1. deneme	2. deneme
5 8 2	6 9 4
6 4 3 9	7 2 8 6
4 2 7 3 1	7 5 8 3 6
6 1 9 4 7 3	3 9 2 4 8 7
5 9 1 7 4 2 8	4 1 7 9 3 8 6
5 8 1 9 2 6 4 7	3 8 2 9 5 1 7 4
2 7 5 8 6 2 5 8 4	7 1 3 9 4 2 5 6 8

Ters Sayı Dizisi

1. deneme	2. deneme
2 4	5 8
6 2 9	4 1 5
3 2 7 9	4 9 6 8
1 5 2 8 6	6 1 8 4 3
5 3 9 4 1 8	7 2 4 8 5 6
8 1 2 9 3 6 5	4 7 3 9 1 2 8
9 4 3 7 6 2 5 8	7 2 8 1 9 6 5 3

WMS IV: MANTIKSAL BELLEK

A) Kadıköy' de bir okulda hademe olarak çalışan bir kadın varmış; ismi Ayşe Öztürk. Bu kadın polis karakoluna başvurmuş ve demiş ki: "Dün akşam sokakta giderken, iki kişi yolumu kestiler, elimden para çantamı kapıp kaçtılar. Çantamda 360 Lira vardı" demiş. Bu kadının 4 çocuğu varmış. Ev kirasını ödemesi gerekiyormuş. İki gündür de, ailece doğru dürüst bir şey yememişler. Kadının haline acıyan polisler, kendisi için aralarında bağış toplamışlar.

B) Kırım isimli bir Rus gemisi, Pazar gecesi, Sinop açıklarında fırtınaya tutulmuş ve batmış. Gece karanlıkmiş, dalgalar kabarıyormuş. Buna rağmen yolculardan 6'sı kadın 17 kişi kurtarılmış. Ertesi sabah, balıkçı motorları kazazedeleri Trabzon limanına götürmüşler.

Sözel Akıcılık Testi

	HAYVAN	K HARFİ	A HARFİ	S HARFİ
0-15 saniye				
16-30 saniye				
31-45 saniye				
46-60 saniye				
	Puan: Perseverasyon:	Puan: Perseverasyon:	Puan: Perseverasyon:	Puan: Perseverasyon:
KAS TOPLAM PUAN: _____ Pers: _____ Kategori Dışı: _____ Özel İsim: _____				

BOSTON ADLANDIRMA TESTİ TÜRKÇE KISALTILMIŞ FORM

Nesneler	Doğru	Semantik İpucuyla	Fonemik İpucuyla
1. Yatak; Karyola; Divan (Buna yatarız)			
2. Ağaç (Ormanda vardır)			
3. Kalem; Kurşun kalem (Yazı yazarız)			
4. Ev; Okul; Bina (İçinde oturulur, yaşanır)			
5. Düdük (Trafik polisleri/ futbol hakemleri kullanır)			
6. Makas (Bununla keseriz)			
7. Tarak (Saç taranır)			
8. Çiçek; Menekşe (Kırda, bahçede yetişir)			
9. Testere; Hızar; Bıçkı (Ağaç kesmede, marangozlukta kullanılır)			
10. Süpürge (Temizlik yapmada kullanılır)			
11. Mantar (Bir tür sebze; bazıları zehirli olur)			
12. Askı; Asacak (Elbise asılır)			
13. Deve (Çöllerde olur, hörgüçleri vardır)			
14. Raket (Tenis oynarken kullanılır)			
15. Yanardağ; Volkan (Lav püskürten dağ)			
16. Kayık; Sandal; Kano; Bot (Denizde kürek çekerek gider)			
17. Çelenk (Düğünlere, cenazelere gönderilir, çiçeklerden yapılır)			
18. Mızıka; Armonika (Ağızda, üfleyerek çalınır)			
19. Gergedan (Afrika' da yaşayan bir hayvan)			
20. Domino (taşlarla oynanan bir oyun)			
21. Kaktüs (Kurak yerlerde olan, az su isteyen dikenli bitki)			
22. Arp (Bir müzik aleti)			
23. Hamak (2 ağaç arasına kurulur, üzerine yatılır)			
24. Pelikan; Kaşıkçı kuşu, balıkçıl (Gagasına çok yiyecek doldurabilen bir kuş)			
25. Piramit; Ehram (Mısır' da Firavun mezarları)			
26. Huni (Şişeye su, sıvı koymada kullanılır)			
27. Pergel (Bununla daire çizilir)			
28. Boyunduruk (Eskiden, sabana koşulan öküzlerin boynuna takılırdı)			
29. Palet (Ressamlar kullanır)			
30. İletki; Minkale; Açı Ölçer (Okulda açıları ölçmede kullanırdık)			

PROSPEKTİF BELLEK TESTİ

Kısa Süreli, Zamana Bağlı Görevler

- Görev:** “Size vereceğim ilk görev **15 dakika sonra** benden su istemeniz. Lütfen tam olarak 15 dakika sonra su isteyiniz.”

Görevin verilme zamanı:

Katılımcının yanıtı:

Zaman:

- Görev:** “Saat şuan tam olarak**1 saat sonra saat tam olarak iken** bana kesinlikle zamanı hatırlatın.”

Katılımcının yanıtı:

Zaman:

Kısa Süreli, Olaya Bağlı Görevler

- Görev :** Katılımcının bir eşyası alınarak oda içerisinde bir yere saklandıktan sonra, ‘*Şimdi eşyanızı bu oda içerisinde bir yere sakladım. Lütfen **alarm çaldığında** eşyanızı benden geri isteyin.*’

Saklama zamanı:

Alarm çalınca katılımcının yanıtı:

Doğru yanıt zamanı:

- Görev:** “Birazdan size renkli bir karton vereceğim. Size **renkli kartonu uzattığımda** üzerine bir ev resmi çizerek bana geri vermeniz gerekiyor.”

Karton uzatılınca katılımcının yanıtı:

Doğru yanıt zamanı:

YÜZ TANIMA TESTİ KAYIT FORMU

Puan Dönüştürme			Kısa Form (KF)		
Kısa Form	Uzun Form	Sayfa No	Doğru Cevaplar		
27	54	1	[5] ____		1 2 3 4 6
26	52	2	[1] ____		2 3 4 5 6
25	50	3	[2] ____		1 3 4 5 6
24	49	4	[3] ____		1 2 4 5 6
23	47	5	[6] ____		1 2 3 4 5
22	45	6	[2] ____		1 3 4 5 6
21	43				
20	41				
19	39	7	[2] ____	[5] ____	[6] ____
18	37	8	[1] ____	[3] ____	[4] ____
17	36	9	[2] ____	[4] ____	[6] ____
16	34	10	[2] ____	[5] ____	[6] ____
15	32	11	[1] ____	[4] ____	[6] ____
14	30	12	[2] ____	[3] ____	[6] ____
13	28	13	[1] ____	[3] ____	[5] ____
12	27				
11	25				

Uzun Form (UF) İçin Geri Kalan İtemler

14	[1] ____	[3] ____	[5] ____	2 4 6
15	[2] ____	[3] ____	[4] ____	1 5 6
16	[2] ____	[4] ____	[5] ____	1 3 6
17	[1] ____	[4] ____	[6] ____	2 3 5
18	[3] ____	[4] ____	[6] ____	1 2 5
19	[2] ____	[3] ____	[4] ____	1 5 6
20	[1] ____	[2] ____	[3] ____	4 5 6
21	[1] ____	[5] ____	[6] ____	2 3 4
22	[2] ____	[4] ____	[5] ____	1 3 6

KF Puanı:

UF Puanı:

Düzeltilme:

UF Puanı Düzeltilmiş:

Normal: 41-54

Sınırdaki: 39-40

OrtaBoz.: 37-38

İleri Boz.: <37

ÇİZGİ YÖNÜNÜ BELİRLEME TESTİ
KAYIT FORMU

A-----1-6 B-----4-8 C-----4-10 D-----7-8 E-----2-4
 ----1----6 ----4----8 ----4----10 ----7----8 ----2----4

- | | |
|--------------|---------------|
| 1.-----5-10 | 16.-----10-11 |
| 2.-----5-6 | 17.-----2-5 |
| 3.-----6-7 | 18.-----1-4 |
| 4.-----1-2 | 19.-----1-9 |
| 5.-----2-11 | 20.-----2-9 |
| 6.-----1-7 | 21.-----9-11 |
| 7.-----1-10 | 22.-----6-10 |
| 8.-----1-7 | 23.-----3-11 |
| 9.-----7-9 | 24.-----8-9 |
| 10.-----1-3 | 25.-----3-8 |
| 11.-----5-11 | 26.-----7-10 |
| 12.-----4-5 | 27.-----3-4 |
| 13.-----7-8 | 28.-----3-10 |
| 14.-----2-6 | 29.-----5-8 |
| 15.-----3-5 | 30.-----8-11 |

STROOP TESTİ

DÖRTGEN RENGİ SÖYLEME

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
 KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ
 KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
 KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
 YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI
 KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL

Süre :

RENKLİ KELİME OKUMA

KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
 KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI YEŞİL YEŞİL MAVİ MAVİ
 KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
 KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL
 YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ MAVİ KIRMIZI
 KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL

Süre :

RENKLİ KELİMELERİN RENGİNİ SÖYLEME

MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
 MAVİ YEŞİL MAVİ MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
 YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL
 MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ KIRMIZI YEŞİL KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI
 MAVİ YEŞİL KIRMIZI MAVİ KIRMIZI MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ
 MAVİ KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL KIRMIZI YEŞİL MAVİ YEŞİL MAVİ

Süre :

Yanlış :

Spontan Düzeltme :

Süre Farkı :

Ek 1. Öktem-SBST A Listesinin Ön Yüzü

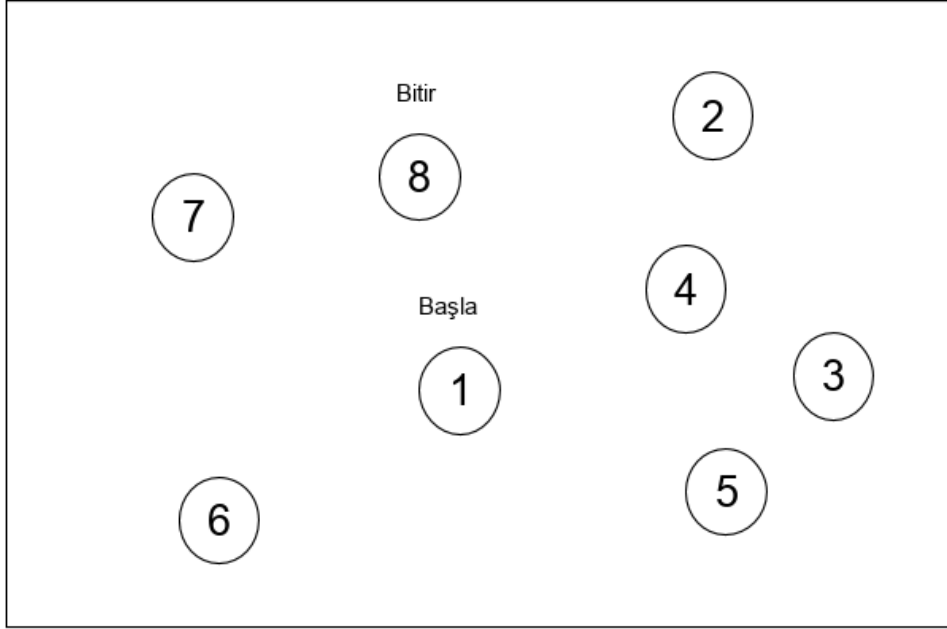
T.C İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
Nöropsikoloji Laboratuvarı

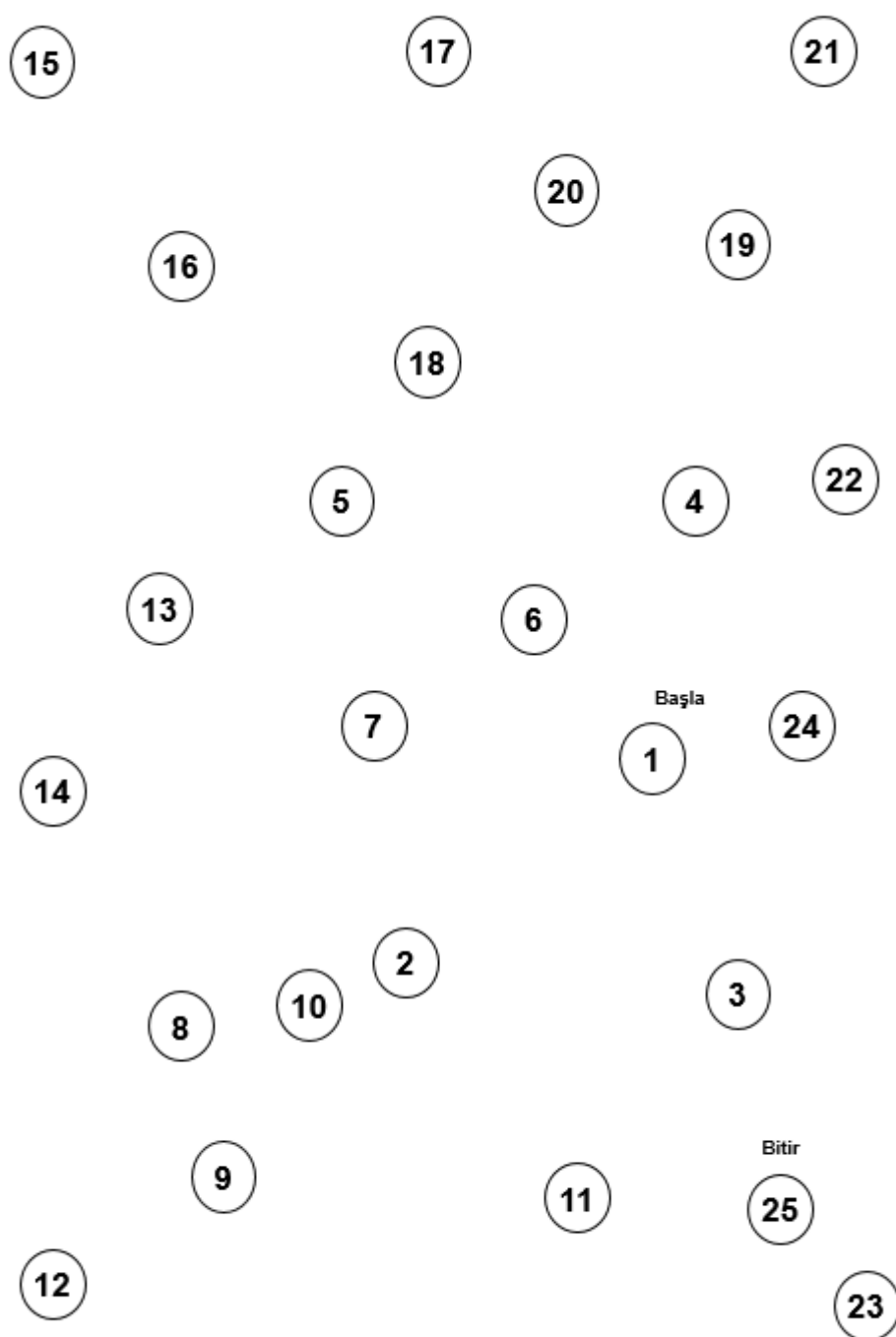
ÖKTEM SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (ÖKTEM-SBST) (A LİSTESİ)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR	
	Davut	Perde	Zil	Kahve	Okul	Anne	Bahçe	Şapka	Ay	Çiftçi	Burun	Hindi	Renk	Ev	Nehir		
1																	
2																	
3																	
4																	
5																	
6																	
7																	
8																	
9																	
10																	
U																	Top.Hat:
S																	
B																	
T																	Y.T.

İz Sürme Testi- Bölüm A

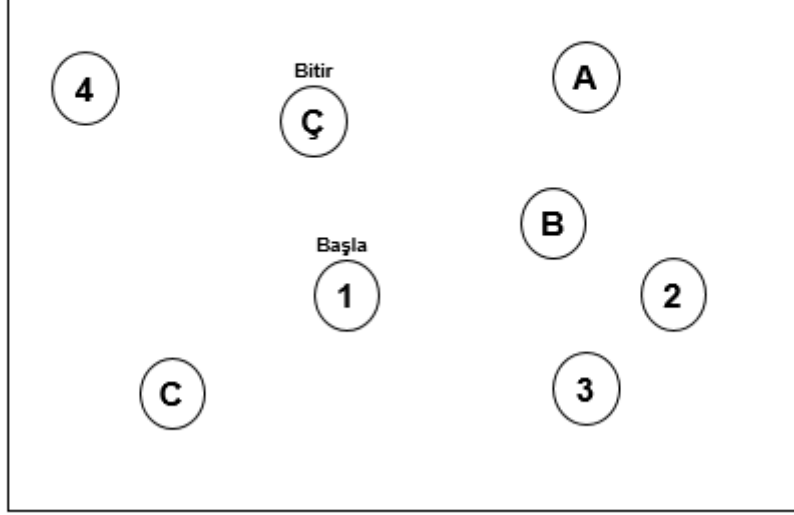
ÖRNEK

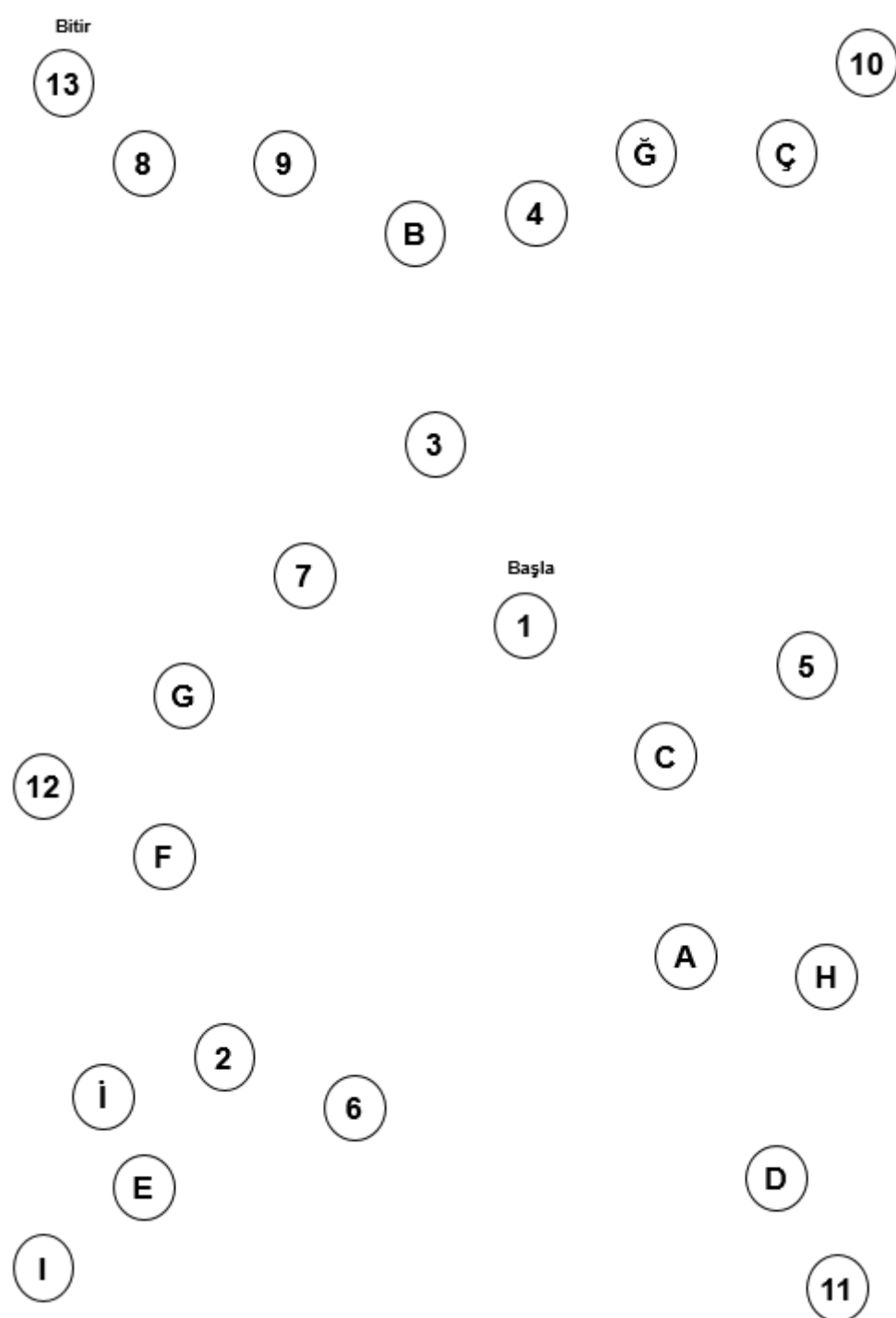




İZ SÜRME TESTİ- Bölüm B

ÖRNEK





Cevap Olarak Adlandırma (DİL)	Puan
1. Bir şey satın aldığımızda, satıcıya ne öderiz ?	
2. Mektup atarken zarfa ne yapıştırılır ?	
3. Afrika'da yada Hindistan'da yaşayan,kocaman, gri,bir de hortumu olan hayvan hangisidir ?	
4. Kadınlar süs için kulaklarına ne takarlar ?	
5. Paramızı bankaya yatırdığımızda banka paramıza % belli bir miktar ne verir ?	
6. Eşğin yavrusuna ne denir ?	
7. Kadınlar dudaklarına süs için ne sürerler ?	
8. Erkekler sakal bırakabilir; başka ne bırakabilir ?	
9. Top gibi kocaman, yuvarlak, dışı yeşil, kesilince içi kıpkırmızı çıkan meyve nedir ?	
10. Zeytin yediğimizde içinden sert bir şey çıkar, biz de ağzımızdan atarız; ona ne nedir ?	
Toplam Puan	

İLAÇ YÖNETİM YETERLİLİĞİ TESTİ**Tarih:**

Kırmızı= Parlenol	Küçük beyaz= BRB	Siyah= Cyclomeovan	Büyük Beyaz= Linophen
----------------------	---------------------	-----------------------	--------------------------

ÇALIŞMA SAYFASI**UYANMA ZAMANI** (kayıt):

DİĞER ZAMAN (kayıt):

KAHVALTI ZAMANI (kayıt):

DİĞER ZAMAN(kayıt):

ÖĞLE YEMEĞİ ZAMANI (kayıt):

DİĞER ZAMAN(kayıt):

AKŞAM YEMEĞİ ZAMANI(kayıt):

DİĞER ZAMAN(kayıt):

İYYT PUANLAMA TABLOSU

PARLENOL**(Evet=1, Hayır=0)**

Katılımcı, parlenol almak için ilk girişimde bulunur

İlk girişim 2 haptır

İlk girişim yemektedir

Katılımcı, parlenol almak için ikinci girişimde bulunur

İkinci girişim 2 haptır

İkinci girişim yemektedir

Girişimlerin sayısı tam olarak 2 idi

Parlenol için toplam (0-7):**BRB****(Evet=1, Hayır=0)**

Katılımcı, BRB almak için ilk girişimde bulunur

İlk girişim 1 haptır

Katılımcı, BRB almak için ikinci girişimde bulunur

İkinci girişim 1 haptır

Katılımcı, BRB almak için üçüncü girişimde bulunur

Üçüncü girişim 1 haptır

Girişimlerin sayısı tam olarak 3 idi

BRB için toplam (0-7):**SİKLOMEOVAN****(Evet=1, Hayır=0)**

Katılımcı, Cyclomeovan almak için ilk girişimde bulunur

İlk girişim 2 haptır

İlk girişim aç karnadır

Katılımcı, Cyclomeovan almak için ikinci girişimde bulunur

İkinci girişim 2 haptır

İkinci girişim aç karnadır

Katılımcı, Cyclomeovan almak için üçüncü girişimde bulunur

Üçüncü girişim 2 haptır

Üçüncü girişim aç karnadır

Girişimlerin sayısı tam olarak 3 idi

Cyclomeovan için toplam (0-10):**LINOPHEN****(Evet=1, Hayır=0)**

Katılımcı, Linophen almak için ilk girişimde bulunur

İlk girişim 2 haptır

Katılımcı, Linophen almak için ikinci girişimde bulunur

İkinci girişim 2 haptır

Katılımcı, Linophen almak için üçüncü girişimde bulunur

Üçüncü girişim 2 haptır

Katılımcı, Linophen almak için dördüncü girişimde bulunur

Dördüncü girişim 2 haptır

Girişimlerin sayısı tam olarak 4tü

Linophen için toplam (0-9):**GENEL TOPLAM (0-33):**

* "Aç karna" yemekten en az bir saat önce veya iki saat sonra olarak tanımlanır.

İLAÇ TEDAVİSİ UYUM ÖLÇEĞİ

Parkinson hastalığı tanısı aldıktan sonra ilaç almakta olduğunuzu belirttiniz. İlaç alma davranışlarına ilişkin olarak birçok sorun tespit etmiş olan bireyler vardır, sizin bu konudaki deneyimlerinizi öğrenmek istiyoruz. Doğru veya yanlış diye bir yanıt yoktur. Lütfen her soruya, Parkinson hastalığı için kullandığınız ilaç tedavisine dair kişisel deneyiminize dayalı olarak yanıt verin.

	Evet	Hayır
1-Parkinson ilaçlarınızı almayı hiç unuttuğunuz oluyor mu?		
2-İlaçlarınızı almak hususunda ihmalkar davranır mısınız?		
3-Kendinizi iyi hissettiğinizde ilacı almayı keser misiniz?		
4-Bazen ilacınızı aldığınızda kendinizi kötü hissederseniz, ilaç kullanmayı bırakır mısınız?		

HBD-BPHDÖ

_____	_____	_____	Değerlendirenin İsmi'nin Baş Harfleri
Hasta Adı veya Numarası	Merkez umarası	Değerlendirme Tarihi (ay/gün/yıl)	

Hasta Adı ve Tarih

1.A	Bilginin esas olarak alındığı kişi	☐ Hasta ☐ Hasta bakıcısı ☐ Hasta+hasta bakıcısı	3.3b	Rijidite-SaÖE	
			3.3c	Rijidite-SoÖE	
Bölüm 1			3.3d	Rijidite-SaAE	
1.1	Kognitif tutulum		3.3e	Rijidite-SoAE	
1.2	Varsanılar ve psikoz		3.4a	Parmak vurma- sağ	
1.3	Depresyon		3.4b	Parmak vurma- sol	
1.4	Anksiyete		3.5a	El hareketleri- sağ	
1.5	Apati		3.5b	El hareketleri- sol	
1.6	DDS		3.6a	Elin pronasyon supinasyonu- sağ	
1.6a	Bilginin esas olarak alındığı kişi	☐ Hasta ☐ Hasta bakıcısı ☐ Hasta+hasta bakıcısı	3.6b	Elin pronasyon supinasyonu- sol	
			3.7a	Ayak vurma-sağ	
1.7	Uyku sorunları		3.7b	Ayak vurma- sol	
1.8	Gündüz uyuklama		3.8a	Bacak hareketleri- sağ	
1.9	Ağrı ve diğer duyuşal sorunlar		3.8b	Bacak hareketleri- sol	
1.10	Üriner sorunlar		3.9	Sandalyeden kalkma	
1.11	Konstipasyon		3.10	Yürüyüş	
1.12	Ayakta dururken iç geçme		3.11	Yürürken donma	
1.13	Halsizlik		3.12	Postürel stabilite	
Bölüm 2			3.13	Postür	
2.1	Konuşma		3.14	Genel spontanlık	
2.2	Siyalare		3.15a	Ellerde postural tremor- sağ	
2.3	Çiğneme ve yutma		3.15b	Ellerde postural tremor- sol	
2.4	Yeme		3.16a	Ellerde kinetik tremor- sağ	
2.5	Giyinme		3.16b	Ellerde kinetik tremor- sol	
2.6	Hijyen		3.17a	İstirahat tremoru amplitüdü- SaÖE	
2.7	Yazma		3.17b	İstirahat tremoru amplitüdü- SoÖE	
2.8	Hobi ve diğer ince motor etkinlikler		3.17c	İstirahat tremoru amplitüdü- SaAE	
2.9	Yataкта dönme		3.17d	İstirahat tremoru amplitüdü- SoAE	
2.10	Tremorun günlük etkinliklere etkisi		3.17e	İstirahat tremoru amplitüdü- dudak/çene	
2.11	Yatağa yatıp kalkma, sandalyeye oturup kalkma		3.18	Tremorun devamlılığı	
2.12	Yürüme ve denge			Diskinezi var mıydı?	☐ Hayır ☐ Evet
2.13	Donma			Bu hareketleri muayeneyi engelledi mi?	☐ Hayır ☐ Evet
3a	Hasta ilaç kullanıyor mu?	☐ Hayır ☐ Evet		Hoehn- Yahr evrelemesi	
3b	Hastanın klinik durumu	☐ Off ☐ On	Bölüm 4		
3c	Hasta levodopa alıyor mu?	☐ Hayır ☐ Evet	4.1	Diskinezilerle geçirilen zaman	
3.C1	Evetse, son dozun üzerinden kaç dakika geçmiş?		4.2	Diskineziden fonksiyonel etkilenme	
Bölüm 3			4.3	Off durumunda geçirilen zaman	
3.1	Konuşma		4.4	Motor dalgalanmalardan fonksiyonel etkilenme	
3.2	Yüz ifadesi		4.5	Motor dalgalanmaların karmaşıklığı	
3.3a	Rijidite- boyun		4.6	Off dönemi ağnılı distonisi	

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

ÇALIŞMANIN ADI: : Parkinson hastalığında ilaç tedavisi yönetim yeteneğine ve tedavi uyumuna kognitif durumun etkisi

*Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı verirsiniz, **Çalışmaya Katılma Onayı Formu**'nu imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir.*

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI:

Çalışmamızda Parkinson hastalarının hafıza, dikkat gibi kognitif durumları ile ilaç tedavilerini reçete edildiği şekilde düzenli kullanımları anlamına gelen tedavi uyumu arasındaki ilişki araştırılacaktır. Amacımız hastaların ilaçları almakla ilgili karşılaştıkları hatırlayamama, planlayamama gibi sorunları tespit edebilmektir.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Çalışmamızda gönüllülere sadece çeşitli testler uygulanacaktır. Bu testler hafıza, dil, dikkat gibi kognitif durumları inceleyen nöropsikolojik testlerdir. Ayrıca hastaya psikolojik durumunu anlamak için depresyon, kaygı ile ilişkili ölçekler uygulanacaktır. Hastanın hangi ilaçları kullandığı, ne gibi farklı hastalıklarının olduğu öğrenilecek; ilaç tedavisini anlatması ve planlaması istenen uygulamalı bir test yapılacaktır.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMALI MIYIM?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Çalışmada kişisel bilgileriniz, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanılacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır. Çalışmamız için eğer kullandığınız ilaçlarla ilgili net bilgi veremezseniz, izniniz dahilinde Medulla sistemi üzerinden ilaç bilgileriniz alınabilir.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER :

ADI : Zülbiye Betül ŞEKERCİ
GÖREVİ : Eczacı- Doktora Öğrencisi
TELEFON :

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıdaki bilgileri ilgili araştırmacı ile ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyor ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Araştırmacı, saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllü Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Telefon:		

Vasi (var ise) Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Telefon:		

Görüşme Tanığı Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Telefon:		

Araştırmacı Adı Soyadı:		Tarih ve İmza:
Telefon:		

1: Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi

2: Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

		Puan
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(1-5)	☐
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(1-5)	☐
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(1-3)	☐
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(1-3)	☐
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(1-4)	☐
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(1-4)	☐
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(1-3)	☐
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(1-3)	☐
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(1-3)	☐
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(1-3)	☐
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(1-5)	☐
11. İNTİHAR	(1-5)	☐
12. PSİŞİK KAYGI	(1-5)	☐
13. SOMATİK KAYGI	(1-5)	☐
14. HİPOKONDİRİ	(1-5)	☐
15. İÇGÖRÜ	(1-3)	☐
16. YAVAŞLAMA	(1-5)	☐
17. AJİTASYON	(1-5)	☐
TOPLAM		<u> </u>

HAMİLTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)

*Lütfen her konu başlığı için 0-4 arası bir puan
verin*

	Puan
1. ANKSİYETELİ MİZAÇ	☐
2. GERİLİM	☐
3. KORKULAR	☐
4. UYKUSUZLUK	☐
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif)	☐
6. DEPRESİF MİZAÇ	☐
7. SOMATİK (muskuler)	☐
8. SOMATİK (duygusal)	☐
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR	☐
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI	☐
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	☐
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR	☐
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR	☐
14. GÖRÜŞME SİRASINDAKİ DAVRANIŞ	☐
TOPLAM PUAN:	
PSİŞİK (1,2,3,5,6)	
SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13,14)	

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 7

Tarih : 04.01.2018

Konu: Prof. Dr. Haşmet HANAĞASI hk.

Sayın Prof. Dr. Haşmet HANAĞASI
Nöroloji Anabilim Dalı

İlgili : Nöroloji Anabilim Dalının 15/12/2017 gün ve 470962 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Zülbiye Betül ŞEKERCI' nin yürüteceği 2017/1481 dosya numaralı "Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluk Hastalarında Kognitif İşlevlerin Tedavi Uyumuna ve Yönetimine Etkisi" başlıklı çalışma kurulumuzun 22/12/2017 tarih ve 21 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluk Hastalarında Kognitif İşlevlerin Tedavi Uyumuna ve Yönetimine Etkisi"			
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Haşmet HANAĞASI			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nöroloji			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı			
DESTEKLEYİCİ	---			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
	Yüksek Doz Araştırması	☐		
	Diğer ise belirtiniz :			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ■	ÇOK MERKEZLİ □	ULUSAL ■	ULUSLAR ARASI □

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluk Hastalarında Kognitif İşlevlerin Tedavi Uyumuna ve Yönetimine Etkisi"
-----------------------	--

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	14/12/2017		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☒		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☒		Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:21	Tarih: 22/12/2017	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı görevli Prof. Dr. Haşmet HANAĞASI' nın sorumluluğunda ve Zülbiye Betül ŞEKERCİ' nin yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *		Katılım **	İmza	
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İZİNLİ
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İZİNLİ
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Sevda ÖZEL YILDIZ	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile ilişki
 ** :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığının izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığının iznine tabi değildir.



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

PARKİNSON HASTALIĞI HAFİF KOĞNİTİF BOZUKLUK HASTALARINDA KOĞNİTİF İŞLEVLERİN TEDAVİ UYUMUNA VE YÖNETİMİNE ETKİSİ

ORIJİNALLIK RAPORU

% 3	% 2	% 1	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1
2	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
3	Submitted to Anadolu University Öğrenci Ödevi	<% 1
4	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
5	onlinelibrary.wiley.com İnternet Kaynağı	<% 1
6	earged.meb.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
8	Submitted to Akdeniz University	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Z. Betül	Soyadı	Şekerci
Doğ.Yeri	Zeytinburnu	Doğ.Tar.	12.07.1989
Email	betulsumbul@gmail.com	Uyruğu	T.C

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İleri Nörolojik Bilimler Doktora Programı	
Yük.Lis.	-	
Lisans	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2012
Lise	Tokat Fen Lisesi	2007

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Eczacı	Giresun Dr. Ali Menekşe Göğüs Hastalıkları Hastanesi	2015-2017
2.	Eczacı	Bayrampaşa Devlet Hastanesi	2017-2018
3.	Öğretim Görevlisi	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	2018-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	iyi	76	87.5 (Mart 2018- Yökdil)

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	94.5		

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office Programları	İyi
SPSS	iyi