

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MOTOR OLMAYAN DALGALANMALAR
DEĞERLENDİRME (NOMOFA) ANKETİ
TÜRKÇE GEÇERLİLİK VE GÜVENİLİRLİK
ÇALIŞMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. ÇAĞRI CANSU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. H. AYŞE BORA TOKÇAER

ANKARA
NİSAN 2024

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MOTOR OLMAYAN DALGALANMALAR
DEĞERLENDİRME (NOMOFA) ANKETİ
TÜRKÇE GEÇERLİLİK VE GÜVENİLİRLİK
ÇALIŞMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. ÇAĞRI CANSU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. H. AYŞE BORA TOKÇAER

ANKARA
NİSAN 2024

KABUL ve ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Çağrı CANSU
Baba Adı	Yavuz
Doğum Yeri/Tarihi	Niğde / 17.01.1992
Diploma Tarihi / Diploma No	30.06.2017 / 2017-008
Mezun Olduğu Fakülte	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay: 9
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: " Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme (NoMoFA)
Anketi Türkçe Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması"

JÜRİ KARARI:

Dr. Çağrı CANSU 24.04.2024 tarihinde yapılan uzmanlık tezi sınavında başarılı bulunmuş ve ihtisas sınavına girmesi uygun görülmüştür.

JÜRİ ÜYELERİ

24.04.2024

BAŞKAN

Prof. Dr. H. Ayşe BORA TOKÇAER

ÜYE

Prof. Dr. E. Belgin KOÇER

ÜYE

Prof. Dr. M. Cenk AKBOŞTANCI

TEŞEKKÜR

Hem uzmanlık eğitimim hem de uzmanlık tezimin hazırlık sürecinde bilgi ve tecrübelerinden faydalanma şansı bulduğum, birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ayşe Bora Tokçaer'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi, beceri ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan, nöroloji pratiği kazanmamda büyük uğraşı ve sabır gösteren, desteklerini ve yardımlarını her zaman yanımda hissettiğim saygıdeğer hocalarıma,

Değerli hocamız sayın Prof. Dr. H. Reha Kuruoğlu ve çalışma arkadaşım Arş. Gör. Dr. Seran Senar Erten başta olmak üzere anketlerin çeviri ve geri çevirisinde emeği geçen bütün araştırmacılara,

Asistanlığım süresince omuz omuza çalıştığım ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Servis, yoğunbakım ünitesi, poliklinikler ve laboratuvarlarda birlikte çalışmaktan keyif aldığım hemşire ve sağlık emekçilerine,

Eğitim hayatım boyunca her daim yanımda olan, emeklerini ve desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen annem, babam, ablam ve ailemin diğer fertlerine,

Aramıza katılmasının üzerinden bir yıl bile geçmemesine rağmen hayatımızın anlamı haline gelen, hayat enerjim, evimizin neşesi, canım oğlum Barış Cansu'ya,

On üç yıl boyunca her anımda yanımda olan, her zaman beni sabır ve anlayışla karşılayan, koşulsuz desteğiyle bütün zorlukları aşmamı sağlayan, sevgisini ve saygısını her daim hissettiğim sevgili eşim Ecehan Cansu'ya çok teşekkür ederim.

Dr. Çağrı Cansu

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Parkinsonizm Tanımı ve Sınıflandırılması	5
2.2. Parkinson Hastalığı	6
2.2.1. Tanım	6
2.2.2. Epidemiyoloji.....	6
2.2.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	9
2.2.4. Genetik	10
2.2.5. Patofizyoloji	11
2.2.6. Nöroanatomik Mekanizmalar	20
2.2.7. Klinik Belirtiler ve Tanı Kriterleri	22
2.2.8. Parkinson Hastalığında Görülen Motor Olmayan Belirtiler	29

2.2.8.1. Bilişsel İşlev Bozukluğu ve Demans	32
2.2.8.2. Nöropsikiyatrik Bozukluklar	34
2.2.8.3. Uyku Bozuklukları	44
2.2.8.4. Otonom Bozukluklar	56
2.2.8.5. Koku Alma Bozuklukları	62
2.2.8.6. Görme Bozuklukları	63
2.2.8.7. Ağrı.....	65
2.2.8.8. Dermatolojik Bulgular.....	66
2.2.8.9. Yorgunluk.....	67
2.2.9. Motor Olmayan Alt Tipler	68
2.2.10. Tedavi.....	71
2.2.11. İleri Evre Parkinson Hastalığında Motor Komplikasyonlar	75
2.2.12. Motor Olmayan Belirtilerdeki Dalgalanmalar	80
3. GEREÇ VE YÖNTEM	86
3.1. Araştırmanın Yeri	86
3.2. Araştırmanın Türü ve Niteliği	86
3.3. Katılımcılar	86
3.3.1. Dahil Edilme Kriterleri	87
3.3.2. Dışlama Kriterleri	87
3.4. Araştırma Evreni ve Örneklem Büyüklüğü	88

3.5. Araştırma Protokolü.....	89
3.6. Etik Kurul Onayı.....	91
3.7. Veri Toplama Araçları ve Kullanılan Ölçekler	91
3.7.1. Sosyodemografik Veri Formu.....	91
3.7.2. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA).....	92
3.7.3. Hoehn-Yahr Evreleme Ölçeği.....	93
3.7.4. Hareket Bozuklukları Derneği - Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (HBD-BPHDÖ)	95
3.7.5. Non-Motor Semptomlar Ölçeği (NMSÖ)	96
3.7.6. Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme (NoMoFA) Anketi ...	97
3.8. İstatistiksel Analiz	99
4. BULGULAR.....	102
4.1. Tanımlayıcı Bulgular	102
4.1.1. Demografik ve Klinik Özellikler ile İlişkili Bulgular	102
4.1.2. MoCA, Hoehn-Yahr Evrelemesi, HBD-BPHDÖ ve NMSÖ ile İlişkili Bulgular.....	104
4.1.3. NoMoFA Anketi ile İlişkili Bulgular.....	105
4.2. Karşılaştırmalı Bulgular.....	111
4.2.1. NoMoFA Anketi Puanları ile Cinsiyet Arasındaki İlişki.....	111
4.2.2. NoMoFA Anketi Puanları ile Yaş Arasındaki İlişki.....	111

4.2.3. NoMoFA Anketi Puanları ile Hastalık Başlangıç Yaşı İlişkisi.....	113
4.2.4. NoMoFA Anketi Puanları ile Hastalık Süresi İlişkisi.....	114
4.2.5. NoMoFA Anketi Puanları ile Levodopa Eşdeğer Doz İlişkisi	116
4.3. Güvenilirlik ile İlişkili Bulgular	116
4.3.1. Madde Analizi ve İç Tutarlılık.....	116
4.4. Geçerlilik ile İlişkili Bulgular	122
4.4.1. Yapı Geçerliliği.....	122
4.4.1.1. Doğrulayıcı Faktör Analizi.....	122
4.4.1.2. Açımlayıcı Faktör Analizi	123
4.4.2. Eşzamanlı Geçerlilik	126
4.4.2.1. NoMoFA Anketi ile Hoehn-Yahr Evrelemesi Arasındaki İlişki .	127
4.4.2.2. NoMoFA Anketi ile HBD-BPHDÖ Arasındaki İlişki	129
4.4.2.3. NoMoFA Anketi ile NMSÖ Arasındaki İlişki	130
5. TARTIŞMA	132
5.1. Genel Bilgiler ile İlişkili Değerlendirme	132
5.2. Demografik Özellikler, Klinik Özellikler ve Kullanılan Diğer Ölçekler ile İlişkili Değerlendirme	135
5.3. NoMoFA Anketi Bulguları ile İlişkili Değerlendirme	142
5.4. Karşılaştırmalı Bulgular ile İlişkili Değerlendirme	151
5.5. Güvenilirlik Analizleri ile İlişkili Değerlendirme	156

5.6. Geçerlilik Analizleri ile İlişkili Değerlendirme	162
5.7. Çalışmanın Kısıtlılıkları ile İlişkili Değerlendirme	172
6. SONUÇ	174
7. KAYNAKLAR.....	179
8. ÖZET.....	193
9. SUMMARY	196
10.EKLER	199
EK-1: Olgu Rapor Formu	199
EK-2: Sosyodemografik Veri Formu.....	200
EK-3: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA)	201
EK-4: Hoehn-Yahr Evreleme Ölçeği.....	202
EK-5: Hareket Bozuklukları Derneği - Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (HBD-BPHDÖ).....	203
EK-6: Non-Motor Semptomlar Ölçeği (NMSÖ).....	204
11.ÖZGEÇMİŞ.....	206

KISALTMALAR

AFA:	Açımlayıcı faktör analizi
AGFI:	Adjusted Goodness of Fit Index (Düzeltilmiş Uyum İyiği İndeksi)
AGU:	Aşırı gündüz uykululuğı
AH:	Alzheimer hastalığı
Ark:	Arkadaşları
BG:	Bazal ganglionlar
BPHDÖ:	Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği
CFI:	Comparative Fit Index (Karşılaştırmalı Uyum İndeksi)
COMT:	Katekol-O-Metiltransferaz
D1:	Dopamin 1
D2:	Dopamin 2
D3:	Dopamin 3
DA:	Dopamin agonistleri
DDS:	Dopamin disregölasyon sendromu
DFA:	Doğrulayıcı faktör analizi
DJ-1:	Daisuko-Junko-1
DKB:	Dürtü kontrol bozukluğu
DSK:	Doz sonu kötüleşmesi
GBA:	Beta glukoserebrozidaz
GFI:	Goodness of Fit Index (Uyum İyiği İndeksi)
GÜTF:	Gazi Üniversitesi Tıp Faköltesi
H&Y:	Hoehn&Yahr
HBD-BPHDÖ:	Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği
HBS:	Huzursuz bacak sendromu
IFI:	Incremental Fit Index (Artan Uyum İndeksi)

KMO:	Kaiser-Meyer-Olkin
LC:	Lewy cisimcikleri
LED:	Levodopa eşdeğer dozu
LRRK2:	Lösinden zengin tekrarlayan kinaz 2
MAO-B:	Monoamin oksidaz B
MDS-UPDRS:	Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MIBG:	Metaiyodobenzilguanidin
MOB:	Motor olmayan belirtiler
MOBD:	Motor olmayan belirtilerdeki dalgalanmalar
MoCA:	Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği
NFI:	Normed Fit Index (Normlaştırılmış Uyum İndeksi)
NMS:	Non-Motor Rating Scale
NMSÖ:	Non-Motor Semptomlar Ölçeği
NMSS:	Non-Motor Symptoms Scale (Non-Motor Semptomlar Skalası)
NoMoFA:	Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi
OUAS:	Obstrüktif uyku apnesi sendromu
PH:	Parkinson hastalığı
PHA:	Parkinson Hastalığı Anketi
PINK1:	PTEN tarafından indüklenen kinaz 1
PRKN:	Parkin
REM:	Rapid eye movement (Hızlı göz küresi hareketi)
RMSEA:	Root Mean Square Error of Approximation (Yaklaşık Hataların Ortalama Karekökü)
RUDB:	REM uykusu davranış bozukluğu
SCOPA:	Parkinson Hastalığında Sonuçlar Ölçeği
Sd:	Serbestlik derecesi
SKK:	Sınıf içi korelasyon katsayısı
SNCA:	Alfa sinüklein
SNk:	Substantia nigra pars kompakta

SNRI:	Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri
SSRI:	Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
TCA:	Trisiklik antidepresanlar
TDD:	Tepe dozu diskinezisi
TLI:	Tucker-Lewis Index (Tucker-Lewis İndeksi)
UPBH:	Uykuda periyodik bacak hareketleri
UPDRS:	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
X²:	Ki-kare

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Parkinson Hastalığı Riskini Artıran ve Azaltan Faktörler	10
Tablo 2. Braak Modeli	15
Tablo 3. Parkinson Hastalığında Görülebilen Motor Belirtiler	23
Tablo 4. Parkinson Hastalığında Görülebilen Motor Olmayan Belirtiler	24
Tablo 5. Hareket Bozuklukları Derneği Parkinson Hastalığı Klinik Tanı Kriterleri	27
Tablo 6. Parkinson Hastalığında Önerilen Motor Olmayan Alt Tipler, Köken Aldıkları Olası Yollar ve Klinik Önemi	70
Tablo 7. Levodopa Eşdeğer Doz Hesaplama Tablosu	92
Tablo 8. Hoehn-Yahr Evrelemesi ve Modifiye Hoehn-Yahr Evrelemesi	94
Tablo 9. NoMoFA Anketi Skorum Örneği	99
Tablo 10. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri ile İlişkili Bulgular	103
Tablo 11. Çalışmada Kullanılan Ölçekler ile İlişkili Bulgular	105
Tablo 12. NoMoFA Anketi ile İlişkili Tanımlayıcı Bulgular	106
Tablo 13. NoMoFA Anketi'nde Motor Olmayan Belirtilerin Varlığı ve Şiddeti	106
Tablo 14. NoMoFA Anketi'nde Motor Olmayan Belirtilerin Varlığı ve Görölme Zamanları	108
Tablo 15. NoMoFA Anketi'ndeki Statik ve Dalgalanan Motor Olmayan Belirtilerin Görölme Oranları	110
Tablo 16. NoMoFA Anketi Puanları ile Cinsiyet Arasındaki İlişki	111
Tablo 17. NoMoFA Anketi Puanları ile Yaş Arasındaki İlişki	112

Tablo 18. NoMoFA Anketi Puanları ile Hastalık Başlangıç Yaşı İlişkisi.....	113
Tablo 19. NoMoFA Anketi Puanları ile Hastalık Süresi İlişkisi.....	115
Tablo 20. NoMoFA Anketi Puanları ile Levodopa Eşdeğer Doz İlişkisi	116
Tablo 21. NoMoFA Anketi'ndeki Maddelerin Madde Toplam Korelasyon Değerleri ve Maddelerin Silinmesiyle Elde Edilen Cronbach Alfa Değerleri	117
Tablo 22. Test-Tekrar Test Yapılan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri ile Kullanılan Diğer Ölçeklere İlişkin Bulguları	119
Tablo 23. NoMoFA Anketi İlk Test ve Son Test Puanları ve Aralarındaki İlişki	119
Tablo 24. NoMoFA Anketi Test-Tekrar Test Sonuçları	120
Tablo 25. NoMoFA Anketi'ndeki Soruların Sınıf İçi Korelasyon ve Kappa Analizi Sonuçları.....	121
Tablo 26. Doğrulamalı Faktör Analizi Model Uyum İndeksleri.....	123
Tablo 27. Kaiser-Meyer-Olkin ve Bartlett Küresellik Testi Sonuçları	124
Tablo 28. NoMoFA Anketi Açıklayıcı Faktör Analizi Sonuçları.....	126
Tablo 29. NoMoFA Anketi ile Hoehn-Yahr Evrelemesi, HBD-BPHDÖ ve NMSÖ Arasındaki İlişki	127
Tablo 30. NoMoFA Anketi Puanları ile Hastalık Şiddeti Arasındaki İlişki	129
Tablo 31. NoMoFA Anketi Puanları ile NMSÖ Aracılığıyla Saptanan Motor Olmayan Belirtilerin Şiddeti Arasındaki İlişki.....	131

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Parkinson Hastalığı (A,C,E,F), Lewy Cisimcikli Demans (B) ve rastlantısal Lewy patolojisi (D) olan hastalarda Lewy cisimcikleri ve Lewy nöritleri	13
Şekil 2. Braak Evrelemesi	14
Şekil 3. Parkinson hastalığında klinik belirtiler ve hastalık patolojisinin zamansal ilişkisi	16
Şekil 4. Motor sistemin temel yapıları arasındaki ana ilişkilerin şematik görünüşü	21
Şekil 5. Bazal ganglion devreleri	22
Şekil 6. Parkinson hastalığında patolojinin olası yayılma yolları ve motor olmayan alt tipler	69
Şekil 7. Açıklayıcı faktör analizi yamaç birikinti grafiği	125

1. GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH) ilk olarak 1817 yılında James Parkinson tarafından tanımlanan, substantia nigra pars kompakta (SNk) başta olmak üzere bazal ganglionlar (BG) ve beyin sapındaki diğer pigmentli dopaminerjik nöronların erken ve belirgin kaybı ile oluşan nörodejeneratif bir hastalıktır (1,2). Dopaminerjik nöronların kaybı sonucu BG'de meydana gelen dopamin eksikliği, klasik olarak parkinsoniyen motor belirtileri ile karakterize hipokinetik bir hareket bozukluğuna yol açar (2). PH'nin başlıca motor belirtileri bradikinezi, rijidite ve istirahat tremorudur (2,3).

Parkinson hastalığı bir hareket bozukluğu olarak tanımlansa da; PH'de motor belirtilerden yıllar önce başlayan ve hastalığın tüm seyri sırasında izlenebilen, hastaların günlük yaşam aktivitelerini etkileyip ciddi morbiditeye sebep olabilen motor olmayan belirtiler (MOB) de görülmektedir. (2,4,5). Bu MOB'dan bazıları kognitif disfonksiyon ve demans; depresyon ve anksiyete gibi nöropsikiyatrik bozukluklar; ortostatik hipotansiyon, gastrointestinal bozukluklar, üriner ve seksüel disfonksiyon gibi otonom bozukluklar; insomni, aşırı gündüz uykululuğu ve hızlı göz küresi hareketi (REM) uykusu davranış bozukluğu gibi uyku bozuklukları; ağrı, koku alma ve görme bozuklukları gibi duyuşal bozukluklar ve yorgunluktur (4-6).

Parkinson hastalarında MOB oldukça yaygındır ve hastaların %60-97'sinde mevcuttur (7). Hastaların %20-30'unda ise PH'nin ilk klinik özelliği

olabilmektedir (8). Hastalar tarafından MOB'un fark edilmesinde, şikâyetlerin ifade edilmesinde ve hekimler tarafından bu belirtilerin tanınmasındaki zorluklar nedeniyle tanı ve tedavide gecikmeler yaşanmaktadır (4). Bir çalışmada, Parkinson hastalarındaki depresyon, anksiyete, yorgunluk ve uyku bozukluklarının; nörologlar tarafından yapılan muayenelerde %40'ın üzerindeki olguda fark edilmediği gösterilmiştir (9). Başka bir uluslararası çalışmada, hastaların utanması veya belirtilerin PH ile ilişkili olduğunun farkında olmamaları gibi nedenlerle apati, ağrı, cinsel fonksiyon bozuklukları, gaita inkontinansı ve uyku bozuklukları gibi MOB'u %62'ye varan oranlarda sağlık çalışanlarına bildirmediği saptanmıştır (10). PH'nin motor belirtileri iyi tanımlanmış olsa da; çok sık görüldüğü halde MOB hakkında az şey bilinmekte ve dolayısıyla yetersiz şekilde tedavi edilmektedir (5).

Parkinson hastalığının tedavisinde temel seçenek dopamin konsantrasyonlarını artıran veya dopamin reseptörlerini doğrudan uyaran dopaminerjik ilaçların kullanımıdır (11). Hastalık süresince izlenen bazı MOB, tedavide kullanılan dopaminerjik ilaçlar ile ilişkili olarak da ortaya çıkabilmektedir. En sık rastlanan örnekler dopamin disregülasyon sendromu, halüsinasyonlar, psikoz ve postural hipotansiyondur (9).

Parkinson hastalığının bir özelliği olarak hem hastalığın özellikle orta ve ileri evrelerinde, hem de dopaminerjik ilaçların kullanımına bağlı olarak motor ve motor olmayan belirtilerde dalgalanmalar meydana gelebilmektedir (4,7,12). MOB'daki bu dalgalanmaların oranı, belirtinin türüne göre farklılık göstermekle birlikte %5-68 arasında değişmektedir (6,13). Motor olmayan belirtilerdeki

dalgalanmalar (MOBD), motor dalgalanmalar ile korelasyon gösterme ve motor "kapalı-off" dönemlerde ortaya çıkma eğilimindedir. Ancak bu durum her zaman geçerli değildir (4,7,12).

Motor olmayan dalgalanmaların hasta bağımsızlığı ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin, sıklıkla motor dalgalanmalardan daha fazla olduğu bilinmektedir (7,12). Motor olmayan belirtilerin dalgalanan seyrini ayırt etmek ve değerlendirmek klinisyenler için yeni bir zorluk teşkil etmektedir (7,12). MOBD'nin tanınmasının hem hastaların yaşam kalitesi üzerinde hem de tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde önemli bir yeri vardır. Çünkü dalgalanan belirtilerin ilk seçenek olarak dopaminerjik tedaviler düzenlenerek tedavi edilebileceği düşünüldüğünde; dalgalanmayan MOB için spesifik semptomatik tedaviler ilk seçenek olacaktır (7,14). MOB'dan bazıları dopaminerjik tedaviye dirençli olsa da, birçok MOB tedavi edilebilmektedir. Eğer tedavi edilmez ise hastaların yaşam kalitesini ciddi ölçüde bozabilmekte ve hastane yatışı gerektirebilmektedir (5,14).

Parkinson hastalarında MOB'un ve bu belirtilerdeki dalgalanmaların yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin tanımlanması, bu belirtileri saptamak ve ölçmek için geçerli ve güvenilir ölçekler yaratma çabaları oluşturmuştur (13). Bu amaçla Galit Kleiner ve arkadaşları (ark.) tarafından, motor olmayan belirtilerin ve bu belirtilerdeki dalgalanmaların hem "açık" hem de "kapalı" dönemlerde değerlendirmesi amacıyla "Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme (NoMoFA) Anketi" geliştirilmiştir (13). Bu anketin motor olmayan belirtilerdeki

dalgalanmaları saptayan, değerlendiren ve ölçen; kapsamlı, geçerli ve güvenilir bir anket olduğu sonucuna varılmıştır (13).

Bu çalışmanın amacı Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme (NoMoFA) Anketi Türkçe versiyonunun Türk toplumu için uygunluğunun ve klinik kullanımında etkinliğinin değerlendirilmesidir.

Parkinson hastalarında MOBD’yi değerlendiren anketlerin Türkçe versiyonu bulunmamaktadır. Bu anketin Türkçe versiyona çevrilmesi, lkemizde Parkinson hastalarında MOBD’nin daha iyi tanınmasını ve değerlendirilmesini sağlayacaktır. Ayrıca gelecekte anketin klinik uygulamaya ve araştırma protokollerine entegrasyonu, Parkinson hastalarının tedavi stratejilerinin daha verimli ve etkili bir şekilde özelleştirilmesini ve kolaylaştırılmasını sağlayacak; MOB’u ve MOBD’yi iyileştirebilecek tedaviler için yapılacak olan araştırmalara ışık tutacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinsonizm Tanımı ve Sınıflandırılması

Hipokinetik hareket bozukluklarının en sık görüleni ve prototipi parkinsonizmdir (15). Parkinsonizm tanısının majör karakteristik belirtileri tremor, rijidite, akinezi/bradikinezi/hipokinezi ve postural instabilitedir (16). Parkinsonizm, genel anlamı ile bu dört majör karakteristik özelliğin değişik kombinasyonlarda bulunduğu klinik sendromdur (16). Donma fenomeni ve fleksiyon postürü de diğer dört belirtiyeye eşlik edebilmektedir (17). Akinezi veya bradikinezi parkinsonizmin en önemli bileşenidir (15).

Parkinsonizmi, etiyolojiye yönelik olarak dejeneratif ve semptomatik parkinsonizm olarak iki ana gruba ayırmak mümkündür. Dejeneratif kökenli parkinsonizm tablosu; İdiyopatik Parkinson Hastalığı, Parkinson artı sendromları ve parkinsonizmin eşlik ettiği diğer dejeneratif hastalıklar olarak üçe ayrılabilir. Bu hastalıklarda altta yatan patoloji dejeneratif hücre kaybıdır ve etiyolojide başka bir sebep saptanmaz. Semptomatik parkinsonizm tablolarında ise altta yatan etiyopatogenez doğrudan beyin hasarına neden olan veya ikincil olarak beyni etkileyen hastalıklar sonucu BG'nin tutulmasıdır (16). Çoğu zaman klinik bilgi ve muayene parkinsonizm ayırıcı tanıları için yeterlidir (18).

Parkinson hastalığı, parkinsonizm sendromunun en sık varyantı olup; hareket bozuklukları grubu hastalıkları arasında esansiyel tremordan sonra en sık görülen tablodur (18).

2.2. Parkinson Hastalığı

2.2.1. Tanım

Parkinson hastalığı, SNk başta olmak üzere BG ve beyin sapındaki diğer pigmentli dopaminerjik nöronların erken ve belirgin kaybı ile oluşan, motor ve motor olmayan belirtiler (MOB) ile karakterize, yavaş ilerleyici ve nörodejeneratif bir hastalıktır (2,19). Beyindeki dopaminerjik nöronların %50-60'ının dejenerasyonu sonucunda motor belirtiler ortaya çıkmakta ve klinik tanı konulabilmektedir (20-22). PH'nin başlıca motor belirtileri bradikinezi, rijidite ve istirahat tremorudur (2,3). Hastalığın ileri evrelerinde postural denge bozukluğu, donma, postür ve yürüyüş bozuklukları da eşlik edebilmektedir (23). Bu motor belirtilerden yıllar önce (premotor evre/prodromal dönem) hastaların çoğunda MOB de görülebilmektedir. Premotor evrede ortaya çıkan MOB; hiposmi, REM uykusu davranış bozukluğu, kabızlık, depresyon ve otonomik bozukluklar olarak özetlenebilir (23,24). PH tanısı klinik muayene ile konulmaktadır. Kesin tanı ise post-mortem patolojik inceleme ile SNk'de dejenerasyon ve Lewy patolojisinin gösterilmesi ile mümkün olmaktadır (2).

2.2.2. Epidemiyoloji

Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığından sonra nörodejeneratif hastalıklar arasında en yaygın ikinci hastalıktır (16). PH sıklığı kullanılan tanı kriterleri, çalışma popülasyonu ve epidemiyolojik yöntemlere bağlı olarak değişmektedir (25). Kırk yedi çalışmanın meta-analizinden oluşan bir çalışmada, PH'nin 40 yaş ve üzeri popülasyonda dünya çapında prevalansının yaklaşık olarak

%0,3 olduğu tespit edilmiştir (26). Bu oranın, 60 yaş üzerinde %1, 80 yaş üzerinde ise %3-4 civarında olduğu gösterilmiştir (25). 2016 yılında dünya üzerinde 6 milyondan fazla kişide PH olduğu belirtilmektedir (27). Günümüzde ise yaklaşık 10 milyon insanın PH'den etkilenmiş olduğu tahmin edilmekte olup; nüfusun yaşlanması, yaşam süresinin artması ve sanayileşme gibi nedenler göz önünde bulundurulduğunda bu sayının 2040 yılında 17,5 milyona yaklaşacağı varsayılmaktadır (28).

Parkinson hastalığı insidansı çalışmalarda çeşitli farklılıklar göstermekle birlikte 1,5-346/100.000 arasında değişmektedir (29,30). Ancak benzer metodolojik çalışmalar kıyaslandığında ve rakamlar referans topluma uyarlandığında insidans değerleri arasındaki fark daralmaktadır. Bu durumda insidans 8-50/100.000 arasındadır (31-33).

Parkinson hastalığı prevalansı ve insidansı yaş ile birlikte artmaktadır ve yaş en önemli belirleyicidir. (26-29). Hemen tüm çalışmalarda 50 yaş altında PH nadir olarak bildirilmiştir (27). Prevalans, 40-49 yaş aralığında 100.000'de 41 iken; 80 yaş üzerinde 100.000'de 1903'e kadar artış göstermektedir (26,34). PH insidansı, altıncı ve sekizinci dekatlar arasında giderek artmaktadır ve her iki cinsiyet için de 70-79 yaş aralığında en yüksektir (26).

Parkinson hastalığı görülme sıklığının ve PH gelişme riskinin, erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu birçok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir. Hastalıkta erkek/kadın oranın 1,1 ile 1,6 arasında değiştiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (25-27, 30-33).

Irklar, etnik gruplar, ülkeler ve kıtalar arasında da PH görülme sıklığı farklılıklar göstermektedir. Avrupa, Kuzey Amerika, Güney Amerika ve Avusturalya’da PH; Asya ve Afrika’dan daha yaygındır. Birçok epidemiyolojik çalışmada beyaz ırkta PH görülme sıklığının, sarı ve siyah ırka göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (25-33).

Ülkemizde PH epidemiyolojisine yönelik yapılmış kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Özbek ve ark. (2009) Bursa’nın Orhangazi ilçesinde 1256 olguyu inceleyerek yaptıkları toplum tabanlı prevalans çalışmasında, PH prevalansını %2,23 olarak saptamışlardır (35). Durmuş ve ark. (2015) 26.991 nüfuslu Başkale’de yaptıkları çalışmada, PH prevalansı 202/100.000 olarak tespit edilmiştir (36). Güler ve ark. (2022) Edirne ve ilçelerinde 9887 olguyu inceleyerek yaptıkları çalışmada ise PH prevalansının %1,2 olduğu belirtilmiştir (37).

Benzer yaş ve cinsiyette PH olmayan kişiler ile karşılaştırıldığında, Parkinson hastalarında mortalite oranlarının artmış olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (38). Bazı çalışmalarda ise PH ile ilişkili olarak sağ kalımda anlamlı farklılık bulunmamıştır (39-41). Motor disfonksiyon, aksiyel semptomların şiddeti ve demans varlığı mortaliteyi artıran risk faktörleridir (42-44). En önemli mortalite nedenleri ise kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, pnömoni başta olmak üzere enfeksiyonlar ve düşmelerdir (32,45).

2.2.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Parkinson hastalığı, hem genetik hem de çevresel faktörlerin rol oynadığı ve etiolojide birden çok nedenin sorumlu tutulduğu multifaktöryel bir hastalıktır. Etiyolojiyi anlamaya yönelik yapılan genetik, çevresel ve moleküler biyolojik araştırmalar sonucunda farklı moleküler bozuklukların hastalığın kliniğine yol açtığı gösterilmiştir (32,33).

Parkinson hastalığının sanayi devrimi sonrası çevresel faktörler nedeniyle ortaya çıktığı düşünülürken, araştırmalar hastalığın genetik ve çevrenin karmaşık bir etkileşimi sonucu geliştiğini göstermektedir (2). PH'nin etiopatogenezine ilişkin bilgiler özellikle genetik formların ve patojenik mutasyonların belirlenmesi ile son yıllarda artış göstermiştir. Epidemiyolojik çalışmalar, PH sıklığının saptanmasının yanı sıra hastalıktaki belli risk faktörlerinin belirlenmesinde de yardımcı olmuştur (46). PH riskini artıran ve azaltan faktörler Tablo 1'de özetlenmiş olup, bazı risk faktörleri çalışmalar arasında çeşitli farklılıklar göstermektedir.

Tablo 1. Parkinson Hastalığı Riskini Artıran ve Azaltan Faktörler (2,11,32,47)

Riski Artıran Faktörler	Riski Azaltan Faktörler
• İleri yaş • Erkek cinsiyet • Aile öyküsü • Etnik köken • Beyaz ırk • Geçirilmiş kafa travması • Ağır metal maruziyeti • Pestisit maruziyeti • Ekzojen nörotoksin maruziyeti • Kuyu suyu içimi • Kırsal kesimde yaşama • Diyet: Hayvansal yağlar, süt, demir ve manganez • Fazla kilo, metabolik sendrom • Tip 2 diyabetes mellitus • Melanom ve prostat kanseri • Beta-bloker ilaç kullanımı • Ooferektomi ve histerektomi • Fiziksel ve emosyonel stres • Meslek: Çiftçilik, öğretmen, inşaat işçiliği, sağlık personelleri	• Sigara ve tütün kullanımı • Kafein tüketimi • Alkol kullanımı • Non-steroid antiinflatuar ilaç kullanımı • Antihipertansif ilaç kullanımı • Kalsiyum kanal blokeri kullanımı • Statin kullanımı • Fiziksel aktivite

2.2.4. Genetik

Parkinson hastalarının %10-15'inde aile öyküsü mevcuttur (48,49). Yaklaşık %5'inde Mendelian kalıtım vardır (50). Ayrıca kişilerin PH riski, henüz tam olarak tanımlanmamış poligenik risk faktörlerinin sonucudur. Potansiyel olarak parkinsonizme neden olduğu tespit edilen genlere tanımlandıkları sıraya göre bir "PARK" adı verilmektedir. Bugüne kadar 23 PARK geni PH ile ilişkilendirilmiştir. PARK genlerindeki mutasyonların; otozomal dominant (Alfa sinüklein geni (SNCA) ve Lösinden zengin tekrarlayan kinaz 2 geni (LRRK2) gibi), otozomal resesif (Parkin geni (PRKN), PTEN tarafından indüklenen kinaz

1 geni (PINK1) ve Daisuko-Junko-1 geni (DJ-1) gibi) ve olası X'e bağılı kalıtım gösterdiği belirtilmektedir (51,52). Parkinsonizmin monogenik nedenlerinin sayısı hızla arttığı için klinik fenotip ve nedensel gen varyantına (PARK-SNCA gibi) dayalı bir sınıflandırma, PARK sayısal sınıflandırmasının yerini yavaş yavaş almaktadır (51,52). Bahsedilen mutasyonlarda parkinsonizm ön planda olup, çeşitli klinik belirtiler tabloya eşlik etmektedir. Tüm bu monogenik formlarda; etkilenen proteinlerin hücresel ve çeşitli transgenik modellerde gösterilen moleküler özelliklerine dayanarak, hücre içinde farklı ancak birbirleriyle keşisen belirli patogenetik yollar tanımlanmıştır (53,54).

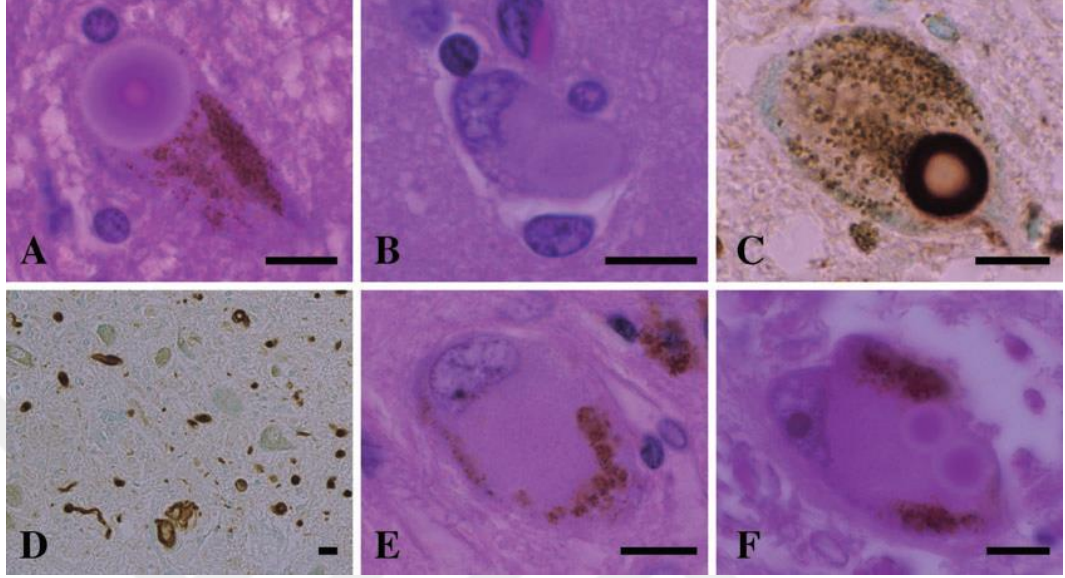
2.2.5. Patofizyoloji

Parkinson hastalığı, klasik olarak SNk'da bulunan dopaminerjik nöronların progresif olarak kaybı sonucu meydana gelen nörodejeneratif bir hastalıktır. PH'de SNk'nin en belirgin olarak etkilenen bölgesi, dorsal putamene projeksiyon yapan dopaminerjik nöronlardan oluşan ventrolateral bölgesidir. Bu dopaminerjik nöronlardaki seçici nöron kaybı motor kontrolde bozukluk ile sonuçlanmaktadır (55). Patolojik değişiklikler motor belirtilerden en az 20 yıl kadar önce başlamaktadır (56). Sağlıklı yetişkinlerde substantia nigra'da yaklaşık olarak 500.000 pigmentli nöron ve 260.000 pigmentsiz nöron bulunmaktadır (57). SNk'deki nöromelanin içeren dopaminerjik nöronların yaklaşık %60'ının kaybı sonrası ilk motor belirtiler ortaya çıkmaktadır (20-22).

Yapılan klinikopatolojik korelasyon çalışmalarında, bu bölgedeki dopaminerjik nöronların kaybının bradikinezi ve rijidite gibi motor belirtilere

sebeple olduğu gösterilmiştir (55). Ayrıca alışmalar, dopaminerjik nöronların orta derecede kaybının hastalığın erken evrelerine denk geldiğini ve hala kurtarılabilecek dopaminerjik nöronların olduğunu göstermiştir (58). PH’de nöronal kayıp beynin başka bölgelerinde de meydana gelmektedir. Bu bölgeler lokus sereleus, Meynert’in bazal çekirdeği, pedinklopontin ekirdek, Raphe ekirdeği, vagusun dorsal motor çekirdeği, amigdala ve hipotalamustur (59).

Anormal şekilde katlanmış proteinlerin birikmesi, PH de dahil olmak üzere çoğu nörodejeneratif hastalıkta ortak bir bulgudur. Her nörodejeneratif hastalık, en fazla olan proteine göre kategorize edilmektedir (60). PH’de bu protein SNCA geni tarafından kodlandığı bilinen alfa-sinüklein proteinidir (61,62). PH’de hatalı katlanmış alfa-sinüklein proteinleri çözünemeyen agregatlar oluşturarak birikmeye başlar. Nöron gövdesinde intrasellüler alanda biriken bu inklüzyon cisimciklerine “Lewy cisimciği”, nöronların uzantılarında biriken agregatlara da “Lewy nöritleri” adı verilmektedir (63). Lewy cisimcikleri (LC); yoğun bir granüler çekirdek ve periferik bir haloya doğru uzanan, gevşek bir şekilde düzenlenmiş fibriler elemanlardan oluşan, 3-25 nm çapında, yuvarlak, eozinofilik ve intrasellüler nöronal inklzyonlardır (64). Beyin sapı tipi ve kortikal tip olmak üzere iki farklı LC tanımlanmıştır. Beyin sapı tipi klasik tiptir. Kortikal tip biraz daha düzensiz olup, halo veya merkezi çekirdekten yoksundur. İmmünohistokimyasal alışmalarda LC’nin esas olarak alfa-sinüklein ve ubikuitinden oluştuğu; ayrıca hiperfosforile nörofilament proteinleri, demir, lipidler ve nöronal fonsiyonlarda görev alan çeşitli proteinleri de içerdiği gösterilmiştir (63,64).

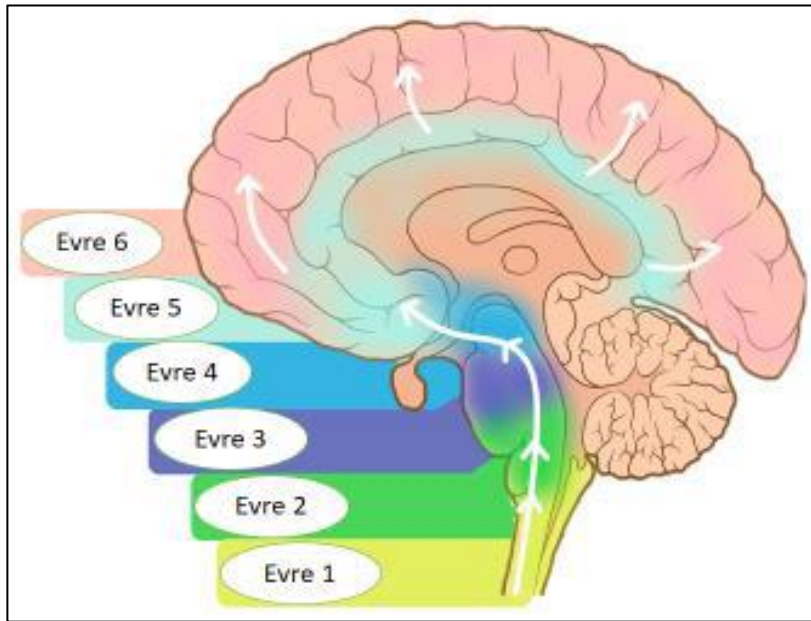


Şekil 1. Parkinson Hastalığı (A,C,E,F), Lewy Cisimcikli Demans (B) ve rastlantısal Lewy patolojisi (D) olan hastalarda Lewy cisimcikleri ve Lewy nöritleri (64)

Parkinson hastalığında Lewy patolojisi görülmektedir (63). PH patolojisinde, substantia nigradaki nöronal kaybın ve gliozisin çevresindeki nöronlarda eozinofilik sitoplazmik inklüzyonlar olan LC ile aksonal Lewy nöritleri izlenmektedir (2). PH’de Lewy patolojisi sadece beyinde olmayıp aynı zamanda spinal kord, vagus siniri, sempatik ganglionlar, kardiyak pleksus, enterik sinir sistemi, tükürük bezleri, adrenal medulla, siyatik sinir ve kutanöz sinirlerde de saptanmıştır (63-66).

Lewy patolojisi hastalığın seyri boyunca stereotipik bir patern izlemektedir. Braak ve arkadaşlarının yaptığı patolojik çalışmalarda, LC ve karakteristik dejeneratif değişikliklerin sadece SNk’de değil santral sinir sisteminin birçok bölgesinde de olduğu gösterilmiştir (67). Bu çalışmalarda, alfa sinükleinin immunboyaması ile Lewy patolojisinin zamansal ve mekansal yayılımı

gösterilmektedir. Braak ve arkadaşları periferik sinir sisteminden başlayan ve progresif olarak santral sinir sistemini etkileyen, kaudalden rostrale ilerleyen altı evre tanımlamışlardır (67). Braak Modeli adını alan bu evreleme Tablo 2'de gösterilmiştir. Evre 1-2 premotor belirtilerin görüldüğü faza, evre 3 nigrostriatal dopamin eksikliğine bağlı motor belirtilerin ortaya çıktığı faza, evre 4-6 ise ileri dönem hastalık ve MOB'a karşılık gelmektedir (67,68). PH'nin patolojik evrelemesinde premotor dönem olan evre 1-2'de inklüzyon cisimcik patolojisi medulla oblongata, pontin tegmentum ve olfaktor bulbus/olfaktor nükleusta sınırlıdır. Evre 3-4'te, substantia nigra ile diğer ön ve orta beyin çekirdekleri de önce hafif daha sonra ciddi şekilde patolojik değişikliğe uğramaktadır. Evre 5-6'da ise neokorteks de etkilenmekte (Şekil 2) ve hastalık tüm klinik boyutlarını göstermektedir (67,68).



Şekil 2. Braak Evrelemesi (69)

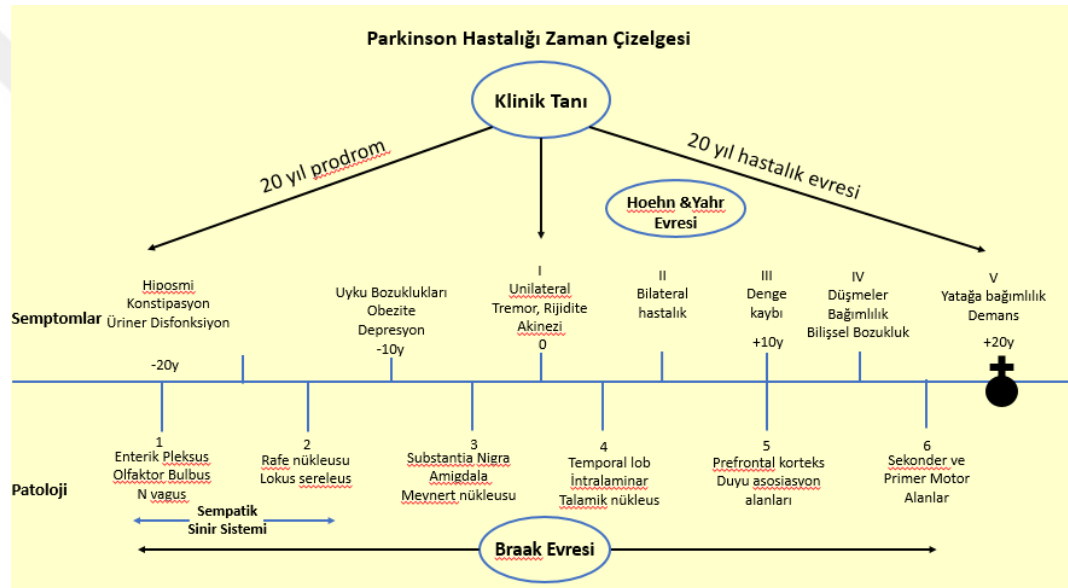
Tablo 2. Braak Modeli (67)

Evreler	Etkilenen Bölgeler
Evre 1	• Periferik sinir sistemi (otonom nöronlar) • Olfaktör sistem (olfaktör bulbus, anterior olfaktör nükleus) • Medulla (vagus ve glossofarengeal sinirlerin dorsal motor nükleusu)
Evre 2	• Pons (lokus seruleus, retiküler formasyonun magnoselüler parçası, posterior rafe nükleusu) • Spinal kord gri madde
Evre 3	• Pons (pedinkülopontin nükleus) • Mezensefalon (substantia nigra pars kompakta) • Bazal ön beyin (Meynert'in bazal nükleusunu içeren magnoselüler nükleus) • Limbik sistem (amigdalanın santral subnükleusu)
Evre 4	• Limbik sistem (amigdalanın aksesuar kortikal ve bazolateral nükleusu, stria terminalisin intertisyel nükleusu, ventral klastrum) • Talamus (intralaminar nükleusu) • Temporal korteks (anteromedial temporal mezokorteks) • Hipokampus (CA2 alanı)
Evre 5	• Multipl kortikal alanlar (insular korteks, kortikal asosiyasyon alanları, primer kortikal alanlar)

Çalışmalar sonucunda alfa-sinüklein birikimi ile karakterize patolojik sürecin, SNk'den önce olfaktor bulbus ve beyin sapının diğer pigmentli nükleuslarında, hatta periferik otonom sistemde başladığı gösterilmiştir (70-72). Patolojik sürece bakıldığında lokus seruleus, median rafe ve nukleus bazalisteki noradrenerjik, serotonerjik ve kolinerjik nöronların da etkilendiği; ilerleyen dönemlerde de kortikal tutulumun olduğu belirtilmiştir (70). Hastalığın premotor ve motor klinik süreci ile patolojisi arasında da belirgin bir paralellik olduğunu açıklamak mümkün gözükmemektedir (73). Anosmi, konstipasyon, REM uykusu davranış bozukluğu (RUDB) ve depresyon gibi bulguların, motor belirtiler

başlamadan yıllar öncesinde ortaya çıkması patolojik verileri desteklemektedir (73-74).

Lewy patolojisi ile MOB arasındaki ilişki en belirgin olarak kognitif tutulunda gösterilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda demans ile kortikal LC miktarı arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır (75-76).



Şekil 3. Parkinson hastalığında klinik belirtiler ve hastalık patolojisinin zamansal ilişkisi (73)

Braak Evrelemesi, son 20 yılda PH patogenezinde kabul görmüş ve yeni ufuklar açmıştır. Ancak artan nöropatolojik ve klinik kanıtlar, Parkinson hastalarının tamamında bu hipotezin geçerli olmadığını göstermektedir (77). Birçok çalışmada Parkinson hastalarının %20-50'sinin Braak Evreleme şemasını izlemediği ve hastaların %7-17'sinde lokus sereleus ve substantia nigra gibi daha yüksek Braak evreli bölgelerde patoloji olmasına rağmen, vagusun dorsal motor nükleusunda patoloji olmadığı bildirilmiştir (78). Benzer şekilde Sydney'de

yapılan çok merkezli bir nöropatoloji çalışmasında hastaların yalnızca %50'sinin Braak Evrelemesi ile uyumlu olduğu, diğer hastalarda ise ya yaygın kortikal patoloji ya da limbik patoloji olduğu gösterilmiştir (79). Bu verilere ek olarak Parkinson hastalarının %50'sinden azında hastalık tanısı konulduğu zaman RUDB mevcuttur ancak RUDB prevalansı hastalık ilerledikçe zaman içerisinde artmaktadır. Tersine parkinsonizmi olmayan RUDB hastaları ciddi otonomik dejenerasyon sergileyebilmekteyken; RUDB varlığı bilinmeyen Parkinson hastalarının yaklaşık yarısında kardiyak sempatik innervasyonun normal olduğu bildirilmiştir (77). Benzer şekilde Hoehn ve Yahr evre I Parkinson hastalarının yaklaşık %50'sinde 123I-metayodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisi ile değerlendirilen kardiyak sempatik innervasyonun korunduğu rapor edilmiştir (80). Tüm bu veriler, Braak'ın öne sürdüğü gibi PH patolojisinin substantia nigra'nın kaudal bölgelerindeki patolojiyle başlamayabileceği, farklı hasta alt gruplarında diğer beyin bölgelerinden de başlayabileceği görüşünü desteklemektedir (77).

Bu düşünceler doğrultusunda prodromal ve tanı koyulmuş Parkinson hastalarının klinik ve görüntüleme verilerine dayanarak, hastalık heterojenliğinin açıklanabileceğini iki Parkinson hastalığı alt tipi öne sürülmüştür. Bu alt tipler "önce beyin PH" ve "önce vücut PH" şeklindedir (81). "Önce beyin PH" alt tipinde alfa-sinüklein patolojisi merkezi sinir sisteminde ortaya çıkmakta, birbirine bağlantılı anatomik nöronal yapılar vasıtasıyla beyin boyunca yayılmakta ve sonra periferik otonom sinir sistemini etkilemektedir (77). Bu alt tipte substantia nigra'daki hasar periferik otonom sistemden önce meydana gelmektedir (81) ve bu tipe "yukarıdan aşağıya tip" adı da verilmektedir (80). "Önce vücut

PH” alt tipinde ise; alfa-sinüklein patolojisi enterik veya periferik otonom sinir sisteminden kaynaklanmakta, ardından otonom sinir sistemi yoluyla kaudo-rostral yayılım göstererek alt beyin sapını ve oradan da beyni ve merkezi sinir sistemini etkilemektedir (77). Bu alt tipte periferik otonom sinir sistemindeki hasar substantia nigra'dan önce meydana gelmektedir (81) ve bu alt tipe “aşağıdan yukarıya tip” adı da verilmektedir (80). “Önce vücut PH” alt tipinin PH’nin prodromal döneminde RUDB ile güçlü bir ilişkisi vardır ve dopaminerjik sistemden önce belirgin otonom hasar ortaya çıkmaktadır. Buna karşılık “önce beyin PH” alt tipinde hastalığın prodromal döneminde RUDB sıklıkla görülmemektedir ve periferik otonom sistem hasarından önce nigrostriatal dopaminerjik fonksiyon bozukluğu mevcuttur (81).

Yapılan çalışmalarda “önce vücut PH” ile “önce beyin PH” alt tipleri arasında klinik, nöropatolojik ve görüntüleme bulgularında çeşitli farklılıklar olduğu gösterilmiştir (77). “Önce vücut PH” alt tipinde ortostatik hipotansiyon ve kabızlık gibi otonom belirtiler ile koku alma bozukluklarının daha fazla ortaya çıktığı, cilt ve bağırsak gibi periferik dokularda alfa-sinüklein patolojisinin daha fazla izlendiği, görüntüleme çalışmalarında beyin sapı ve otonom sinir sistemi tutulumunun daha fazla olduğu, kardiyak sempatik ve kolonik parasempatik inervasyonun azaldığı, striatal dopaminerjik kaybın ve motor belirtilerin görece daha simetrik olduğu, motor belirtilerden önce kortikal değişikliklerin ise daha az olduğu belirtilmektedir. “Önce beyin PH” alt tipinin ise bu bulguların tersi özellikte olduğu rapor edilmektedir (77-80). Ayrıca PH’nin monogenik formları arasında da bu alt tiplerin görülme sıklıklarında farklılıklar bulunmaktadır.

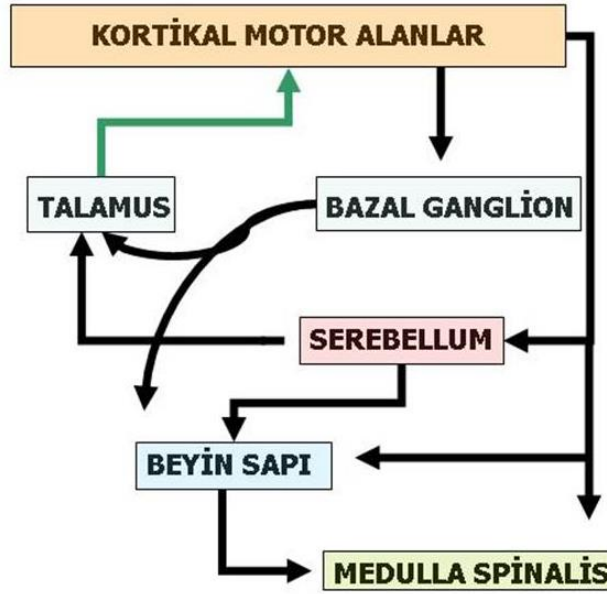
LRRK2 ve PRKN gen mutasyonu olan hastalar sıklıkla “önce beyin PH” alt tipinin özelliklerini gösterirken, beta-glukoserebrozidaz (GBA) varyantına sahip hastalar daha çok “önce vücut PH” alt tipinin özelliklerini göstermektedir. SNCA gen mutasyonu olan hastalarda ise alt tiplerin oranı birbirine daha yakın olmakla birlikte “önce vücut PH” alt tipinin görülme sıklığı biraz daha fazladır. Sonuç olarak PH’nin prodromal ve erken dönemlerinde bu iki alt tip arasında klinik, nöropatolojik ve görüntüleme bulguları arasında çeşitli farklılıklar daha fazlayken; hastalığın daha ileri dönemlerinde alfa-sinüklein patolojisinin yayılması ve yaygınlaşmasıyla bu iki alt tip örtüşebilmekte ve benzer özellikler gösterebilmektedir (77).

Lewy patolojisi PH’de nörodejenerasyonun biyolojik bir belirleyicisidir ve patolojinin nöron kaybında rolü bulunmaktadır. Ancak hastalık patogenezinin tek başına Lewy patolojisi sorumlu değildir. Yapılan çalışmalarda PH’nin daha karmaşık bir yapısı olduğu gösterilmiştir (76). Alfa-sinüklein dışında, Alzheimer hastalığı (AH) için karakteristik olan beta-amiloid plaklar ve tau proteini içeren nörofibriller yumaklar da PH’de görülebilmektedir. AH patolojisinin eş zamanlı olarak Lewy patolojisi ile beraber görülmesi, kognitif belirtilerin erken başladığı PH ile ilişkilidir. Parkinson demansı olan hastaların yaklaşık %50’sinde bu patoloji saptanmaktadır (82,83). Genetik çalışmalarda PH’nin Lewy patolojisi olmadan da meydana gelebileceği gösterilmiştir. Parkin geni ilişkili Parkinson hastalarında ve LRRK2 mutasyonu olan hastaların bazılarında Lewy patolojisi görülmemektedir (84-86).

Lewy cisimcikleri PH'ye özgü değildir. Normal sağlıklı bireylerde de LC bulunabilir ancak Parkinson hastalarına göre çok daha seyrek. Ayrıca LC, PH dışında nörodejeneratif hastalıklarda da görülebilmektedir. AH, motor nöron hastalığı, subakut sklerozan panensefalit, ataksi telanjiektazi, kortikobazal dejenerasyon, progresif supranükleer palsi, Down Sendromu ve beyinde demir birikimi ile seyreden nörodejeneratif hastalığı bulunan bireylerin %10-40'ında da LC görülebilmektedir. LC'nin sadece PH gibi sinükleopatilerde veya AH gibi amiloidopatilerde değil, frontotemporal demans gibi taupatilerde de meydana geldiğine dair kanıtlar artmaktadır (87).

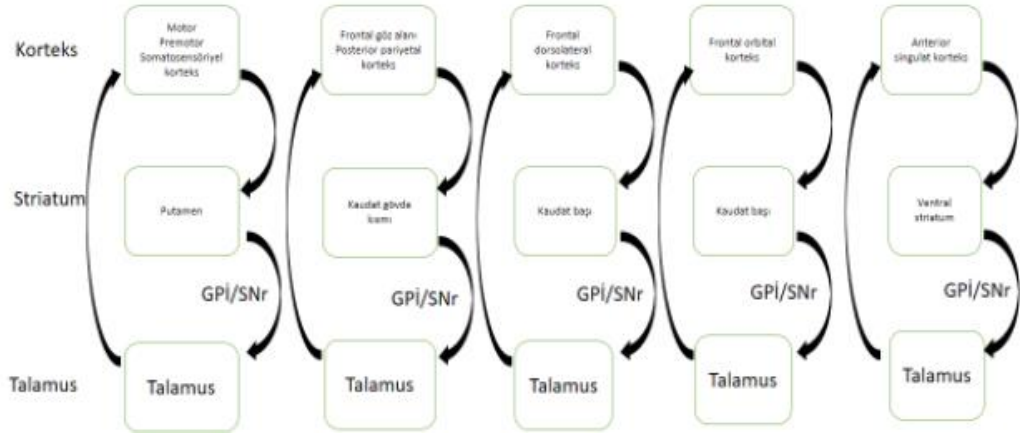
2.2.6. Nöroanatomik Mekanizmalar

İstemli bir hareketin başarıyla gerçekleştirilebilmesi korteks, BG, talamus, serebellum, beyin sapı ve medulla spinalisi içeren karmaşık bir sistem ile sağlanmaktadır. Korteksin çoğundan girdiler alan BG, bu bilgileri işlemekte ve işlenen bilgi talamusun özgün çekirdekleri aracılığı ile tekrar kortekse iletilmektedir. BG'nin esas motor işlevi öğrenilmiş hareket paternlerinin korteks tarafından başlatılmasını ve sürdürülmesini düzenlemektir (Şekil 4).



Şekil 4. Motor sistemin temel yapıları arasındaki ana ilişkilerin şematik görünüşü (16)

Bazal ganglionları oluşturan yapıların içinde birbirine paralel ancak birbirinden bağımsız olarak organize olmuş beş ana devre tanımlanmıştır. Kortikosubkortikal devreler olarak adlandırılan bu devreler; motor, okülomotor, asosiyatif, orbitofrontal ve limbik devrelerdir (88). Bu devrelerin her biri serebral korteksin farklı bölgelerinden bilgi almaktadır. BG içinde farklı bağlantı yolları izledikten sonra, talamus üzerinden köken aldıkları korteks bölgesine tekrar bilgi göndermektedirler (Şekil 5). Sonuçta BG motor görevlerinin yanı sıra kognisyon, emosyon, okülomotor kontrol, davranış, hafıza, dikkat, öğrenme ve ödüllendirme gibi birçok farklı işlevde de rol almaktadır (89). Bu yüzden dopaminerjik bozukluğun yürütücü işlevlerde bozulma, motivasyonda azalma, depresyon gibi motor olmayan etkilerinin de olması beklenen bir durumdur (90,91).



Şekil 5. Bazal ganglion devreleri (88)

Bazal ganglionların işlevleri, gelişen fonksiyonel anatomi bilgilerine göre zaman içinde oluşturulan klasik devre modeli, merkez-çevre modeli ve anormal ateşleme modeli ile açıklanmaya çalışılmaktadır (92).

2.2.7. Klinik Belirtiler ve Tanı Kriterleri

Parkinson hastalığı yavaş ilerleyen nörodejeneratif bir hastalıktır. PH, klasik olarak motor belirtiler ile karakterize bir hareket bozukluğu olarak tanımlansa da; motor belirtilerden yıllar önce (premotor evre/prodromal dönem) başlayan ve hastalığın tüm seyri sırasında izlenebilen MOB de hastalığın geniş klinik spektrumunda yer almaktadır (2,11). PH’de görülebilen çeşitli motor ve motor olmayan belirtiler Tablo 3 ve Tablo 4’te özetlenmiştir. Bu belirtilerin hepsinin birlikte bir hastada bulunmayabileceği unutulmamalıdır. PH heterojen klinik belirtilere sahip bir hastalıktır (24).

Parkinson hastalığının prodromal dönemi tanıdan 12-14 yıl önce başlayabilmektedir. Hastalığın periferik otonom sinir sisteminde ve/veya olfaktör

bulbusta başlayabileceği ve patolojinin merkezi sinir sistemi yoluyla yayılarak, substantia nigra'yı etkilemeden önce alt beyin sapı yapılarını etkilediğini destekleyen kanıtlar mevcuttur. Bu hipotez; Parkinson hastalarında motor belirtiler başlamadan önce meydana gelebilen hiposmi, konstipasyon ve RUDB gibi motor olmayan belirtilerin varlığının açıklanmasında yardımcı olmaktadır (23,24,67).

Tablo 3. Parkinson Hastalığında Görülebilen Motor Belirtiler (23)

• Bradikinezi/Akinezi • Rijidite • Tremor • Postural refleks kaybı	• Yürüyüş bozuklukları • Postür bozuklukları • Motor bloklar ve donma • Distoni • Glabeller refleks artışı
--	--

Tablo 4. Parkinson Hastalığında Görülebilen Motor Olmayan Belirtiler (5,14)

• Psikiyatrik Belirtiler ▪ Depresyon ▪ Psikoz ▪ Anksiyete ve panik atak ▪ Apati ve anhedoni ▪ Dikkat eksikliği ▪ Halusinasyon, ilizyon ve sanrı ▪ Obsesif ve dürtüsel davranışlar ▪ Tekrarlayıcı davranışlar ▪ Konfüzyon ve deliryum	• Uyku Bozuklukları ▪ İnsomni ▪ Huzursuz bacak sendromu ▪ Periyodik ekstremitte hareketleri ▪ REM uykusu davranış bozukluğu ▪ Non-REM uykusu hareket bozuklukları ▪ Aşırı gündüz uykululuğu ▪ Canlı rüya görme
• Bilişsel İşlev Bozuklukları ▪ Hafif kognitif bozukluk ▪ Demans	• Otonom Bozukluklar ▪ Üriner sistem bozuklukları ○ Urgency ○ Noktüri ○ İnkontinans ▪ Cinsel işlev bozuklukları ○ Erektile disfonksiyon ○ Libido kaybı ○ Hiperseksüalite ▪ Ortostatik hipotansiyon ▪ Aşırı terleme (hiperhidroz) ▪ Kuru göz (kseroftalmi) ▪ Sulu göz ▪ Kuru ağız (kserostomi) ▪ Siyalore
• Gastrointestinal Belirtiler ▪ Disfaji ve boğulma ▪ Mide boşalmasında gecikme ▪ Reflü ▪ Bulantı ve kusma ▪ Kabızlık ▪ Yetersiz bağırsak boşaltımı ▪ Fekal inkontinans	• Diğer Motor Olmayan Belirtiler ▪ Yorgunluk ▪ Okülomotor bozukluklar ▪ Ciltte yağlanma artışı ▪ Kilo kaybı
• Duyusal Belirtiler ▪ Ağrı ▪ Parestezi ▪ Koku duyusu bozuklukları ▪ Tat duyusu bozuklukları	

Parkinson hastalığının kardinal motor belirtileri bradikinezi, rijidite ve istirahat tremorudur (2,3). PH'de motor belirtiler genellikle asimetric olarak ortaya çıkmaktadır. Hastalığın en sık başlangıç belirtisi bir el veya parmaklarda istirahat tremoru ve aynı ekstremitede yürüyüşe eşlik eden kol salınım hareketinin genliğinin azalmasıdır. Nadiren çene, dil ve ayakta da tremor ile başlayabilir.

Tremor olmadan da bradikinezinin başlangıç belirtisi olabileceği unutulmamalıdır. Bradikinezi, en sık yürüyüş sırasında spontan kol salınımı hareketinde asimetrik azalma şeklinde izlense de; etkilenen elde beceri azalması, yazının küçülmesi (mikrografi), mimiklerin fakirleşmesi (hipomimi), yürürken bir bacakta tutukluk ve ayak sürüme şeklinde de olabilmektedir. Belirtiler genellikle ilk meydana geldiği ekstremiteye yayıldıktan sonra karşı ekstremitede ortaya çıkmaktadır (19). PH'de klinik belirti ve bulguların asimetrisi hastalık süreci boyunca devam etmektedir (93). Hastalık ilerledikçe motor ve motor olmayan belirtilerin şiddeti de artmaktadır. Postural reflekslerin kaybı, postür ve yürüyüş bozuklukları, motor bloklar, donma ve düşmeler hastalığın seyri sırasında ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca hastalık ilerledikçe uzun süreli dopaminerjik tedaviye bağlı komplikasyonlar da ortaya çıkmakta, hem motor hem de motor olmayan belirtiler tedaviye dirençli hale gelebilmektedir (23).

Parkinson hastalığında görülebilen motor belirtilerin heterojen olması nedeniyle hastalığı alt sınıflarına ayırmaya yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Henüz bir fikir birliği olmasa da klinik özelliklere dayanan bir sınıflandırma ile iki majör alt tip önerilmiştir. Bunlar; tremor baskın Parkinson hastalığı ve tremor baskın olmayan Parkinson hastalığıdır. Tremor baskın olmayan Parkinson hastalığı da kendi içerisinde akinetik-rijid baskın tip ve postural instabilite-yürüyüş bozuklukları baskın tip olmak üzere iki alt tipe ayrılmaktadır. Tremor baskın PH'de diğer motor belirtiler genellikle daha hafif şiddette izlenmekte ve bu tip hastalıkta dopaminerjik tedavilere daha iyi yanıt alınmaktadır. Ayrıca tremor baskın olmayan tipe göre hastalık daha yavaş ilerlemekte ve daha az fonksiyonel

özürlülük gelişmektedir. Tremor baskın olmayan tipte ise dopaminerjik tedavilere yanıt daha az olup; hastalık progresyonu daha hızlı olmakta, daha fazla fonksiyonel özürlülük gelişmekte ve MOB daha sık görülmektedir. Bu alt tiplerin etiyojilerinin, patogenezelelerinin ve prognozlarının farklı olduğu belirtilmektedir (94-97).

Parkinsonizm belirtilerinin bulunduğu birçok hastalığın PH ile karışabilmesi nedeniyle Hareket Bozuklukları Derneği tarafından yakın zamanda tanı kriterleri önerilmiştir (Tablo 5). Bu tanı kriterlerinde ilk önemli kriter parkinsonizm olup, bradikinizeye tremor veya rijiditeden en az birinin eşlik etmesi olarak tanımlanmaktadır (3). Daha önceki dönemlerde kullanılan Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri'nde dahil olma kriterleri içerisinde yer alan postural instabilitenin, Hareket Bozuklukları Derneği tarafından önerilen kriterlerde ana bulgulardan çıkarıldığı dikkati çekmektedir (3).

Tablo 5. Hareket Bozuklukları Derneği Parkinson Hastalığı Klinik Tanı Kriterleri (3)

Parkinsonizm saptandığında; 1. Bradikinezi + 2. Tremor ve/veya rijidite A) Klinik Kesin Parkinson Hastalığı tanısı için; 1. Kesin dışlama kriterlerinin olmaması 2. En az iki destekleyici kriterin olması 3. Kırmızı bayrakların olmaması B) Klinik Olası Parkinson Hastalığı tanısı için; 1. Kesin dışlama kriterlerinin olmaması 2. Kırmızı bayrakların destekleyici kriterler ile dengelenmesi • Eğer 1 kırmızı bayrak varsa, en az 1 destekleyici kriter olması gerekmektedir. • Eğer 2 kırmızı bayrak varsa, en az 2 destekleyici kriter olması gerekmektedir. • İki'den fazla kırmızı bayrak varsa bu kategoriye uygun kabul edilmemektedir.
Destekleyici Kriterler: 1. Dopaminerjik tedaviye dramatik yanıt olması Tedaviye başlangıç döneminde hastanın fonksiyonel olarak normale ya da normale yakın düzeye dönmesi. Eğer başlangıç tedavisine cevap hakkında yeterli bilgi yoksa dramatik cevap aşağıdaki gibi değerlendirilebilir: a) Doz artışları ile belirgin düzelme ya da doz azaltımı ile belirgin kötüleşme (Hafif değişiklikler değerlendirilmemektedir. Bu objektif (tedavi ile MDS-UPDRS III'te >%30 değişim) ya da subjektif (güvenilir hasta ya da hasta yakınından belirgin değişiklik olduğuna dair dökümente bilgi olması) olarak belirtilmelidir) b) Tahmin edilebilir doz sonu kötüleşmeleri gibi net ya da belirgin açık/kapalı dönem dalgalanmalarının olması 2. Levodopa ilişkili diskinezinin olması 3. Klinik muayenede ekstremitelerde istirahat tremoru olması (geçmişte ya da o an ki muayenede) 4. Koku duyusunun kaybı ya da MIBG sintigrafide kardiyak sempatik denervasyonun gösterilmesi
Kesin Dışlama Kriterleri: 1. Serebellar yürüyüş, ekstremitelerde ataksisi veya serebellar okülomotor bozukluklar (devamlı bakışta tetiklenen nistagmus, hipermetrik sakkadlar, makro kare dalga jerkleri gibi) gibi net serebellar bulguların olması 2. Aşağı bakışta vertikal supranükleer bakış paralizisi veya seçici olarak aşağı bakışta vertikal sakkadlarda yavaşlama 3. Hastalığın ilk beş senesi içinde tanı kriterlerini dolduran olası davranışsal varyant frontotemporal demans ya da primer progresif afazi tanısının olması 4. Alt ekstremitelere sınırlı parkinsoniyen bulguların 3 seneden uzun sürmesi 5. İlaçla ilişkili parkinsonizmle uyumlu zaman süreci içerisinde dopamin reseptör

- blokörü ya da dopamin tüketen ilaç kullanılmış olunması
6. Ilımlı hastalığa rağmen yüksek doz levodopaya gözle görülür bir cevap olmaması
 7. Belirgin kortikal duyu kusuru (grafestezi, primer duyu modaliteleri sağlam olmasına karşın astereognozi olması), ekstremitelerde belirgin ideomotor apraksi veya progresif afazi olması
 8. Presinaptik dopaminerjik sistemin normal fonksiyonel nörogörüntülemesi
 9. Hastanın bulguları ile uyumlu, dökümante edilmiş, parkinsonizm yapan başka alternatif durum olması veya uzman doktor tarafından yapılan muayenede Parkinson hastalığından başka bir hastalık olduğunu düşünülmesi

Kırmızı Bayraklar:

1. Başlangıçtan sonraki ilk 5 sene içerisinde tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyacak kadar yürüme bozukluğunun olması
2. Tedavi altında stabil seyretmenin haricinde hastalığın motor bulgularının 5 yıl ya da daha fazla süre boyunca ilerleme göstermemesi
3. Erken bulber disfonksiyon: Hastalığın ilk 5 yılı içerisinde ileri disfoni ya da dizartri (zamanın çoğunda konuşmanın anlaşılabilmesi) ya da ileri disfaji (yumuşak gıda gereksinimi, nazogastrik tüp ya da gastrostomiden beslenme) olması
4. İnspiratuar solunum disfonksiyonu: Diurnal ya da nokturnal inspiratuar stridor ya da sık inspiratuar iç çekme olması
5. Hastalığın ilk 5 yılında ileri otonomik bozukluk olması:
 - a) Ortostatik hipotansiyon: Dehidratasyon, medikasyon veya otonomik bozukluğa sebep olacak başka bir hastalık olmaksızın üç dakika ayakta durduktan sonra ölçülen sistolik kan basıncında 30 mmHg ve diastolik kan basıncında 15 mmHg ortostatik düşme olması veya
 - b) Hastalığın ilk 5 yılında ileri üriner retansiyon ya da üriner inkontinans olması (kadınlardaki uzun süreli ya da hafif stres inkontinansı dışında). Erkeklerde de üriner retansiyon prostat hastalığı ile ilişkili olmamalı, erektil disfonksiyonla ilişkili olmalıdır.
6. Hastalık başlangıcının ilk 3 yılında denge bozukluğu nedeniyle yılda birden fazla tekrarlayan düşmelerin olması
7. Hastalık başlangıcının ilk 10 yılında orantısız anterokollis (distonik) ya da ellerde veya ayaklarda kontraktür olması
8. Beş yıllık hastalık sürecine rağmen sık görülen motor olmayan belirtilerin olmaması. Bunlar aşağıdakileri içermektedir:
 - a) Uyku bozuklukları (uykuyu sürdürememe, artmış gündüz uykululuğu, REM uykusu davranış bozukluğu)
 - b) Otonom bozukluk (konstipasyon, gün içi üriner sıkıştırma, semptomatik ortostaz)
 - c) Psikiyatrik bozukluklar (depresyon, anksiyete veya halüsinasyonlar)
 - d) Hiposmi
9. Açıklanamayan piramidal güçsüzlük veya patolojik refleks artışı gibi piramidal bulguların olması (hafif refleks asimetrisi ve izole ekstansör plantar cevap hariç)
10. Bilateral simetrik parkinsonizm. Hasta ya da hasta yakınının taraf baskınlığı olmadan bilateral başlangıç fark etmesi ve objektif muayenede taraf baskınlığının saptanmaması

2.2.8. Parkinson Hastalığında Görülen Motor Olmayan Belirtiler

Parkinson hastalığı klasik olarak motor belirtiler ile karakterize bir hareket bozukluğu olarak tanımlansa da; motor belirtilerden yıllar önce (premotor evre/prodromal dönem) başlayan ve hastalığın tüm seyri sırasında izlenebilen, günlük yaşam aktivitelerini etkileyip ciddi morbiditeye sebep olabilen MOB de hastalığın geniş klinik spektrumunda yer almaktadır (2,4,5). Parkinson hastalarında MOB oldukça yaygındır ve hastaların %60-97'sinde mevcuttur (7). Hastaların %20-30'unda PH'nin ilk klinik özelliği olabilmektedir (8). Bu belirtiler sık olsalar da klinik pratikte kolayca fark edilmemektedir. Motor belirtiler tarafından gölgelenebilmekte ve tedavi eden uzmanın gözünden kaçabilmektedir. Hastalar tarafından MOB'un fark edilmesinde, şikâyetlerin ifade edilmesinde ve hekimler tarafından bu belirtilerin tanınmasındaki zorluklar nedeniyle tanıda ve tedavide gecikmeler yaşanmaktadır (4). Bir çalışmada, nörologlar tarafından yapılan muayenelerde Parkinson hastalarındaki depresyon, anksiyete, yorgunluk ve uyku bozukluklarının %40 ve üzerindeki olguda fark edilmediği gösterilmiştir (9). Başka bir uluslararası çalışmada, hastaların utanması veya belirtilerin PH ile ilişkili olduğunun farkında olmamaları gibi nedenlerle apati, ağrı, cinsel fonksiyon bozuklukları, gaita inkontinansı ve uyku bozuklukları gibi MOB'u %62'ye varan oranlarda sağlık çalışanlarına bildirmedikleri saptanmıştır (10). Parkinson hastalığının motor belirtileri iyi tanımlanmış olsa da; çok sık görüldüğü halde MOB hakkında az şey bilinmekte ve dolayısıyla yetersiz şekilde tedavi edilmektedir (5).

Motor olmayan belirtilerin PH'nin sadece geç ve ileri evrelerinde geliştiği inancı yaygın ve yanlış bir kanıdır. Bu belirtiler hastalığın herhangi bir evresinde ortaya çıkabilmektedir. Hatta birçok çalışmada koku duyusuna ait bozukluklar, konstipasyon, depresyon, erektil disfonksiyon ve RUDB gibi bazı MOB'un; motor belirtilerden ve PH tanısından yıllar önce gelişebileceği vurgulanmaktadır (23,24,67). Hastalığın erken evrelerinde meydana gelen MOB'un birçoğunun, non-dopaminerjik beyin sapı veya periferik otonom yapılarındaki hasara bağlı olduğu düşünülmektedir. Hastalığın premotor döneminde ve erken evrelerinde görülen bu belirtiler, hastalığın ilerlemesi ile birlikte daha da belirginleşmekte ve hastalığın daha ileri evrelerinde ciddi morbiditeye sebep olmaktadır (2,4,5).

Hastalık süresince izlenen bazı MOB, tedavide kullanılan dopaminerjik ilaçlar ile ilişkili olarak da ortaya çıkabilmektedir. En sık rastlanan örnekler dopamin disregülasyon sendromu, dürtü kontrol bozuklukları, punding, halüsinasyonlar, psikoz ve postural hipotansiyondur (9).

Parkinson hastalığının her evresinde oldukça yaygın olarak görülebilen ve hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilen MOB'un, hastaların günlük hayatlarındaki etkilerine ilişkin farkındalığının artırılması ve olası belirtilerin erken saptanması önemlidir (98). Rutin klinik değerlendirme ile birlikte kullanılacak ölçekler vasıtasıyla bu belirtilerin daha yüksek oranlarda saptanabileceği belirtilmektedir. MOB'un değerlendirilmesinde kullanılabilecek ölçeklere Hareket Bozukluğu Derneği-Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (HBD-BPHDÖ), Non-Motor Semptomlar Ölçeği (NMSÖ), Non-Motor Semptomlar Skalası (NMSS) ve Parkinson Hastalığında Sonuçlar Ölçeği

(SCOPA) örnek olarak verilebilir (14). Ayrıca hem MOB'un hem de bu belirtilerdeki dalgalanmaları değerlendirmek için kullanılabilecek bir diğer yeni ölçek de Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme (NoMoFA) Anketi'dir (13).

Chaudhuri ve arkadaşlarının 2006 yılında NMSÖ'yü kullanarak yaptıkları çok merkezli ve uluslararası bir çalışmada, 30 farklı MOB'un varlığına dikkat çekilmiştir. Bu belirtiler hastalığın her evresinde görülebilmekte ve hastalığın ilerlemesi ile kuvvetli korelasyon göstermektedir. Özellikle tükürük birikmesi, disfaji, cinsel problemler ve ağrı gibi birçok motor olmayan belirti NMSÖ ile sorgulanmadığı takdirde hekime bildirilmemektedir (99).

Motor olmayan belirtilerden birçoğunun dopaminerjik tedavilere dirençli olduğu düşünülmektedir. Bu belirtilerin dopaminerjik ilaçlarla tedavisi için kanıtlar yetersizdir. Klinik deneyimler de özellikle motor dalgalanmalarla bağlantılı olmadıkça, dopaminerjik tedavilerin PH'nin MOB'unun çoğu için yararsız olduğunu göstermektedir (5). Ancak bu görüşe karşı itirazlar giderek artmaktadır. Dopamin agonistlerinin depresif belirtiler, apati, insomnia, RUDB, huzursuz bacak sendromu, periyodik ekstremit hareketleri ve yorgunluk üzerine; yine monoamin oksidaz B inhibitörü olan rasajilinin yorgunluk üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir (100,101). Apomorfine ile yapılan çalışmalarda da apomorfine infüzyon tedavisi alan hastalarda görsel halüsinasyonlar, uyku sorunları, yorgunluk, anksiyete, depresyon, anhedoni, motivasyon kaybı, dikkat eksikliği, tükürük damlaması, hiperhidroz, gastrointestinal ve üriner disfonksiyon gibi bazı MOB'da iyileşme saptanmıştır (102,103). Ayrıca apomorfine ya da kurtarma

dozları ağrı ve duygudurum bozuklukları gibi off dönemleri ile ilişkili özürleyici motor olmayan komplikasyonların varlığında ve gecikmiş gastrik boşalmada kurtarma tedavisi olarak kullanılarak hastaların belirtilerini azaltabilmektedir (104). Ancak birçok motor olmayan belirti dopaminerjik tedavilere dirençli olup, bu belirtilerin tedavisi için özel hedeflenmiş non-dopaminerjik tedavi stratejileri ve semptomatik tedavilere gereksinim duyulmaktadır (101).

Parkinson hastalığında görülebilen motor olmayan belirtiler aşağıda ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

2.2.8.1. Bilişsel İşlev Bozukluğu ve Demans

Bilişsel işlev bozukluğu ve demans PH’de sık görülmektedir. PH olan bireylerde demans gelişme olasılığı sağlıklı kontrollere göre 2-6 kat daha fazladır (98). PH’de demans gelişimi özellikle ileri evrelerde yaygındır. Bununla birlikte hastalığın erken evrelerinde bilişsel bozukluklar dikkat çekmese de, hastaların %25-50’sinde tanı aşamasında dahi nöropsikolojik testler ile bilişsel yıkım belirtileri saptanabilmektedir. (105). Hastaların neredeyse %50’si, hastalığın başlangıcından sonraki 10 yıl içerisinde PH demansına ilerleyebilmektedir (98). Bu oran, hastalık başlangıcından itibaren 10 yıl sonra artmakta ve ileri evre hastalarda 20 yıllık takiplerde %70-80’e varan oranlara ulaşabilmektedir (14,98).

Tipik hastalık seyri bilişsel fonksiyonların kademeli olarak bozulması ve sonunda PH demansına ilerlemesidir (98). PH’de gelişen erken bilişsel değişimin temelini muhtemelen frontal disfonksiyon oluşturmaktadır. Bilişsel işlev bozukluğu, yürütücü işlevlerin bozulduğu frontal disseksekütif sendrom olarak

ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca Parkinson hastalarında hafıza bozuklukları ile görsel-uzaysal ve görsel-algısal bozukluklar da olabilmektedir (14). PH demansı sinsi başlangıçlı ve yavaş ilerleyici bir demanstır. Yürütücü işlevler başta olmak üzere çeşitli bilişsel alanlarda etkilenme olmaktadır (15). Hastalar karar verme, hafıza ve görsel algılama ile ilgili sorunlar bildirmektedir (5,14,98). Hastalığın ilk yılında gelişen ve parkinsonizm ile birliktelik gösteren demans bulgusu, öncelikle Lewy Cisimcikli Demans tanısını düşündürmelidir (19).

İleri yaş ve hastalığın ileri yaşta başlaması, hastalık süresi, motor semptomların şiddeti, daha yüksek Hoehn-Yahr evresi, tremor baskın olmayan hastalık alt tipi, tedaviyle ilişkili görsel varsanların ortaya çıkması, halüsinasyon varlığı, lisan ve bellek kusurları, düşük eğitim düzeyi, depresyon ve erkek cinsiyet PH demansı için risk faktörleri arasında sayılmaktadır (98).

Parkinson hastalığında görülen erken bilişsel değişikliklerin patolojisinde muhtemelen frontal disfonksiyon rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda, striatal dopaminerjik liflerin kortikal hedeflerinde dopamin alımında ve beyin metabolizmasında anormallikler bildirilmiştir (14). Nigral hücrelerin dejenerasyonu, kortikal ve subkortikal LC'nin varlığı da PH demansı gelişimi açısından önemlidir. Kortikal LC patolojisinin yoğunluğu kognitif bozukluğun derecesi ile ilişkilendirilmiştir. Meynert'in bazal nükleusundaki kolinerjik nöronların kaybı ve kortekste azalmış kolinerjik aktivite, PH'de en az AH'deki kadar önemli olup; hastalıkta kolinerjik tedavinin temelini oluşturmaktadır. Volümetrik manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında hipokampus hacminin, Parkinson hastalarında Alzheimer hastalarındakine benzer şekilde

azaldığı gösterilmiştir (5). Apolipoprotein E genetik varyasyonları, GBA ve MAPT gen mutasyonları gibi genetik özellikler de PH'de demans gelişimi açısından risk faktörleri olarak bildirilmiştir (106).

Parkinson hastalığına bağlı hafif bilişsel bozuklukların tedavisinde farmakolojik ajanların kullanılmasına yönelik yeterli kanıt bulunmamaktadır (101). Öncelikle hastaların kullandıkları diğer ilaçlar gözden geçirilmeli ve bilişsel bozuklukları artırabilecek ilaçlar mümkünse kesilmelidir (15). Hastalar, boş zamanlarını değerlendirebilmeleri için çeşitli aktivitelere yönlendirilebilir; iş ve uğraşı terapistlerinden destek alabilirler (98). Ayrıca depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları ve yorgunluk gibi bilişsel fonksiyonları etkileyebilen diğer MOB de tedavi edilmelidir (5). PH demansında kolinesteraz inhibitörlerinden rivastigminin, galantamin ve donepezilin plaseboya göre üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (101). Memantin ile ilgili çalışmalar çelişkili olsa da tedavide düşünülebilecek bir diğer ajandır (15).

2.2.8.2. Nöropsikiyatrik Bozukluklar

Parkinson hastalarında sık rastlanan nöropsikiyatrik belirtiler depresyon, anksiyete, apati, psikoz, sanrılar, halüsinasyonlar, dürtü kontrol bozuklukları ve kompulsif davranışlardır (15).

Depresyon: Depresyon, hem bağımsız bir klinik antite olarak hem de hareket bozukluğunun psikososyal bir sonucu olarak PH'ye sıklıkla eşlik etmektedir. Depresif belirtiler hastaların %40-60'ında görülebilmektedir. Genellikle anksiyete ve panik atakla birlikte (15). Depresyon, anksiyete ile

birlikte PH'de en sık görülen psikiyatrik belirtidir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında Parkinson hastalarında depresyon gelişme riski iki kat fazladır (98). Genellikle hafif ile orta şiddettedir. Hastalığın premotor evresinde veya motor belirtilerin olduğu herhangi bir evresinde ortaya çıkabilmektedir (107).

Parkinson hastalarında depresyon tanısı çeşitli zorluklar teşkil etmektedir. En önemli nedenler altta yatan hareket bozukluğu ile nöropsikiyatrik bozukluklar arasındaki semptomatik örtüşme, kilo kaybı, iştahsızlık, uykusuzluk, psikomotor yavaşlama, künt duygulanım ve yorgunluk gibi depresyonun birçok özelliğinin PH'de de görülebilmesi, hastalığa sıklıkla eşlik eden bilişsel disfonksiyon, motor ve motor olmayan belirtilerdeki dalgalanmalar ve antiparkinson ilaçların psikiyatrik yan etkileridir. Bütün bu nedenlerden dolayı PH olan bireylerde depresyon tanısı gecikmekte ve yetersiz tedavi edilmektedir (98). Depresyon, hastalık yüküne önemli ölçüde artırmaktadır ve düşük yaşam kalitesinin önemli bir nedenidir (5).

Parkinson hastalığı depresyonunda diğer önemli bir nokta da depresyonu duygudurum dalgalanmalarından ayırt etmektir. Depresyon, haftalardan yıllara kadar değişen sürelerde devam ederken; duygudurum dalgalanmaları, günde birçok kere meydana gelebilmekte ve kapalı dönemlerdeki MOB olarak ortaya çıkabilmektedir. Duygudurum dalgalanmaları sıklıkla motor dalgalanmaları olan hastalarda meydana gelmektedir. Bu iki durum tedavi stratejileri açısından da farklılıklar göstermektedir. Depresyon için antidepresan tedaviler kullanılırken, duygudurum dalgalanmaları için dopaminerjik tedavilerin düzenlemesi gerekmektedir (15).

Daha uzun hastalık süresi, motor belirtilerin şiddeti, motor komplikasyonların veya dalgalanmaların varlığı, yüksek levodopa dozları, bilişsel bozukluk, uyku bozuklukları, otonomik semptom varlığı, artan engellilik, kadın cinsiyet ve genç yaş PH'de depresyon gelişimi için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (98, 107).

Parkinson hastalığında depresyon dopaminerjik, noradrenerjik ve serotonerjik yollardaki bozuklukların kombinasyonları ile ilişkilidir. Ek olarak, kortikal kolinerjik nöronların kaybı da PH'de depresyona katkıda bulunabilmektedir (5, 107). Mezokortikal yollardaki dopaminerjik nöron kaybının orbitofrontal fonksiyon bozukluğuna sebep olabileceği ve dolaylı olarak dorsal rafe çekirdeğindeki nöronları azaltabileceği ve bu serotonerjik eksikliğin muhtemelen PH'deki depresyona sebep olabileceği ileri sürülmektedir (15). Görüntüleme çalışmaları, depresyonu olan Parkinson hastalarının lokus sereleus, talamus ve limbik beyin bölgelerinde dopaminerjik ve noradrenerjik innervasyonda azalmalar, lokus sereleusta nöronal kayıp ve glioziste artışlar sergilediğini göstermiştir (5,107)

Duygudurum bozukluklarında noradrenerjik lokus sereleus ve serotonerjik dorsal rafe nükleusları gibi beyin sapı bölgelerinde LC birikebilmekte ve bu birikim bazal-orta beyin tutulumlarından önce meydana gelebilmektedir. Bu durum, erken PH'de depresyon prevalansının genellikle motor belirtiler gelişmeden önce yüksek olmasının nedenini açıklayabilmektedir (108).

Depresyon tedavisinde kullanılan ilaçların büyük bir kısmı PH depresyonunda da etkilidir (15). Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)

ve serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) klinik pratikte en sık kullanılan ajanlardır (101). SSRI'ların monoamin oksidaz B (MAO-B) inhibitörleri ile birlikte kullanımı sırasında serotonin sendromu gelişebilme olasılığı mutlaka akılda tutulmalıdır (15). Trisiklik antidepresanların (TCA) etkinlikleri kanıtlanmış olsa da özellikle ileri yaş hasta popülasyonundaki yan etkiler kullanımını sınırlandırmaktadır (98). PH tedavisinde kullanılan dopamin reseptör agonistlerinin depresyon üzerine etkili olduğu çok iyi bilinmektedir. Bilişsel davranışçı terapi ve transkranial manyetik stimülasyon uygulaması da depresyon tedavisinde uygulanabilecek farmakolojik olmayan yöntemlerdendir (101).

Anksiyete: Anksiyete bozuklukları, Parkinson hastalarında sık rastlanan psikiyatrik bir belirti olup; sıklıkla depresyon ile komorbid şekilde görülmektedir. Hastaların yaklaşık %30-40'ında anksiyete belirtileri olmaktadır. Yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk ve sosyal fobi en sık karşılaşılan tipler olsa da; PH'de hemen hemen tüm anksiyete bozuklukları bildirilmiştir (109). Anksiyete bozuklukları kadınlarda, hastalık başlangıç yaşı daha genç olan hastalarda ve ileri evre hastalıkta daha sık görülmektedir.

Anksiyete, genellikle depresyon ile bağlantılı olarak PH'nin motor belirtilerinin başlamasından önce ortaya çıkabilmektedir. Bu durum depresyon ve anksiyetenin nigrostriatal yolak dışındaki patolojilerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (107). Hastalarda anksiyete seviyeleri motor dalgalanmalarla, kapalı dönemlerin veya donma dönemlerinin başlamasıyla artmakta olup; sıklıkla motor dalgalanmalar ile birliktedir (5,14). Bazı hastalarda anksiyete belirtileri

dopaminerjik tedavilere ve derin beyin stimölasyonuna yanıt verse de, bazı hastalarda dopaminerjik tedaviye yanıt alınamamaktadır (5,14,107).

Anksiyete tedavisinde SSRI, SNRI, TCA ve buspiron kullanılabilmektedir (101). Yine lorazepam ve alprazolam gibi kısa etkili benzodiazepinler de tedavide tercih edilebilmektedir. Ancak benzodiazepinlerin sedasyon ve kognisyonda bozulma gibi yan etkileri unutulmamalıdır (107). Eğer anksiyete hastalarda kapalı dönemlerde meydana geliyorsa, öncelik bu kapalı dönemlerin tedavisine yönelik olmalıdır (5,14).

Apati: Apati azalmış motor aktivite, konuşma ve duygusal ifade ile karakterize motivasyon kaybı olarak tanımlanmaktadır (110). Hastalarda yeni deneyimlere karşı ilgisizlik, kişisel problemlere karşı kaygısızlık, duygulanımda azalma, olumlu ya da olumsuz olaylara reaksiyon vermede yetersizlik ve hedefe yönelik kognisyonda azalma gibi belirtiler görölmektedir (15). Parkinson hastalarında apati prevalansı %40 olarak bildirilmiş olup, bu oran benzer yaş ve cinsiyetteki kontrollere göre yüksektir (110). PH'de apati, depresyon ve demans ile bir arada bulunabilmektedir. Ancak her ikisinden bağımsız olarak da ortaya çıkabilmektedir ve erken evre hastalarda da apati bildirilmiştir (107). Çeşitli çalışmalarda düşük eğitim seviyesi, bilişsel bozukluk, depresyon, erkek cinsiyet ve ileri yaş PH'de apati gelişimi için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (98). Apatinin patolojik temelinde en yaygın olarak frontal lob ve limbik sistem disfonksiyonu suçlanmaktadır (5,14,110).

Parkinson hastalığında apati tedavisi için dopamin agonistleri (DA) ve kolinesteraz inhibitörlerinin etkili olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (101).

Eğer apati depresyon ile ilişkili ise antidepresan tedavilere yanıt verebilmektedir (15).

Psikoz, Halüsinasyonlar ve Sanrılar: PH’de psikoz, hastaların yaklaşık %40’ında görülmektedir (107). En yaygın psikotik belirti görsel halüsinasyonlar olup; işitsel halüsinasyonlar, sanrılar, paranoid düşünceler ve deliryum gibi diğer psikotik belirtiler de hastalık seyrinde ortaya çıkabilmektedir (5). Parkinson hastalığında huzurevine yerleşen bireyler için en büyük risk faktörünün motor disfonksiyon değil de psikoz olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmektedir (111). Ayrıca psikozun, artan bakım veren yükü ve mortalite riski ile de ilişkili olduğu rapor edilmektedir (112).

Psikoz, PH’de intrinsik ya da tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olarak iyatrojenik şekilde gelişebilmektedir. Psikoz gelişiminde en büyük etiyolojik faktör ilerleyen hastalığın patolojik sürecidir. Bu yüzden PH psikozu sıklıkla süregelen seyretmektedir (15). Lewy patolojisi, serotonerjik ve kolinerjik disfonksiyon, retinal dopamin kontrasyonlarındaki düşmeler ve görsel uyaranların işlenmesindeki bozukluklar PH’de psikoz ve halüsinasyon gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (107). Dopaminerjik ilaçların ise daha çok hastalık seyrinde psikozun ortaya çıkışını kolaylaştırıcı etkileri bulunmaktadır (15). Tüm antiparkinson ilaçlarının psikozu indüklediği bildirilmiştir (107).

Parkinson hastalığında psikoz gelişimi için yaygın olarak bildirilen risk faktörleri arasında yüksek dozda antiparkinson ilaç kullanımı, ileri yaş, kadın cinsiyet, bilişsel bozukluk ve demans varlığı, görme bozukluğu, depresyon veya uyku bozukluklarının varlığı, yüksek komorbid hastalık yükü ve daha uzun

hastalık süresi yer almaktadır (98). Özellikle anormal görsel işleme, uyku disfonksiyonu, bilişsel bozukluk ve demans PH psikozu ile sıkı bir şekilde ilişkilendirilmiştir (107).

Halüsinasyonlar PH'de sık görülmektedir. Küçük halüsinasyonlar (varlık hissi ve görsel ilizyonlar gibi) motor belirtilerden bile önce ortaya çıkabilmektedir. Hastalığın erken evrelerinde halüsinasyon görülme olasılığı sağlıklı kontrollere göre 4-5 kat daha fazladır. Halüsinasyon riski ile halüsinasyonların yaygınlığı ve şiddeti hastalık seyri boyunca artmaktadır (98).

Parkinson hastalığında sıklıkla görsel halüsinasyonlar görülmektedir. Bu durum genellikle işitsel halüsinasyonları olan şizofreniden farklıdır. PH'de görsel halüsinasyonlar iyi huyludur ve insanlar, hayvanlar ve karmaşık sahnelerden oluşmaktadır (15). İçerik korku uyandırabilir ya da uyandırmayabilir. Süre ve sıklık değişkendir. Ancak halüsinasyonların çoğu saniyeler ile dakikalar arasında sürmektedir (113). Hastalık seyrinde işitsel, duyuşal ve olfaktör halüsinasyonlar da ortaya çıkabilmekte olup, genellikle görsel halüsinasyonlar ile birlikte olma eğilimindedir. İşitsel halüsinasyonlar, tüm halüsinasyonların %10-40'ını oluşturmaktadır ve paranoid olmayan, sıklıkla kalabalıktaki sesler gibi anlaşılmaz ve belirgin olmayan şekillerdedir. Hastalık seyrinde ortaya çıkan halüsinasyonlarda içgörü genellikle korunmaktadır ancak özellikle demans şiddetinin artmasıyla içgörü kaybı ile de halüsinasyonlar ortaya çıkabilmektedir (15).

Parkinson hastalığındaki halüsinasyonlar frontal, temporal, parietal ve görsel korteksler ile amigdaladaki LC'nin varlığıyla ilişkilidir. Bu durum PH'deki

patolojik değişikliklerin halüsinasyon gelişimine doğrudan katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (107). Ayrıca halüsinasyonlar, genellikle antiparkinson ilaçların bir yan etkisi olarak değerlendirilse de; lokus sereleus, pedikülopontin ve rafe çekirdeklerinin nöronal dejenerasyonu da patogeneizde suçlanmaktadır. (5)

Parkinson hastalarında görülen sanrılar da şizofrenide görülen sanrılardan farklıdır. PH'deki sanrılar genellikle paranoid tarzda olup; şizofrenide yaygın olan grandiyöz sanrılardan ziyade eş sadakatsizliği, terk edilme hissi ve parasının çalınması gibi temalardan oluşmaktadır. Yine PH'de içgörünün sıklıkla korunması beklenirken, özellikle demans şiddetinin artmasıyla içgörü kaybı da sanrılara eşlik edebilmektedir (15).

Deliryum, PH'de özellikle demans varlığında meydana gelebilmekte, eşlik eden enfeksiyon veya metabolik bozukluklar ile dopaminerjik ilaçlar tarafından tetiklenebilmektedir. Ani ilaç kesilmesi veya ilaç değişiklikleri de deliryum gelişimini hızlandırabilmektedir (5).

Parkinson hastalığı psikozunun yönetimindeki ilk basamak enfeksiyon, metabolik bozukluklar ve yeni başlanan ilaçlar gibi bilişsel durumda değişikliğe sebep olabilecek diğer sebepleri dışlamaktır. Antiparkinson ilaçları tolere edilebilir ve etkin bir doza göre düzenlemek, psikotik komplikasyonların insidansında ve şiddetinde azalma sağlayabilmektedir. Gerekirse seçici olarak antiparkinson ilaçların belirli bir sıra ile kesilmesi denenmelidir. Bu sıra antikolinergikler, amantadin, MAO-B inhibitörleri, dopamin agonistleri (DA), katekol-o-metiltransferaz (COMT) inhibitörleri ve levodopa şeklinde

önerilmektedir. Motor belirtiler bazı ilaçların dozunun azaltılmasını ya da kesilmesini engelliyorsa veya ilaç sadeleştirilmesine yanıt alınamadıysa klozapin ve ketiapin gibi atipik antipsikotik bir ilacın tedaviye eklenmesi düşünülmelidir (5,15). Pimavanserin de PH psikoza tedavisi için son yıllarda kullanıma giren antipsikotik bir ilaçtır. Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin de PH demansı olan hastalarda halüsinasyon sıklığını azalttığı gösterilmiştir (101).

Dürtü Kontrol Bozukluğu (DKB): PH olan bireylerde DKB oranı sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir. Değerlendirilen popülasyona ve sınıflandırma kriterlerine bağlı olarak, Parkinson hastalarında DKB prevalansı %13-37 arasında değişmektedir (98). Patolojik düzeyde kumar oynama, hiperseksüalite, kompulsif alışveriş yapma, aşırı para harcama ve aşırı yemek yeme PH'de sık karşılaşılan dürtü kontrol bozukluklarıdır (15).

Parkinson hastalığında DKB gelişimi için bildirilen risk faktörleri erkek cinsiyet, genç yaş, bekar olmak, ailede DKB hikayesi olması ve DA başta olmak üzere dopaminerjik tedavi alıyor olmaktır (98). DA kullanan Parkinson hastalarında, diğer tedavileri alan hastalara göre DKB gelişme riski 2-3 kat artmaktadır. DA, Dopamin 3 (D3) reseptörleri için kısmi selektif olup; PH'de DKB gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Çünkü davranışsal ve madde bağımlılığı ile ilişkili bir bölge olan ventrum striatumda D3 reseptörleri yaygın olarak bulunmaktadır (15). DA ile tedavi başlanan hastalar, DKB gelişimi açısından yakından izlenmelidir. DKB gelişmesi halinde ilaçların kesilmesi veya doz azaltılması belirtileri iyileştirebilmektedir (98). Ayrıca yüksek levodopa dozları da DKB ile ilişkilidir (15).

Kompulsif Bozukluklar: Hastaların içsel anksiyetesini azaltmak için yaptıkları stereotipik, tekrarlayıcı ve düzenli davranışlar kompulsif bozuklukları oluşturmaktadır. PH’de sık karşılaşılan kompulsif bozukluklar dopamin disregülasyon sendromu (DDS) ve pundingtir (15).

Dopamin disregülasyon sendromu, Parkinson hastalarının belirtilerini ortadan kaldırmak için gerekli olanın üzerinde dopaminerjik ilaç alması şeklinde tanımlanmaktadır. PH’de prevalansı %3-4 civarındadır. DDS’de; özellikle anksiyete ve depresyon gibi dalgalanma gösteren MOB’u olan hastalarda, MOB’un motor belirtilerin yanıt eşiğine paralellik göstermemesi ve hastaların özellikle non-motor kapalı dönemlerdeki psikişik anksiyete ve depresyondan kaçmak için diskinezilere rağmen başta levodopa olmak üzere dopaminerjik ajanları kullanmaları söz konusudur (15). Patogenezinde nükleus akkumbensteki dopamin regülasyon anormalliğinin ve mezolimbik dopaminerjik ödül sisteminin maladaptif disfonksiyonun rol oynadığı düşünülmektedir (5). DDS gelişmişse hızlı etkili dopaminerjik ilaçlardan kaçınılmalı ve mümkünse doz azaltılması yapılmalıdır (15). Eğer semptomlar kontrol altına alınamazsa veya psikotik belirtiler varsa, tedaviye klozapin ya da ketiapin gibi antipsikotik ilaçların eklenmesi düşünülmelidir (107).

Punding, teknik aletlerle tekrarlayıcı işler yapma, çeşitli eşyalar biriktirme ve sınıflandırma gibi tekrarlayıcı stereotipik davranışlardır. Hastaların bu davranışlara karşı içgörüsü zayıftır. Punding dopaminerjik tedavi ile doğrudan ilişkili olup, dopaminerjik tedavi alan hastalardaki prevalansı %1.4-14 arasındadır (15).

2.2.8.3. Uyku Bozuklukları

Parkinson hastalarında uyku bozuklukları önemli MOB arasında olup, hastaların yaklaşık %80'inde görülmektedir (6). Aynı yaştaki sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında Parkinson hastalarında uyku bozuklukları daha sık ortaya çıkmaktadır (114). Parkinson hastalarında uyku bozukluklarının multifaktöriyel nedenlerle geliştiği düşünülmektedir (115). Beyin sapı, diensefalon ve talamokortikal yollardaki santral uyku regülasyon merkezlerinin patolojik dejenerasyonun PH'de uyku bozukluklarına sebep olduğu öngörülmektedir (107). Ayrıca hastalardaki motor ve motor olmayan belirtiler de uyku kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (116). Özellikle rijidite ve akinezi hastalarda yatak içerisinde hareket etmeyi ve yataktan doğrulmayı zorlaştırmaktadır. Geceleri ilaç etkisinin tükenmesiyle ortaya çıkan tremor, ağrılı bacak krampları, distoni, levodopaya bağlı diskineziler ve ağrı uykuunun sürdürülmesini zorlaştıran nedenler arasındadır. Depresyon, anksiyete ve noktüri gibi MOB de uyku kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Ayrıca PH tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar da uyku bozukluğuna neden olmaktadır. Uzun süre levodopa kullanımı uykuunun fragmentasyonuna yol açabileceği gibi; levodopa ve selegilin REM uykusunu baskılayabilmektedir. Özellikle DA kullanımına sekonder gelişen DKB olan hastalar geceleri kalkarak amaçsız ve tekrarlayan işler yaparak uykusuz kalabilmektedir (115,116). Özetle; PH'de uyku bozuklukları hastalığın şiddeti ve motor belirtiler ile korelasyon göstermekte ve yaşlanma, hastalığın patolojisi, tedavide kullanılan ilaçlar, ağrı, üriner sorunlar ve eşlik eden diğer hastalıklar ile ilişkili olabilmektedir (15). Hastalık ilerledikçe nigrostriatal yolak dışındaki

sistemlerin katılımı, dopaminerjik tedavi dozlarının artması ve motor performansın kötüleşmesi, orta ve ileri evrelerde uyku bozukluklarının daha yaygın görülmesine neden olmaktadır (69).

Parkinson hastalarında en yaygın uyku bozuklukları insomni, REM uykusu davranış bozukluğu (RUDB), aşırı gündüz uykululuğu (AGU), huzursuz bacak sendromu (HBS) uykuda periyodik bacak hareketleri (UPBH) ve uyku ile ilişkili solunum bozuklukları olarak özetlenebilir (115,116).

İnsomni: İnsomni, uyku için yeterli fırsat ve imkân olmasına rağmen süregelen bir şekilde uykuya başlamada, uykuyu sürdürmede, uykunun bütünlüğünde, kaliteli uyumada güçlük ve sonuçta gün içi işlevselliğinde bozulma olarak tanımlanmaktadır. İnsomninin gündüz belirtileri yorgunluk, duygudurum bozuklukları, sinirlilik, halsizlik, bilişsel bozukluk, kas krampları, çarpıntı ve baş ağrısı şeklindedir (115). Yaşlı popülasyonda sık görülen insomni, Parkinson hastalarını %80'e varan oranlarda etkilemektedir (116). İnsomni, Parkinson hastalarında en sık görülen uyku bozukluğu olup; uykuyu başlatmada zorluk, uyku fragmentasyonu ve erken uyanma şeklinde sınıflandırılabilir (15). Uyku fragmentasyonu ve erken uyanma, sağlıklı kontrollere göre Parkinson hastalarında daha sık meydana gelirken; uykuyu başlatma güçlüğüne sıklığı genellikle iki grup arasında benzerdir (98). Kadın cinsiyet, uzun hastalık süresi ve depresyon varlığının hastalarda daha yüksek insomni riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (115). PH'de görülen insomninin beyin sapında yer alan lokus sereleus, rafe nükleusu ve pedikülopontin nükleus gibi çeşitli uyanma merkezlerinin nörodejenerasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (116). Ayrıca tremor,

distoni ve akinezi gibi noktürnal motor belirtiler; depresyon, anksiyete ve noktüri gibi MOB; motor ve motor olmayan belirtilerdeki dalgalanmalar; HBS ve UPBH gibi diğ r uyku bozuklukları; benign prostat hiperplazisi gibi eşlik eden diğ r hastalıklar; PH tedavisinde kullanılan dopaminerjik ilaçlar ve dahili problemlerin tedavisinde kullanılan diüretikler gibi diğ r bazı ilaçlar da hastalarda insomni gelişmesine neden olabilmektedir (115-117).

Parkinson hastalığında bozulmuş noktürnal uykunun altında yatan faktörlerin belirlenmesi tedavi açısından çok önemlidir. Mutlaka uyku hijyeni sağlanmalı, uyku bozukluğu yapabilecek ilaçlar gözden geçirilmeli, depresyon ve anksiyete gibi diğ r MOB'un uygun tedavisi yapılmalıdır (15). Bradikinezi nedeniyle meydana gelen gece uyanmaları için uzun etkili levodopa veya DA tedavide kullanılabilmektedir. Tedaviye melatonin eklenmesi de başka bir alternatiftir (101).

REM Uykusu Davranış Bozukluğu: REM uykusu hızlı göz hareketleri ve iskelet kası atonisi ile karakterizedir. REM uykusu sırasında görülen rüyalar non-REM uykusunun belirsiz içeriğine kıyasla canlı ve ayrıntılı olma eğilimindedir. Kas atonisine ise beyin sapı merkezleri, pedikülopontin nükleus ve lokus sereleus aracılık etmekte olup; bu merkezler REM uykusu sırasında rüya canlandırmayı önleyen koruyucu bir mekanizma olarak görev yapmaktadır. Ancak bu koruyucu mekanizmanın bozulması REM uykusu sırasında rüya içeriğinin fiziksel olarak canlandırılmasına neden olabilmektedir. Bu fenomen REM uykusu davranış bozukluğu (RUDB) olarak tanımlanmaktadır (115). Özetle RUDB, rüya canlandırma davranışıyla ilişkili olan ve normalde REM uykusu sırasında

meydana gelen atoninin kaybıyla karakterize edilen bir parasomnidir (117). Uyku sırasındaki bu davranışlar vokalizasyon ve hafif kas seğirmelerinden şiddetli ve karmaşık motor hareketlere kadar değişebilmektedir. Bu hareketler ile kişi kendisine veya yatak eşine zarar verebilmekte; yataktan düşmeler, kırıklar, yaralanmalar ve farklı şiddette kontüzyonlar gelişebilmektedir. Hastaların çoğu bu epizotların farkında olmayıp, bazı hastalar uyandıklarında rüyalarını hatırlayabilmektedir. Bu tür karmaşık davranışları ilk fark eden genellikle yatak eşleri olmaktadır (116).

REM uykusu davranış bozukluğu, Parkinson hastalarında sık görülen bir parasomnidir. RUDB'nin genel popülasyonda prevalansının %0,5-1'i olduğu, PH popülasyonunda ise %40-50'lere varan oranlarda görüldüğü belirtilmektedir (116). RUDB, PH'de motor belirtiler başlamadan yıllar önce ortaya çıkabilmektedir ve PH için en iyi bilinen potansiyel biyobelirteçlerden biridir (115). PH'de motor belirtilerden ve PH tanısından ortalama 10-12 yıl önce RUDB belirtileri meydana gelebilmektedir. Bu durum erken tanı ve nöroprotektif çalışmalar için bir fırsat sağlamaktadır (116). İdiopatik RUDB olan hastaların %40'ı 10 yıl içerisinde, üçte ikisi de 20 yıl içerisinde Parkinson sendromları geliştirebilmektedir (115). Yapılan bir çalışmada RUDB tanısından sonra 5 yıllık süreçte nörodejeneratif hastalık riski %17.7, 10 yıllık süreçte %40.6 ve 12 yıllık süreçte %52.4 olarak rapor edilmiştir (118). PH'den önce ortaya çıkan RUDB, daha genç PH başlangıç yaşı ve daha şiddetli hastalık belirtileri ile ilişkilendirilmiştir. RUDB belirtilerinin başlangıcı ile motor belirtilerin gelişimi arasındaki sürenin kısa olması da daha yüksek kognitif bozukluk riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum, muhtemelen bu

hastalarda daha fazla nörodejenerasyon varlığına işaret etmektedir. PH'de RUDB, motor belirtilerin başlangıcından ve hastalık tanısından sonra da ortaya çıkabileceği gibi; Multisistem Atrofi ve Lewy Cisimcikli Demans gibi sinükleinopatilerde ve diğer bazı nörodejeneratif hastalıklarda da RUDB meydana gelebilmektedir (117).

REM uykusu davranış bozukluğu patolojisi hakkındaki bilgiler otopsi çalışmalarından ve hayvan modellerinden elde edilmiştir. Patoloji, orta beyindeki dopaminerjik ventral tegmental alanla bağlantıları olan pedikülopontin ve periseruleal nükleus gibi alt beyin sapı çekirdeklerinin dejenerasyonu ile ilişkili görünmektedir. Kediler üzerinde yapılan araştırmalar dorsolateral tegmental nükleus, peri-lokus sereleus, magnoselüler retiküler nükleus gibi beyin sapı bölgelerinin, ventrolateral retikülospinal yollar ile pedikülopontin nükleusun tutulduğunu düşündürmektedir (14). PH'de REM atonisinin kaybına yol açan mekanizmaya muhtemelen REM uykusu sırasında spinal motor nöronlara inhibitör projeksiyonlar gönderen sublaterodorsal çekirdek ve ventral medial medulla gibi pontin çekirdeklerin dejenerasyonu aracılık etmektedir (116). İnsanlarda, hayvan modellerine bakılarak öngörülen anatomik bölgeler; preseruleus, sublaterodorsal nükleus ve lateral pontin tegmentumdur. Beyin sapına ait bu bölgeler, Braak hipotezine göre striatal LC patolojisi gelişmeden önce tutulan beyin sapı bölgelerine uymaktadır (evre 1-2). Bu durum, PH'de RUDB'nin yüksek prevalansını ve motor belirtiler ortaya çıkmadan önce sık görülme nedenini açıklayabilmektedir (5).

REM uykusu davranış bozukluğu tanısı canlı veya şiddetli rüyalarla ilişkili gece davranışlarının varlığına dayanarak klinik olarak konulabilmektedir. Kesin tanı nokturnal video-polisomnografi ile REM uykusundaki anormal davranışlara eşlik eden belirgin tonik ve/veya fazik elektromiyografik aktivitelerin gösterilmesidir (2). RUDB'ye benzer rüya canlandırması davranışları PH olsun veya olmasın obstruktif uyku apnesi olan kişilerde; halüsinasyonlar, kabuslar ve konfüzyonel uyanmalar demans veya nokturnal epilepsili olan kişilerde de görülebilmektedir. Bu psödo-RUDB durumlarında sadece video-polisomnografi ile bu hastalıklar tanınabilmekte ve RUDB dışlanabilmektedir (69).

REM uykusu davranış bozukluğu tedavisinde ilk basamak kişinin ve yatak eşinin yaralanma riskini en aza indirmek için uyku ortamını güvenli hale getirmektir. RUDB tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlar melatonin ve klonazepamdır (115). Levodopa ve pramipeksolün RUDB'de faydalı etkisi birkaç çalışmada gösterilmiş olsa da, hastalık genellikle dopaminerjik tedaviye yanıt vermemektedir (14,115). SSRI, SNRI, TCA, antipsikotikler, barbitüratlar, alkol ve kafein RUDB belirtilerini hızlandırabilmekte veya kötüleştirebilmektedir. Hastalarda bu ilaçların kullanımı mevcutsa mümkünse doz azaltılması veya ilaçların kesilmesi önerilmektedir (116).

Huzursuz Bacak Sendromu: Huzursuz bacak sendromu (HBS) veya diğer adıyla Willis-Ekbom hastalığı, genellikle bacaklarda rahatsız edici veya hoş olmayan duyumların eşlik ettiği bacakları hareket ettirme dürtüsü olarak tanımlanmaktadır. Bu duyumlar uzanma veya oturma gibi istirahat veya hareketsizlik dönemlerinde başlamalı veya kötüleşmelidir. Yürüme veya germe

gibi hareketler ile kısmen ya da tamamen rahatlamalıdır. Şikayetler akşam saatlerinde ortaya çıkmalı veya gündüz saatlerine kıyasla akşam saatlerinde daha belirgin olmalıdır (116). Hastaların bacaklarında devamlı rahatsız edici bir his olup, bu hislerin ağrılı olması gerekmemektedir. Hastalar bu hissi hareket etme isteği, karıncalanma, huzursuzluk, kramp, kaşıntı, gerilme, sürünme şeklinde ifade edebilmektedir. Bazen belirtiler kollarda ve çok nadiren de tüm vücutta hissedilebilmektedir (117). HBS, kişilerde önemli problemlere ve işlevsellikte bozulmaya sebebiyet verebilmektedir. Hastalarda uyku başlangıcını engelleyebilmekte ve insomniye neden olabilmektedir. Gündüz yorgunluğu ve uyku hali de HBS ile ilişkili yaygın şikayetlerdir (115).

Huzursuz bacak sendromu kadınlarda erkeklere göre iki kat daha sık görülmekte olup, prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Demir eksikliği, gebelik, kronik böbrek yetmezliği, antihistaminikler, antidepresanlar ve dopamin reseptör blokörleri gibi bazı ilaçlar ile uzun süreli hareketsizlik HBS riski ile ilişkilidir (115).

Huzursuz bacak sendromu, Parkinson hastalarında da yaygın olarak görülen bir uyku bozukluğudur ve hastaların %8-24'ünde HBS olduğu tahmin edilmektedir (116). HBS, PH'nin premotor evresinde de görülebilmektedir ancak normal popülasyonda da HBS sıktır. Erken yaşta gelişen HBS'nin PH gelişiminde belirleyici olabileceğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bugünkü veriler HBS'nin PH gelişimi için tek başına bir risk faktörü olmadığını, PH'nin HBS tanısı için bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (117). Bazı çalışmalarda

ise PH süresi ile HBS sıklığının korele olduğu belirtilmektedir. PH’de HBS, yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (116).

Huzursuz bacak sendromunun tedavisi hem davranışsal hem de farmakolojiktir. Tedaviye başlangıç yaklaşımı olarak alkol veya kafeinden kaçınma ve hafif ila orta şiddette egzersiz gibi koruyucu önlemler kullanılabilir. Eksiklik durumlarında demir ve C vitamini replasmanları önerilmektedir. Hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar gözden geçirilmeli, antidepresanlar gibi HBS belirtilerini artırabilecek ilaçlarda doz azaltımı yapılmalı veya mümkünse bu ilaçlar kesilmelidir (116). HBS, PH tedavisi için kullanılan dopaminerjik ilaçlara özellikle de DA’ya iyi yanıt vermektedir. Levodopa ile de olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Gabapentin ve pregabalın HBS semptomlarını azaltmada etkilidir. Özellikle HBS’ye eşlik eden nöropatisi olan hastalarda bu ilaçlar önerilmektedir. Opioidler de diğer ajanların faydasız olduğu dirençli HBS vakalarında ikinci basamak tedavidir. Subtalamik nükleus-derin beyin stimülasyonu da uzun vadede HBS semptomlarını azaltmada etkili olabilmektedir (115-117).

Uykuda Periyodik Bacak Hareketleri: Uykuda periyodik bacak hareketleri (UPBH), özellikle alt ekstremitelerde daha nadiren de üst ekstremitelerde uykuda ortaya çıkan, periyodik, tekrarlayıcı ve oldukça stereotipik hareketler ile karakterize bir hastalıktır. Hareketler, ayak parmaklarının ve ayak bileğinin dorsifleksiyonu ve/veya bazen diz bazen de kalça ekleminde kısmi fleksiyon şeklindedir. Bu hareketler uyku bölünmesine ve insomniye neden olabilmektedir. Ayrıca uyku kalitesinin azalması nedeniyle halsizlik, yorgunluk ve gündüz uyku hali gibi gündüz semptomları ortaya çıkabilmektedir. UPBH

genellikle HBS ile ilişkilidir ve HBS olan hastaların %80'inde UPBH olduğu bildirilmiştir. UPBH de HBS gibi dopaminerjik tedaviye yanıt vermektedir (115-117).

Noktürnal Ekstremitte Distoni: Ekstremitte distoni, etkilenen ekstremitede gece boyunca “off fenomeni” olarak ortaya çıkabilmekte ve ağrılı olabilmektedir. Striatal parmak olarak adlandırılan, ayak başparmağının ağrılı ekstansiyonu bir off fenomenidir ve levodopa konsantrasyonlarının gece boyunca azalması sonucu meydana gelmektedir. Bu durum sabah erken uyanmalara neden olabilmektedir. Uzun etkili bir levodopa/karbidopa formülasyonunun veya DA'nın tedaviye eklenmesi semptomların kontrolünde etkilidir (115).

Aşırı Gündüz Uykululuğu: Aşırı gündüz uykululuğu (AGU); hastanın farkında olduğu sürekli bir uykululuk hali veya farkında olmadan ani, dayanılmaz, aşırı uyku atakları şeklinde ortaya çıkmaktadır. Parkinson hastalarında sık görülen bir belirti olmasına rağmen fark edilmesinde zorluklar olmaktadır (115). PH'nin erken evrelerinde hastaların %15-20'sinde AGU görülürken, hastalık ilerledikçe sıklığı artmakta ve %45-50'lere varan oranlarda AGU görülebilmektedir (116). Hastalığın süresi ve şiddeti, yaş, cinsiyet, bilişsel durum, diğer uyku bozukluklarının varlığı ve duygudurum bozuklukları dahil olmak üzere birçok faktör AGU prevalansını etkilemektedir (117). AGU, Parkinson hastalarında yaşam kalitesi üzerinde önemli olumsuz bir etkiye sahip olup, hastaların zarar görme riskini artırmaktadır. AGU ve ani uyuklama, özellikle araba kullanan Parkinson hastaları için tehlike arz etmektedir. Bu yüzden erken tanıma ve uygun yönetim çok önemlidir (115-117). PH'de AGU ile ilişkili olası risk faktörleri; DA

kullanımı, notürnal uyku bozuklukları, bilişsel bozukluk, yüksek komorbid hastalık yükü, depresyon ve erkek cinsiyettir (98).

Aşırı gündüz uykululuğunun etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir ancak multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Nörodejeneratif hastalık süreci, noktürnal uyku bozuklukları ve antiparkinson ilaçların kullanımı ile bunların kombinasyonları PH'de en önemli AGU nedenleridir (115-117). PH seyrinde asetilkolin, dopamin, serotonin ve norepinefrin üreten nöronların kaybı ile bu nörotransmitterlerin seviyelerinde azalmalar ve narkolepsi patogenezinde de rol oynayan oreksin üreten nöronların kaybı önemli nörodejeneratif nedenlerdir (115). AGU'su olan ve olmayan Parkinson hastalarını karşılaştıran birkaç görüntüleme çalışmasında; AGU'su olan hastalarda sol parietalde hipoperfüzyon ve sağ talamusta hiperperfüzyon ile Meynert'in bazal nükleusunda, orta serebellar pedinkülde ve global olarak beyinde daha fazla atrofi saptanmıştır (117). PH tedavisi için kullanılan ilaçlar da hastalarda AGU gelişmesine sebep olabilmektedir (115). AGU ile dopaminerjik ilaç kullanımı arasındaki ilişki her zaman olmasa da sıklıkla gözlemlenmiştir (98). DA levodopaya göre daha fazla AGU oluşturma eğilimindedir. Levodopa formlarının kullanımında AGU riski daha düşük olsa da, levodopa kullanımı ile de AGU gelişebilmektedir. Bu etkiler genellikle doz bağımlıdır ancak bazı hastalarda düşük dozlarda bile dayanılmaz uyku hali görülebilmektedir. Ayrıca PH'de AGU'nun dopaminerjik tedavi süresi ile de arttığı bildirilmektedir. (115).

Aşırı gündüz uykululuğu tedavisinde ilk basamak mümkünse DA da dahil olmak üzere uykululuğa yol açabilecek ilaçları azaltmak ya da kesmek olmalıdır.

Günlük aktivitelerin artırılması ve uyku hijyeninin sağlanması teşvik edilmeli, varsa diğer noktöurnal uyku bozuklukları tedavi edilmelidir. Bunlar ile gündüz uykuluk hali önlenemezse kafein, modafinil, metilfenidat ve oksibat AGU tedavisinde kullanılabilecek ajanlardır (116,117).

Uyku İle İlişkili Solunum Bozuklukları: Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS), santral uyku apnesi sendromları, uyku ile ilişkili hipoksemi ve hipoventilasyon bozuklukları; PH'de görülebilen uyku ile ilişkili solunum bozukluklarıdır (115). Parkinson hastalarında uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının prevalansı net olmamakla birlikte, çeşitli çalışmalarda %15-76 arasında değişmektedir. Parkinson hastalarında hem obstrüktif hem de restriktif akciğer hastalıkları görülebilmektedir. PH'de uyku ile ilişkili solunum bozuklukları için potansiyel bir risk faktörü pulmoner disfonksiyondur (117).

Obstrüktif uyku apnesi sendromu, üst solunum yolundaki daralmalar veya tıkanmalar nedeniyle soluk almada kesilmelerle kendini gösteren bir hastalıktır. Sonuçlar çelişkili olsa da, Parkinson hastalarında OUAS sıklığının normal popülasyona göre daha fazla olduğu düşünülmektedir. (116). Erken evre Parkinson hastaları ile karşılaştırıldığında orta ve ileri evre hastalarda ise OUAS daha sık görülmektedir (115). PH'de rijidite, laringofaringeal motor kontroldeki değişiklikler, glottis ve supraglottik yapıların anormal hareketleri, diyafragmatik diskineziler ve stridor OUAS gelişimine katkıda bulunabilmektedir (115,116).

Tedavi edilmeyen OUAS hastalarda yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte, sağlık harcamalarının ve bakım verenin yükünü artırmaktadır. OUAS, hastalarda gündüz uyku hali, yorgunluk, baş ağrısı, konsantrasyon

güçlüğü gibi şikayetlere sebep olabilmekte olup; kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar ile kognitif disfonksiyon için risk faktörü oluşturmaktadır. Bu nedenlerle Parkinson hastalarında OUAS'nin tanınması ve tedavisi önemlidir (115,117).

Yapılan birkaç çalışmada Parkinson hastalarında kontrollere kıyasla daha fazla santral uyku apnesi bildirilmiştir. PH'de santral uyku apnesi, daha yüksek dozlarda DA kullanımı ile ilişkilendirilmiştir (117).

Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının tedavisi bozukluğun türüne bağlı olarak değişmektedir. OUAS; sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisi, pozisyonel terapiler, ağız içi cihazlar ve seçilmiş vakalarda cerrahi olarak tedavi edilmektedir. Santral uyku apnesinin tedavisi nedensel faktörlerin değerlendirilmesi, gelişmiş pozitif hava yolu basıncı uygulamasını ve bazı durumlarda asetazolamid kullanımını içermektedir. Hipoksemi ve hipoventilasyon bozuklukları ise pozitif hava yolu basıncı uygulamaları ile tedavi edilmektedir (115).

Sirkadiyen Ritim Bozuklukları: Sirkadiyen ritim; fizyolojik ve davranışsal süreçleri düzenleyen, yaklaşık 24 saatlik periyodikliğe sahip biyolojik bir döngüdür (117). Sirkadiyen ritim temel olarak hipotalamusta bulunan suprakiazmatik nükleus tarafından düzenlenmektedir. Melatonin sekresyonu, gıda alımı, fiziksel egzersiz ve ışık maruziyeti de sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde önemlidir (116).

Sirkadiyen ritim bozuklukları PH'de sık görülmektedir ancak diğer uyku bozuklukları ile karşılaştırıldığında bilgiler oldukça sınırlıdır (116). Parkinson

hastaları ile sağlıklı bireyler arasındaki melatonin ve kortizol sekresyonlarındaki farklılıklar yakın zamanda rapor edilmiştir. Yine yapılan birkaç çalışmada gece vücut sıcaklığında, kan basıncında ve kalp hızındaki değişiklikler Parkinson hastaları ile sağlıklı bireyler arasında farklılıklar göstermiştir (117). Sirkadiyen ritim bozuklukları uyku ve uyanma zamanlarında önemli değişikliklere yol açabilmekte; insomni ve AGU gibi diğer bazı uyku bozukluklarına sebep olabilmektedir (116). Ayrıca bu bozukluklar uyku-uyanıklık döngülerini etkilemekle kalmayıp aynı zamanda duygudurumu, bilişsel, otonom ve motor fonksiyonları da etkileyebilmektedir (117)

Parkinson hastalığında sirkadiyen ritmin bozulması suprakiazmatik nükleustaki patolojik değişiklikler, hastalarda hareketliliğin ve dış mekan ışığına maruziyetin azalması ve dopaminerjik tedaviler gibi etkenlerle ilişkilendirilmiştir (116). Sirkadiyen ritim bozuklukların tedavisinde parlak ışık, davranışçı tedavi yöntemleri ve melatonin kullanılmaktadır (116,117).

2.2.8.4. Otonom Bozukluklar

Parkinson hastalığında otonom bozukluklar oldukça yaygındır. Bu bozuklukların prevalansı, aynı yaş grubundaki kontrollere göre Parkinson hastalarında anlamlı derecede yüksektir. Otonom bozukluklar hastaların günlük yaşamlarına olumsuz etki etmekte olup, hastaların yaşam kalitesinde bozulmaya sebep olabilmektedir (15). Otonom bozukluklarda altta yatan patofizyoloji oldukça karmaşıktır. Otonomik fonksiyonlara aracılık eden nükleusların dejenerasyonu ve işlev bozuklukları temel patolojiyi oluşturmaktadır. Bu

nükleuslar; dorsal vagal nükleus, nükleus ambiguus ve inen yollar aracılığıyla sempatik preganglionik nöronları kontrol eden rostral ventrolateral medulla, ventromedial medulla ve kaudal rafe nükleusu gibi diğer medüller merkezlerdir. Ayrıca kolinerjik, monoaminerjik ve serotonerjik nükleusların dejenerasyonlarıyla da santral otonomik sistem içerisinde anormal modülatuar etki meydana gelmektedir (5).

Parkinson hastalığı seyri sırasında premotor evre dahil tüm evrelerde otonom bozukluklar görülebilmektedir. Bu bozukluklar sıklıkla motor belirtiler başlamadan önce gelişmektedir (119). Bu durum erken evrede otonom fonksiyonlara sahip alt beyin sapı nükleuslarına ek olarak torasik spinal kordda, sakral sempatik spinal kord nükleuslarında, özefagus miyenterik pleksusta, sempatik gangliyonlarda ve vagus sinirinde alfa sinüklein patoloji görülmesi ile açıklanmaktadır. Hastalığın premotor döneminde ve erken evrelerinde görülen bu belirtiler, hastalığın ilerlemesi ile birlikte daha da belirginleşmekte ve hastalığın daha ileri evrelerinde ciddi morbiditeye sebep olmaktadır. Ancak erken ve ciddi otonom disfonksiyon özellikle piramidal veya serebellar bulgular da eşlik ediyorsa multisistem atrofi tanısını düşündürmelidir. (2,4,5).

Parkinson hastalığında sık görülen otonom bozukluklar; ürolojik işlev bozuklukları, cinsel işlev bozuklukları, kardiyovasküler bozukluklar ve gastrointestinal sistem bozukluklarıdır (107).

Ürolojik İşlev Bozuklukları: Parkinson hastalığında ürolojik işlev bozuklukları çoğunlukla idrarın depolanması ile ilgilidir. Detrusor kasının aşırı aktivitesi ile ilişkili olarak hastalarda acil idrar yapma ihtiyacı, yetişememe

biçiminde idrar kaçırma ve idrar yapma sıklığında artış görülmektedir (119). İşeme regülasyonu sakral spinal kord segmentlerinin otonom fonksiyonlarına bağlıdır ancak işeme, pontaki işeme merkezi tarafından kolaylaştırılmaktadır. Sağlıklı bireylerde frontal işeme merkezinin, BG'nin Dopamin 1 (D1) reseptörleri aracılığıyla pontaki işeme merkezine baskılayıcı etkisi bulunmaktadır. PH'de bu baskılayıcı etkinin kaybolması ile idrar depolanması ile ilgili problemler ortaya çıkmaktadır (107).

İdrarın tutukluğu ve idrar akımının azalması da idrarın boşaltılmasındaki sorunlardır. Bu sorunlar istemli kontrol altındaki üretral sfinkter kası ve pelvisi döşeyen kasların bradikinezi sonucu gelişmektedir (14).

Ürolojik işlev bozuklukları nedeniyle Parkinson hastalarında sıklıkla prostat ve idrar yolu enfeksiyonları meydana gelebilmektedir (69).

Oksibutilin, tolterodin, solifenasin ve darifenasin gibi antikolinergik ilaçlar aşırı aktif mesane tedavisinde semptomları rahatlatmak için kullanılmaktadır (101). Diazepam ve baklofen aşırı sfinkter kasılması olan hastalarda faydalı olabilmektedir. Bazı hastalarda detrussor kasına botulinum toksini uygulanmasının da şikâyetleri azalttığı gösterilmiştir (69). PH'ye eşlik eden benign prostat hiperplazisi varlığında alfuzosin ve tamsulosin gibi alfa-1 reseptör blokörleri tedavide tercih edilmektedir (5,14).

Cinsel İşlev Bozuklukları: Cinsel işlev bozuklukları, Parkinson hastalarında sık görülmekte ve hastaların yaklaşık %25'ini etkilemektedir (120). Hastalarda bu bozukluklar cinsel işlevlerde yetersizlikten hiperseksüaliteye kadar değişmektedir (5). Hastalarda cinsel uyarılma gücü, azalmış libido, erektil

disfonksiyon, vajinal kuruluk, orgazma ulaşamama ve dopaminerjik tedavinin yan etkisi olarak artmış libido (hiperseksüalite) gelişebilmektedir. Hiperseksüalite, genellikle DA'ya sekonder meydana gelmektedir (14).

Parkinson hastalarında fosfodiesteraz-5 inhibitörü olan sildenafil, erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılmaktadır (101). Cinsel işlev bozukluklarının tedavisinde depresyon, anksiyete ve uyku bozuklukları gibi diğer MOB'un ile bu duruma yol açabilecek ilaçların değerlendirilmesi de önemlidir (98).

Kardiyovasküler Bozukluklar: Parkinson hastalarının yaklaşık %80'inde kardiyak otonomik bozukluklar görülebilmektedir. En sık görülen bozukluklar ortostatik hipotansiyon ve labil hipertansiyondur (107).

Parkinson hastalarında postsinaptik sempatik denervasyon sonucunda ortostatik hipotansiyon gelişebilmektedir (14). Ortostatik hipotansiyon, hastanın yatar konumdan ayakta durur konuma geçişte üç dakika içinde sistolik kan basıncının 30 mmHg ve üzerinde ve/veya diastolik kan basıncının 15 mmHg ve üzerinde düşmesi olarak tanımlanmaktadır (15). Parkinson hastalarının yaklaşık %60'ında ortostatik hipotansiyon görülmektedir. Genellikle hastalığın ileri evrelerinde görülen bir motor olmayan belirti olarak kabul edilse de; hastalığın her evresinde ortostatik hipotansiyon meydana gelebilmektedir. Risk faktörleri arasında ileri yaş, bilişsel işlev bozukluğu ve daha uzun hastalık süresi yer almaktadır. Hastalığın kendisine ek olarak dopaminerjik ilaç kullanımı da ortostatik hipotansiyon riskini artırabilmektedir (121). Hastalar yataktan kalktıklarında, uzun süre ayakta durduklarında veya yürüyüş esnasında kendilerini yorgun hissedebilmekte, gözleri kararabilmekte ve bu yüzden düşmeler meydana

gelebilmektedir (69). Postprandial hipotansiyon da PH'de rapor edilen bir başka bulgudur (107).

Ortostatik hipotansiyon tedavisinde öncelikle antihipertansif ilaçların düzenlenmesi, yatak başının kaldırılması, pron pozisyonundan yavaşça kalkılması, tuz tüketiminin artırılması ve varis çorabı kullanılması gibi farmakolojik olmayan yöntemler uygulanmalıdır (15). Bu yöntemler faydalı olmaz ise fludrokortizon, midodrin, droksidopa ve domperidon tedavide kullanılabilecek farmakolojik ajanlardır (101). Ayrıca postprandial hipotansiyon varsa öğünlerin az miktarlarda ve sık öğünler şeklinde düzenlenmesi önerilmektedir (107).

Parkinson hastalarında supin hipertansiyon da görülebilmektedir. Hastalarda yapılan yirmi dört saatlik kan basıncı izlemleri, kan basıncı profilindeki değişikliklerin ve supin hipertansiyonun genellikle ortostatik hipotansiyonu olan hastalarda ortaya çıktığını göstermiştir. PH'de supin hipertansiyon, hedef organ hasarının yanı sıra serebrovasküler ve kardiyovasküler olay riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (107).

Parkinson hastalarında motor belirtilerdeki dalgalanmalar da kardiyovasküler fonksiyonları etkileyebilmektedir. Kapalı dönemlerin hastalarda hipertansiyon, daha yüksek istirahat kalp hızı ve kan basıncında daha fazla ortostatik düşüş ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (107).

Gastrointestinal Sistem İşlev Bozuklukları: Beyin sapı ve enterik sinir sistemlerinde bulunan otonomik nükleusların etkilenmesi nedeniyle, PH'de gastrointestinal işlev bozukluklarının gelişebildiği bilinmektedir. PH'nin tüm evrelerinde görülebilen gastrointestinal işlev bozuklukları, hastalığın premotor

döneminde bile ortaya çıkabilmektedir. Bağırsakların otonom kontrolünde vagusun dorsal motor nükleusu önemlidir ve bu buradaki patolojik değişiklikler PH'nin erken dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Bu durum, kabızlık gibi gastrointestinal sistem belirtilerinin neden motor belirtilerden daha önce ortaya çıktığını açıklamaya yardımcıdır. (107). Gastrointestinal işlev bozuklukları PH'de hem motor hem de motor olmayan nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Hastaların yaklaşık %60-80'ini etkilediği bildirilmektedir. PH'de sık karşılaşılan gastrointestinal işlev bozuklukları disfaji, siyalore, mide boşalmasında gecikme, gastroözofageal reflü, konstipasyon ve anorektal işlev bozukluklarıdır (122).

Konstipasyon, PH ile ilişkisi en iyi bilinen gastrointestinal belirtidir (107). PH tanısından yaklaşık 18 yıl öncesine kadar konstipasyon gelişebileceği bildirilmektedir (119). PH'de konstipasyon, hastalığın kendi patolojisine sekonder olarak ya da dopaminerjik ve antikolinerjik ilaçların yan etkisine bağlı olarak oluşabilmektedir (15). Hastalığın ileri evrelerinde nadiren de olsa konstipasyon ve anorektal bozukluk nedeniyle megakolon ve ileus gelişebilmektedir (69). Konstipasyonun tedavisinde öncelikle sıvı alımının artırılması, diyetin lifli gıdalardan zengin olacak şekilde düzenlenmesi, probiyotik kullanımı, antikolinerjik ilaçların kesilmesi ve egzersiz önerilmektedir. Gerekli durumlarda makrogol gibi laksatifler de konstipasyon tedavisinde kullanılabilir (247).

Siyalore, PH'de normal salgılanan tükürüğün çeşitli nedenlerle yutulamaması veya yutma hızının azalması sonucu ortaya çıkmaktadır. Parkinson hastalarında sık görülmektedir. Hafif olgularda sadece geceleri ve yemek zamanında ortaya çıkarken, hastalık ilerledikçe gün içerisinde de meydana

gelebilmektedir (15). PH’de siyalore tedavisinde antikolinerjik damlalar kullanılabilmektedir ancak yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Ayrıca tükürük bezlerine botulinum toksin enjeksiyonu da tercih edilebilecek başka bir tedavi seçeneğidir (101).

Disfaji, PH’de yutma hızının azalması ve çiğneme hareketinin yavaşlaması sonucu meydana gelmektedir. Genellikle ileri evre Parkinson hastalarında görülmektedir. Disfaji ve siyalore nedeniyle hastalarda boğulma ve aspirasyon pnömönisi gelişme riski mevcuttur (107). Hastalarda öncelikle diyet modifikasyonu, yutma egzersizleri ve telafi edici aktif-pasif manevralar denenmelidir. Erken dönemde yutma kolaylığı için kıvam artırıcı jeller kullanılabilmekte olup, sık aspirasyon öyküsü olan hastalarda perkütan endoskopik gastrostomi ile beslenme seçeneği değerlendirilmelidir (15).

2.2.8.5. Koku Alma Bozuklukları

Koku alma bozuklukları PH’de oldukça yaygındır. Parkinson hastalarının %90’ından fazlasında koku alma işlevinde bozukluklar olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (122). Koku alma bozuklukları PH’de çok sık olarak görülse de, yalnızca hastaların %25-40’ının bu bozuklukların farkında olduğu belirtilmektedir. PH’de koku alma bozuklukları koku tanımlama, ayırt etme ve algılamada bozukluk olarak kendini gösterebilmektedir (24). Hiposmi koku almada azalma, anosmi koku duyusunun kaybı olarak tanımlanmaktadır. Genellikle iki taraflıdır (107).

Koku alma duyusundaki bozukluklar, motor belirtilerden yıllar önce ortaya çıkabilmekte olup; özellikle hiposminin asemptomatik bireylerde PH için prelinik bir belirteç ve erken bir değerlendirme aracı olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir (5,122). Braak hipotezine göre PH'de substantia nigradan önce periferik otonom nöronlarda, olfaktör bulbusta, olfaktör nükleusta ve dorsal vagal motor nükleusta Lewy patolojisi gelişmektedir (67). Yani koku alma ile ilgili bölgelerde alfa-sinüklein birikimi substantia nigradan önce başlamaktadır. Bu durum, koku alma bozukluklarının PH'de neden motor belirtiler başlamadan önce meydana gelebileceğini desteklemektedir (122). Yapılan çalışmalarda PH veya tesadüfi Lewy cisimciği hastalığı olan bireylerde olfaktör bulbus, olfaktör korteks ve amigdala dahil koku alma ile ilgili diğer bazı bölgelerde LC ve Lewy nöritleri saptanmıştır. Ayrıca görüntüleme çalışmalarında, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında Parkinson hastalarında olfaktör bulbus hacminde ve sulkus derinliğinde azalma olduğu gösterilmiştir (107).

2.2.8.6. Görme Bozuklukları

Parkinson hastalarında görme bozuklukları yaygındır ve bazı araştırmalarda %70'lere varan oranlarda hastalarda görme bozukluklarının olduğu bildirilmektedir. İleri yaş hasta popülasyonu da göz önünde bulundurulduğunda, görme bozukluklarının PH'de sık görülmesi beklenen bir durumdur ancak aynı yaşta sağlıklı bireylere göre de PH'de görme bozuklukları sıklığı artmaktadır (107). PH'de görme ile ilgili bozukluklar hastalığa atfedilmeden önce katarakt ve maküler dejeneasyon gibi diğer patolojilerin ekarte edilmesi gerekmektedir (24).

Parkinson hastalığında karşılaşılan görme bozuklukları çift görme, bulanık görme, renkli görmede bozulma, kontrast ayırımında bozulma, hareket algısında bozulma, sakkadik hipometri ve görsel halusinasyonlar olarak özetlenmektedir. Bu belirtilerin bazıları PH'nin hem premotor hem de motor dönemlerinde ortaya çıkabilmekte ancak hastalar tarafından tanımlanmasında çeşitli zorluklar olmaktadır (24). Özellikle renkli görmenin ve kontrast ayırımında bozulmanın PH için olası bir premotor belirteç olabileceği ileri sürülmektedir (14,24). Genel olarak hastalık süresi ve şiddetiyle, görme bozukluklarının sıklığı ve şiddeti de artmaktadır (24). Hastalar “kapalı” dönemlerinde düşük parlaklıklarda bulanık görme tarifleyebilmektedir (14).

Parkinson hastalığında görme bozukluklarının nedeninin retinadan oksipital kortekste ki görme merkezlerine kadar görme yollarındaki birçok bölge ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (24). Oksipital lobda ve retinal nöronlarda LC'nin varlığı, retinada bulunan dopaminerjik amakrin hücrelerinin kaybı, retinal dopamin konsantrasyonlarındaki azalma, D1 ve D2 reseptörlerinin düzenleyici rolünün bozulması ve oksipital kortekste hipometabolizma PH'de görme bozuklukları ile ilişkili patolojiler olarak öne sürülmektedir (14, 107). Ayrıca GBA mutasyonu olan hastalarda retinal incelme ve foveanın elektriksel aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu durumun, fovea çevresinde azalmış inervasyon ve retinal dopamin konsantrasyonlarındaki azalma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. (107).

2.2.8.7. Ağrı

Ağrı, Parkinson hastalarının %30-85'inde görülmektedir (107). PH'de ağrı primer hastalığa bağlı olarak veya sekonder nedenler ile meydana gelebilmektedir (5). Hem dopaminerjik hem de dopaminerjik olmayan ağrı yollarının varlığının yanı sıra; PH'de görülen ağrılar temel olarak nosiseptif ve nöropatik ağrıları kapsamaktadır (107).

Kas ve iskelet sistemi ile ilişkili ağrılar, eklem ağrıları, santral ağrı, orofasiyal ağrı ve genital ağrı PH'de meydana gelebilmektedir. PH'de ağrı, daha çok kas ve iskelet sistemi ile ilişkilidir. Rijidite, bradikinezi, distoni, diskinezi ve dopaminerjik tedavilere sekonder motor dalgalanmalar ağrıya sebep olabilmektedir (14). Genellikle rijidite ve bradikineziye sekonder gelişen ağrılar antiparkinsonyen ilaç etkisinin bitiminde şiddetlenmektedir (107). Paravertebral kaslardaki distoniye sekonder oluşan anormal postür, sabah erken saatlerde alt ekstremitelerde gelişen distoni, kamptokormi ve parkinsonyen el gibi hastalığa özgü deformiteler ve distoniye sekonder gelişen postural deformiteler de ağrı oluşumuna katkıda bulunabilmektedir (69). Ayrıca bradikinezi ve rijidite ile ilişkisi olmayan bölgelerde (baş, yüz, epigastrium, karın, pelvis, rektum ve genital bölge) talamus ve BG'deki duyuşal yolların bozukluğu sonucu santral ağrı da PH'de oluşabilmektedir (14).

Bazal ganglionların substantia nigra, korteks, talamus ve diğer birçok nükleustan gelen bilgilerin modülasyonu ve entegrasyonu ile duyuşal işlevleri bulunmaktadır. PH'de BG'deki dopaminerjik disfonksiyon duyuşal algıyı ve ağrı eşiğini değiştirmektedir. Bununla birlikte dopaminin medulla spinalis, talamaus,

periaqueductal gri cevher ve singulat korteks de dahil olmak üzere BG dışındaki bölgelerde de ağrı modülasyonu görevi bulunmaktadır. Ayrıca PH'de rafe nükleusu ve lokus sereleusun dejenerasyonu da ağrı patogenezinde rol oynamaktadır (107).

Parkinson hastalığında ağrının tedavisi, öncelikle istirahat halindeki dönemlerle ilgili belirtilerin giderilmesine yöneliktir ve uygun dopaminerjik tedavilerin düzenlenmesini içermektedir. Dopaminerjik tedavi gerekli durumlarda analjezikler veya ağrı modüle edici ilaçlarla birleştirilebilir. Ağrılı distoni tedavisinde seçilmiş hasta gruplarında botulinum toksin enjeksiyonları kullanılabilmektedir (107).

2.2.8.8. Dermatolojik Bulgular

Seboreik dermatit, Parkinson hastalarının %20- 60'ını etkileyen ve genellikle erken belirti olarak görülen yaygın bir cilt hastalığıdır (123). PH'de görülen diğer dermatolojik değişiklikler arasında aşırı terleme (hiperhidroz), dermatofitoz ve anormal cilt duyumları bulunmaktadır. Terlemede azalma, atopik dermatit ve pemfigoid gibi diğer dermatolojik belirtiler de Parkinson hastalarında görülebilmesine rağmen eşleştirilmiş kontroller ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (119).

Hastalarda kolinerjik sempatik denervasyon sonucunda geceleri ve levodopa etkisinin bittiği zamanlarda beliren aşırı terleme gözlenebilmektedir. Genellikle hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıktığı düşünülse de hastalığın prodromal veya erken dönemlerinde de aşırı terleme meydana gelebilmektedir

(119,123). Botulinum toksin enjeksiyonları fokal terlemesi olan hastalarda düşünülebilir (15).

Bradikineziye bağlı olarak hareketsiz yaşayan ve/veya dopaminerjik tedavi alan Parkinson hastalarında bacak ödemi gelişebilmektedir. Hastalarda poliklinik muayenesi sırasında bacak ödemi mutlaka sorgulanmalıdır (69)

Melanom, Parkinson hastalığında genel popülasyondan daha yüksek sıklıkta ortaya çıkmaktadır. 290.000'den fazla kişide yapılan 24 gözlemsel çalışmanın meta analizine göre; Parkinson hastalarında melanom riskinin yaklaşık iki kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir. PH ve melanom arasındaki kesin ilişki henüz tam olarak açıklanamamıştır (124).

2.2.8.9. Yorgunluk

Yorgunluk, Parkinson hastalarının %40-56'sında görülen ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir belirtidir. Uzun hastalık süresi ile ilişkili olan yorgunluğun ileri evre Parkinson hastalarında sıklığı artmaktadır. Yorgunluk, hastalarda gün içerisinde aralıklı veya devamlı olarak hissedilebilmektedir (125). Yorgunluğun depresyon, AGU ve demans gibi motor olmayan diğer bazı belirtilerle ilişkisi gösterilmiştir (100,125). Ancak yapılan bazı çalışmalarda depresyon ve AGU'su olmayan hastalarda da yorgunluk prevalansının yüksek olduğu saptanmıştır. Bu veriler, yorgunluğun depresyon ve AGU ile örtüşen ancak nedensel olarak ilişkisi olmayan PH'nin ayrı bir belirtisi olduğu hipotezini desteklemektedir (100). PH'de rasajilin kullanımının yorgunluk üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (101). Metilfenidat, modafinil ve

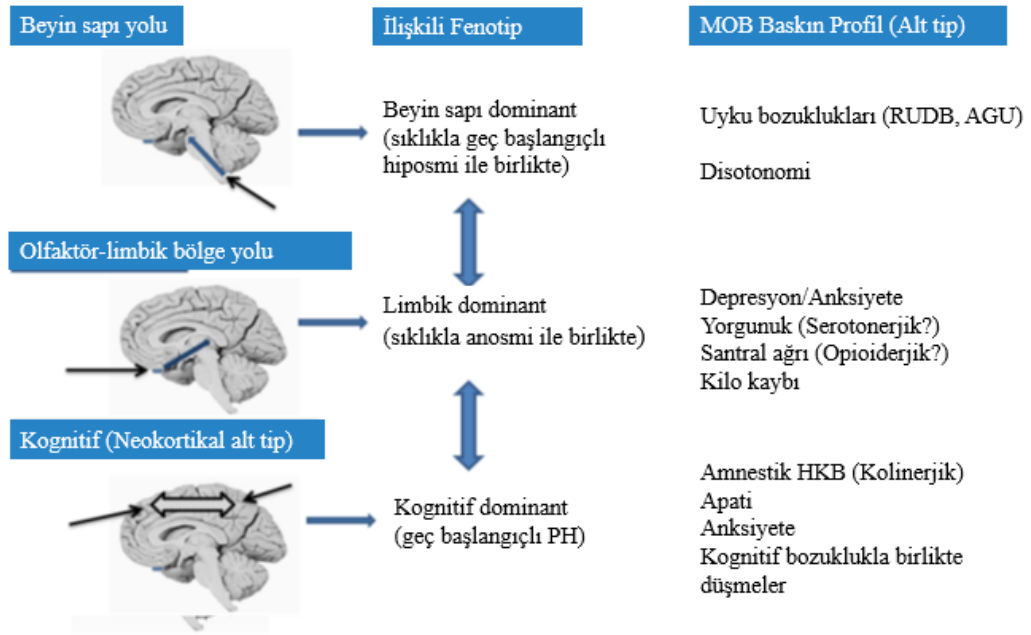
amantadin PH’de yorgunluk tedavisi için kullanılabilecek diğer ajanlardır (15,101).

2.2.9. Motor Olmayan Alt Tipler

Parkinson hastalığı oldukça heterojen kliniğe sahip olan nörodejeneratif bir hastalıktır (126). Bugüne kadar yapılmış olan pek çok çalışmada Parkinson hastalarında mevcut olan MOB incelenmiş, bu belirtilerin hastalıktaki önemi ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisi vurgulanmıştır (127). Bununla birlikte, Parkinson hastalarının artık izole MOB’dan ziyade, birden fazla MOB’a sahip olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca hasta alt gruplarında MOB kümeleri olarak tanımlanabilecek birkaç motor olmayan belirtinin kombine şekilde bir arada olabileceğini gösteren veriler de artmaktadır (126).

Parkinson hastalığındaki motor alt tipler araştırılmış ve iyi tanımlanmış olsa da, son yıllarda yapılan klinik, görüntüleme ve nörobiyolojik çalışmalar özellikle tedavi edilmemiş (ilaç kullanmamış) ve erken evre Parkinson hastalarında da farklı motor olmayan alt tiplerin varlığını düşündürmüştür (128). Yayınlanmış kanıtlara, klinik gözlemlere ve PH’nin erken evrelerinde en belirgin ve baskın olan klinik ve görüntüleme verilerine dayanarak Sauerbier ve ark. tarafından PH’de yedi motor olmayan alt tip önerilmiştir. Bunlar Park kognisyon, Park apati, Park uyku, Park yorgunluk, Park ağrı, Park otonomik ve Park depresyon/anksiyete şeklindedir (128). Parkinson hastalığında tanımlanan bu motor olmayan alt tiplendirme; tedavi edilmemiş (ilaç kullanmamış) ve erken evre Parkinson hasta kohortlarındaki spesifik MOB’a, baskın klinik fenotiplere ve

çeşitli araştırmacılar tarafından önerilen PH patolojisinin üç ana yayılma yoluna dayanmaktadır (126). Park kognisyon ve Park apatinin neokortikal alt tip ile ilişkili olması muhtemeldir. Bu alt tipte erken evre PH’de neokorteks ve pre-suplementer motor alanda patoloji izlenmektedir. Park uyku ve Park otonom beyin sapı patolojisi ile ilişkilirken; Park ağrı, Park yorgunluk ve Park depresyon/anksiyete olfaktör ve limbik yol tutulumuyla ilişkilidir (126,127). Parkinson hastalığında önerilen motor olmayan alt tipler, köken aldıkları olası yollar ve klinik önemi Tablo 6 ve Şekil 6’da gösterilmiştir.



Şekil 6. Parkinson hastalığında patolojinin olası yayılma yolları ve motor olmayan alt tipler (126)

Tablo 6. Parkinson Hastalığında Önerilen Motor Olmayan Alt Tipler, Köken Aldıkları Olası Yollar ve Klinik Önemi (127)

Patolojinin Olası Yayılma Yolu	Önerilen Park Alt Tipi	Baskın Klinik Sunum	Klinik Önemi
Neokortikal Yol	Park Kognitif	Hafif bilişsel bozukluk (amnestik olan ve olmayan) Erken demans	Demans riskinde artış mevcuttur.
	Park Apati	Apati	Apati, dopaminerjik ilaçlarla tedavi edilebilir.
Olfaktör-Limbik Bölge Yolu	Park Yorgunluk	Yorgunluk	Serotonerjik sisteme dair yeni kanıtlar var. Serotonerjik ajanların tedavideki rolü?
	Park Ağrı	Santral ağrı Dalgalanmaya bağlı ağrı Açıklanamayan alt ekstremitte ağrısı	Tedavi düzenlenebilir: Santral ağrı: Opioidler Dalgalanma dönemine bağlı ağrı: Uzun etkili dopaminerjik ilaçlar
Beyinsapı Yolu	Park Uyku	RUDB AGU Narkoleptik fenotip	RUDB artan bilişsel bozukluk riski ile ilişkili olabilir. Narkoleptik fenotipte dopamin agonistleri ani uyku ataklarına neden olabilir.
	Park Otonom	Adrenerjik (postural, postprandial ve postegzersiz hipotansiyon) Gastrointestinal sistem bozukluğu Genitoüriner bozukluklar	Noradrenerjik tedavi düşünülebilir. Olası araştırmalar arasında gecikmiş mide boşalma taraması, yutma muayenesi ve kardiyak görüntüleme yer alır.

Parkinson hastalığında MOB kümelerinin veya motor olmayan alt tiplerin tanımlanması klinikte ve araştırmalarda hekimlere kolaylıklar sağlayacak olup; hastalığın altında yatan patofizyolojinin daha iyi anlaşılmasına, özellikle belirli genetik mutasyonlarda belirli MOB'un bir belirteç olup olmayacağının

değerlendirilmesine, kişiye özel tedavi stratejilerinin uygulanmasına, tedavi yanıtının ve hastalık prognozunun öngörülebilmesine yardımcı olacaktır (129).

2.2.10. Tedavi

Nörodejeneratif hastalıklar içerisinde en başarılı semptomatik tedavinin PH'de olduğunu söylemek mümkündür. Kanıta dayalı veriler açısından bakıldığında, bugün için hastalığın ilerlemesini durduran ya da yavaşlatan herhangi bir tedavi bulunmamaktadır. Hastalığın tedavisi için kullanılan ilaçlar semptomatik olarak etkilidir. PH'deki birçok motor belirtinin striatal dopamin eksikliğine bağlı olduğu düşünüldüğünde, hastalığın tedavisindeki temel yaklaşım dopaminerjik etkinliğin artırılmasıdır (15). PH tedavisi için kullanılan ilaçlar levodopa, dopamin agonistleri, monoamin oksidaz B inhibitörleri, katekol-O-metiltransferaz inhibitörleri, amantadin ve antikolinerjik ilaçlardır (130,131). PH'nin erken ve orta evrelerinde dopaminerjik tedavi ile yeterli ve sürekli semptomatik yanıt sağlanırken; bu yanıt ileri evrelerde kaybolmakta, hastalarda motor ve motor olmayan komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Kesin bir görüş birliği olmasa da; optimal medikal tedaviye yanıt vermeyen, şiddetli ve sık motor ve motor olmayan dalgalanmaları olan, yürüme ve denge sorunları ile kognitif etkilenimi olan hastalar ileri evre PH olarak tanımlanmaktadır (15). İleri evre Parkinson hastaları sıklıkla medikal tedaviler ile birlikte cihaz destekli tedavilere ihtiyaç duymaktadır. PH'nin ileri evrelerinde kullanılan cihaz destekli tedaviler derin beyin stimülasyonu, apomorfın infüzyonu ve levodopa-karbidopa intestinal jel infüzyonudur (131).

Parkinson hastalığının tedavisine hastalığın tanısı konulduğu an başlanmalıdır. Bunun nedeni, tedavi edilmeyen hastalarda striatumdaki dopamin eksikliğine bağlı kompensasyon mekanizmasının dejenerasyonunun hızlanıp maladaptif plastisite yaparak ilaç yanıtının etkileneceği düşüncesidir (132).

Parkinson hastalığı tedavisi hastanın yaşı, mesleği, belirtilerin tipi ve ağırlığı, hastalığın şiddeti daha önce kullandığı antiparkinsonyen ilaçlar, eşlik eden hastalıklar, MOB'un varlığı gibi pek çok faktöre göre düzenlenip bireyselleştirilmelidir. Amaç, hastanın olabildiğince uzun süre bağımsız olarak fonksiyon görebilir olması ve yaşam kalitesinin yükseltilmesidir. (15).

Levodopa: Parkinson hastalığı tedavisinde en etkili ve altın standart olarak kabul edilen ilaç levodopadır. Levodopa preparatları semptomatik etkisi en güçlü antiparkinsonyen ilaçlardır (133,134).

Levodopa (L-3,4-dihidroksi-fenilalanin) dopamin prekürsörüdür. Dopamin kan beyin bariyerini geçemediği için tedavide prekürsörü olan levodopa kullanılmaktadır. Levodopa, kan beyin bariyerinden geçtikten sonra beyinde dopa dekarboksilaz enzimi ile dopamine çevrilerek semptomatik etkisini göstermektedir. Aynı dönüşüm periferde de geçerlidir. Bu nedenle periferde dopamine çevrilmesinin önlenmesi amacıyla levodopa, dekarboksilaz inhibitörleri (benserazid veya karbidopa) ile birlikte kullanılmaktadır. Periferik dekarboksilaz inhibitörleri kan beyin bariyerini geçemedikleri için beyindeki levodopanin dopamine dönüşümünü etkilemezler (135). Dekarboksilaz enzim inhibitörleri ile kanda bulunan levodopanin periferde dopamine dönüşme miktarı azaltılarak kan beyin bariyerinden daha yüksek oranda levodopa geçmesi sağlanmaktadır.

Böylece aynı faydayı elde etmek için gereken levodopa dozu da azalmaktadır (15). Ayrıca periferde dopamin oluşumu da azaldığı için iştahsızlık, bulantı, kusma ve ortostatik hipotansiyon gibi periferik dopaminerjik yan etkiler de kısmen engellenmektedir (131).

Ülkemizde levodopa preparatları dopa dekarboksilaz enzim inhibitörleri ile kombine olarak standart ya da kontrollü salınlı formlarda ya da bunlara COMT enzim inhibitörünün de eklendiği üçlü kombinasyon formunda bulunmaktadır (15). Standart form levodopa daha hızlı etki başlangıcı ve daha kısa etki süresi sağlamaktadır. Kontrollü salınım formun ise etkisi daha geç başlamakta ancak etki daha uzun sürmektedir. Genel olarak yavaş salınlı levodopayı gece yatmadan önce kullanma eğilimi mevcuttur. Amaç uyku sırasında etkinin uzatılmasıdır. Kontrollü salınlı formların emilimi düzenli olmayıp, etkinliği de standart formların yaklaşık üçte ikisi kadardır (136).

Levodopa, PH'de özellikle bradikinezi ve rijidite olmak üzere birçok belirtiyi hızlı ve etkin bir şekilde kontrol edebilmektedir. Tremor üzerine etkisi ise sınırlıdır (137). Motor komplikasyon oluşturma potansiyeli ise levodopa kullanımını sınırlamaktadır. 2004 yılında yayınlanan ELLDOPA çalışmasında, yüksek doz levodopa kullanan hastaların daha kısa sürede motor komplikasyon geliştirdiği gösterilmiştir (138). Ayrıca fizyolojik koşullarda striatumda devamlı dopamin stimülasyonu mevcutken kısa yarılanma ömrü olan levodopa, striatumda aralıklı dopamin stimülasyonuna neden olarak maladaptif plastisiteyi oluşturmaktadır. Maladaptif plastisitenin de motor komplikasyonlara neden olduğu düşünülmektedir (131). Bu bilgiler levodopanın ihtiyaç hissedilene kadar

geciktirilmesi gerektiği düşüncesini desteklemektedir. Özellikle genç hastalarda levodopaya bağlı motor komplikasyonlar daha erken gelişebileceğinden levodopa erteleme yaklaşımı önerilmektedir (137,139). Eğer genç bir hastada levodopa başlanması gerekiyorsa, doz hastaya yeterli olacak en düşük düzeyde (mümkünse 400 mg/gün'ün altında) tutulmalıdır. Yaşlı hastalarda levodopa ile motor komplikasyon gelişme riski daha azdır. Ayrıca yaşlı hastalar diğer antiparkinsonyen tedavilerin nöropsikiyatrik yan etkilerine daha duyarlıdır. Bu nedenle yaşlı popülasyonda PH tedavisinde ilk tercih levodopa içeren preparatler olmalıdır (15).

Levodopa nötral bir aminoasit olup emilim aşamasında diğer aminoasitlerle yarışmaktadır. Proteinli gıdalar ile birlikte alınırsa beyne geçen levodopa miktarı azalmaktadır. Bu yüzden levodopa aç karnına ve boş mideye alınmalıdır. Levodopa yeterli dozda ve aç karnına alındığı halde etki etmiyorsa tanı gözden geçirilmelidir. Levodopanin etkin olmadığını söyleyebilmek için verilmesi gereken en yüksek doz 2000 mg/gün'dür (15).

Daha önce de değinildiği gibi, levodopanin farmakodinamik sorunlarının başında etkinliğinin zamanla azalması ve motor komplikasyonlara neden olması gelmektedir (15). Uzun süre levodopa alan hastalarda ilacın etki süresi endojen dopaminin azalması nedeniyle kısalmaktadır. Bu yüzden hastalar öncelikle etki süresinin kısılmasına bağlı olarak bir dozun etkisinin diğer dozu yakalayamadığı dönemler yaşamaya başlamaktadır. Bu duruma doz sonu kötüleşmesi (wearing off) adı verilmektedir. Bu durumun dışında beklenmedik anlarda kötü (off) ve iyi (on) dönemlerinin ortaya çıktığı "on-off" fenomeni gözlenmektedir. Tedavinin

ilerleyen dönemlerinde de diskineziler ortaya çıkabilmekte ve hastalar için önemli bir sorun teşkil etmektedir (131,137).

Levodopa, motor komplikasyonlar dışında tüm dopaminerjik tedavilerde de görülebileceği gibi hem periferik hem santral yan etkilere neden olabilmektedir. En sık görülen periferik yan etkiler bulantı, kusma, ortostatik hipotansiyon ve aritmiyen; santral dopaminerjik yan etkiler özellikle kognitif ve psikiyatrik belirtiler olan halüsinasyonlar ve psikotik bulgulardır (136).

2.2.11. İleri Evre Parkinson Hastalığında Motor Komplikasyonlar

Parkinson hastalığının uzun dönem motor komplikasyonları hastalık ve tedavi süresine, santral ve periferik çeşitli mekanizmalara ve levodopanin kümülatif alınımına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. PH'nin erken evrelerinde presinaptik sinir terminallerinin dopamin depolama kapasitesinin korunmuş olması nedeniyle oral levodopa tedavisine iyi semptomatik yanıt alınmaktadır (140). Ancak hastalık ilerledikçe nigrostriatal dopaminerjik nöronlardaki dejenerasyon artmakta, endojen dopamin sentezi ve bu nöronların dopamin depolama kapasitesi azalmaktadır (131). Dopaminerjik nöron sayısının azalması nedeniyle de presinaptik bölgedeki dopamin eskiye oranla daha fazla salınmakta, böylece sistem içerisindeki dopamin hızlıca tükenmektedir (131,140). Ayrıca kandaki değişken levodopa konsantrasyonlarına bağlı olarak sinaps düzeyinde dopamin seviyeleri dalgalanmakta ve postsinaptik striatal dopaminerjik stimülasyon düzensiz hale gelmektedir (7). Sonuç olarak hastalığın ileri dönemlerinde levodopa tedavisinden alınan yanıt azalmaktadır. PH'nin ileri

evrelerinde hastalarda terapötik pencere daralmakta olup, levodopa seviyelerindeki küçük değişikliklere karşı hastalarda artmış duyarlılık bulunmaktadır. Bu durum hastalarda motor ve motor olmayan işlevleri olumsuz yönde etkilemektedir (140). Hastaların motor belirtilerinin ve motor komplikasyonlarının bazıları dopaminerjik tedavi ile düzelebilirken, bir kısmı ise dopaminerjik tedavilerden fayda görmemektedir (15).

Parkinson hastalığının ileri evrelerinde motor ve motor olmayan belirtilerde tedavi yanıtı azalmaktadır (141). Hastalarda bu evrede dopaminerjik tedavi ile ilişkili komplikasyonlar sıkça ortaya çıkmakta olup her hastaya özel tedavi stratejilerinin belirlenmesi gerekmektedir (15). Hastalarda dopaminerjik ilaç tedavisi sonrası belirtilerde düzelme olan dönemler “açık (on)” dönem olarak adlandırılırken, ilacın etkisi geçip parkinsonizm belirtilerinin tekrar ortaya çıktığı dönemlere “kapalı (off)” dönem adı verilmektedir (141).

On-off dalgalanmaları, hastaların klinik olarak parkinsonizm bulgularının olmadığı veya diskinezi ile açık ve hareketli oldukları durumdan; parkinsonizm bulgularının şiddetlendiği veya kapalı ve hareketsiz oldukları duruma öngörülebilir veya öngörülemeyen şekilde hızlı geçiş yaşamaları şeklinde tanımlanmaktadır (140). İleri evre Parkinson hastalarında bu durum öngörülemez ve hızlı bir şekilde gün içerisinde sık sık tekrarlayabilmekte ve hastalarda “yo-yoing” etkisi gelişebilmektedir (142). Erken evre PH’de, levodopa dozu ile parkinsonizm belirtilerine alınan yanıt arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Ancak hastalığın ileri evrelerinde bu yanıt sigmoidal bir eğriye dönüşmektedir. Bu

nedenle hastalar levodopa dozu kanda belirli kritik bir seviyedeysen açılmakta; bu seviyenin altında kapalı, üzerinde ise diskinetik açık olmaktadır (140).

Doz sonu kötüleşmesi dışında dopaminerjik tedaviyle düzelebilen diğer motor sorunlar ani ve beklenmedik “off”, “on-off” fenomeni, işe yaramayan doz (no on), gecikmiş “on”, öğleden sonra kötü yanıt ve yemekle ilişkili yanıt olarak özetlenebilir (141). Bu sorunlar genel olarak hastanın gastrik motilite ve mide doluluğu ile ilişkilidir. Levodopa kullanım şeklinin doğru hale getirilmesi ile bu sorunlar genellikle düzeltilebilmektedir (15).

Tepe dozu diskinezisi (TDD), uzun süre levodopa alan hastalarda levodopanin etkili olduğu dönemlerde görülen istemsiz koreiform ve distonik hareketlerdir (140). En sık olarak kollarda, gövdede ve kraniyofasiyal bölgede koreiform hareketler şeklinde ortaya çıkan TDD; kol ve bacaklar ile kraniyofasiyal bölgede distonik postür veya nadiren miyoklonus şeklinde de olabilmektedir. Parkinsonizmin belirgin olduğu tarafta diskineziler daha belirgindir (141). Ayrıca PH ilerledikçe diskineziye neden olan levodopa eşiği de düşmektedir. TDD varlığında öncelikle hastaya rahatsızlık verip vermediği sorgulanmalıdır. Hastalara rahatsızlık vermeyen hafif şiddette diskineziler tedavi edilmeden takip edilebilmektedir (15). Hastanın tedavi gereksinimi var ise öncelikle dopaminerjik ilaçlar değerlendirilip sadeleştirilmelidir (140). Genel yaklaşım öncelikle COMT inhibitörü veya MAO-B inhibitörünün kesilmesi şeklindedir (15). Ardından hastanın levodopa tedavisinin mümkün olan en düşük dozda ve daha sık verilmesi denenmelidir (140). Levodopa tedavisinin azaltılıp tedaviye DA eklenmesi bir başka yöntemdir (141). Dopaminerjik ilaçların

sadeleştirilmesi ile TDD önlenemez ise tedaviye amantadin eklenebilir. Klozapinin de TDD'yi azalttığı gösterilmiştir ancak yan etkiler kullanımını sınırlandırmaktadır (140). Bütün bu yöntemlerin denenmesine rağmen TDD ile baş edilmez ise hasta cihaz destekli tedaviler açısından değerlendirilmelidir (15).

Difazik diskinezi, levodopa seviyeleri kanda yükselirken ve düşerken yani levodopa dozunun başında ve sonunda meydana gelen diskinezilerdir (141). Genellikle bacaklarda ve distoni şeklinde olmaktadır (140). Nadiren basmakalıp hızlı bacak hareketleri veya ballistik hareketler şeklinde de ortaya çıkabilmektedir (141). Difazik diskinezi oldukça ağırlı olup, hastalarda yürümeye engel olmaktadır (140). Difazik diskinezinin yönetimi zordur. Levodopanin kesilmesi en iyi tedavi yaklaşımı olsa da, hastaların çoğunda tedavinin kesilmesi mümkün olmamaktadır. Levodopanin kesilemediği durumlarda amaç ilacın kana geçiş dönemlerinin hızlandırılmasıdır. Sıvı levodopa kullanımı ve levodopa tabletlerinin ezildikten sonra asitli bir içeceğı karıştırılarak içilmesi, ilacın kana hızlı geçişini sağlayabilecek yöntemlerdir. Eğer tedavide başarılı olunamaz ise cihaz destekli tedaviler düşünölmelidir (15).

Off distonisi, levodopadan uzun süre yoksun kalma sonucu hemen her zaman alt ekstremitelerde ve genellikle sabah saatlerinde ortaya çıkan distonilerdir (140). Off distonisi karın kasları ya da diyaframda da oluşabilmektedir (141). Uzun etkili levodopa ya da DA preparatının yatmadan önce alınması en sık kullanılan ve en etkili tedavi yöntemidir. Levodopanin üçlü preparatlarının da gece alındığında tedavide etkili olduğu gösterilmiştir (15). Sabah çok erken uyanıp ek doz levodopa almak da başka bir çözümdür (69).

Parkinson hastalığında konuşma sorunları, disfaji, postural instabilite ve düşmeler gibi orta hat sorunları dopaminerjik tedaviye yetersiz yanıt veren motor belirtilerdir. Donmalar ise dopaminerjik tedaviye kısmen daha iyi yanıt vermektedir (15).

Donma, hastanın yürürken aniden adım atamaz hale gelmesi ya da adımını sürdürememesi olarak tanımlanmaktadır (15). Hastalarda motor bloklar olarak da bilinen hareketi başlatma güçlüğü mevcuttur. Sıklıkla hastalar yürümeye başlarken, dönerken ya da kapı eşikleri gibi dar yerlerden geçerken oluşmaktadır (141). Donmalar, özellikle hastalığın ileri evrelerinde yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemekte, düşmelere ve kalça kırıklarına neden olabilmektedir (15). Hastalarda hem “on” hem de “off” dönemlerinde donma meydana gelebilmektedir. Eğer donma “off” döneminde meydana geliyorsa tedaviye doz sonu kötüleşmesi (DSK) tedavisi gibi yaklaşılması gerekmektedir (141). “On” döneminde meydana gelen donmalar içinse dopaminerjik ilaçlar azaltılmalı, mümkünse ilaç azaltmaya DA’dan başlanmalıdır. Rasajilinin ise hastalarda donma üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir (15). Ayrıca her iki donma belirtisinde de yürüme ve denge egzersizleri oldukça faydalıdır. Hastaların yürürken adımlarını sayması, yürüdükleri zeminin ayırt edici renklere boyanması ya da lazer ışığı çıkaran baston kullanımı; Parkinson hastalarında donma tedavisinde önerilen farmakolojik olmayan yöntemlerdir (141).

2.2.12. Motor Olmayan Belirtilerdeki Dalgalanmalar

Motor olmayan belirtilerdeki dalgalanmalar (MOBD), motor olmayan belirtilerin dinamik alt kümesini oluşturmaktadır. PH'nin önemli ve özürleyici belirtileri olarak kabul edilen MOBD'nin önemi giderek artmaktadır (13). PH tedavisinde levodopa kullanımına başlanması ile MOBD ile ilgili ilk bilgiler ortaya çıkmış olup, bu bilgiler 1960'lı yılların sonuna dayanmaktadır (7). Yahr ve Barbeau kronik dopaminerjik tedaviyle ilişkili bilişsel ve davranışsal değişiklikleri fark etmiş ancak bunların dalgalanan doğasından bahsetmemişlerdir (143,144). Ardından Marsden 1976 yılında levodopa ile tedavi edilen Parkinson hastalarında motor dalgalanmalardan bahsetmiş "Hasta hareketli, aktif ve mutludur ancak diskineziler göstermektedir. Ardından hasta sıklıkla korku, terleme, kızarma ve kafa karışıklığı ile birlikte derin akineziye dönmektedir." şeklinde MOBD'yi bir anlamda tasvir etmiştir (145). Daha sonra yapılan ilk çalışmalarda motor dalgalanmalar ile özellikle duygudurum değişiklikleri arasındaki ilişki gösterilmiştir (146). Bu ilk çalışmalar MOBD'ye karşı ilgiyi artırmış; ardından MOBD'nin ilk alt bölümleri olan otonom, nöropsikiyatrik ve duyuşsal/ağrı ile ilgili belirtilerdeki dalgalanmalar kategorileri oluşturulmuştur (147). Son 15 yıl içerisinde MOBD'nin prevalansına, klinik prezentasyonuna, patojizyolojisine ve potansiyel tedavisine yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır. MOBD ile ilgili bilgiler günümüzde artmış olsa da yine de oldukça sınırlıdır (7).

Motor olmayan belirtilerdeki dalgalanmaların epidemiyolojisi ile ilgili bilgiler net değildir. Daha önce yapılan çalışmalarda, PH'de MOBD'nin prevalansının %17-100 arasında değiştiği bildirilmiştir (7). Bu geniş aralığın

nedenleri hasta kohortlarındaki farklılıklar ve MOBD'yi değerlendirmek için özgün ölçeklerin bulunamaması nedeniyle farklı duyarlılık ve özgüllükte değerlendirme araçlarının kullanılmasıdır (148). Burn ve ark.'nın 2014 yılında 300'den fazla hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında tüm hastaların %20'sinde, motor dalgalanmaları olan hastaların ise %86'sında MOBD bildirilmiştir (149). Rodriguez-Blazquez ve ark.'nın 2021 yılında yaptıkları ve 402 Parkinson hastasını değerlendirdikleri çalışmada ise MOBD prevalansı %41 olup, hastaların %68.5'inde yorgunluk belirtisinin dalgalanma gösterdiği belirtilmiştir (6). MOBD, genel olarak kadınlarda erkeklerden daha sık ortaya çıkmaktadır (148).

Nöropsikiyatrik, otonom, ağrı gibi duysal belirtiler ve yorgunluk en sık dalgalanma gösteren motor olmayan belirtilerdir. Uyku bozukluklarının da dalgalanma gösterebileceği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (148). Brun ve ark. otonom belirtilerin, Martinez-Fernandez ve ark. nöropsikiyatrik belirtilerin, Rodriguez-Blazquez ve ark. ile Kleiner ve ark. ise yorgunluğun PH'de en sık dalgalanma gösteren MOB olduğunu rapor etmişlerdir (6,7,13,149). PH'de MOBD sıklıkla motor dalgalanmalar ile birlikte görülse de, motor dalgalanmalardan bağımsız olarak da ortaya çıkabilmektedir (12). Genel olarak motor “kapalı” durumlarda MOBD'nin görülme sıklığı, motor “açık” dönemlere göre daha fazladır (7). PH süresince MOBD, sıklıkla motor dalgalanmalarla benzer zamanda veya daha sonra ortaya çıkmaktadır (6). Ancak Brun ve ark.'nın 2014 yılında yaptıkları çalışmada MOBD gösteren hastaların %86'sında motor dalgalanmalar olduğu bildirilmiştir (149). Ossig ve ark. 2016 yılında yayınladıkları çalışmalarında, sağlıklı kontrollere kıyasla motor dalgalanmaları

olmayan Parkinson hastalarının depresif duygudurumunda daha fazla dalgalanma saptamıştır (150). Bu veriler MOBD'nin motor dalgalanmalardan bağımsız olarak da ortaya çıkabileceği hipotezini desteklemektedir (149). Hatta bazı Parkinson hastaları motor dalgalanmaların yokluğunda MOBD ile başvurabilmektedir (7).

Mevcut çalışmalarda, MOBD ile motor dalgalanmaların genel olarak benzer risk faktörleri olduğu belirtilmektedir. MOBD ile ilişkili risk faktörleri; hastalığın daha genç yaşta başlaması, PH'nin süresi ve şiddeti, daha yüksek motor puanlar, motor dalgalanmaların varlığı, daha uzun levodopa tedavisi süresi, yüksek levodopa dozu ve kadın cinsiyettir (148,149). Hem motor hem de motor olmayan dalgalanmaların sıklığı ve şiddeti PH'nin ilerlemesiyle birlikte artmaktadır (6,7).

Parkinson hastalığında MOBD'nin altında yatan mekanizmalar ile ilgili bilgiler sınırlıdır (149). Ancak patofizyolojisinin karmaşık ve heterojen olduğu düşünülmektedir (148). Yapılan çalışmalar motor dalgalanmalarda olduğu gibi, MOBD'de de dopaminerjik mekanizmaların önemli rol oynadığını göstermektedir (7). Dopaminerjik mekanizmalar, direkt olarak ya da dopaminerjik nöromodülasyon yoluyla dolaylı olarak MOBD gelişimi için anahtar faktörlerdir. Bu görüş, hem motor hem de motor olmayan dalgalanmaların gelişimi için risk faktörlerinin çok benzer olduğu düşüncesini desteklenmektedir (148). Dopamin, MOB'un patolojisinde önemli rolleri olan serotonerjik, kolinerjik ve adrenerjik sistemlerin nöromodülatörü olarak da işlev görmektedir. PH'de temel patolojinin nigrostriatal dopaminerjik nöronlardaki dejenerasyon olduğu düşünüldüğünde, dopamin eksikliği durumunda bu modülasyon bozulmaktadır (148,149). Ek olarak

PH'de serotonerjik, kolinerjik ve adrenerjik nörotransmitter sistemlerinin de dejenerasyonu hem dopaminerjik hem de dopaminerjik olmayan faktörlerin karmaşık bir etkileşimi ile MOBD'nin patolojik temelini oluşturmaktadır (7).

Motor olmayan dalgalanmaların hasta bağımsızlığı ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin sıklıkla motor dalgalanmalardan daha fazla olduğu bilinmektedir (7,12). MOBD, hastalarda ciddi engellilik ve morbiditeye sebep olabilmekte ve hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltabilmektedir (291). Kakimoto ve ark. 2023 yılında yaptıkları çalışmada; MOBD olan hastalardaki yaşam kalitesi puanlarının, motor dalgalanması olmayan veya sadece motor dalgalanması olan hastalara göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, yalnızca bir motor olmayan dalgalanma varlığında bile Parkinson Hastalığı Anketi-8 puanlarında önemli ölçüde azalma olduğunu saptamışlardır (151).

Parkinson hastalığının seyri boyunca özellikle de ileri evre hastalıkta MOBD'nin farkındalığı oldukça önemlidir. Hastalar ve bakıcıları MOB'un ve bu belirtilerdeki dalgalanmaların farkında olmayabilmekte veya bu belirtileri farklı nedenlere bağlayabilmektedir. Poliklinik kontrollerinde bu belirtileri dile getirmeyebilecek olmaları da klinisyenler tarafından MOBD'nin tanınması zorlaştıracaktır. Bu nedenle, hastalığın erken evrelerinden itibaren Parkinson hastalarında motor ve motor olmayan dalgalanmaların düzenli olarak taranması için güvenilir değerlendirme araçlarının kullanılması tavsiye edilmektedir (148).

Motor olmayan belirtilerin dalgalanan seyrini ayırt etmek ve değerlendirmek klinisyenler için yeni bir zorluk teşkil etmektedir (7,12). Motor olmayan belirtilerdeki dalgalanmaların tanınmasının hem hastanın yaşam kalitesi

üzerinde hem de tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde önemli bir yeri vardır. Çünkü dalgalanan belirtilerin ilk seçenek olarak dopaminerjik tedaviler düzenlenerek tedavi edilebileceği düşünüldüğünde, dalgalanmayan MOB için spesifik semptomatik tedaviler ilk seçenek olacaktır (7,14)

Parkinson hastalığında dalgalanan MOB, dopaminerjik ilaçların düzenlenmesine genellikle motor belirtiler ile benzer yanıt vermektedir. Bu yüzden MOBD'nin tedavisine öncelikle motor komplikasyonların yönetiminde kullanılan benzer tedavi stratejileri ile yaklaşılmalıdır (7). Levodopa doz fragmentasyonu, uzun etkili levodopa veya DA kullanımı, tedaviye COMT inhibitörü veya MAO-B inhibitörü eklenmesi tedavide ilk yapılması gerekenlerdir. (7,148). Motor dalgalanmaları olan Parkinson hastalarında transdermal dopamin agonisti olan rotigotinin kullanıldığı çift kör bir çalışmada; MOB'dan ağrı, uyku/yorgunluk ve duygudurum/apati alanlarında iyileşme sağlanmıştır (152-154). Glutamaterjik etkileri de olan yeni bir MAO-B inhibitörü safinamid kullanılarak yapılan kontrollü bir klinik çalışmada, safinamid kullanımıyla hem motor komplikasyonlarda hem de depresyonda iyileşme sağlanmıştır (155). Apomorfın enjeksiyonları, motor ve motor olmayan belirtilerde hızlı bir iyileşmeye yol açsa da; aralıklı uygulaması, hızlı ve kısa süreli etkileri nedeniyle kompulsif kullanıma ve nöropsikiyatrik belirtilerin artmasına yol açabileceği için dikkatli kullanılmalıdır (148). Medikal tedavilere dirençli MOBD'si olan hastalar cihaz destekli tedavilere aday olarak değerlendirilebilmektedir (7) Cihaz destekli tedavilerin PH'nin motor ve motor olmayan belirtilerinin ve motor komplikasyonlarının yönetiminde oldukça etkili

olduğu bilinmektedir. Ancak bu tedavilerin MOBD üzerine etkileri tam olarak araştırılmamıştır (148). Küçük bir kohort çalışmasında Subtalamik nükleus-derin beyin stimölasyonu operasyonundan sonra MOBD’de azalma olduğu gösterilmiştir (156). MOBD’nin yönetiminde bir diğeri tedavi yaklaşımı MOB’nin tedavisinde kullanılmakta olan semptomatik ajanlardır. Klinik deneyimler birçok MOBD’nin bu tür tedavi stratejilerine yeterince yanıt vermediğini gösterse de, dopaminerjik tedavileri optimize edilmiş ancak yeterli yanıt alınamamış motor olmayan dalgalanmaları olan hastalarda semptomatik tedavilerin kullanılması düşünölmelidir. Bu yaklaşım, özellikle MOB’u dalgalanmalar olmadan yaşayan hastalar için geçerlidir (149).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Nöroloji Anabilim Dalı

3.2. Araştırmanın Türü ve Niteliği

Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi'nin Türkçe'ye uyarlanması, geçerlilik ve güvenilirlik analizlerinin yapılması amaçlanan bu çalışma metodolojik bir çalışmadır.

3.3. Katılımcılar

Bu çalışmanın katılımcıları Temmuz 2022 – Ocak 2024 tarihleri arasında GÜTF Nöroloji Anabilim Dalı Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları polikliniğine başvuran, Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozuklukları Derneği Parkinson Hastalığı Klinik Tanı Kriterlerine göre İdiyopatik Parkinson Hastalığı tanısı ile takip edilen hastalar arasından dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre seçilmiştir.

3.3.1. Dahil Edilme Kriterleri

1. On sekiz yaşından büyük olmak
2. Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozuklukları Derneği Parkinson Hastalığı Klinik Tanı Kriterlerine göre İdiyopatik Parkinson Hastalığı tanısı almış olmak
3. Parkinson hastalığı tedavisi için levodopa kullanıyor olmak
4. Hastanın ve anketi doldurma süresince etkin ise hasta bakıcısının akıcı şekilde Türkçe konuşuyor olması
5. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunun hasta veya bakıcısı tarafından kabul edilip imzalanmış olması

3.3.2. Dışlama Kriterleri

1. On sekiz yaşından küçük olmak
2. İdiyopatik Parkinson Hastalığı dışında parkinsonizme neden olabilecek başka bir tanı almış olmak
3. Parkinson hastalığı tedavisi için levodopa kullanmıyor olmak
4. Derin beyin stimülasyonu, subkutan apomorfine infüzyonu veya levodopa-karbidopa intestinal jel infüzyonu gibi devamlı dopaminerjik uyarının sağlandığı cihaz destekli bir tedavi alıyor olmak

5. Hastanın ve anketi doldurma süresince etkin ise hasta bakıcısının akıcı şekilde Türkçe konuşmıyor olması

6. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunun hasta veya bakıcısı tarafından kabul edilmemesi veya imzalanmaması

3.4. Araştırma Evreni ve Örneklem Büyüklüğü

Bu araştırmanın evrenini oluşturan hastalar GÜTF Nöroloji Anabilim Dalı Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları polikliniğine Temmuz 2022 – Ocak 2024 tarihleri arasında başvuran, Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozuklukları Derneği Parkinson Hastalığı Klinik Tanı Kriterlerine göre İdiyopatik Parkinson Hastalığı tanısı ile takip edilen, çalışmanın belirlenen dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan hastalardır.

Literatürde, bir ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarında çeşitli analizlerin yapılabilmesi için gerekli olan örneklem büyüklüğü konusunda farklı görüşler mevcuttur. Genel olarak soru sayısının 5-10 katının yeterli olduğu ifade edilmektedir (157). Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozuklukları Derneği'nin Çeviri ve Validasyon Prosedürleri Önerileri'nde de ölçeklerdeki her madde için en az 5-10 olgunun dahil edilmesi ve örneklem büyüklüğünün ilgili popülasyonu geniş bir şekilde kapsamaları önerilmektedir. Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi (NoMoFA) 27 sorudan oluşmaktadır. Anketin orijinal geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında örneklem büyüklüğü 200 hastadan oluşmaktadır (13). Bizim çalışmamıza da 200 İdiyopatik Parkinson hastası dahil edilmiştir. 100 hastaya yaklaşık 14 gün sonra anket tekrarı uygulanmıştır.

3.5. Araştırma Protokolü

Dilsel geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılan NoMoFA'nın yabancı bir ülkenin kültürüne göre geliştirilmiş ve yabancı bir dilde oluşturulmuş olması nedeniyle, anketin Türkçe'ye çevirisi Türk toplumunun kültürüne ve dilsel geçerlilik ve güvenilirlik çalışması kurallarına uygun olarak yapılmıştır. Bu çalışma psikolinguistik özelliklerin incelenmesi/dil uyarlaması ve psikometrik özelliklerin incelenmesi (geçerlilik-güvenirlilik) olmak üzere toplam iki aşamada gerçekleştirilmiştir.

Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması için öncelikle Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozuklukları Derneği ile yazışmalar yapılmış ve anketin Türkçe versiyonunun oluşturulması için gerekli izinler alınmıştır. NoMoFA'nın Türkçe'ye çevrilmesinde çeviri-geri çeviri yöntemi uygulanmıştır. NoMoFA, öncelikle GÜTF Nöroloji Anabilim Dalı'nda görev yapan, ana dili Türkçe olan ve ileri seviyede İngilizce bilen bir hareket bozuklukları uzmanı öğretim üyesi, bir öğretim üyesi ve bir araştırma görevlisi olmak üzere toplam üç kişi tarafından birbirinden bağımsız olarak Türkçe'ye çevrilmiştir. Yapılan Türkçe çeviriler, bu üç kişi tarafından değerlendirilmiş ve ortak görüş doğrultusunda NoMoFA'nın ilk Türkçe taslağı oluşturulmuştur. NoMoFA'nın bu ilk Türkçe taslağı, Türk Dili ve Edebiyatı uzmanı bir kişi tarafından Türk diline uygunluğu açısından değerlendirilmiş ve anketin ön uygulama öncesi ilk Türkçe versiyonu oluşturulmuştur. NoMoFA'nın tekrar İngilizce'ye çevirisi GÜTF Nöroloji

Anabilim Dalı'nda görev yapan, ana dili Türkçe olan, ileri seviyede İngilizce bilen ve anketin orijinal İngilizce versiyonunu bilmeyen iki öğretim üyesi ve bir araştırma görevlisi olmak üzere toplam üç kişi tarafından birbirinden bağımsız olarak yapılmıştır. Yapılan İngilizce çeviriler, bu üç kişi tarafından değerlendirilmiş ve ortak karar doğrultusunda NoMoFA'nın İngilizce geri çevirisinin ilk taslağı oluşturulmuştur. NoMoFA'nın İngilizce geri çeviri taslağı bir İngiliz Dili ve Edebiyatı uzmanı ile ana dili İngilizce olan bilingual başka bir kişi tarafından değerlendirilmiş, gerekli düzenlemeler yapılmış ve yapılan İngilizce geri çevirinin orijinal anket ile uyumlu olduğu düşünülmüştür. Son olarak NoMoFA'nın ilk Türkçe versiyonu farklı sosyokültürel düzeyden 20 hastaya uygulanmış; katılımcılardan madde uygunluğu, kapsam, anlaşılabilirlik, anlamakta zorlandıkları maddeler, uzunluk, okunabilirlik ve madde formatı açısından anketi değerlendirmeleri istenmiştir. Önerilen değişiklikler sonucunda NoMoFA Anketi'nin Türkçe çevirisinin son hali oluşturulmuştur.

Bu çalışmada NoMoFA Anketi, bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu hasta veya bakım vereni tarafından kabul eden ve imzalayan 200 Parkinson hastasına uygulanmıştır. Bilişsel bozukluk veya motor problemler nedeniyle hastadan onam alınamaz ise hastanın bakım vereninden onam alınmıştır. Bilgilendirilmiş onamın sağlanmasının ardından hastaların sosyodemografik özellikleri kaydedilmiş, nörolojik muayenesi yapılmış, motor ve motor olmayan belirtileri değerlendiren Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış ölçekler hastalara uygulanmıştır. Ardından hastalar ve/veya hastanın bakım vereni tarafından NoMoFA'nın doldurulması istenmiştir. Hastaların sorulara en iyi

şekilde yanıt verebilmeleri için muayene ve uygulamaların bir doz levodopa aldıktan 60-90 dakika sonra yani hastaların “açık” dönemlerinde gerçekleştirilmesi hedeflenmiştir. Hastaların tedavilerinde değişiklik yapılmadan 7-15 gün sonra geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılacak olan NoMoFA 100 hastaya tekrar uygulanmıştır.

Hastalara uygulanan muayeneler, ölçekler ve anketler her olgu için ayrı olarak düzenlenen Olgu Rapor Formu ile dökümante edilmiştir (Ek-1).

3.6. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş olup, 21.03.2022 tarihinde 219 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.7. Veri Toplama Araçları ve Kullanılan Ölçekler

3.7.1. Sosyodemografik Veri Formu

Sosyodemografik veri formu bu çalışma için hazırlanmış olup, hastaların kendileri ve yakınları ile yapılan görüşmeden alınan bilgiler ile doldurulmuştur. Ad-soyad, yaş, cinsiyet, bilgilerin alındığı kişi, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, kullanmakta olduğu anti-parkinson tedavisi ve levodopa eşdeğer dozu (LED) bilgilerini içeren kısa bir form kullanılmıştır (Ek-2).

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları ve hastalık başlangıç yaşları ≤ 40 yaş, 41-50 yaş, 51-60 yaş, 61-70 yaş, 71-80 yaş ve $81 \leq$ yaş şeklinde kategorize

edilmiştir. Hastaların hastalık süreleri 1-5 yıl, 6-10 yıl, 11-15 yıl, 15 < yıl şeklinde kategorize edilmiştir. LED hesaplama tablosu Tablo 7’de gösterilmiştir (158,159).

Tablo 7. Levodopa Eşdeğer Doz Hesaplama Tablosu (158,159)

İlaç Sınıfı	İlaç	Dönüşüm Faktörü/Oranı
L-Dopa	L-Dopa (IR) L-Dopa (CR) L-Dopa (ER)	GD x 1 GD x 0,75 GD x 0,5
COMT İnhibitörleri	Entakapon Tolkapon Opikapon	LD x 0,33 LD x 0,5 LD x 0,5
MAO-B İnhibitörleri	Rasajilin	GD x 100
Non-Ergo Türevi Dopamin Reseptör Agonistleri	Piribedil Pramipeksol, CR/ER Ropirinol, CR/ER	GD x 1 GD x 100 GD x 20
Diğer	Amantadin	GD x 1

Kısaltmalar: L-Dopa: Levodopa, COMT: Katekol-O-metiltransferaz, MAO-B: Monoamin oksidaz B, IR: Hızlı salınlı form, CR: Kontrollü salınlı form, ER: Uzatılmış salınlı form, GD: Günlük doz, LD: Levodopa dozu

3.7.2. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA)

Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA), bilişsel işlevlerin ve bozuklukların değerlendirilmesi amacıyla Nasreddine ve ark. tarafından 2005 yılında geliştirilen hızlı bir tarama testidir (160). MoCA, sekiz bilişsel alanın değerlendirilmesinden oluşmaktadır. Bunlar; dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelimdir. Görsel yapılandırma becerileri testi 5 puan, adlandırma testi 3 puan, dikkat testi 6 puan, lisan testi 3 puan, soyut düşünme testi 2 puan, gecikmeli hatırlatma 5 puan ve yönelim testi 6 puandır. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 30’dur (160). Selekler ve ark. tarafından 2010 yılında Türkçe’ye uyarlama,

geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmış; sağlıklı bireyleri Alzheimer hastalığı ve hafif kognitif bozukluğu olan bireylerden anlamlı şekilde ayırt edebildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada, ölçeğin Türkçe versiyonun kesme noktası (21 puan) orjinal versiyonundan (26 puan) daha düşük olarak bulunmuştur. Ölçekte 21 ve üzerinde alınan puanlar normal olarak değerlendirilmektedir (161). 2014 yılında Özdilek ve ark. tarafından da Parkinson hastalarında MoCA ölçeğinin validasyonu yapılmıştır (162). MoCA'nın hastaya uygulanması yaklaşık 10 dakika sürmekte olup oldukça pratiktir (Ek-3).

Çalışmamızda MoCA ölçeği bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılmıştır. NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasına benzer şekilde, daha ileri evre hastaların belirtilerinde daha fazla dalgalanma yaşama ihtimali göz önünde bulundurularak ve MOBD'den etkilenen popülasyonun önemli bir bölümünü dışlamamak için çalışmamızda bilişsel bir sınır veya dışlama kriteri koyulmamıştır (13). Eğer bir hastanın bilişsel bozukluğu varsa ve bir bakım partneri anket sorularına yanıt vermede yardımcı olabildiyse hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu durumda hasta ve bakım partnerinden gelen birleşik yanıtlar değerlendirilmiştir. Hasta ve bakım partnerinin birlikte yanıt verdiği sorularda anlaşmazlık ortaya çıkması durumunda hastanın yanıtına öncelik verilmiştir.

3.7.3. Hoehn-Yahr Evreleme Ölçeği

Hoehn-Yahr (H&Y) Evreleme Ölçeği, 1967 yılında Hoehn ve Yahr tarafından geliştirilmiştir (163). PH'nin evresini belirlemede en sık kullanılan ölçektir. Bu ölçek, hastalığın ağırlık derecesinin ve progresyonunun kolaylıkla

tanımlanabildiği bir evrelendirme sistemidir. Genel olarak basit tanımlayıcı bir evreleme ölçeği olarak hazırlanmasına rağmen hastalığın fonksiyonel defisiti ve objektif bulguları hakkında da klinisyene fikir vermektedir. Hastalık, parkinsonizm bulgularının dağılım ve şiddetine göre beş ayrı evrede değerlendirilmektedir. Evre ilerledikçe hastalığın ilerlemiş safhada olduğu anlaşılmaktadır. Goetz ve ark. tarafından modifiye edilerek 2004 yılında tekrar kullanıma sunulmuştur (164). Hoehn-Yahr Evrelemesi ve Modifiye Hoehn-Yahr Evrelemesi Tablo 8’de gösterilmiştir. Çalışmamızda, NoMoFA’nın orijinal validasyon çalışmasına benzer şekilde klasik Hoehn-Yahr Evreleme Ölçeği kullanılmıştır (Ek-4).

Tablo 8. Hoehn-Yahr Evrelemesi ve Modifiye Hoehn-Yahr Evrelemesi

	Hoehn-Yahr Evrelemesi	Modifiye Hoehn-Yahr Evrelemesi
Evre 1	Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postural dengesizlik. Semptomlar hafiftir.	
Evre 1,5		Tek taraflı ve aksiyel tutulum.
Evre 2	İki taraflı tremor, rijidite, akinezi veya bradimimi, yutma güçlükleri, aksiyel rijidite (özellikle boyun), öne eğilmiş postür, yavaş veya ayağını sürüyerek yürüme ve genel katılık gibi aksiyal bulgularla birlikte veya tek başına postur anormallikleri. Minimal özürlülük bulunabilir.	
Evre 2,5		Çekme testinde düzelme ile ılımlı bilateral hastalık
Evre 3	Evre 2’deki bulgulara ilaveten hastada denge bozukluğu mevcuttur. Ancak hasta tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir. Orta düzeyde fonksiyon bozukluğu mevcuttur.	
Evre 4	Hasta günlük aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardıma ihtiyaç duymaktadır. Ciddi semptomlar ve belirgin özürlülük mevcuttur.	
Evre 5	Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı durumdadır.	

3.7.4. Hareket Bozuklukları Derneği - Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (HBD-BPHDÖ)

Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (BPHDÖ-Unified Parkinson's Disease Rating Scale-UPDRS) ilk olarak 1980'lerde geliştirilmiştir (165). Bu ölçek, zaman içerisinde PH için en yaygın kullanılan klinik derecelendirme ölçeği haline gelmiştir (166). Klasik BPHDÖ'deki eksiklikler ve uygulamadaki zorluklar karşısında ölçeği güçlendirmek, yeni bilimsel gelişmeleri yansıtmak için içerikleri eklemek ve ölçeğin belirsiz yönlerini gidermek için yeni ölçek hazırlama çalışmaları 2001 yılında başlamış olup (167); Hareket Bozuklukları Derneği sponsorluğunda klasik BPHDÖ, Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (HBD-BPHDÖ/MDS-UPDRS) olarak 2008 yılında revize edilmiştir (168,169). HBD-BPHDÖ'nün Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akbostancı ve ark. tarafından 2017 yılında yapılmıştır (170).

Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği dört bölümden oluşmaktadır. Ölçeğin birinci bölümünde non-motor sorunlar, ikinci bölümünde motor sorunlar ve günlük yaşam aktiviteleri, üçüncü bölümünde motor muayene, dördüncü bölümünde ise tedavi ile ilişkili motor komplikasyonlar değerlendirilmektedir. Klasik BPHDÖ'de yer alan 42 maddeye karşılık HBD-BPHDÖ 50 maddeden oluşmaktadır. Birinci bölüm 13, ikinci bölüm 13, üçüncü bölüm 18 ve dördüncü bölüm 6 madde içermektedir. Her bir madde 0-4 arasında puan verilerek değerlendirilmekte olup; 0:normal, 1:hafif, 2:orta, 3:şiddetli ve 4:ağır şeklinde puanlanmaktadır. Ölçeğin birinci ve ikinci

bölümleri eğer istenirse hasta ve/veya yakınları tarafından doldurulabilmektedir. Uygulayıcının deneyimine göre değişkenlik göstermekle birlikte HBD-BPHDÖ'nün uygulama süresi ortalama 30 dakikadır.

Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği non-motor sorunları, motor sorunları, günlük yaşam aktivitelerini, motor muayeneyi ve tedavi ile ilişkili komplikasyonları değerlendirebilen geniş içeriği nedeniyle çalışmamızda kullanılan üç temel ölçekten biridir (Ek-5).

3.7.5. Non-Motor Semptomlar Ölçeği (NMSÖ)

Non-Motor Semptomlar Ölçeği (NMSÖ- Non-Motor Symptoms Questionnaire -NMSQ) 2006 yılında Chaudhuri ve ark. tarafından geliştirilmiştir (99). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Bulut ve ark. tarafından 2016 yılında yapılmıştır (74). NMSÖ, motor olmayan belirtilerin sorgulandığı 30 soru ve 9 alt boyuttan oluşmaktadır. Ölçeğin alt boyutları gastrointestinal, üriner, cinsel fonksiyon, kardiyovasküler/düşme, dikkat/bellek, algı problemleri, duygudurum, uyku ve diğerleridir. Ölçekteki sorulara “evet” ve “hayır” olarak iki şekilde yanıt verilebilmektedir. Soruya “evet” yanıtı verilince 1 puan, “hayır” yanıtı verilince 0 puan alınmaktadır. Alt boyut puanları ilgili alt boyutu oluşturan sorulardan elde edilen puanların toplanmasıyla; ölçek toplam puanı ise tüm alt boyut puanlarının ya da tüm sorulardan elde edilen puanların toplanmasıyla hesaplanmaktadır. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 30 olup; MOB'un ağırlığı hafif (1-5 puan), orta (6-9 puan), ağır (10-13 puan) ve çok ağır ($14 \leq$ puan) olarak derecelendirilmektedir.

Non-Motor Semptomlar Ölçeği hastanın kendi kendine uygulayabildiği, kolay anlaşılır ve uygulaması kısa süren bir ölçektir. NMSÖ'nün motor olmayan belirtileri geniş bir şekilde içermesi nedeniyle çalışmamızda kullanılması planlanmıştır (Ek-6).

3.7.6. Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme (NoMoFA)

Anketi

Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi (Non-Motor Fluctuation Assessment (NoMoFA) Questionnaire); motor olmayan belirtileri ve hem “açık” hem de “kapalı” dönemlerde bu belirtilerde meydana gelebilen dalgalanmaları değerlendirmek amacıyla Kleiner ve ark. tarafından 2021 yılında geliştirilmiştir. Bu anketin motor olmayan belirtilerdeki dalgalanmaları saptayan, değerlendiren ve ölçen; kapsamlı, geçerli ve güvenilir bir anket olduğu sonucuna varılmıştır (13).

Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi 27 sorudan oluşmaktadır. Her sorunun üç alt başlığı mevcuttur. Birinci alt başlıkta belirtinin olup olmadığı (evet veya hayır), ikinci alt başlıkta şiddeti (1:hafif, 2:orta, 3:şiddetli), üçüncü alt başlıkta da hangi durumda daha kötü olduğu (açık, kapalı veya fark yok) yani dalgalanma gösterip göstermediği sorgulanmaktadır. Bir soru “evet” olarak yanıtlanırsa o belirtinin ciddiyeti hafif, orta ve şiddetli olarak puanlanmaktadır. Anketten alınabilecek en yüksek puan 81 dir (27x3, soru sayısı x şiddetli). Her bir sorudaki belirti “kapalı” durumda kötüyse “kapalı skor (MOB kapalı skoru)”, açık durumda kötüyse “açık skor (MOB açık skoru)”, “açık” ve

“kapalı” durumlar arasında fark yoksa “motor olmayan belirti (statik) skoru (MOB fark yok skoru)” olarak puanlanmaktadır. Bu puan her bir sorunun belirti skorudur ve 0-3 arasında değişmektedir. Anketteki bütün sorular için kapalı skorların (MOB kapalı skoru) toplamı “toplam kapalı skoru”, açık skorların (MOB açık skoru) toplamı “toplam açık skoru”, motor olmayan belirti (statik) skorlarının (MOB fark yok skoru) toplamı da “toplam motor olmayan belirti (statik) skoru” oluşturmaktadır. Toplam kapalı skoru ve toplam açık skoru birlikte “toplam motor olmayan dalgalanma skoru”nu ifade etmektedir. NoMoFA skoru ise “toplam motor olmayan dalgalanma skoru” ile “toplam motor olmayan belirti (statik) skoru” toplamıyla veya her bir sorunun belirti skorlarının toplanmasıyla elde edilmektedir.

Kapalı dönemlerinde orta şiddette ağrı yaşadığını, açık dönemlerinde hafif şiddette dürtüselliği olduğunu, hem açık hem de kapalı dönemlerinde şiddetli derecede kabızlığı olduğunu ancak hiç üriner veya başka bir motor olmayan belirtisi olmadığını ifade eden bir hastanın NoMoFA skorlaması örnek olarak Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. NoMoFA Anketi Skorlama Örneği

			Belirti Skoru			
Soru	Belirti var mı?		Açık Skoru (1-3)	Kapalı Skoru (1-3)	Fark Yok Skoru (1-3)	Final Skoru (0-3)
	Evet	Hayır				
Ağrı	+		0	2	0	2
Dürtüsellik	+		1	0	0	1
Kabızlık	+		0	0	3	3
Üriner belirti		-	0	0	0	0
	Toplam Belirti Sayısı: 3/27		Toplam Açık Skoru: 1	Toplam Kapalı Skoru: 2	Toplam MOB (statik) Skoru: 3	Toplam NoMoFA Skoru: 6/81
			Toplam Motor Olmayan Dalgalanma Skoru: 3			

Kısaltmalar: NoMoFA: Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi, MOB: Motor olmayan belirtiler

Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi'nin başlangıç kısmında anketi kimin doldurduğu bilgisi (hasta, hasta bakıcısı veya hasta ve hasta bakıcısı) mevcuttur. Ayrıca PH'de görülebilen motor ve motor olmayan belirtiler, hastalık süresince ortaya çıkabilen “açık” ve “kapalı” dönemler ve motor olmayan belirtilerdeki levodopa ile ilişkili dalgalanmalar özetlenmektedir. Anketteki soruların alt başlıklarının neleri ifade ettiği de ayrıntılı olarak açıklanmaktadır. NoMoFA hasta veya hasta yakını tarafından uygulanması kolay ve pratik bir ankettir. Anketin uygulaması süresi ortalama 10-20 dakikadır.

3.8. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) sürüm 29.0 bilgisayar paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler nitel değişkenler için sayı ve yüzde olarak; nicel değişkenler için ise ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) değerleri olarak verilmiştir. Anket puanlarının normal dağılıma uygunluğunun

belirlenmesi için basıklık ve çarpıklık katsayıları (± 2) incelenmiştir (171,172). Değerler incelendiğinde basıklık ve çarpıklık katsayılarının -2 ile +2 arasında olduğu ve puanların normal dağılım gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. Anket puanlarının normal dağılım göstermesi nedeniyle çalışmada parametrik test teknikleri kullanılmıştır. İkili gruplara göre normal dağılım gösteren anket puanlarının karşılaştırılmasında Bağımsız Örnekler t Testi kullanılmıştır. Üç ve üzeri gruplara göre normal dağılım gösteren anket puanlarının karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) testi kullanılmış ve çoklu karşılaştırmalar Duncan ve Tamhane testleri ile incelenmiştir. NoMoFA Anketi'nin güvenilirliğini belirlemek için iç tutarlılık ve test-tekrar test analizleri yapılmıştır. İç tutarlılık analizinde Cronbach Alfa değerinden yararlanılmıştır. Ayrıca madde-toplam puan korelasyon analizi ile ölçeğin güvenilirliği ortaya konulmuştur. Cronbach Alfa değeri için 0,80 ve üzeri, madde-toplam puan korelasyonu için 0,40 ve üzeri anlamlı olarak kabul edilmiştir (13). Madde-toplam korelasyonu 0,20 ile 0,40 arasında olan maddeler için ise madde anketten çıkartılınca Cronbach Alfa değerinde meydana gelen değişim değerlendirilmiştir (173). Test-tekrar test güvenilirliği için sınıf içi korelasyon analizi, Kappa istatistiği ve Pearson Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Sınıf içi korelasyon analizi ve Kappa istatistiği ile test-tekrar test sonuçları arasındaki uyum incelenmiştir. Sınıf içi korelasyon katsayısı 0,70 ve üzeri anlamlı olarak kabul edilmiştir (13). Kappa istatistiği -1 ile 1 arasında değerler alan bir istatistik olup; bu istatistiğin 0'dan küçük olması uyumun olmadığını, 1 olması ise tam bir uyumun olduğunu göstermektedir (174). Pearson Korelasyon Analizi ile de test-tekrar test sonuçları arasındaki ilişki

incelenmiştir. NoMoFA'nın yapı geçerliliğini incelemek için Doğrulayıcı Faktör Analizi (DFA) ve Açımlayıcı Faktör Analizi (AFA) yapılmış; ayrıca referans ölçekler ile de eş zamanlı geçerliliği değerlendirilmiştir. Faktör analizi için örneklemin uygunluğu ve yeterliği Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) ve Bartlett Küresellik Testleri ile belirlenmiştir. NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasındaki faktör yapısının NoMoFA'nın Türkçe validasyon çalışmasındaki verilerle doğrulanıp doğrulanamayacağını belirlemek amacıyla Analysis of Moment Structures (AMOS) programı kullanılarak DFA uygulanmıştır. Orijinal validasyon çalışmasında belirlenmiş olan faktör yapısının kısıtlaması olmaksızın, NoMoFA'nın Türkçe versiyonun faktör yapısını belirlemek amacıyla AFA uygulanmıştır. AFA'da minimum faktör yükü 0,30 olarak belirlenmiştir (175). Eş zamanlı geçerlilik için NoMoFA ile Hoehn Yahr Evreleme Ölçeği, HBD-BPHDÖ bölüm 1,2,3,4 ve NMSÖ arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile analiz edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm analizler için $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

4.1.1. Demografik ve Klinik Özellikler ile İlişkili Bulgular

Bu çalışmaya GÜTF Nöroloji Anabilim Dalı Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları polikliniğinde İdiyopatik Parkinson Hastalığı tanısı ile takip edilmekte olan 114'ü (%57) erkek 86'sı (%43) kadın toplam 200 hasta dahil edilmiştir. Bilgilerin edinilmesi ve NoMoFA'nın doldurulması katılımcıların 122'sinde (%61) hasta tarafından, 78'inde (%39) ise hasta ve hasta bakıcısı tarafından sağlanmıştır. Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile ilişkili bulgular Tablo 10'da gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması $68,57 \pm 8,69$ yaş olup; hastaların yaşları 46 ile 88 arasında değişmektedir. Yaş aralıklarına göre değerlendirildiğinde 8 hasta (%4) 41-50 yaş, 33 hasta (%16,5) 51-60 yaş, 67 hasta (%33,5) 61-70 yaş, 79 hasta (%39,5) 71-80 yaş ve 13 hasta (%6,5) $81 \leq$ yaş aralığındadır.

Hastaların hastalık başlangıç yaşı ortalaması $62 \pm 9,89$ yaş olup; 35 ile 84 yaş arasında değişmektedir. Hastaların 4'ünün (%2) hastalık başlangıç yaşı ≤ 40 , 24'ünün (%12) 41-50 yaş, 52'sinin (%26) 51-60 yaş, 83'ünün (%41,5) 61-70 yaş, 33'ünün (%16,5) 71-80 yaş ve 4'ünün (%2) $81 \leq$ yaş şeklindedir.

Hastaların PH sürelerinin ortalaması $6,55 \pm 4,42$ yıldır. Hastalık süreleri 1 ile 23 yıl arasında değişmektedir. Hastalar PH sürelerine göre değerlendirildiğinde

102 hastanın (%51) hastalık süresi 1-5 yıl aralığında, 65 hastanın (%32,5) 6-10 yıl aralığında, 23 hastanın (%11,5) 11-15 yıl aralığındadır.

Hastaların PH tedavisinde kullandıkları ilaçların levodopa eşdeğer doz ortalaması $695,08 \pm 265,3$ mg olup; 275 ile 1625 mg arasında değişmektedir.

Tablo 10. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri ile İlişkili Bulgular

	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Mak)
Yaş	68,57 $\pm$ 8,69	69,5 (46 - 88)
Hastalık başlangıç yaşı	62 $\pm$ 9,89	63 (35 - 84)
Hastalık süresi	6,55 $\pm$ 4,42	5 (1 - 23)
Levodopa eşdeğer dozu (mg)	695,08 $\pm$ 265,3	628,5 (275 - 1625)
	Frekans (n)	Yüzde (%)
Anketi dolduran kişi		
Hasta	122	61
Hasta ve hasta bakıcısı	78	39
Cinsiyet		
Erkek	114	57
Kadın	86	43
Yaş aralığı		
≤ 40	0	0
41-50	8	4
51-60	33	16,5
61-70	67	33,5
71-80	79	39,5
81 $\leq$	13	6,5
Hastalık başlangıç yaşı aralığı		
≤ 40	4	2
41-50	24	12
51-60	52	26
61-70	83	41,5
71-80	33	16,5
81 $\leq$	4	2
Hastalık süre aralığı		
1-5 yıl	102	51
6-10 yıl	65	32,5
11-15 yıl	23	11,5
15 yıl <	10	5

Kısaltmalar: SS: Standart sapma, Min: Minimum, Mak: Maksimum, mg: miligram

4.1.2. MoCA, Hoehn-Yahr Evrelemesi, HBD-BPHDÖ ve NMSÖ ile İlişkili Bulgular

Hastalarımızın MoCA Ölçeğinden aldıkları puanların ortalaması $22,76 \pm 3,18$ olup, ölçek puanları 12 ile 30 arasında değişmektedir (Tablo 11).

Hastalarımızın Hoehn-Yahr (H&Y) Evresi ortalamaları $2,56 \pm 0,87$ 'dir. Ortanca Hoehn-Yahr Evresi 2'dir. Hastalık şiddeti 101 hastada (%50,5) hafif (H&Y Evre 1-2), 69 hastada (%34,5) orta (H&Y Evre 3), 30 hastada (%15) ise şiddetlidir (H&Y Evre 4-5).

Çalışmamıza katılan hastaların HBD-BPHDÖ-1 puan ortalaması $14,69 \pm 6,4$ olup, 3 ile 33 arasında değişmekte; HBD-BPHDÖ-2 puan ortalaması $15,68 \pm 6,96$ olup, 4 ile 39 arasında değişmektedir. Hastaların HBD-BPHDÖ-3 puan ortalaması $24,77 \pm 10,17$ olup, 7 ile 64 arasında değişmekte ve HBD-BPHDÖ-4 puan ortalaması $7,11 \pm 2,91$ olup, 2 ile 14 arasında değişmektedir.

Hastaların NMSÖ puan ortalaması $11,47 \pm 4,58$ 'dir. En düşük NMSÖ puanı 3, en yüksek NMSÖ puanı 24'tür. Non-motor semptomların şiddeti 25 hastada (%12,5) hafif, 52 hastada (%26) orta, 62 hastada (%31) ağır ve 61 hastada (%30,5) çok ağırdır.

Tablo 11. Çalışmada Kullanılan Ölçekler ile İlişkili Bulgular

	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Mak)
MoCA Puanı	22,76 $\pm$ 3,18	23 (12 - 30)
Hoehn-Yahr Evrelemesi	2,56 $\pm$ 0,87	2 (1 - 5)
HBD-BPHDÖ-1	14,69 $\pm$ 6,4	14 (3 - 33)
HBD-BPHDÖ-2	15,68 $\pm$ 6,96	14 (4 - 39)
HBD-BPHDÖ-3	24,77 $\pm$ 10,17	24 (7 - 64)
HBD-BPHDÖ-4	7,11 $\pm$ 2,91	7 (2 - 14)
NMSÖ	11,47 $\pm$ 4,58	11 (3 - 24)
	Frekans (n)	Yüzde (%)
Hoehn-Yahr Evrelemesi Aralığı		
Hafif (Evre 1-2)	101	50,5
Orta (Evre 3)	69	34,5
Şiddetli (Evre 4-5)	30	15
NMSÖ Şiddeti		
Hafif (1-5 Puan)	25	12,5
Orta (6-9 Puan)	52	26
Ağır (10-13 Puan)	62	31
Çok ağır (14 $\leq$ Puan)	61	30,5

Kısaltmalar: MoCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, HBD-BPHDÖ: Hareket Bozuklukları Derneği-Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği, NMSÖ: Non-Motor Semptomlar Ölçeği, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Mak: Maksimum, n: Hasta sayısı

4.1.3. NoMoFA Anketi ile İlişkili Bulgular

Çalışmaya katılan hastaların NoMoFA anketinden aldıkları toplam puanların ortalaması 19,61 $\pm$ 10,07'dir. NoMoFA puanı en düşük 3, en yüksek 46'dır. Hastaların MOB (statik) puan ortalaması 13,40 $\pm$ 6,05 olup, 2 ile 28 arasında değişmektedir. Hastaların motor olmayan dalgalanmalar puan ortalaması 6,21 $\pm$ 4,93 olup, 0 ile 20 arasında değişmektedir (Tablo 12).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamında MOB mevcuttur. Hastalarda saptanan MOB'un sayısı en düşük 3, en yüksek 26'dır. Katılımcıların

MOB sayılarının ortalaması $13,72 \pm 5,54$ 'tür (Tablo 12). Hastaların 172'si (%86) en bir motor olmayan belirtide dalgalanma yaşadığını beyan etmiştir.

Tablo 12. NoMoFA Anketi ile İlişkili Tanımlayıcı Bulgular

	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min-Mak)
NoMoFA puanı	$19,61 \pm 10,07$	18 (3 - 46)
MOB (statik) puanı	$13,40 \pm 6,05$	12,5 (2 - 28)
Motor Olmayan Dalgalanmalar puanı	$6,21 \pm 4,93$	6 (0 - 20)
Belirti sayısı	$13,72 \pm 5,54$	14 (3 - 26)

Kısaltmalar: MOB: Motor olmayan belirtiler, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Mak: Maksimum

Çalışmamıza katılan hastalarda NoMoFA anketindeki herbir belirtinin varlığı ve şiddeti Tablo 13'te, herbir belirtinin varlığı ve görülme zamanı ise Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 13. NoMoFA Anketi'nde Motor Olmayan Belirtilerin Varlığı ve Şiddeti

	Belirtinin varlığı		Belirtinin şiddeti		
	Hayır	Evet	Hafif	Orta	Şiddetli
Düşünce akışında yavaşlama	43 (%21,5)	157 (%78,5)	85 (%54,1)	72 (%45,9)	0 (%0)
Dikkat dağınıklığı	69 (%34,5)	131 (%65,5)	75 (%57,3)	56 (%42,7)	0 (%0)
Aktivite planlamakta zorluk	97 (%48,5)	103 (%51,5)	35 (%33,9)	67 (%65,2)	1 (%0,9)
Konfüzyon	149 (%74,5)	51 (%25,5)	23 (%45,1)	28 (%54,9)	0 (%0)
Kelime bulma güçlüğü	39 (%19,5)	161 (%80,5)	93 (%57,8)	65 (%40,3)	3 (%1,9)
Aşırı endişe	106 (%53)	94 (%47)	58 (%61,7)	36 (%38,3)	0 (%0)
Korkmuş/tehdit altındaymış gibi hissetmek	148 (%74)	52 (%26)	39 (%75)	13 (%25)	0 (%0)
Huzursuzluk	59 (%29,5)	141 (%70,5)	64 (%45,6)	77 (%54,6)	0 (%0)

Umutsuzluk/aşırı üzgünlük	120 (%60)	80 (%40)	44 (%55)	36 (%45)	0 (%0)
Yalnızlık/soyutlanmışlık	122 (%61)	78 (%39)	63 (%80,8)	15 (%19,2)	0 (%0)
Halüsinasyon görme	153 (%76,5)	47 (%23,5)	34 (%72,3)	13 (%27,7)	0 (%0)
Yanlış karar verme	145 (%72,5)	55 (%27,5)	42 (%76,4)	13 (%23,6)	0 (%0)
Dürtüsellik/çabuk hareket etme	150 (%75)	50 (%25)	43 (%86)	7 (%14)	0 (%0)
Kompulsiyonlar/kontrol edilemeyen dürtüler	150 (%75)	50 (%25)	39 (%78)	11 (%22)	0 (%0)
Unutkanlık	49 (%24,5)	151 (%75,5)	89 (%59)	60 (%39,7)	2 (%1,3)
Stresli durumlarla baş etmede zorluk	89 (%44,5)	111 (%55,5)	64 (%57,7)	47 (%42,3)	0 (%0)
Apati/ilgi kaybı	115 (%57,5)	85 (%42,5)	30 (%35,3)	52 (%61,2)	3 (%3,5)
Halsizlik/düşük enerji	22 (%11)	178 (%89)	77 (%43,3)	98 (%55)	3 (%1,7)
Aşırı gündüz uykululuğu	72 (%36)	128 (%64)	75 (%58,6)	51 (%39,8)	2 (%1,6)
Ağrı	55 (%27,5)	145 (%72,5)	65 (%44,8)	74 (%51,1)	6 (%4,1)
Değişen/tuhaf duyumlar	94 (%47)	106 (%53)	67 (%63,2)	39 (%36,8)	0 (%0)
Nefes darlığı	120 (%60)	80 (%40)	61 (%76,2)	19 (%23,8)	0 (%0)
Görme sorunları	103 (%51,5)	97 (%48,5)	78 (%80,4)	19 (%19,6)	0 (%0)
Aşırı terleme	129 (%64,5)	71 (%35,5)	51 (%71,8)	20 (%28,2)	0 (%0)
Çarpıntı	144 (%72)	56 (%28)	48 (%85,7)	8 (%14,3)	0 (%0)
Üriner belirtiler	44 (%22)	156 (%78)	61 (%39,1)	92 (%59)	3 (%1,9)
Kabızlık	69 (%34,5)	131 (%65,5)	88 (%67,2)	43 (%32,8)	0 (%0)

Tablo 14. NoMoFA Anketi’nde Motor Olmayan Belirtilerin Varlığı ve Görülme Zamanları

	Belirtinin varlığı		Belirtinin görülme zamanı		
	Hayır	Evet	Açık	Kapalı	FarkYok
Düşünce akışında yavaşlama	43 (%21,5)	157 (%78,5)	0 (%0)	54 (%34,4)	103 (%65,6)
Dikkat dağınıklığı	69 (%34,5)	131 (%65,5)	0 (%0)	41 (%31,3)	90 (%68,7)
Aktivite planlamakta zorluk	97 (%48,5)	103 (%51,5)	0 (%0)	32 (%31,1)	71 (%68,9)
Konfüzyon	149 (%74,5)	51 (%25,5)	0 (%0)	9 (%17,7)	42 (%82,3)
Kelime bulma güçlüğü	39 (%19,5)	161 (%80,5)	0 (%0)	60 (%37,3)	101 (%62,7)
Aşırı endişe	106 (%53)	94 (%47)	0 (%0)	22 (%23,4)	72 (%76,6)
Korkmuş/tehdit altındaymış gibi hissetmek	148 (%74)	52 (%26)	0 (%0)	10 (%19,2)	42 (%80,8)
Huzursuzluk	59 (%29,5)	141 (%70,5)	0 (%0)	58 (%41,1)	83 (%58,9)
Umutsuzluk/aşırı üzgünlük	120 (%60)	80 (%40)	0 (%0)	16 (%20)	64 (%80)
Yalnızlık/soyutlanmışlık	122 (%61)	78 (%39)	0 (%0)	15 (%19,2)	63 (%80,8)
Halüsinasyon görme	153 (%76,5)	47 (%23,5)	0 (%0)	9 (%19,1)	38 (%80,9)
Yanlış karar verme	145 (%72,5)	55 (%27,5)	0 (%0)	7 (%12,7)	48 (%87,3)
Dürtüsellik/çabuk hareket etme	150 (%75)	50 (%25)	7 (%14)	1 (%2)	42 (%84)
Kompulsiyonlar/ kontrol edilemeyen dürtüler	150 (%75)	50 (%25)	4 (%8)	3 (%6)	43 (%86)
Unutkanlık	49 (%24,5)	151 (%75,5)	0 (%0)	22 (%14,6)	129 (%85,4)
Stresli durumlarla baş etmede zorluk	89 (%44,5)	111 (%55,5)	0 (%0)	29 (%26,1)	82 (%73,9)
Apati/ilgi kaybı	115 (%57,5)	85 (%42,5)	0 (%0)	15 (%17,7)	70 (%82,3)
Halsizlik/düşük enerji	22 (%11)	178 (%89)	0 (%0)	85 (%47,8)	93 (%52,2)
Aşırı gündüz uykululuğu	72 (%36)	128 (%64)	0 (%0)	45 (%35,2)	83 (%64,8)
Ağrı	55 (%27,5)	145 (%72,5)	0 (%0)	54 (%37,2)	91 (%62,8)
Değişen/tuhaf duyumlar	94 (%47)	106 (%53)	0 (%0)	28 (%27,4)	78 (%72,6)

Nefes darlığı	120 (%60)	80 (%40)	1 (%1,3)	14 (%17,5)	65 (%81,2)
Görme sorunları	103 (%51,5)	97 (%48,5)	0 (%0)	15 (%15,5)	82 (%84,5)
Aşırı terleme	129 (%64,5)	71 (%35,5)	0 (%0)	12 (%16,9)	59 (%83,1)
Çarpıntı	144 (%72)	56 (%28)	0 (%0)	5 (%10,5)	51 (%89,5)
Üriner belirtiler	44 (%22)	156 (%78)	0 (%0)	30 (%19,2)	126 (%80,8)
Kabızlık	69 (%34,5)	131 (%65,5)	0 (%0)	18 (%13,7)	113 (%86,3)

Çalışmamıza katılan hastalarda en sık görülen beş motor olmayan belirti sırasıyla halsizlik ve düşük enerji hissi (178 hasta, %89), kelime bulma güçlüğü (161 hasta, %80,5), düşünce akışında yavaşlama (157 hasta, %78,5), üriner belirtiler (156 hasta, %78) ve unutkanlıktı (151 hasta, %75,5).

Hastalarda en az sıklıkla görülen beş motor olmayan belirti görsel halusinasyonlar (47 hasta, %23,5), kompulsiyonlar ve kontrol edilemeyen dürtüler (50 hasta, %25), dürtüsellik ve çabuk hareket etme (50 hasta, %25), konfüzyon (51 hasta,%25,5) ve korkmuş veya tehdit altındaymış gibi hissetmekti (52 hasta, %26).

Dalgalanmaların en sık oranda görüldüğü MOB sırasıyla halsizlik veya düşük enerji hissi (%47,8), huzursuzluk (%41,1), kelime bulma güçlüğü (%37,3), ağrı (%37,2) ve AGU idi (%35,2).

En az oranda dalgalanma gösteren MOB ise çarpıntı (%10,5), yanlış karar verme (%12,7), kabızlık (%13,7), kompulsiyonlar ve kontrol edilemeyen dürtüler (%14) ve unutkanlıktı (%14,6).

Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi'ndeki her bir belirtinin statik (dalgalanma göstermeyen) ve dalgalanma gösterme oranları Tablo 15'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 15. NoMoFA Anketi'ndeki Statik ve Dalgalandan Motor Olmayan Belirtilerin Görölme Oranları

MOB	MOB (n, %)	Statik MOB (n, %)	Dalgalandan MOB (n, %)
Halsizlik/düşük enerji	178 (%89)	93 (%52,2)	85 (%47,8)
Kelime bulma güçlüğü	161 (%80,5)	101 (%62,7)	60 (%37,3)
Düşünce akışında yavaşlama	157 (%78,5)	103 (%65,6)	54 (%34,4)
Üriner belirtiler	156 (%78)	126 (%80,8)	30 (%19,2)
Unutkanlık	151 (%75,5)	129 (%85,4)	22 (%14,6)
Ağrı	145 (%72,5)	91 (%62,8)	54 (%37,2)
Huzursuzluk	141 (%70,5)	83 (%58,9)	58 (%41,1)
Dikkat dağınıklığı	131 (%65,5)	90 (%68,7)	41 (%31,3)
Kabızlık	131 (%65,5)	113 (%86,3)	18 (%13,7)
Aşırı gündüz uykululuğu	128 (%64)	83 (%64,8)	45 (%35,2)
Stresli durumlarla baş etmede zorluk	111 (%55,5)	82 (%73,9)	29 (%26,1)
Değişen/tuhaf duyumlar	106 (%53)	78 (%72,6)	28 (%27,4)
Aktivite planlamakta zorluk	103 (%51,5)	71 (%68,9)	32 (%31,1)
Görme sorunları	97 (%48,5)	82 (%84,5)	15 (%15,5)
Aşırı endişe	94 (%47)	72 (%76,6)	22 (%23,4)
Apati/ilgi kaybı	85 (%42,5)	70 (%82,3)	15 (%17,7)
Umutsuzluk/aşırı üzgünlük	80 (%40)	64 (%80)	16 (%20)
Nefes darlığı	80 (%40)	65 (%81,2)	15 (%18,8)
Yalnızlık/soyutlanmışlık	78 (%39)	63 (%80,8)	15 (%19,2)
Aşırı terleme	71 (%35,5)	59 (%83,1)	12 (%16,9)
Çarpıntı	56 (%28)	51 (%89,5)	5 (%10,5)
Yanlış karar verme	55 (%27,5)	48 (%87,3)	7 (%12,7)
Korkmuş/tehdit altındaymış gibi hissetmek	52 (%26)	42 (%80,8)	10 (%19,2)
Konfüzyon	51 (%25,5)	42 (%82,3)	9 (%17,7)
Dürtüsellik/çabuk hareket etme	50 (%25)	42 (%84)	8 (%16)
Kompulsiyonlar/kontrol edilemeyen dürtüler	50 (%25)	43 (%86)	7 (%14)
Halusinasyon görme	47 (%23,5)	38 (%80,9)	9 (%19,1)

Kısaltmalar: MOB: Motor olmayan belirtiler, n:hasta sayısı

4.2. Karşılaştırmalı Bulgular

4.2.1. NoMoFA Anketi Puanları ile Cinsiyet Arasındaki İlişki

Çalışmamıza katılan kadın hastaların toplam NoMoFA puan ortalaması, MOB (statik) puan ortalaması ve motor olmayan dalgalanmalar puan ortalaması erkek hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$ ve $p=0,005$).

Tablo 16. NoMoFA Anketi Puanları ile Cinsiyet Arasındaki İlişki

	Cinsiyet		t	p
	Erkek	Kadın		
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS		
NoMoFA puanı	17,54 $\pm$ 8,75	22,36 $\pm$ 11,06	-3,328	0,001*
MOB (statik) puanı	12,18 $\pm$ 5,19	15,01 $\pm$ 6,72	-3,237	0,001*
Motor Olmayan Dalgalanmalar puanı	5,36 $\pm$ 4,58	7,35 $\pm$ 5,18	-2,871	0,005*

* Bağımsız Örnekler t Testi, $p<0,05$

Kısaltmalar: NoMoFA: Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi, MOB: Motor olmayan belirtiler, SS: Standart sapma

4.2.2. NoMoFA Anketi Puanları ile Yaş Arasındaki İlişki

Çalışmamıza katılan hastaların yaşları ile toplam NoMoFA puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde zayıf bir ilişki saptandı ($r=0,197$; $p=0,005$). Veriler yaş aralıklarına göre incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ($F=5,651$, $p=0,001$). NoMoFA puan ortalaması 60 yaşın altında en düşük, 80 yaşın üzerinde en yüksekti. Yaş ilerledikçe NoMoFA puanı artmaktaydı (Tablo 17).

Tablo 17. NoMoFA Anketi Puanları ile Yaş Arasındaki İlişki

	Yaş Aralığı				F	p
	≤ 60	61-70	71-80	> 80		
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS		
NoMoFA puanı	16,44±9,94	18,94±9,41	20,30±10,02	28,92±8,82	5,651	0,001*
MOB (statik) puanı	10,46±5,43	12,90±5,44	14,38±6,08	19,31±5,43	9,210	0,000*
Motor Olmayan Dalgalanmalar puanı	5,98±5,61	6,04±4,93	5,92±4,55	9,62±4,11	2,247	0,08

* Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), $p < 0,05$

Kısaltmalar: NoMoFA: Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi, MOB: Motor olmayan belirtiler, SS: Standart sapma

Hastaların yaşları ile MOB (statik) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde zayıf bir ilişki bulunmaktaydı ($r=0,283$; $p < 0,01$). Veriler yaş aralıklarına göre incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ($F=9,210$, $p=0,000$). MOB (statik) puan ortalaması da 60 yaş altında en düşük, 80 yaşın üzerinde en yüksekti. Yaşla birlikte MOB (statik) puanları da artmaktaydı (Tablo 17).

Hastaların yaşları ile motor olmayan dalgalanmalar puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r=0,055$; $p=0,436$). Veriler yaş aralıklarına göre incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($F=2,247$, $p=0,08$). Ancak 80 yaşın üzerindeki hastalarda motor olmayan dalgalanmalar puan ortalaması da NoMoFA ve MOB (statik) puanları gibi en yüksekti (Tablo 17).

4.2.3. NoMoFA Anketi Puanları ile Hastalık Başlangıç Yaşı İlişkisi

Çalışmamıza dahil edilen hastaların hastalık başlangıç yaşları ile toplam NoMoFA puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r = -0,081$; $p=0,255$). Veriler hastalık başlangıç yaş aralıklarına göre incelendiğinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($F=2,564$, $p=0,056$). Ancak hastalık başlangıç yaşı 50 yaşın altındaki hastalarda NoMoFA puan ortalaması $24,11 \pm 10,14$ olup diğer gruplardan yüksekti (Tablo 18).

Tablo 18. NoMoFA Anketi Puanları ile Hastalık Başlangıç Yaşı İlişkisi

	Hastalık Başlangıç Yaş Aralığı				F	p
	≤ 50	51-60	61-70	> 70		
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS		
NoMoFA puanı	24,11 $\pm$ 10,14	18,02 $\pm$ 10,25	19,70 $\pm$ 9,97	18,36 $\pm$ 9,29	2,564	0,056
MOB (statik) puanı	14,61 $\pm$ 6,25	12,05 $\pm$ 6,09	13,90 $\pm$ 5,95	13,39 $\pm$ 5,90	1,474	0,223
Motor Olmayan Dalgalanmalar puanı	9,50 $\pm$ 5,41	5,96 $\pm$ 5,14	5,80 $\pm$ 4,56	4,97 $\pm$ 4,10	5,473	0,001*

* Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), $p<0,05$

Kısaltmalar: NoMoFA: Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi, MOB: Motor olmayan belirtiler, SS: Standart sapma

Hastalık başlangıç yaşı ile hastaların MOB (statik) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r=0,048$; $p=0,501$). Veriler hastalık başlangıç yaşı aralıklarına göre incelendiğinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($F=1,474$, $p=0,223$). Ancak MOB (statik) puan ortalaması en yüksek olan grup yine hastalık başlangıç yaşı 50'nin altında olan hastalardı (Tablo 18).

Hastaların hastalık başlangıç yaşları ile motor olmayan dalgalanmalar puanları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönlü zayıf bir ilişki gözlemlendi ($r=-0,224$; $p=0,001$). Veriler hastalık başlangıç yaş aralıklarına göre incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($F=5,473$, $p=0,001$). Motor olmayan dalgalanmalar puan ortalaması hastalık başlangıç yaşı 50 yaşın altında olanlarda en yüksek, hastalığı 70 yaşından sonra başlayan olgularda en düşüktü. Hastalık başlangıç yaşı arttıkça motor olmayan dalgalanmalar puan ortalamasının azaldığı izlendi (Tablo 18).

4.2.4. NoMoFA Anketi Puanları ile Hastalık Süresi İlişkisi

Çalışmaya katılan hastaların hastalık süreleri ile toplam NoMoFA puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki saptandı ($r=0,556$; $p<0,01$). Veriler hastalık süre aralıklarına göre incelendiğinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($F=35,582$, $p=0,000$). Hastalık süresi 15 yıldan fazla olan hastaların NoMoFA puan ortalaması $32,30\pm6,86$ olup, en yüksekti. Hastalık süresi 1-5 yıl arasında olan hastaların NoMoFA puan ortalaması $13,99\pm7,58$ olup, en düşüktü. Hastalık süresi arttıkça NoMoFA puanlarının da arttığı izlendi (Tablo 19).

Tablo 19. NoMoFA Anketi Puanları ile Hastalık Süresi İlişkisi

	Hastalık Süre Aralığı				F	p
	1-5 Yıl	6-10 Yıl	11-15 Yıl	> 15 Yıl		
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS		
NoMoFA puanı	13,99 $\pm$ 7,58	24,45 $\pm$ 8,83	25,39 $\pm$ 9,17	32,30 $\pm$ 6,86	35,582	0,000*
MOB (statik) puanı	10,77 $\pm$ 5,09	15,89 $\pm$ 5,27	14,96 $\pm$ 6,87	20,40 $\pm$ 4,60	19,166	0,000*
Motor Olmayan Dalgalanmalar puanı	3,22 $\pm$ 3,22	8,55 $\pm$ 4,62	10,43 $\pm$ 3,59	11,90 $\pm$ 3,98	46,050	0,000*

* Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), $p < 0,05$

Kısaltmalar: NoMoFA: Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi, MOB: Motor olmayan belirtiler, SS: Standart sapma

Hastaların PH süreleri ile MOB (statik) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki bulundu ($r=0,437$; $p<0,01$). Veriler hastalık süre aralıklarına göre incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ($F=19,166$, $p=0,000$). Hastalık süresi 1-5 yıl arasında olan hastaların MOB (statik) puan ortalaması en düşük, 15 yıldan fazla olan hastaların MOB (statik) puan ortalaması en yüksekti (Tablo 19).

Hastaların PH süreleri ile motor olmayan dalgalanmalar puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki mevcuttu ($r=0,599$; $p<0,01$). Veriler hastalık süre aralıklarına göre incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($F=46,050$, $p=0,000$). Hastalık süresi 1-5 yıl arasında olan hastaların motor olmayan dalgalanmalar puan ortalaması 3,22 $\pm$ 3,22 olup, en düşüktü. Hastalık süresi 15 yıldan fazla olan hastaların motor olmayan dalgalanmalar puan ortalaması 11,90 $\pm$ 3,98 olup, en yüksekti. Hastalık süresi arttıkça motor olmayan dalgalanmalar puanları da artmaktaydı (Tablo 19).

4.2.5. NoMoFA Anketi Puanları ile Levodopa Eşdeğer Doz İlişkisi

Çalışmaya katılan hastaların kullanmakta oldukları ilaçların levodopa eşdeğer dozları ile toplam NoMoFA ve motor olmayan dalgalanmalar puanları arasında orta düzeyde; MOB (statik) puanları arasında ise zayıf düzeyde istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü bir ilişki saptandı. LED'in artması ile NoMoFA anketinden alınan her üç puan grubunun ortalaması da artmaktaydı (Tablo 20).

Tablo 20. NoMoFA Anketi Puanları ile Levodopa Eşdeğer Doz İlişkisi

		NoMoFA Puanı	MOB (Statik) Puanı	Motor Olmayan Dalgalanmalar Puanı
Levodopa Eşdeğer	r	0,411*	0,297*	0,474*
Dozu (mg)	p	0,000	0,000	0,000

Pearson Korelasyon Analizi

* Pearson Korelasyon Katsayısı, $p < 0,01$

Kısaltmalar: NoMoFA: Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi, MOB: Motor olmayan belirtiler, mg: Miligram

4.3. Güvenilirlik ile İlişkili Bulgular

4.3.1. Madde Analizi ve İç Tutarlılık

Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi Türkçe versiyonunun Cronbach alfa değeri 0,846 olarak hesaplanmış olup, güvenilirlik katsayısı çok yüksektir.

Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi 27 sorudan oluşmaktadır. Anketteki soruların madde toplam korelasyonları 0,261 ile 0,619 arasında değişmektedir. Madde toplam korelasyonu en yüksek olan madde

aktivite planlamakta zorluk (soru 3), en düşük olan madde ise yanlış karar vermedir (soru 12). Anketteki tüm maddelerin madde toplam korelasyonu 0,2'nin üzerindedir. NoMoFA'dan herhangi bir madde çıkartıldığında Cronbach alfa değerinde artış olmaması sebebiyle tüm maddelerin ankette kalmasına karar verilmiş ve anketin bütünlüğü korunmuştur (Tablo 21).

Tablo 21. NoMoFA Anketi'ndeki Maddelerin Madde Toplam Korelasyon Değerleri ve Maddelerin Silinmesiyle Elde Edilen Cronbach Alfa Değerleri

	Madde	Madde Toplam Korelasyonu	Madde Silinirse Cronbach Alfa Değeri
1	Düşünce akışında yavaşlama	,441	,839
2	Dikkat dağınıklığı	,463	,838
3	Aktivite planlamakta zorluk	,619	,832
4	Konfüzyon	,606	,834
5	Kelime bulma güçlüğü	,381	,841
6	Aşırı endişe	,360	,842
7	Korkmuş/tehdit altındaymış gibi hissetmek	,415	,840
8	Huzursuzluk	,336	,843
9	Umutsuzluk/aşırı üzgünlük	,318	,843
10	Yalnızlık/soyutlanmışlık	,434	,839
11	Halüsinasyon görme	,428	,840
12	Yanlış karar verme	,261	,845
13	Dürtüsellik/çabuk hareket etme	,291	,844
14	Kompulsiyonlar/kontrol edilemeyen dürtüler	,315	,843
15	Unutkanlık	,301	,844
16	Stresli durumlarla baş etmede zorluk	,304	,844
17	Apati/ilgi kaybı	,557	,835
18	Halsizlik/düşük enerji	,314	,843
19	Aşırı gündüz uykululuğu	,285	,844
20	Ağrı	,319	,843
21	Değişen/tuhaf duyumlar	,406	,840
22	Nefes darlığı	,318	,843
23	Görme sorunları	,332	,843
24	Aşırı terleme	,341	,843
25	Çarpıntı	,287	,844
26	Üriner belirtiler	,431	,840
27	Kabızlık	,368	,842

4.3.2. Test – Tekrar Test Güvenilirliği

Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi'nin güvenilirliğini değerlendirmeye yönelik olarak test-tekrar test yöntemi kullanılmış ve 100 hastaya 7-15 gün sonra NoMoFA tekrar uygulanmıştır.

Test tekrarı yapılan 100 hastanın 54'ü kadın, 46'sı erkekti. Hastaların yaş ortalaması $68,91 \pm 8,63$ olup; ortalama Hoehn-Yahr evresi 2 idi. Test tekrarı yapılan hastaların diğer demografik ve klinik özellikleri ile çalışmada kullanılan diğer ölçeklere ilişkin bulguları Tablo 22'de gösterilmiştir.

Test tekrarı yapılan hastaların NoMoFA Anketi ilk uygulamasından ve test tekrarlarından aldıkları puanlar Tablo 23'te gösterilmiştir. Toplam NoMoFA ilk test puanları ile NoMoFA tekrar test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü çok yüksek düzeyde bir ilişki bulunmaktadır ($r=0,983$, $p<0,01$). MOB (statik) ilk test puanları ile tekrar test puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü çok yüksek düzeyde bir ilişki saptanmıştır ($r=0,971$, $p<0,01$). Benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü çok yüksek düzeyde bir ilişki motor olmayan dalgalanmalar ilk test puanları ile tekrar test puanları arasında da gözlenmiştir ($r=0,979$, $p<0,01$).

Tablo 22. Test-Tekrar Test Yapılan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri ile Kullanılan Diğer Ölçeklere İlişkin Bulguları

	NoMoFA Birinci Uygulama Ortalama ± SS	NoMoFA İkinci Uygulama Ortalama ± SS
Yaş	68,57 ± 8,69	68,91 ± 8,63
Hastalık başlangıç yaşı	62 ± 9,89	62,8 ± 9,78
Hastalık süresi	6,55 ± 4,42	6,12 ± 4,39
Levodopa eşdeğer dozu (mg)	695,08 ± 265,3	683,65 ± 265,8
MoCA Puanı	22,76 ± 3,18	22,75 ± 3,05
Hoehn-Yahr Evrelemesi	2,56 ± 0,87	2,48 ± 0,82
HBD-BPHDÖ-1	14,69 ± 6,4	14,77 ± 6,48
HBD-BPHDÖ-2	15,68 ± 6,96	15,37 ± 6,69
HBD-BPHDÖ-3	24,77 ± 10,17	23,5 ± 9,17
HBD-BPHDÖ-4	7,11 ± 2,91	7,06 ± 2,83
NMSÖ	11,47 ± 4,58	11,22 ± 4,5

Kısaltmalar: NoMoFA: Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi, MoCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği, HBD-BPHDÖ: Hareket Bozuklukları Derneği-Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği, NMSÖ: Non-Motor Semptomlar Ölçeği, SS: Standart sapma, mg: Miligram,

Tablo 23. NoMoFA Anketi İlk Test ve Son Test Puanları ve Aralarındaki İlişki

	Ortalama ± SS	r	p
NoMoFA puanı	19,61 ± 10,07	0,983*	0,000
NoMoFA puanı (Tekrar test)	18,86 ± 9,18		
MOB (statik) puanı	13,40 ± 6,05	0,971*	0,000
MOB (statik) puanı (Tekrar test)	13,54 ± 6,04		
Motor Olmayan Dalgalanmalar puanı	6,21 ± 4,93	0,979*	0,000
Motor Olmayan Dalgalanmalar puanı (Tekrar test)	5,32 ± 3,85		

Pearson Korelasyon Analizi

* Pearson Korelasyon Katsayısı, $p < 0,01$

Kısaltmalar: NoMoFA: Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi, MOB: Motor olmayan belirtiler, SS: Standart sapma

Test tekrarı yapılan hastaların toplam NoMoFA puanlarının sınıf içi korelasyon katsayısı 0,991, MOB (statik) puanlarının sınıf içi korelasyon katsayısı 0,985 ve motor olmayan dalgalanmalar puanlarının sınıf içi korelasyon katsayısı

0,989 olarak hesaplandı. NoMoFA'nın test tekrarı sonrası verilerinde Cronbach alfa katsayısı 0,824 olup, güvenilirlik katsayısı çok yüksekti (Tablo 24).

Tablo 24. NoMoFA Anketi Test–Tekrar Test Sonuçları

NoMoFA Tekrar Test	Sınıf İçi Korelasyon	%95 Güven Aralığı		p	Cronbach alfa
		Alt Sınır	Üst Sınır		
NoMoFA puanı	0,991	0,987	0,994	<0,001	0,824
MOB (statik) puanı	0,985	0,978	0,990	<0,001	
Motor Olmayan Dalgalanmalar puanı	0,989	0,983	0,993	<0,001	

Sınıf İçi Korelasyon Analizi, $p < 0,05$

Kısaltmalar: NoMoFA: Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi, MOB: Motor olmayan belirtiler

Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi'ndeki soruların sınıf içi korelasyon katsayısı 0,683 ile 0,969 arasında değişmekte olup, toplam NoMoFA puanının sınıf içi korelasyonu 0,991 olarak saptandı (Tablo 25).

Tekrarlanabilirlik ölçütü için yapılan soru analizinde soruların kappa katsayıları 0,518 ile 0,940 arasında değişmekteydi. Dürtüsellik/çabuk hareket etme (soru 13) ve kompulsiyonlar/kontrol edilemeyen dürtüler (soru 14) orta düzeyde; kelime bulma güçlüğü (soru 5), aşırı endişe (soru 6) ve çarpıntı (soru 25) iyi düzeyde; diğer sorular ise çok iyi düzeyde uyumlu bulundu (Tablo 25).

Tablo 25. NoMoFA Anketi'ndeki Soruların Sınıf İçi Korelasyon ve Kappa Analizi Sonuçları

NoMoFA Anketi Soruları	Kappa Katsayısı	Sınıf İçi Korelasyon	%95 Güven Aralığı		P
			Alt Sınır	Üst Sınır	
Düşünce akışında yavaşlama	0,870	0,931	0,897	0,953	<0,001
Dikkat dağınıklığı	0,843	0,915	0,873	0,943	<0,001
Aktivite planlamakta zorluk	0,920	0,959	0,938	0,972	<0,001
Konfüzyon	0,857	0,924	0,887	0,949	<0,001
Kelime bulma güçlüğü	0,759	0,866	0,800	0,910	<0,001
Aşırı endişe	0,737	0,850	0,776	0,899	<0,001
Korkmuş/tehdit altındaymış gibi hissetmek	0,890	0,943	0,915	0,961	<0,001
Huzursuzluk	0,868	0,930	0,896	0,953	<0,001
Umutsuzluk/aşırı üzgünlük	0,899	0,948	0,922	0,965	<0,001
Yalnızlık/soyutlanmışlık	0,875	0,933	0,901	0,955	<0,001
Halüsinasyon görme	0,884	0,939	0,909	0,959	<0,001
Yanlış karar verme	0,875	0,934	0,902	0,956	<0,001
Dürtüsellik/çabuk hareket etme	0,518	0,683	0,529	0,787	<0,001
Kompulsiyonlar/kontrol edilemeyen dürtüler	0,556	0,716	0,578	0,809	<0,001
Unutkanlık	0,917	0,957	0,936	0,971	<0,001
Stresli durumlarla baş etmede zorluk	0,940	0,969	0,954	0,979	<0,001
Apati/ilgi kaybı	0,908	0,952	0,928	0,968	<0,001
Halsizlik/düşük enerji	0,879	0,936	0,905	0,957	<0,001
Aşırı gündüz uykululuğu	0,828	0,907	0,861	0,937	<0,001
Ağrı	0,806	0,894	0,842	0,928	<0,001
Değişen/tuhaf duyumlar	0,898	0,947	0,921	0,964	<0,001
Nefes darlığı	0,801	0,890	0,836	0,926	<0,001
Görme sorunları	0,940	0,969	0,954	0,979	<0,001
Aşırı terleme	0,810	0,895	0,844	0,929	<0,001
Çarpıntı	0,762	0,865	0,800	0,909	<0,001
Üriner belirtiler	0,885	0,939	0,910	0,959	<0,001
Kabızlık	0,860	0,925	0,888	0,949	<0,001

Sınıf İçi Korelasyon Analizi ve Kappa Analizi, $p<0,05$

4.4. Geçerlilik ile İlişkili Bulgular

4.4.1. Yapı Geçerliliği

Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi'nin yapı geçerliliğin değerlendirilmesi için Doğrulayıcı Faktör Analizi (DFA) ve Açımlayıcı Faktör Analizi (AFA) uygulanmıştır.

4.4.1.1. Doğrulayıcı Faktör Analizi

Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi'nin orijinal validasyon çalışmasındaki referans standartlara ilişkin faktör yapılarının, NoMoFA'nın Türkçe geçerlilik çalışmasındaki verilerle doğrulanıp doğrulanamayacağını belirlemek amacıyla DFA yapıldı.

Doğrulayıcı faktör analizi sonucu elde edilen değerlerde öncelikle Ki-Kare (X^2) uyum testine bakıldı. DFA sonucunda X^2 değeri 311,420; serbestlik derecesi (sd) 256 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < .000$). X^2/sd oranı ise 1,216 olarak hesaplandı. X^2/sd oranı 2'den küçüktü ve bu değer modelin iyi uyum gösterdiği şeklinde yorumlandı. Çalışmamızda kullanılan DFA model uyum indeksleri Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26. Doğrulayıcı Faktör Analizi Model Uyum İndeksleri

Model	NoMoFA Değeri	Normal Değer	Harika Uyum
X^2 (p değeri)	< .000	<0,05	-
X^2/sd	1,216	<5	<2
CFI	0,935	>0,9	>0,95
NFI	0,930	>0,9	>0,95
IFI	0,938	>0,9	>0,95
GFI	0,890	>0,9	>0,95
AGFI	0,860	>0,85	>0,9
RMSEA	0,033	0,05-0,08	0,00-0,05
TLI	0,924	>0,9	>0,95

Kısaltmalar: NoMoFA: Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi, X^2 : Ki-kare, sd: Serbestlik Derecesi, CFI: Comparative Fit Index (Karşılaştırmalı Uyum İndeksi), NFI: Normed Fit Index (Normlaştırılmış Uyum İndeksi), IFI: Incremental Fit Index (Artan Uyum İndeksi), GFI: Goodness of Fit Index (Uyum İyiliği İndeksi), AGFI: Adjusted Goodness of Fit Index (Düzeltilmiş Uyum İyiliği İndeksi), RMSEA: Root Mean Square Error of Approximation (Yaklaşık Hataların Ortalama Karekökü), TLI: Tucker-Lewis Index (Tucker-Lewis indeksi)

Doğrulayıcı faktör analizi model uyum indeks değerleri CFI: 0,935, NFI:0,930, IFI:0,938, GFI:0,890, AGFI:0,860, TLI:0,924 ve RMSEA:0,033 olarak bulundu. Modele ilişkin standartlaştırılmış regresyon ağırlıkları ise 0.28 ile 0.76 arasında değişmekte olup, istatistiksel olarak anlamlıydı.

4.4.1.2. Açımlayıcı Faktör Analizi

Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi'nin orijinal validasyon çalışmasında belirlenmiş olan faktör yapısının kısıtlaması olmaksızın, NoMoFA'nın Türkçe versiyonun faktör yapısını belirlemek ve yapı geçerliliğini tespit etmek amacıyla AFA yapıldı.

Örneklemin faktör analizi için yeterli olup olmadığını değerlendirmek amacıyla ilk olarak Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) ve Bartlett Küresellik Testi uygulandı. NoMoFA'nın Türkçe versiyonu için yapılan faktör analizinde KMO değeri 0,813 olarak hesaplandı. Buna göre örneklem sayısının faktör analizi için

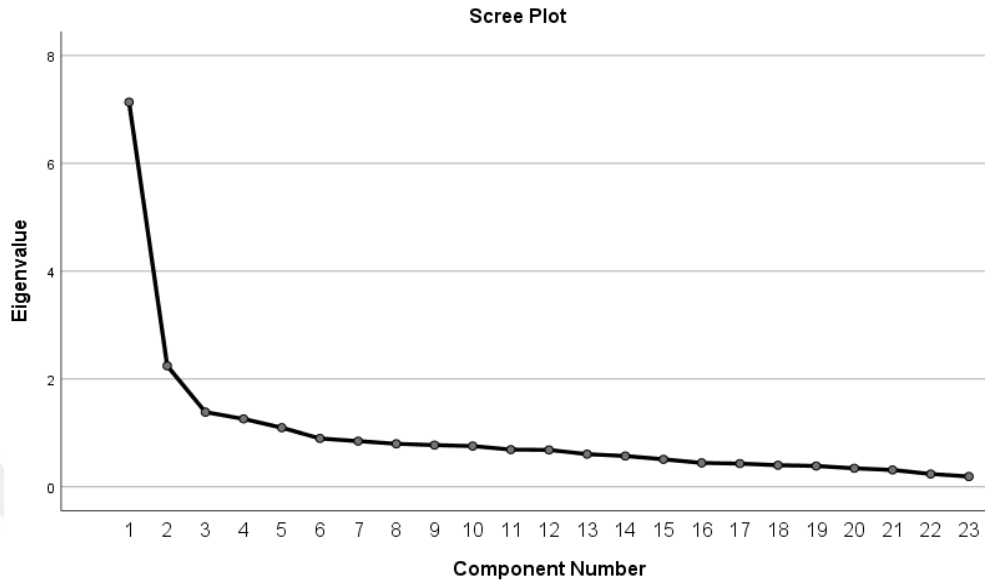
uygun olduğuna karar verildi ($KMO > 0,50$). Bartlett Küresellik Testi ile ki-kare (X^2) değeri 1248,558 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Buna göre normal dağılım koşulunun sağlandığı anlaşıldı. KMO ve Bartlett testi sonucuna göre verilerin faktör analizi için uygun ve değişkenler arasında faktör analizi yapmaya yeterli düzeyde bir ilişki olduğu gözlemlendi (Tablo 27).

Tablo 27. Kaiser-Meyer-Olkin ve Bartlett Küresellik Testi Sonuçları

KMO Örneklem Yeterliliği İstatistiği		,813
Bartlett Küresellik Testi	X^2	1248,558
	sd	351
	p	<,001

Kısaltmalar: KMO: Kaiser-Meyer-Olkin, X^2 :Ki-kare, sd: Serbestlik Derecesi

Çalışmamızda örneklem grubunun yeterli olduğu gösterildikten sonra AFA ile NoMoFA'nın faktör sayısını belirlemek için yamaç birikinti grafiği ve açıklanan varyans oranı yöntemleri; faktör yapısının belirlenmesinde temel bileşenler analizi ve eğik döndürme tekniklerinden olan Direct Oblimin yöntemi kullanılmıştır. Yamaç birikinti grafiğinde iki özdeğer arasındaki farkın azaldığı yani grafiğin plato yaptığı noktanın üzerindeki kırılımlar önemli faktör sayısı olarak değerlendirilmiş olup, grafiğe göre iki boyutlu bir yapı ortaya çıkmıştır (Şekil 7). Tüm maddeler faktör yükleri 0.3'ten büyük olarak bir faktöre dahil olmuşlardır. Bu iki faktör varyansın toplam %38,7'sini açıklamaktadır.



Şekil 7. Açımlayıcı faktör analizi yamaç birikinti grafiği

Birinci faktör 14 maddeden oluşmakta ve faktör yükleri 0,304 ile 0,751 arasında değişmekteydi. İkinci faktör ise 13 maddeden oluşmakta ve faktör yükleri 0,328 ile 0,723 arasında değişmekteydi (Tablo 28). Maddelerin faktör yükleri tek tek değerlendirildiğinde ikinci maddenin (dikkat dağınıklığı) faktör yükünün en yüksek (0,751), 24'üncü maddenin (aşırı terleme) faktör yükünün ise en düşük (0,304) olduğu dikkati çekmekteydi. 17'nci madde (apati/ilgi kaybı) faktör yükü 0,3'ten büyük olarak her iki faktöre de yüklenmesine rağmen, iki faktör yükü arasındaki farkın 0,1'den fazla olması nedeniyle ikinci faktöre dahil edildi.

Birinci faktörün Cronbach alfa değeri 0.796, ikinci faktörün Cronbach alfa değeri 0.761'di. Her iki faktörün de oldukça güvenilir olduğu sonucuna varıldı. NoMoFA'nın Cronbach alfa değeri ise 0,846 olarak hesaplanmış olup, güvenilirlik katsayısı çok yüksekti.

Tablo 28. NoMoFA Anketi Açıklayıcı Faktör Analizi Sonuçları

	Madde	Faktör 1	Faktör 2
1	Düşünce akışında yavaşlama	,688	
2	Dikkat dağınıklığı	,751	
3	Aktivite planlamakta zorluk	,668	
4	Konfüzyon	,552	
5	Kelime bulma güçlüğü	,507	
6	Aşırı endişe		,723
7	Korkmuş/tehdit altındaymış gibi hissetmek		,364
8	Huzursuzluk		,499
9	Umutsuzluk/aşırı üzgünlük		,611
10	Yalnızlık/soyutlanmışlık		,333
11	Halüsinasyon görme	,539	
12	Yanlış karar verme	,447	
13	Dürtüsellik/çabuk hareket etme	,316	
14	Kompulsiyonlar/kontrol edilemeyen dürtüler	,333	
15	Unutkanlık	,633	
16	Stresli durumlarla baş etmede zorluk		,662
17	Apati/ilgi kaybı	,321	,460
18	Halsizlik/düşük enerji		,388
19	Aşırı gündüz uykululuğu	,406	
20	Ağrı		,466
21	Değişen/tuhaf duyumlar		,555
22	Nefes darlığı		,328
23	Görme sorunları	,379	
24	Aşırı terleme	,304	
25	Çarpıntı		,393
26	Üriner belirtiler	,508	
27	Kabızlık		,334

4.4.2. Eşzamanlı Geçerlilik

Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi'nin eşzamanlı geçerliliğini değerlendirmek için Hoehn-Yahr Evreleme Ölçeği, HBD-BPHDÖ ve NMSÖ kullanıldı. Ölçekler arasındaki ilişkiler Pearson Korelasyon Analizi ile incelendi. Analiz sonuçları Tablo 29'da görülmektedir.

Tablo 29. NoMoFA Anketi ile Hoehn-Yahr Evrelemesi, HBD-BPHDÖ ve NMSÖ Arasındaki İlişki

		NoMoFA Puanı	MOB (Statik) Puanı	Motor Olmayan Dalgalandırmalar Puanı
Hoehn-Yahr Evrelemesi	r	0,796*	0,695*	0,774*
	p	0,000	0,000	0,000
HBD-BPHDÖ-1	r	0,941*	0,913*	0,801*
	p	0,000	0,000	0,000
HBD-BPHDÖ-2	r	0,908*	0,864*	0,793*
	p	0,000	0,000	0,000
HBD-BPHDÖ-3	r	0,841*	0,728*	0,823*
	p	0,000	0,000	0,000
HBD-BPHDÖ-4	r	0,895*	0,810*	0,835*
	p	0,000	0,000	0,000
NMSÖ	r	0,948*	0,904*	0,828*
	p	0,000	0,000	0,000

Pearson Korelasyon Analizi

* Pearson Korelasyon Katsayısı, $p < 0,01$

Kısaltmalar: NoMoFA: Motor Olmayan Dalgalandırmalar Değerlendirme Anketi, MOB: Motor olmayan belirtiler, HBD-BPHDÖ: Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği, NMSÖ: Non-motor Semptomlar Ölçeği

4.4.2.1. NoMoFA Anketi ile Hoehn-Yahr Evrelemesi Arasındaki İlişki

Çalışmaya katılan hastaların toplam NoMoFA puanları ile Hoehn-Yahr evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki saptanmıştır ($r=0,796$; $p<0,01$, Tablo 29). Veriler hastalık şiddetine göre incelendiğinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($F=146,260$, $p=0,000$). Hastalık şiddeti hafif olan hastaların (H&Y Evre 1-2) NoMoFA puan ortalaması $12,46 \pm 5,44$; orta şiddette hastalığı olan hastaların (H&Y Evre 3) NoMoFA puan ortalaması $24,26 \pm 7,11$; şiddetli hastalığı

olan hastaların (H&Y Evre 4-5) NoMoFA puan ortalaması $33,03 \pm 7,70$ 'di. PH şiddeti arttıkça, NoMoFA puanları da artmaktaydı (Tablo 30).

Çalışmamızda, hastaların MOB (statik) puanları ile H&Y evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki saptandı ($r=0,695$; $p<0,01$, Tablo 29). Veriler hastalık şiddetine göre incelendiğinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($F=83,787$, $p=0,000$). Hastalık şiddeti hafif olan hastaların MOB (statik) puan ortalaması $9,50 \pm 3,74$; orta şiddette hastalığı olan hastaların MOB (statik) puan ortalaması $16,32 \pm 5,05$; şiddetli hastalığı olan hastaların MOB (statik) puan ortalaması $19,8 \pm 5,23$ 'tü. PH şiddeti arttıkça, hastaların MOB (statik) puanları da artmaktaydı (Tablo 30).

Hastaların motor olmayan dalgalanmalar puanları ile Hoehn-Yahr evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü yüksek düzeyde bir ilişki saptandı ($r=0,774$; $p<0,01$, Tablo 29). Veriler hastalık şiddetine göre incelendiğinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($F=129,953$, $p=0,000$). Hastalık şiddeti hafif olan hastaların motor olmayan dalgalanmalar puan ortalaması $2,95 \pm 2,88$; orta şiddette hastalığı olan hastaların motor olmayan dalgalanmalar puan ortalaması $7,94 \pm 3,48$; şiddetli hastalığı olan hastaların motor olmayan dalgalanmalar puan ortalaması $13,23 \pm 3,87$ idi. PH şiddeti arttıkça, hastaların motor olmayan dalgalanmalar puanlarının da artma eğiliminde olduğu izlendi (Tablo 30).

Tablo 30. NoMoFA Anketi Puanları ile Hastalık Şiddeti Arasındaki İlişki

	Hastalık Şiddeti (Hoehn Yahr Evresi)			F	p
	Hafif (Evre 1-2)	Orta (Evre 3)	Şiddetli (Evre 4-5)		
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS		
NoMoFA puanı	12,46±5,44	24,26±7,11	33,03±7,70	146,260	0,000*
MOB (Statik) puanı	9,50±3,74	16,32±5,05	19,80±5,23	83,787	0,000*
Motor Olmayan Dalgalanmalar puanı	2,95±2,88	7,94±3,48	13,23±3,87	129,953	0,000*

* Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), $p<0,05$

Kısaltmalar: NoMoFA: Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi, MOB: Motor olmayan belirtiler, SS: Standart sapma

4.4.2.2. NoMoFA Anketi ile HBD-BPHDÖ Arasındaki İlişki

Çalışmaya katılan hastaların toplam NoMoFA puanları, MOB (statik) puanları ve motor olmayan dalgalanmalar puanları ile HBD-BPHDÖ-1 puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü çok yüksek düzeyde bir ilişki saptandı ($r=0,941$, $r=0,913$, $r=0,801$, $p<0,01$, Tablo 29).

Hastaların HBD-BPHDÖ-2 puanları ile toplam NoMoFA puanları ve MOB (statik) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü çok yüksek düzeyde bir ilişki saptandı (sırasıyla $r=0,908$, $r=0,864$, $p<0,01$, Tablo 29). Motor olmayan dalgalanmalar puanları da HBD-BPHDÖ-2 puanları ile istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü yüksek düzeyde ilişki gösterdi ($r=0,793$, $p<0,01$, Tablo 29).

Hastaların HBD-BPHDÖ-3 puanları; toplam NoMoFA puanları, motor olmayan dalgalanmalar puanları ve MOB (statik) puanları ile istatistiksel olarak

anlamlı, pozitif yönlü çok yüksek düzeyde bir ilişki gösterdi (sırasıyla, $r=0,841$, $r=0,823$, $r=0,728$, $p<0,01$, Tablo 29). Çalışmaya katılan hastaların HBD-BPHDÖ-4 puanlarının da toplam NoMoFA puanları, MOB (statik) puanları ve motor olmayan dalgalanmalar puanları ile istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü çok yüksek düzeyde korelasyonu olduğu saptandı (sırasıyla, $r=0,895$, $r=0,810$, $r=0,835$, $p<0,01$, Tablo 29).

4.4.2.3. NoMoFA Anketi ile NMSÖ Arasındaki İlişki

Çalışmaya katılan hastaların toplam NoMoFA puanları, MOB (statik) puanları ve motor olmayan dalgalanmalar puanları ile NMSÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü çok yüksek düzeyde bir ilişki bulunmaktaydı ($r=0,948$, $r=0,904$, $r=0,828$, $p<0,01$, Tablo 29).

Hastaların toplam NoMoFA puanları ile NMSÖ aracılığıyla saptanan motor olmayan belirtilerin şiddeti (hafif, orta, ağır, çok ağır) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi ($F=314,368$, $p=0,000$). Motor olmayan belirtilerin şiddeti yani NMSÖ puanları arttıkça NoMoFA puan ortalaması da artmaktaydı (Tablo 31).

Tablo 31. NoMoFA Anketi Puanları ile NMSÖ Aracılığıyla Saptanan Motor Olmayan Belirtilerin Şiddeti Arasındaki İlişki

	Non-Motor Semptomlar Ölçeği				F	p
	Hafif	Orta	Ağır	Çok Ağır		
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS		
NoMoFA puanı	6,28±2,11	11,85±3,10	19,47±3,92	31,85±5,68	314,368	0,000*
MOB (Statik) puanı	5,44±1,68	9,06±2,44	13,53±3,02	20,23±3,96	188,515	0,000*
Motor Olmayan Dalgalanmalar puanı	0,84±1,31	2,79±2,82	5,94±2,71	11,62±3,72	117,882	0,000*

* Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), $p < 0,05$

Kısaltmalar: NoMoFA: Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi, MOB: Motor olmayan belirtiler, SS: Standart sapma

Çalışmaya katılan hastaların MOB (statik) puanları ve motor olmayan dalgalanmalar puanları ile NMSÖ aracılığıyla saptanan motor olmayan belirtilerin şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $F=188,515$, $F=117,882$, $p=0,000$). Toplam NoMoFA puanı gibi MOB (statik) ve motor olmayan dalgalanmalar puan ortalaması da NMSÖ puanları ile korele bulundu (Tablo 31).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme (NoMoFA) Anketi'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik analizlerinin yapılarak, NoMoFA'nın Türk toplumu için uygunluğunun ve klinik kullanımındaki etkinliğinin değerlendirilmesi ve anketin Türk toplumuna kazandırılması amaçlanmıştır. Ayrıca çalışmamızda MOB ve MOBD ile hastaların demografik ve klinik özellikleri arasındaki ilişkiler de incelenmiştir. Çalışmamız, NoMoFA Anketi'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğini değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamıza İdiyopatik PH tanısı ile takip ettiğimiz 200 hasta dahil edilmiş ve NoMoFA'nın Türk toplumu için geçerli ve güvenilir bir anket olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Bu bölümde MOB ve MOBD ile ilişkili genel bilgiler, NoMoFA ile hastaların demografik ve klinik özellikleri arasındaki ilişkiler ve anketin geçerlilik ve güvenilirliğine ilişkin bulgular tartışılmıştır.

5.1. Genel Bilgiler ile İlişkili Değerlendirme

Parkinson hastalığı, AH'den sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır (16). PH, motor belirtilerinin iyi tanımlanması nedeniyle klasik olarak bir hareket bozukluğu olarak bilinmektedir (2). Ancak MOB da hastalığın hem premotor evresinde hem de tüm seyri boyunca yaygın olarak görülmektedir (2,11). PH'de görülen MOB; bilişsel işlev bozukluğu ve demans, nöropsikiyatrik bozukluklar, uyku bozuklukları, otonom bozukluklar, koku alma bozuklukları, görme bozuklukları, dermatolojik bulgular, ağrı ve yorgunluk olarak özetlenebilir

(4-6). Bu belirtiler kimi zaman hastalığın ilk klinik belirtisi olabilmektedir (7,8). Son yıllarda yapılan birçok çalışmada MOB'un hastaların günlük yaşam aktivitelerini, işlevselliklerini ve yaşam kalitelerini önemli ölçüde etkilediği, hastalarda ciddi morbiditeye sebep olduğu, bakım verenlerin yükünü ve sağlık harcamalarını büyük oranda artırdığı gösterilmiştir. Tüm bu nedenlerden dolayı PH'de görülen MOB, bu belirtilerin tanınması ve tedavisi yakın geçmişte klinik uygulamaların ve araştırmaların odağı haline gelmiştir (176).

Levodopa, PH'de en etkili semptomatik tedavidir ancak uzun süreli levodopa tedavisinin motor komplikasyonlar ile ilişkili olduğu çok iyi bilinmektedir (177). Bununla birlikte, PH seyri boyunca hem uzun süreli levodopa kullanımı ile hem de dopaminerjik ve dopaminerjik olmayan sistemlerin dejenerasyonu nedeniyle MOB'da da dalgalanmalar meydana gelebilmektedir (7). En sık dalgalanma gösteren MOB; nöropsikiyatrik ve otonom belirtiler, ağrı gibi duyuşsal belirtiler ve yorgunluk olarak bildirilmektedir (178). Uyku bozukluklarının da dalgalanma gösterebileceği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (148). MOB'un dinamik alt kümesini oluşturan MOBD hastalığının her döneminde görülebilmekte, hastaların "açık" ve "kapalı" durumlarında meydana gelebilmekte, motor dalgalanmalarla birlikte veya onlardan bağımsız olarak ortaya çıkabilmekte, hatta bazı Parkinson hastaları motor dalgalanmaların yokluğunda MOBD ile başvurabilmektedir (7,177,178). Bu dalgalanmaların hasta bağımsızlığı, yaşam kalitesi ve morbidite üzerindeki önemli olumsuz etkileri son yıllarda yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (178,179). Parkinson hastalığının seyri boyunca özellikle de ileri evre hastalıkta MOBD'nin farkındalığı oldukça

önemlidir (148). PH’de MOBD’nin öneminin her geçen gün daha fazla anlaşılmasına rağmen, bu dalgalanmaların yönetimine ilişkin kılavuzlar yetersizdir (178). Ancak hastalığın erken evrelerinden itibaren hastalarda motor ve motor olmayan dalgalanmaların düzenli olarak taranması için güvenilir değerlendirme araçlarının kullanılması önerilmektedir (148).

Parkinson hastalığında görülen MOB’un ve MOBD’nin öneminin giderek anlaşılması nedeniyle ve PH’nin motor olmayan yönlerinin daha objektif olarak değerlendirilmesi amacıyla çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. Bu ölçeklere BPHDÖ-1, NMSÖ, NMSS ve SCOPA örnek olarak verilebilir (14). Bu ölçekler MOB’u değerlendirse de MOBD’yi değerlendirmemektedir (13). Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozuklukları Derneği tarafından geliştirilmiş başka bir ölçek olan Non-Motor Semptomlar Değerlendirme Ölçeği (Non-Motor Rating Scale – MDS-NMS), alt skorları vasıtasıyla MOBD’yi dolaylı olarak yakalayabilmektedir. Bu ölçekte motor olmayan dalgalanmalar puanı, hastaların “açık” ve “kapalı” dönemlerindeki MOB puanları arasındaki fark olarak değerlendirilmektedir (180). Ancak yine de bu ölçek, MOBD spektrumunun tamamını ölçmekte yetersizdir (177). Dokuz ve 19 Maddelik Doz Sonu Kötüleşmesi Anketleri de motor ve motor olmayan dalgalanmaları değerlendiren sorulardan oluşmaktadır. Ancak bu anketler de MOB’un ve MOBD’nin bütünlüğünden ziyade DSK’ye odaklanmakta ve MOBD’nin çeşitliliğini içermemektedir (178).

Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme Anketi; MOB’u ve MOBD’yi değerlendirmek amacıyla 2021 yılında Kleiner ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. NoMoFA’nın geçerliliği ve güvenilirliği çeşitli

evrelerdeki Parkinson hastalarında altın standart ölçeklerle karşılaştırılarak çok merkezli bir çalışma ile kanıtlanmış; NoMoFA'nın hem MOB'u hem de MOBD'yi saptayan, değerlendiren ve ölçen bir anket olduğu sonucuna varılmıştır. NoMoFA hastaların hem statik hem de “açık” ve “kapalı” durumlarındaki MOB'unu değerlendirebilmektedir. NoMoFA, MOBD'yi değerlendirmek amacıyla özel olarak geliştirilmiş, hastaların kendi kendine uygulayabildiği ilk ve tek kapsamlı ankettir. Anketin tarama ve tedavi yanıtlarının değerlendirilebilmesi amacıyla kullanılabileceği belirtilmektedir. 27 sorudan oluşmakta olan anketin hasta veya hasta yakını tarafından anlaşılması kolay ve uygulanması pratiktir (13).

Motor olmayan belirtileri ve bu belirtilerdeki dalgalanmaları birlikte değerlendirebilen Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış bir anket veya ölçek olmaması nedeniyle çalışmamızda, NoMoFA Anketi'nin Türkçe versiyonunun geçerli, güvenilir, kullanışlı ve Türk toplumu için uygun olduğunun gösterilmesi amaçlanmıştır.

5.2. Demografik Özellikler, Klinik Özellikler ve Kullanılan Diğer Ölçekler ile İlişkili Değerlendirme

Çalışmamıza 114'ü (%57) erkek, 86'sı (%43) kadın olmak üzere toplam 200 İdiyopatik Parkinson hastası dahil edilmiştir. Çalışmamızda erkek/kadın oranı 1,3 olarak hesaplanmıştır. NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasında erkek/kadın hasta oranı 1,17 olup, bizim çalışmamızla benzerdir (13). Parkinson hastalığı görülme sıklığının ve PH gelişme riskinin erkeklerde kadınlardan daha

yüksek olduğu birçok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir (31,32). PH'de erkek cinsiyetin baskın olmasının nedenleri net olarak bilinmemekle birlikte; seks hormonlarının nöroprotektif etkileri, X kromozomu ile ilişkili genetik faktörler ve erkeklerin özellikle mesleki sebeplerle toksik maddelere daha fazla maruziyeti gibi etkenler sorumlu tutulmaktadır (31,32). Östrojenlerin PH'deki rolü tartışmalıdır (31). Yapılan bazı hayvan çalışmalarında, östrojenin PH üzerindeki potansiyel yararlı etkilerine dair kanıtlar sağlanmıştır (181). PH olan postmenapozal kadınlarda yapılan küçük bir çalışmada, östrojen alan hastalarda motor fonksiyonlarda iyileşme görülmüştür (182). Yaklaşık 5500 hastanın değerlendirildiği bir kohort çalışmasında; ooferektomi öyküsü olan kadınlarda parkinsonizm riski ve 43 yaşından önce ooferektomi yapılan kadınlarda PH riski, ooferektomi öyküsü olmayan kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur (183). 385 kadının katıldığı bir vaka kontrol çalışmasında da bilateral ooferektomi ve PH arasında ilişki bildirilmiştir (184).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaşları 46 ile 88 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $68,57 \pm 8,69$ 'dur. Hastalarımızın yaş ortalaması literatürdeki birçok çalışma ile uyumluydu (99,180). NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasındaki hastaların yaş ortalaması $66,4 \pm 9,6$ 'dır ve bizim çalışmamızla benzerdir (13). Yaş aralıklarına göre değerlendirdiğimizde hastaların %73'ünün 61-80 yaş aralığında, %6,5'inin ise 81 yaş ve üzerinde olduğu dikkati çekmektedir. PH prevalansının ve insidansının yaş ile arttığı ve yaşlanmanın PH başta olmak üzere nörodejeneratif hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmektedir (26,27). Birçok çalışmada 50 yaşın altında PH

nadir olarak bildirilmiştir (27). Bizim çalışmamızda ise 50 yaş ve altında olan hastaların oranı %4 olarak saptanmıştır.

Hastalarımızın hastalık başlangıç yaşları 35 ile 84 arasında değişmekte olup, ortalaması $62 \pm 9,89$ olarak bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların hastalık başlangıç yaş ortalaması literatür verileri ile uyumludur (185,186). Yaş aralıklarına göre değerlendirildiğinde ise hastalarımızın %86'sının hastalık başlangıç yaşı 50 yaşın üzerindedir. Hastalık başlangıç yaşı 51-70 yaş aralığında olan hastaların oranı ise %67,5 olarak hesaplanmıştır. Ortalama başlangıç yaşı 50 ile 60 yaş arası olan PH ile en ilişkili risk faktörün ileri yaş olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir (185, 186). Literatürde, hastaların yaklaşık %25'inde hastalık başlangıç yaşının 65 yaşın altında olduğu, %5-10'unda ise 50 yaşın altında olduğu rapor edilmektedir (11). Bilindiği üzere PH patogenezinde substantia nigradaki dopaminerjik nöronların kaybı rol oynamaktadır (2,11). Dopaminerjik nöronlardaki kayıp aslında normal yaşlı bireylerde de mevcuttur ancak normal yaşlanmada PH'ye göre daha yavaş ve farklı bölgelerde nöron kaybı olmaktadır (20,187).

Hastalarımızın PH sürelerinin ortalaması $6,55 \pm 4,42$ yıldır. Hastalık süreleri 1 ile 23 yıl arasında değişmektedir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların PH sürelerinin ortalaması literatürdeki birçok çalışmayla uyumlu bulunmuştur (180). NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasında ise hastaların PH sürelerinin ortalaması $9 \pm 5,5$ olup, bizim çalışmamızdan daha uzun olduğu dikkati çekmektedir (13). Bunun nedeninin; NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasının yarısında araştırmacılar tarafından verilerin incelenmesi, hastalık

şiddeti hafif ve orta olan hastaların orantısız fazla olmasının fark edilmesi ve çalışmanın devamında hastalığı daha şiddetli olan bireylerin çalışmaya daha fazla dahil edilmeye çalışılması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (13). Tahmin edilebileceği gibi daha şiddetli hastalığı olan bireylerde hastalık süresinin daha uzun olabileceği beklenmektedir. Bizim çalışmamız süresince ise herhangi bir verinin ara değerlendirilmesi yapılmamıştır. Çalışmamızda PH sürelerine göre değerlendirildiğinde hastaların %51'inde hastalık süresi 1-5 yıl aralığında, %32,5'inde 6-10 yıl aralığında, %11,5'inde 11-15 yıl aralığında, %5'inde ise 15 yıldan fazladır. Levodopa kullanımına rağmen PH süresi 10 yıldan daha uzun olan hasta oranının görece az olması, ileri evrede ve uzun hastalık süresine sahip olabilecek cihaz destekli tedavi alan hastaların çalışmamıza dahil edilmemesi ve yine bu hastaların artmış morbidite nedeniyle poliklinik kontrollerine daha nadir geliyor olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki hastaların LED ortalaması $695,08 \pm 265,3$ mg'dir. NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasında ise hastaların LED ortalaması $1102,18 \pm 650,16$ mg olarak bildirilmiştir (13). Çalışmamızdaki hastaların LED'lerinin, NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasına göre belirgin olarak düşük olduğu dikkatimizi çekmektedir. Bu durum çalışmamıza dahil edilen hastaların hastalık sürelerinin daha kısa olması ve hastalık şiddetlerinin görece daha hafif olması gibi nedenlerle açıklanabilir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların MoCA Ölçeği'nden aldıkları puanların ortalaması $22,76 \pm 3,18$ 'di. Ölçek puanları 12 ile 30 arasında değişmekteydi. NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasında ise hastaların

MoCA puanlarının ortalaması 25 ± 4 olup; bizim çalışmamızdan yüksekti (13). Çalışmamızdaki hastaların MoCA Ölçeği puanlarının daha düşük olmasının coğrafi ve kültürel farklılıklar ile açıklanabileceği düşünülmüştür. NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasına benzer şekilde; daha ileri evre hastaların MOB'da daha fazla dalgalanma yaşama ihtimali düşünülerek ve MOBD'dan etkilenen popülasyonun önemli bir bölümünü dışlamamak amacıyla, çalışmamızda bilişsel bir sınır veya dışlama kriteri koyulmamıştır. Eğer hasta bağımsız olarak yanıt vermekte zorlanıyorsa ve bakım partneri belirtileri güvenilir bir şekilde bildirebiliyorsa hasta ve bakım partnerinden alınan birleşik yanıtlar değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, yalnızca hastalar veya hasta ve bakım partnerlerinin birlikte yanıtladıkları anketler arasındaki klinimetrik özelliklerdeki farklılıklar incelenmemiştir. Bu incelemenin gelecekteki çalışmalarda planlı bir değerlendirme ile yapılması ilginç olacaktır.

Çalışmamıza katılan hastaların H&Y evrelerinin ortalaması $2,56 \pm 0,87$ olup, ortanca H&Y evresi 2 olarak bulundu. Hastaların %50,5'inde hastalık şiddeti hafif (H&Y evre 1-2), %34,5'inde orta (H&Y evre 3), %15'inde ise şiddetliydi (H&Y 4-5). Çalışmamıza katılan hastaların çoğunluğunun H&Y evresi 2 veya 3'tü ve literatürdeki birçok çalışmayla uyumluydu (99, 180). Çalışmamızda H&Y evre 1 olan hastaların sayıca az olması bu hastaların levodopa dışında başka anti-parkinsoniyen ilaçları kullanıyor olabilmeleri neticisinde çalışmamıza dahil edilmemiş olmaları ile açıklanabileceği düşünüldü. Yine H&Y evresi 4 ve 5 olan hastaların sayıca az olması da ileri evrede cihaz destekli tedavi alan hastaların çalışmamıza dahil edilmemesi ve artmış özürlülük

nedeniyle hastaların poliklinik kontrollerine daha az gelebiliyor olması ile açıklanabilir. NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasında hastaların hem “açık” hem de “kapalı” dönemlerindeki H&Y evreleri değerlendirilmiş; hastaların “kapalı” dönemlerindeki ortalama H&Y evresinin 3, “açık” dönemlerinde ise 2 olduğu bildirilmiştir (13). Bizim çalışmamızda hastaların sadece açık dönemlerindeki H&Y evreleri değerlendirilmiştir. Bulgularımız NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasının sonuçları ile de uyumluydu (13).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların HBD-BPHDÖ-1 puan ortalaması $14,69 \pm 6,4$ olarak saptandı. NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasında ise hastaların HBD-BPHDÖ-1 puan ortalaması $14,62 \pm 7,18$ olarak bildirilmiştir ve çalışmamızın bulguları ile benzerdir (13). Hastalarımızın HBD-BPHDÖ-2 puan ortalaması $15,68 \pm 6,96$ 'di. Orijinal validasyon çalışmasında ise hastaların HBD-BPHDÖ-2 puan ortalaması $14,93 \pm 8,20$ olarak bildirilmiştir ve bizim sonuçlarımız ile uyumludur (13). Hastalarımızın HBD-BPHDÖ-3 puan ortalaması $24,77 \pm 10,17$ olarak saptandı. NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasında ise hastaların HBD-BPHDÖ-3 puan ortalaması $27,39 \pm 14,85$ olarak bildirilmiştir (13). Çalışmamızdaki hastaların HBD-BPHDÖ-3 puan ortalamasının NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasına göre biraz daha düşük olduğu dikkati çekmektedir. Bunun nedeni, çalışmamıza dahil edilen hastaların hastalık sürelerinin NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasına göre daha kısa olması ile açıklanabilir. Bu durumun motor puanlarda görece iyilik halini sağlayabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızdaki hastaların HBD-BPHDÖ-4 puan ortalaması 7,11

$\pm 2,91$ 'di. Orijinal validasyon çalışmasında ise hastaların HBD-BPHDÖ-4 puan ortalaması $7,2 \pm 3,45$ olarak bildirilmiştir ve bulgularımız ile benzerdir (13).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların NMSÖ puan ortalaması $11,47 \pm 4,58$ olarak bulundu. Hastaların tamamı NMSÖ ile en az bir motor olmayan belirti yaşadığını belirtmişti. MOB şiddeti hastaların %12,5'inde hafif, %26'sında orta, %31'inde ağır ve %30,5'inde çok ağırdı. Chaudhuri ve ark.'nın 2006 yılında yaptıkları NMSÖ'nün uluslararası çok merkezli pilot çalışmada ortalama NMSÖ puanı 9,5 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada Parkinson hastalarının %97,6'sında en az bir motor olmayan belirti olduğu rapor edilmiştir (99). Martinez-Martin ve ark.'nın 2007 yılında yaptıkları çok merkezli ve uluslararası başka bir çalışmada, NMSÖ puan ortalaması $10,25 \pm 5,3$ olup; hastaların %98,4'ünde MOB saptanmıştır (188). Cosentino ve ark.'nın 2013 yılında Peru'da yaptıkları çalışmada hastaların %99,3'ünde (189), Chaudhuri ve ark.'nın 2021 yılında Güney Hindistan'da yaptıkları çalışmada ise hastaların tamamında en az bir MOB olduğu bildirilmiştir (190). NMSÖ'nün Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2016 yılında Bulut ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada hastaların NMSÖ puan ortalaması $13,24 \pm 5,24$ olarak saptanmış olup, hastaların %99,1'inde en az bir motor olmayan belirti olduğu rapor edilmiştir. MOB'un şiddeti ise hastaların %8,8'inde hafif, %13,2'sinde orta, %28,1'inde ağır ve %49,1'inde çok ağır olarak saptanmıştır (74). Çalışmamızın NMSÖ verileri, literatürde NMSÖ kullanılarak yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında benzerdir.

5.3. NoMoFA Anketi Bulguları ile İlişkili Değerlendirme

Çalışmamıza dahil edilen hastaların toplam NoMoFA puanlarının ortalaması $19,61 \pm 10,07$, MOB (statik) puanlarının ortalaması $13,40 \pm 6,05$ ve motor olmayan dalgalanmalar puanlarının ortalaması $6,21 \pm 4,93$ olarak saptanmıştır. NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasında hastaların toplam NoMoFA puanlarının ortalaması $19,57 \pm 11,97$ olup, bizim çalışmamıza oldukça benzer olduğu dikkati çekmektedir (13). Bu çalışmada hastaların MOB (statik) ve motor olmayan dalgalanmalar puanları ayrıntılı olarak belirtilmemiştir. Kleiner ve ark. tarafından 2021 yılında geliştirilen NoMoFA Anketi'nin kullanılmış olduğu literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Donzuso ve ark.'nın 2023 yılında NoMoFA Anketi'ni kullanarak 121 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında; hastaların toplam NoMoFA puanlarının ortalaması $20,5 \pm 10,3$, MOB (statik) puanlarının ortalaması $15,0 \pm 10,0$ ve motor olmayan dalgalanmalar puanlarının ortalaması $5,5 \pm 6,4$ olarak bildirilmiştir (177). Carpi ve ark.'nın 2023 yılında 25 hastayı değerlendirdikleri başka bir çalışmada ise hastaların toplam NoMoFA puanlarının ortalaması $18 \pm 10,7$, MOB (statik) puanlarının ortalaması $14,4 \pm 9,6$ ve motor olmayan dalgalanmalar puanlarının ortalaması $3,6$ olarak saptanmıştır (179). Her iki çalışmadaki veriler de bizim çalışmamızla son derece benzerdir.

Çalışmamızdaki hastaların NoMoFA Anketi'nde var olduğunu belirttikleri belirti sayılarının ortalaması $13,72$ 'dir. NMSÖ ile korele şekilde hastaların tamamı NoMoFA anketi ile de MOB yaşadıklarını belirtmişlerdir. Donzuso ve ark.'nın çalışmasında motor olmayan belirti ortalaması $12,6$ olup, hastaların tamamında en az bir motor olmayan belirti olduğu bildirilmiştir (177). Carpi ve

ark.'ın çalışmasında da hastaların tamamında en az bir motor olmayan belirti saptanmış olup, belirti sayılarının ortalaması 9,6 şeklindedir (179). MOB'un PH'de önemine ait farkındalık her geçen gün artmaktadır. Hastalar bu belirtiler açısından daha ayrıntılı sorgulanmakta ve kullanılan ölçekler ile daha objektif veriler ortaya konabilmektedir. Çalışmamızda hastaların tamamında en az bir MOB saptanmış olup, bu yüksek oran literatürdeki birçok çalışma ile benzerdir. Ayrıca NoMoFA Anketi kullanılarak yapılan diğer iki çalışmada da hastalarda en az bir belirti saptanması verilerimizin güvenilirliğini desteklemektedir. Carpi ve ark.'nın çalışmasına göre ortalama belirti sayısının bizim çalışmamızda yüksek olması, o çalışmaya sadece H&Y evre 1-3 olan hastaların dahil edilmesi ile açıklanabilir.

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda en sık görülen beş motor olmayan belirti; halsizlik/düşük enerji hissi (%89), kelime bulma güçlüğü (%80,5), düşünce akışında yavaşlama (%78,5), üriner belirtiler (%78) ve unutkanlık (%75,5) olarak saptanmıştır. NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasında en sık görülen beş motor olmayan belirti halsizlik/düşük enerji hissi (%86,4), kelime bulma güçlüğü (%76), düşünce akışında yavaşlama (%73), ağrı (%69,7) ve huzursuzluk (%66) şeklinde bildirilmiş olup, bizim çalışmamızla oldukça benzerdir (13). Çalışmamızda da hastaların %72,5'inde ağrı, %70,5'inde ise huzursuzluk saptanmıştır ve bu oranlar NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasına göre biraz daha yüksektir. Donzuso ve ark.'nın çalışmasında en sık bildirilen MOB; halsizlik/ düşük enerji hissi (%87,6), AGU (%78,5), kelime bulma güçlüğü (%71,9), üriner belirtiler (%71,1) ve kabızlık (%70,2) şeklindedir (177). Carpi ve

ark.'nın çalışmasında ise en sık görülen MOB; ağrı (%76), üriner belirtiler (%72), halsizlik/düşük enerji hissi (%68), unutkanlık (%56,4) ve AGU (%64) olarak bildirilmiştir (179). Halsizlik ve yorgunluk, PH'de en yaygın görülen MOB'dan biridir. Bilişsel işlev bozuklukları, üriner sistem bozuklukları ve kabızlık gibi otonom belirtiler, AGU gibi uygu bozuklukları ve ağrı gibi duyuşsal belirtiler Parkinson hastalarında oldukça sık görölmektedir. (4-6). Çalışmamızdaki hastalarda sık saptanan MOB, literatür bilgileri ile karşılaştırıldığında oldukça uyumludur.

Hastalarımızda en az sıklıkla görülen beş motor olmayan belirti görsel halüsinasyonlar (%23,5), kompulsiyonlar/kontrol edilemeyen dürtüler (%25), dürtüsellik/çabuk hareket etme (%25), konfüzyon (%25,5) ve korkmuş veya tehdit altındaymış gibi hissetmek (%26) olarak saptanmıştır. NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasında hastalarda en az oranda görülen beş motor olmayan belirti ise oryantasyon bozukluğu (%17,5 – bu belirti anketin son halinden çıkartılmıştır), kompulsiyonlar/kontrol edilemeyen dürtüler (%18,5), konfüzyon (%19), korkmuş veya tehdit altındaymış gibi hissetmek (%19,5) ve görsel halüsinasyonlar (%21) olarak bildirilmiştir. En az sıklıkla görülen MOB ve görölme oranlarının bizim çalışmamızla oldukça benzer olması dikkat çekicidir. Donzuso ve ark.'nın çalışmasında en az görülen MOB; kompulsiyonlar/kontrol edilemeyen dürtüler (%14), korkmuş veya tehdit altındaymış gibi hissetmek (%16,5), yanlış karar verme (%21,5), dürtüsellik/çabuk hareket etme (%25,6) ve görsel halüsinasyonlar (%25,6) olarak bildirilmiştir (177). Carpi ve ark.'nın çalışmasında ise en az görülen MOB; çarpıntı (%4), değişen/tuhaf duyumlar (%4),

yanlış karar verme (%4), konfüzyon (%12) ve görsel halüsinasyonlar (%12) şeklinde saptanmıştır (179). Dürtü kontrol bozuklukları ve kompulsif bozukluklar levodopa kullanımına bağlı olarak meydana gelebilse de daha çok DA kullanımı ile ilişkili MOB'dur (15). NoMoFA Anketi kullanılarak yapılan çalışmalarda, levodopa ilişkili dalgalanmaların değerlendirilmesi nedeniyle hasta popülasyonlarının tamamı levodopa kullanmaktadır. Çalışmalardaki hastalarda levodopa kullanımı ile birlikte DA kullanımı da olabilir ancak bu oranın görece düşük olması, kompulsiyonlar ve dürtüsellik gibi daha çok DA kullanımı ile ilişkili belirtilerin çalışmamızda neden daha az sıklıkta saptandığını açıklayabilir. Çalışmamızda hastaların LED hesaplanmış olup, ilaç gruplarına göre ise değerlendirme yapılmamıştır. Görsel halüsinasyonlar, konfüzyon, yanlış karar verme, korku veya tehdit altındaymış hissi gibi belirtiler PH'nin ileri evrelerinde daha sık görülen nöropsikiyatrik belirtilerdir (98). Çalışmamızdaki hastaların %85'inin hastalık evresi H&Y evre 1 ile 3 arasındadır. İleri evredeki hasta oranının çalışmamızda daha az olması, PH'nin ileri evrelerinde daha sık görülen bu bilişsel bozuklukların çalışmamızda ve diğer çalışmalarda neden daha az sıklıkta görüldüğünü açıklayabilmektedir.

Çalışmamızdaki hastaların %86'sı en az bir motor olmayan belirtide dalgalanma yaşadığını beyan etmişlerdir. PH'de MOBD'nin prevalansının %17-100 arasında değiştiği daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (7). Donzuso ve ark.'nın çalışmasında bu oran %71,9'dur (177). Burn ve ark.'nın 300'den fazla hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, hastaların %20'sinde MOBD bildirilmiştir ancak motor dalgalanmaları olan hastalarda bu oran %86

olarak saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada MOBD'yi değerlendiren objektif bir ölçek kullanılmamıştır. (149). Rodriguez-Blazquez ve ark.'nın MDS-NMS ve NMSS kullanarak 402 Parkinson hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında ise MOBD oranı %41 olarak bildirilmiştir (6). NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasında ise MOBD'nin oranı belirtilmemiştir (13). MOB gibi MOBD'nin de Parkinson hastalarındaki önemi her geçen gün daha iyi anlaşılmaktadır. Hastalar MOBD açısından daha ayrıntılı değerlendirilmekte ve kullanılan ölçekler ile daha objektif veriler ortaya konabilmektedir. NoMoFA, MOB ve MOBD'yi değerlendirmek için özel olarak geliştirilmiştir. Hem statik hem de dalgalanan belirtileri benzersiz bir şekilde değerlendirebilmektedir (13). Çalışmamızdaki hastalarda MOBD oranının literatürdeki birçok çalışmaya göre yüksek olması, NoMoFA'nın MOBD'yi saptamadaki gücünü desteklemektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda MOBD'nin en sık oranda görüldüğü belirtiler halsizlik/düşük enerji hissi (%47,8), huzursuzluk (%41,1), kelime bulma güçlüğü (%37,3), ağrı (%37,2) ve AGU (%35,2) şeklinde saptanmıştır. NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasında en sık dalgalanma gösteren MOB ise halsizlik/düşük enerji hissi (%49,5), huzursuzluk (%38,5), düşünce akışında yavaşlama (%37,5), ağrı (%35,7) ve AGU (%34,7) olarak bildirilmiş olup bizim çalışmamızla oldukça benzerdir. Çalışmamızda, düşünce akışında yavaşlama %34,4 oranında dalgalanma göstermiştir ve en sık dalgalanma gösteren altıncı belirtidir. Donzuso ve ark.'ın çalışmasında en sık dalgalanma gösterdiği bildirilen belirtiler ise halsizlik/düşük enerji hissi (%47,2), AGU (%40), aktivite planlamakta zorluk (%38,3), kelime bulma güçlüğü (%35,6) ve konfüzyon

(%32,5) şeklindedir (177). Literatürde nöropsikiyatrik ve otonom belirtilerin, ağrı gibi duyuşsal belirtilerin, yorgunluğun ve uyku bozukluklarının en sık dalgalanma gösteren MOB oldukları belirtilmektedir (148). Brun ve ark. otonom belirtilerin (149), Martinez-Fernandez ve ark. nöropsikiyatrik belirtilerin (7), Rodriguez-Blazquez ve ark. ise yorgunluğun PH'de en sık dalgalanma gösteren MOB olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda, NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasında ve Donzuso ve ark.'nın çalışmasında ise hastalar tarafından hem en sık bildirilen hem de en sık dalgalanma gösteren belirti yorgunluktur (13,177). PH'de MOBD'nin hem dopaminerjik hem de dopaminerjik olmayan faktörlerin karmaşık bir etkileşimi sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (7). Dopaminerjik tedaviler ile duygudurum bozuklukları, yorgunluk ve bilişsel işlev bozuklukları gibi MOBD'de iyileşme izlenmesi; dopaminerjik mekanizmaların direkt olarak ya da dopaminerjik nöromodülasyon yoluyla dolaylı olarak MOBD'nin gelişimi için en önemli mekanizmalar olduğu görüşünü desteklemektedir (150). Nöropsikiyatrik belirtilerdeki dalgalanmaların sık olması büyük bir nörotransmitter ağı olan mezolimbik ve mezokortikal dopaminerjik projeksiyonların etkilenmesiyle açıklanabilmektedir. Otonom belirtilerdeki ve uyku bozukluklarındaki dalgalanmaların ise PH'de meydana gelen serotonerjik, kolinerjik ve adrenerjik nörotransmitter sistemlerinin de dejenerasyonu ve dopaminin bu sistemler üzerindeki düzenleyici etkisinin azalması sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (191). MOBD'nin tanınması bu belirtilerin yönetimi ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır (13). Çünkü dalgalanan MOB'un tedavisinde ilk seçenek

dopaminerjik tedavilerin düzenlenmesiyken, dalgalanmayan MOB için spesifik semptomatik tedaviler ilk seçenektir (7,14).

Çalışmamızda en az oranda dalgalanma gösteren MOB; çarpıntı (%10,5), yanlış karar verme (%12,7), kabızlık (%13,7), kompulsiyonlar/kontrol edilemeyen dürtüler (%14) ve unutkanlıktır (%14,6). NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasında en az oranda dalgalanma gösteren belirtiler ise kompulsiyonlar/kontrol edilemeyen dürtüler (%5,5), yanlış karar verme (%12,7), dürtüsellik/çabuk hareket etme (%8), çarpıntı (%10) ve korkmuş veya tehdit altındaymış gibi hissetmektir (%11,5). Çalışmamızdaki daha az sıklıkla dalgalanma gösteren MOB'un, NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışması ile benzerlikleri dikkat çekici olup; bizim çalışmamızda dalgalanma gösterme oranları biraz daha yüksektir. Donzuso ve ark.'nın çalışmasında ise en az sıklıkla dalgalanma gösteren MOB; kabızlık (%5,9), görme sorunları (%6), yanlış karar verme (%7,8), apati/ilgi kaybı (%10) ve üriner belirtiler (%11,6) olarak bildirilmiştir (177). Dürtü kontrol bozuklukları ve kompulsif bozuklukların daha çok DA kullanımı ile ilişkili MOB olmaları, bu belirtilerde neden daha az dalgalanma olduğunu açıklayabilir. Yanlış karar verme, unutkanlık ve korku veya tehdit altındaymış hissi gibi belirtiler ise PH'nin her evresinde görülebilmesine rağmen hastalığın ileri evrelerinde daha sık meydana gelmektedir. İleri evre hastalıkta nöron kaybının artması ve kognitif hasarın kalıcı hale gelmesi, bu nöropsikiyatrik belirtilerin dalgalanma göstermeden sürekli var olmasına neden olabilmektedir. Ayrıca bu belirtiler PH demansını öngören belirtiler olarak karşımıza çıkabilmektedir (13). Otonom belirtilerdeki dalgalanmaların

nöropsikiyatrik belirtilerdeki dalgalanmalara göre hastaların motor komplikasyonları ile daha az ilişkili olduğu belirtilmektedir (191). Otonom belirtilerin patofizyolojisinde dopaminerjik sistemler ile birlikte santral otonom nükleusların, sempatik ve parasempatik sistemlerdeki dejenerasyonun rol oynaması; üriner belirtiler, kabızlık ve çarpıntı gibi belirtilerdeki dalgalanmaların neden daha az sıklıkla meydana geldiğini açıklayabilmektedir (7).

Çalışmamızın sonuçlarında MOBD'nin, hastaların motor “kapalı” dönemlerinde daha sık meydana geldiği dikkati çekmektedir. Sadece dürtüsellik/çabuk hareket etme, kompulsiyonlar/kontrol edilemeyen dürtüler ve nefes darlığının motor “açık” dönemlerde meydana geldiği görülmüştür. Donzuso ve ark.'nın çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde Parkinson hastalarının birçoğu motor “kapalı” dönemlerde MOBD yaşadıklarını beyan etmişlerdir. “Kapalı” dönemlerde en sık dalgalanma gösteren belirtilerin halsizlik/düşük enerji hissi, aktivite planlamakta zorluk ve kelime bulma güçlüğü olduğu; “açık” dönemlerde en sık dalgalanma gösteren belirtilerin ise AGU, dürtüsellik/çabuk hareket etme ve kompulsiyonlar/kontrol edilemeyen dürtüler olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın verileri MOB'un daha az oranlarda dalgalanma göstermesi dışında bizim çalışmamıza oldukça benzemektedir.(177). Bizim çalışmamızda ilginç bir şekilde hastaların hiçbiri “açık” dönemlerinde AGU bildirmemişlerdir. Bu durum, çalışmamızda DA kullanan hasta sayısının az olması ile açıklanabilir. PH'de MOB, değişen şiddetlerde ve değişen zamanlarda dalgalanma gösterebilmektedir. Bu durum bir belirti kümesinin altındaki diğer belirtiler için de geçerlidir (191). Parkinson hastalarında MOBD sıklıkla motor

dalgalanmalar ile birlikte görülse de, motor dalgalanmalardan bağımsız olarak da meydana gelebilmektedir (12). Genel olarak motor “kapalı” durumlarda MOBD’nin görülme sıklığı, motor “açık” dönemlere göre daha fazla olduğu bildirilmektedir (7). Yapılan çalışmalarda depresyon, anksiyete, huzursuzluk ve yorgunluk gibi nöropsikiyatrik belirtilerin daha çok “kapalı” dönemlerle ilişkili olduğu; dopaminerjik uyarının artmasıyla hiperaktivite, dürtüsellik, öfori ve halüsinasyon görme gibi diğer bazı nöropsikiyatrik belirtilerin hastaların “açık” dönemlerinde de meydana gelebildiği gösterilmiştir (7,12,191). Bu bilgiler, nöropsikiyatrik MOBD’nin gelişiminde dopaminerjik sistemlerin önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (191). Ancak yine de korelasyonun orta düzeyde olduğu vurgulanmaktadır (150). Geçmiş çalışmalarda farklı otonom belirtilerin de hastaların farklı dönemlerinde ortaya çıkabileceği belirtilmektedir. Klinik veriler nefes darlığı, terleme, kardiyovasküler anormallikler, kabızlık ve idrar aciliyeti gibi bazı otonom belirtilerin DSK ile ilişkisini ve bu belirtilerde levodopa alınımdan sonra motor belirtilerdeki iyileşmeye paralel bir iyileşme olabileceğini göstermektedir. Bu veriler otonom MOB’un hastaların “kapalı” dönemlerinde görülebilmesine ve bu belirtilerin dalgalanabilen doğasına kanıt sağlamaktadır (7). Bununla birlikte bazı serilerde kronik levodopa tedavisinin otonom belirtiler üzerinde etkisinin olmadığı, bazı otonom belirtilerin hiç dalgalanmadığı veya hastaların motor durumlarından bağımsız şekilde dalgalanabildiği öne sürülmektedir (191). Ağrı ve diğer duyuşsal belirtiler de sıklıkla hastaların “kapalı” durumlarıyla ilişkili olup, daha nadir olarak “açık” dönemlerde ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca levodopa veya apomorfın sonrası belirtilerde düzelme

olması, bu belirtilerin MOBD spektrumunun bir parçası olarak değerlendirilmesine olanak tanımakta ve oluşumlarında dopamin aracılı mekanizmaların etkisini desteklemektedir (7,191). PH'de yaygın olarak görülen uyku bozuklukları herhangi bir MOBD sınıflandırılmasına dahil edilmemiştir. Bu durumun nedenleri dopaminerjik tedavilerin uyku üzerine spesifik etkilerinden ziyade noktürnal akinezi ve noktüri gibi belirtilere etkilerinin olması; AGU, narkolepsi benzeri sendrom ve noktürnal hiperaktivite gibi belirtilerin dalgalanmalardan ziyade DA ile ilişkili yan etkiler olarak ortaya çıkması; AGU'nun sirkadyen ritimlere daha fazla bağlı olması ve uyanıklığın dopaminle ilişkili dalgalanmalardan ziyade dış uyaranlardan daha fazla etkilenmesi olarak özetlenebilir (7).

5.4. Karşılaştırmalı Bulgular ile İlişkili Değerlendirme

Çalışmamızda toplam NoMoFA puan ortalaması, MOB (statik) puan ortalaması ve motor olmayan dalgalanmalar puan ortalaması kadınlarda erkeklere göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bu bulgu, hem MOB'un hem de MOBD'nin kadınlarda erkeklerden daha fazla görüldüğü şeklinde yorumlanabilir. PH'nin kadınları ve erkekleri farklı şekillerde etkilediğine dair kanıtlar giderek artmaktadır. Hastalıkta epidemiyolojideki, klinik özelliklerdeki ve tedavi yanıtlarındaki cinsiyete bağlı farklılıklar her geçen gün daha fazla rapor edilmektedir (177). MOB'un kadınlardaki ve erkeklerdeki baskın klinik özelliklerini ve seyrini bilmek, cinsiyete bağlı olarak hastaların kliniklerinde farklılıklar görülebilmesi ve cinsiyete dayalı özellikleri hedef alan tedavi

stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemlidir (176). Daha önce yapılan birçok çalışmada, bazı MOB'un görülme sıklıklarında kadınlar ve erkekler arasında farklılıklar olduğu bildirilmiştir (6,176). Bilişsel bozukluklar, DKB, apati, RUDB ve AGU gibi uyku bozuklukları, üriner sistem bozuklukları, cinsel işlev bozuklukları ve siyalore erkeklerde; depresyon ve anksiyete gibi duygudurum bozuklukları, insomni ve HBS gibi uyku bozuklukları, halusinasyonlar ve ağrı kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilen MOB'dur (6,98, 107,114,115,126,176,177).

Parkinson hastalığının görülme sıklığının erkeklerde daha fazla olduğu ve hastalığın erkeklerde daha şiddetli ilerlediği iyi bilinmektedir. Ancak hastalık ilerledikçe kadınlarda motor ve motor olmayan dalgalanmaların yanı sıra diskinezi gibi tedaviyle ilişkili ve ciddi morbiditeye sebep olabilen komplikasyonların gelişme riskinin erkeklere göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (177). Literatürde genel olarak MOBD'nin kadınlarda erkeklerden daha sık ortaya çıktığı rapor edilmektedir (7,148,192). Kadın olmak, MOBD gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (6,7,148,192). Picillo ve ark. Parkinson hastalarını dört yıl takip ettikleri prospektif çalışmalarında, kadın cinsiyetin MOBD gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu gösterilmişlerdir (192). Kadınlarda MOBD'nin daha sık görülmesinin nedenleri net olarak bilinmese de bu durum; dopaminerjik nöronların ekspresyonlarındaki farklılıklar, ilaç yanıtlarındaki genetik değişiklikler, seks hormonlarının ve premenapozal dönemde östrojenin koruyucu etkisi, farklı risk faktörü profilleri, çevresel faktörlerin etkisi, duygudurum bozuklukları ve ağrı gibi sık dalgalanan belirtilerin

normal popülasyonda da kadınlarda daha sık görülmesi ile açıklanmaktadır (6,177). Kadınlarda en sık dalgalanma gösteren belirtiler depresyon ve anksiyete gibi duygudurum bozukluklarıdır (192). Çalışmamızda MOBD'nin kadınlarda erkeklerden daha fazla saptanması literatür bilgileri uyumludur (177,192). Donzuso ve ark.'nın çalışmasında, MOB (statik) puanları ve motor olmayan dalgalanmalar puanları kadınlarda erkeklere oranla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada, kadınlarda özellikle depresyon/anksiyete, apati, uyku/yorgunluk ve disotonomi alanlarında dalgalanma izlendiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda cinsiyet ile farklı belirtiler arasındaki ilişki incelenmemiş; toplam NoMoFA, MOB (statik) ve motor olmayan dalgalanmalar puanları üzerinden analiz yapılmıştır. Gelecekteki çalışmalarda farklı belirtiler ile cinsiyet arasındaki ilişkilerin incelenmesi, MOB'nin ve bu belirtilerdeki dalgalanmaların PH'deki öneminin daha ayrıntılı değerlendirilebilmesi ve tedavi stratejilerinin düzenlenebilmesi açısından yararlı olacaktır.

Motor olmayan belirtilerin yaş, hastalık süresi ve hastalık şiddeti ile ilişkisi daha önce yapılan birçok çalışmada bildirilmiştir (6,149). PH'nin premotor dönemlerinde bile yaygın olarak meydana gelebilen MOB'un sıklığı ve şiddeti yaş, hastalık süresi ve hastalık şiddetinin artmasıyla genel olarak artmaktadır (5,6). MOBD için tanımlanmış risk faktörleri ise hastalığın erken yaşta başlaması, hastalık süresinin uzun olması, ileri evre hastalık, hastalık şiddetinin fazla olması, motor skorların yüksek olması, yüksek levodopa dozları ve kadın cinsiyet olarak rapor edilmektedir (7,148,191). MOBD gelişimindeki risk faktörleri motor dalgalanmalar için tanımlanan risk faktörleri ile genel olarak benzer olup, motor

dalgalanmaların varlığının da MOBD için bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (7,148).

Literatür ile uyumlu şekilde çalışmamızda, hastaların yaşları ile toplam NoMoFA puanları ve MOB (statik) puanları arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır. 60 yaşın altında olan hastalarda puan ortalamaları en düşük, 80 yaşın üzerindeki hastalarda en yüksektir. Bulgularımız yaşın artmasıyla MOB’unda arttığını göstermektedir. Çalışmamızda, hastaların yaşları ile motor olmayan dalgalanmalar puanları arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgunun nedenleri hasta popülasyonumuzun daha çok hafif ve orta şiddette hastalığı olan katılımcılardan oluşması ve hastaların ortalama LED değerinin görece düşük olması ile açıklanabilir. Ancak yine de 80 yaşın üzerindeki hastalarda motor olmayan dalgalanmalar puanları en yüksektir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların hastalık süreleri ve LED ile toplam NoMoFA, MOB (statik) ve motor olmayan dalgalanmalar puanları arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki izlenmiştir. 15 yıldan uzun hastalığı olan hastalarda her üç puanın da en yüksek, 1-5 yıl aralığında hastalığı olan hastalarda ise puanların en düşük olduğu dikkati çekmektedir. Bulgularımız, hastalık süresinin artmasıyla hem MOB’un hem de MOBD’nin arttığı görüşünü kuvvetle desteklemektedir. Benzer şekilde LED’in artması ile NoMoFA anketinden alınan her üç puan da artmakta, bu durum yüksek levodopa dozları ile MOB ve MOBD ilişkisini açıkça ortaya koymaktadır. Bulgularımız literatür ile oldukça uyumludur. Yaş ve hastalık ilerledikçe nigrostriatal dopaminerjik nöronlardaki dejenerasyonun artması, endojen dopamin sentezinin ve nöronların dopamin

depolama kapasitesinin azalması, zaten azalmış olan sistem içerisindeki dopaminin hızlıca tükenmesi ve azalmış dopamin seviyelerinin diğer sistemler üzerindeki nöromodülatör etkisinin azalması gibi çoklu değişkenler; PH'deki MOB'un ve MOBD'nin ileri yaş, uzun hastalık süresi ve hastalık şiddeti ile pozitif yönlü olan ilişkisinde suçlanmaktadır (131,140). Yine levodopanın neden olduğu maladaptif plastisitenin, dopamin seviyelerindeki dalgalanmalara bağlı olarak postsinaptik striatal dopaminerjik stimülasyonun düzensiz hale gelmesinin ve ileri yaş hastaların ilaç yan etkilerine daha duyarlı olması gibi çeşitli nedenlerin de MOB ve MOBD riskini artırdığı düşünülmektedir (7,98,131). Sonuç olarak yaşın ilerlemesi, hastalık süresinin artması ve LED'in artması ile hastalarda terapötik pencere daralmaktadır. Bu durumda hastalarda MOB'un ve MOBD'nin artışına sebep olmaktadır (140).

Çalışmamızda hastaların hastalık başlangıç yaşları ile motor olmayan dalgalanmalar puanları arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Hastalık başlangıç yaşı 50 yaşın altında olan hastaların motor olmayan dalgalanmalar puan ortalaması en yüksek, hastalığı 70 yaşından sonra başlayan hastalarda ise en düşüktür. Bu bulgu, PH'nin erken yaşta başlamasının MOBD için önemli bir risk faktörü olduğunu, literatürde bildirilen diğer çalışmalara benzer şekilde desteklemektedir (193). Çalışmamızda hastalık başlangıç yaşı ile toplam NoMoFA ve MOB (statik) puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmasa da, hastalık başlangıç yaşı 50'nin altında olan hastalarda her iki puanın da en yüksek olduğu dikkati çekmektedir.

5.5. Güvenilirlik Analizleri ile İlişkili Değerlendirme

Güvenilirlik, bir yöntemin ölçmek istediği değişkeni ne tutarlılıkla ölçtüğü ya da ölçme sonuçlarının hatalardan arınmış olma derecesi olarak tanımlanmaktadır (194). Benzer koşullar altında aynı metodoloji uygulanarak aynı sonuca tutarlı bir şekilde ulaşılabilirse, ölçüm güvenilir olarak kabul edilmektedir (195). Bu yüzden ölçme aracının güvenilirliği ifadesi yanlış bir tanımlama olup, ölçüm güvenilirliği olarak ifade edilmesi daha doğrudur (194). Çalışmamızda NoMoFA Anketi'nin güvenilirliğini değerlendirmek için iç tutarlılık, madde-toplam puan korelasyonu ve test-tekrar test analizleri yapılmıştır.

Belirli bir alanı ölçtüğü varsayılan soruların kendi aralarında ne kadar homojen olduğunun ve yalnızca istenen kavramı ölçüp ölçmediğinin iyi bir ölçütü olan iç tutarlılık, bir ölçme aracındaki maddelerin testin bütünü ile uyumu olarak tanımlanmaktadır (194). Yapılan çalışmalarda iç tutarlılığı değerlendirmek için genellikle Cronbach alfa katsayısı kullanılmaktadır (196). Katsayı 0 ile 1 arasında değişmektedir. Cronbach alfa katsayısının yorumlanması için literatürde farklı sınıflamalar yer alsa da genel olarak; katsayı 0,81-1,00 aralığındaysa ölçek yüksek güvenilirlikte, 0,61-0,80 aralığındaysa orta güvenilirlikte ve 0,41-0,60 aralığındaysa düşük güvenilirlikte olarak kabul edilmektedir. Katsayının 0,40'dan küçük olması ölçeğin güvenilir olmadığını göstermektedir (196). Literatürde katsayının en düşük kabul edilebilir değerinin 0,70 olması gerektiği, 0,70'den daha düşük bir korelasyon katsayısı gösteren derecelendirme ölçeklerinin kullanılmasının önerilmediği belirtilmektedir (194,196). Çalışmamızda NoMoFA Anketi'nin Cronbach alfa değeri 0,846 olarak hesaplanmış olup, güvenilirlik

katsayısı çok yüksektir. Bu değer NoMoFA'nın Türkçe versiyonun iç tutarlılığın yüksek olduğunu ve anketin yüksek güvenilirlikte olduğunu ifade etmektedir. NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasında ise Cronbach alfa değeri 0,894 olarak bildirilmiştir (13).

Güvenilirliği gösteren yöntemlerden biri olan madde-toplam puan korelasyonu, madde ile toplam ve madde ile boyut arasındaki korelasyonları ifade etmektedir. Korelasyonunun pozitif olması maddelerin benzer davranışları örneklediğini göstermektedir. Genel olarak madde-toplam korelasyonunun 0,4'ün üzerinde olması önerilmekte ancak birçok araştırmacı tarafından 0,2'nin üzerinde olması beklendiği ifade edilmektedir (173). Çalışmamızda NoMoFA Anketi'ndeki soruların madde toplam korelasyonları 0,261 ile 0,619 arasındadır. En yüksek madde toplam korelasyonu olan madde aktivite planlamakta zorluk (soru 3), en düşük olan madde ise yanlış karar verme (soru 12) olarak saptanmıştır. Anketteki tüm soruların madde-toplam korelasyonu 0,2'nin üzerindedir. 11 sorunun madde-toplam korelasyonu 0,4'ten büyük, 16 sorunun ise 0,2-0,4 arasındadır. NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasında ise 8 soruda madde-toplam korelasyonunun 0,2-0,4 aralığında olduğu bildirilmiştir (13). Çalışmamızla benzer şekilde NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasında da ağrı, nefes darlığı, görme sorunları, aşırı terleme ve kabızlık sorularının madde-toplam korelasyonunun 0,4'ün altında olduğu dikkati çekmiştir. Diğer sorulardaki farklılıkların nedeni bazı belirtilerin algılanmasında ve ifade edilmesinde kültürel farklılıkların etkisi ile açıklanabilmektedir.

Madde silinirse güvenilirlik katsayısı, değerlendirilen madde ölçekten çıkarıldığında güvenilirlik katsayısının değişimini incelemek amacıyla yararlanılan bir yaklaşımdır. Bir madde ölçekten çıkartıldığında ölçeğin tümü için hesaplanan alfa katsayısı artış gösteriyorsa, o maddenin ölçeğin güvenilirliğini azaltan bir madde olduğu belirtilmekte ve ölçekten çıkartılması önerilmektedir (197). Literatürün genel önerisi bu yönde olmakla birlikte, maddenin çıkartılması Cronbach alfa değerini yükseltmesine rağmen ölçeğin bütünlüğünün bozulması istenmiyorsa o maddenin çıkartılmadığı durumlar da olabilmektedir (198). Çalışmamızda, özellikle madde-toplam korelasyonu 0,20 ile 0,40 arasında olan maddeler de dahil olmak üzere, NoMoFA'dan herhangi bir soru çıkartıldığında Cronbach alfa değerinde artış meydana gelmemiştir. Bu sebeple tüm maddelerin ankette kalmasına karar verilmiş ve anketin bütünlüğü korunmuştur. NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasında da benzer değerlendirme yapılmış ve genel olarak madde çıkartılmasının Cronbach alfa değerinde artışa neden olmadığı bildirilmiştir. Ancak orijinal çalışmada madde çıkartılmasıyla Cronbach alfa değerinde artış olan sorular olmasına rağmen; anketin bütünlüğünün bozulmaması istendiği için, bu değerlendirme sonucunda herhangi bir madde anketten çıkartılmamıştır (13).

Çalışmamızda NoMoFA'nın güvenilirliğini değerlendirmeye yönelik olarak test-tekrar test yöntemi kullanılmış ve tedavilerinde değişiklik yapılmaksızın 100 hastaya 7-15 gün sonra NoMoFA tekrar uygulanmıştır. Çalışmamızda Pearson Korelasyon Analizi ile test-tekrar test sonuçları arasındaki ilişki; sınıf içi korelasyon analizi ve Kappa istatistiği ile test-tekrar test sonuçları

arasındaki uyum incelenmiştir. Test-tekrar test güvenilirliği, bir ölçme aracının uygulamadan uygulamaya tutarlı sonuçlar verebilme ve zamana göre değişmezlik gösterebilme gücünü ifade etmektedir (173). Bir ölçme aracının aynı denek grubuna, benzer şartlar altında ancak farklı zamanlarda iki veya daha fazla kez uygulanması yoluyla yapılmaktadır. Bu zaman aralığının hatırlamayı önleyecek kadar uzun, ölçümde önemli değişimlere yol açmayacak kadar kısa olması gerekmekte olup; süre ile ilgili literatürde net bir görüş olmasa da, genel olarak 2-4 hafta gibi zaman aralıkları uygun olarak kabul edilmektedir (199). Çalışmamızda hastalara NoMoFA'nın tekrar uygulanma süresi 7 ile 15 gün arasında değişmektedir. NoMoFA'nın orijinal çalışmasında ise bu sürenin $7 \pm 2,3$ gün olarak bildirilmiştir (13).

Çalışmamızda toplam NoMoFA, MOB (statik) ve motor olmayan dalgalanmalar ilk test puanları ile tekrar test puanları arasında çok yüksek düzeyde ilişki saptanmıştır. Üç puanın korelasyon katsayıları sırasıyla 0,983, 0,971 ve 0,979 olup, değerlerin oldukça yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Korelasyon katsayıları iki değişken arasındaki ilişkinin derecesi ve yönü hakkında bilgi vermekte ve -1 ile +1 arasında değer almaktadır. Katsayının +1 olması pozitif ve mükemmel ilişki varlığını göstermektedir. Katsayının 0,2'den küçük olması ilişki olmadığı, 0,20-0,39 aralığında ise zayıf, 0,40-0,59 aralığında ise orta, 0,60-0,79 aralığında ise yüksek, 0,80-1,0 aralığında ise de çok yüksek ilişki olduğu şeklinde yorumlanmaktadır. Bir ölçeğin kararlılık gösterdiğinin kabulü için korelasyon katsayısının en az 0,70 olması gerektiği, bireylerin geleceğini etkileyecek kararlarda kullanılacak ölçme araçlarında ise bu oranın en az 0,95

olması istendiği literatürde belirtilmektedir (194). Çalışmamızda ilk test ve tekrar test puanları arasındaki korelasyon katsayısı çok yüksek olup, mevcut bulgular NoMoFA'nın güvenilirliğini desteklemektedir.

Çalışmamızda test tekrarı yapılan hastaların toplam NoMoFA puanlarının sınıf içi korelasyon katsayısı 0,991, MOB (statik) puanlarının sınıf içi korelasyon katsayısı 0,985 ve motor olmayan dalgalanmalar puanlarının sınıf içi korelasyon katsayısı 0,989 olup; her üç puanın da ilk test puanları ile tekrar test puanları arasında anlamlı ve çok yüksek bir uyum tespit edilmiştir. NoMoFA'nın test tekrarı sonrası verilerinde Cronbach alfa katsayısı 0,824 olarak hesaplanmış ve güvenirlik katsayısı çok yüksek olarak bulunmuştur. Sınıf içi korelasyon katsayısı, hem birim hem de varyansları bakımından aynı sınıfa ait ölçümler arasındaki ilişki derecesini belirlemek amacıyla geliştirilmiştir (200). Sınıf içi korelasyon katsayısının 0,9'dan büyük olması mükemmel güvenirliği, 0,75-0,9 aralığında olması iyi güvenirliği, 0,5-0,75 aralığında olması orta güvenirliği, 0,5'in altında olması ise zayıf güvenirliği göstermektedir (201). Bizim çalışmamızdaki oldukça yüksek sınıf içi korelasyon katsayısı değerleri NoMoFA'nın güvenilirliğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda NoMoFA Anketi'ndeki soruların sınıf içi korelasyon katsayısı 0,683 ile 0,969 arasında değişmektedir. En düşük korelasyon dürtüsellik/çabuk hareket etme maddesinde, en yüksek korelasyon ise stresli durumlarla baş etmede zorluk ve görme sorunları maddelerinde tespit edilmiştir. Toplam NoMoFA puanının sınıf içi korelasyonu 0,991 olarak saptanmıştır. NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasında toplam NoMoFA puanı için sınıf

İçerik korelasyon katsayısı 0,73 olarak bildirilmiştir (13). Bizim çalışmamızda sonuçların belirgin şekilde yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Bu durum, çalışmamızda hastaların hem ilk testi hem de test tekrarını poliklinik ortamında ve “açık” olduğu dönemlerde yapmaları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. NoMoFA’nın orijinal validasyon çalışmasında ise; test tekrarı yapılması için hastalara ilk kontrollerinde anketin olduğu bir zarf verilmiş, hastalar anketleri başka bir ortamda yanıtlayarak göndermişlerdir. Tekrar yanıtların hastaların “açık” dönemlerinde mi yoksa “kapalı” dönemlerinde mi yanıtladıklarına dair herhangi bir bilgi bulunmamaktadır (13). Bu durumun sonuçları etkileyebileceği düşünülmüştür.

Kappa istatistiği -1 ile 1 arasında değerler almakta olup; bu istatistiğin 0’dan küçük olması uyumun olmadığını, 0-0,2 arası zayıf, 0,21- 0,40 arası orta, 0,41-0,60 arası kabul edilebilir, 0,61-0,80 arası iyi ve 0,81-1,00 arası ise mükemmel uyumu göstermektedir (174, 202). Çalışmamızda tekrarlanabilirlik ölçütü için yapılan soru analizinde soruların kappa katsayısı 0,518 ile 0,940 arasında saptanmıştır. Dürtüsellik/çabuk hareket etme (soru 13) ve kompulsyonlar/kontrol edilemeyen dürtüler (soru 14) kabul edilebilir düzeyde; kelime bulma güçlüğü (soru 5), aşırı endişe (soru 6) ve çarpıntı (soru 25) iyi düzeyde; diğer sorular ise mükemmel düzeyde uyumlu bulunmuştur. NoMoFA’nın orijinal validasyon çalışmasında ise üç maddenin kappa değerinin 0,3’ün altında olduğu bildirilmiştir. Bu maddeler korkmuş/tehdit altındaymış gibi hissetmek (soru 7), dürtüsellik/çabuk hareket etme (soru 13) ve apati/ilgi kaybı

(soru 17) şeklindedir (13). Bizim çalışmamızdaki en düşük değer ise 0,518'dir. Mevcut bulgularımız NoMoFA'nın güvenilirliğini desteklemektedir.

5.6. Geçerlilik Analizleri ile İlişkili Değerlendirme

Geçerlilik, bir yöntemin ölçmeyi amaçladığı değişkeni başka herhangi bir özellikten ayırarak doğru ölçebilme derecesi olarak tanımlanmaktadır (194). Bir ölçmenin geçerli sayılabilmesinin ilk koşulu güvenilirlik olmasına rağmen, sadece bu geçerlilik için yeterli değildir (173). Bir belirti ölçeğinin sonuçları, farklı klinisyenler tarafından farklı durumlarda veriler toplandığında güvenilir bir tanı gösteriyorsa, ölçeğin o tıbbi durumdaki tanının ölçümünde yüksek geçerliliğe sahip olduğunu göstermektedir (195). NoMoFA'nın yapı geçerliliğinin değerlendirilmesi için çalışmamızda DFA ve AFA yapılmış, eşzamanlı geçerlilik için ise altın standart referans ölçeklerle NoMoFA'nın ilişkisi incelenmiştir.

Çalışmamızda ilk olarak NoMoFA'nın orijinal faktör yapısı ile bizim verilerimizin karşılaştırılması, benzerlik ve farklılıkların saptanması amacıyla DFA yapılmıştır. Çalışmamızın DFA sonuçlarında X^2 değeri 311,420 ve sd 256 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı. X^2 istatistiğinde evren kovaryans matrisi ile örneklem kovaryans matrisinin uyumu değerlendirilmektedir. Uyumun mükemmel olması için X^2 değerinin 0'a yakın olması gerekmektedir. Ancak X^2 değeri örneklem büyüklüğünden çok fazla etkilendiği için yerine X^2/sd oranının kullanılması önerilmektedir. Çapık ve ark. yaptıkları derlemede X^2/sd oranının iki veya daha düşük olması gerektiğini ancak beş veya daha az ise de kabul edilebilir bir değer olduğu belirtilmektedir (203).

Çalışmamızda X^2/sd 1,216 olarak hesaplanmıştır ve model iyi uyum göstermektedir. Çalışmamızda mümkün olan birçok uyum indeksi arasından; CFI, NFI, IFI, GFI, AGFI, TLI ve RMSEA kullanılmıştır. Literatürde farklı değerlendirmeler olsa da CFI, NFI, IFI, GFI ve TLI değerlerinin kabul edilebilir uyum için 0,9 ve üzeri, mükemmel uyum için 0,95 ve üzeri olması gerektiği; AGFI değerinin kabul edilebilir uyum için 0,85 ve üzeri, mükemmel uyum için 0,90 ve üzeri olması gerektiği bildirilmektedir. RMSEA için ise 0,08 ve altındaki değerlerin kabul edilebilir uyumu, 0,05 ve altındaki değerlerin ise mükemmel uyumu gösterdiği belirtilmektedir (204). Çalışmamızda DFA model uyum indeksleri CFI:0,935, NFI:0,930, IFI:0,938, AGFI:0,860, TLI:0,924 ve RMSEA:0,033 olarak saptanmış olup; sonuçlarımızın RMSEA için mükemmel, diğer indeksler için kabul edilebilir uyum değerleri gösterdiği görülmektedir. Çalışmamızda GFI değeri ise 0,890 olup kabul edilebilir değere çok yakındır. Çeşitli çalışmalarda GFI'nın 0,850'den yüksek olmasının da orta derecede uyumu gösterdiği ve kabul edilebilir olduğu belirtilmektedir (205). DFA'da önemli başka bir gösterge de regresyon katsayılarının anlamlılığı olup; çalışmamızda modele ilişkin standartlaştırılmış regresyon ağırlıkları soru 20 (ağrı) ve 25 (nefes darlığı) haricinde kabul edilebilir sınırlardadır (>0.30). DFA değerlendirmemizde uyum indeksleri ve diğer parametrelerin iyi uyum göstermesi nedeniyle bu maddelerin ankette kalmasına karar verilmiştir. DFA'nın tüm sonuçları incelendiğinde, NoMoFA'nın yapı geçerliliğine sahip olduğu ortaya konulmaktadır. NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasında DFA yapılmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmamızda NoMoFA'nın yapı geçerliliğinin değerlendirilmesi amacıyla, orijinal validasyon çalışmasında belirlenmiş olan faktör yapısının kısıtlaması olmaksızın AFA da yapılmıştır. Öncelikle verilerin faktör analizine uygunluğunun değerlendirilmesi amacıyla KMO ve Bartlett Küresellik testleri uygulanmıştır. KMO testinin değeri 1'e yaklaştıkça mükemmel, 0,50'nin altında ise geçersiz olarak kabul edilmektedir. Bartlett Küresellik testi de verilerin çok değişkenli normal dağılımdan gelip gelmediğinin belirlenebilmesi için yapılmakta olup, testin anlamlı çıkması verilerin çok değişkenli bir normal dağılımdan geldiğini düşündürmektedir (206). Çalışmamızda NoMoFA için KMO katsayısı 0,813 ve Bartlett Küresellik testi anlamlı olarak saptanmıştır. Bulgularımız faktör analizini gerçekleştirebilmek için örneklem büyüklüğünün yeterli ve verilerin analize uygun olduğunu göstermektedir. Örneklem grubunun yeterli olduğu gösterildikten sonra NoMoFA'nın faktör sayısı belirlenmiştir. Özdeğeri birin üzerinde olan faktörlerin önemli faktörler olarak belirlenmesi olarak bilinen K1 kuralı, yamaç birikinti grafiği, paralel analiz, karşılaştırmalı veriler yöntemi ve açıklanan varyans oranı gibi teknikler faktör sayısını belirlemek için kullanılabilmektedir (207). Çalışmamızda NoMoFA'nın faktör sayısını belirlemek için yamaç birikinti grafiği ve açıklanan varyans oranı yöntemleri kullanılmış; yamaç birikinti grafiğinde iki özdeğer arasındaki farkın azaldığı yani grafiğin plato yaptığı noktanın üzerindeki kırılımlar önemli faktör sayısı olarak değerlendirilmiştir (207). NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasında da bildirildiği gibi (13), bizim sonuçlarımızda da iki boyutlu bir yapı ortaya çıkmıştır. Literatürde açıklanan varyans oranının ne kadar olması gerektiği ile

ilgili farklı öneriler mevcut olsa da, genel olarak çok faktörlü yapılarda %40-60 arasında (ortalama %50) olması önerilmektedir. Ayrıca açıklanan varyans oranına göre faktör sayısına karar verirken, eklenecek yeni faktörün açıklayacağı toplam varyansı önemli düzeyde artırması (ortalama %10) gerektiği belirtilmektedir (207). Çalışmamızda, saptanan iki faktörün toplam varyansın %38.7'sini açıkladığı bulunmuştur. Bu değer literatürde önerilen değerlere göre biraz düşük olsa da, NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasında bildirilen %37'lik değere benzerdir. Çalışmamızda açıklanan toplam varyans değerinin NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasındaki değere oldukça yakın olması geçerlilik verilerimizi desteklemektedir.

Çalışmamızda NoMoFA'nın faktör sayısı belirlendikten sonra, faktör yapısının belirlenmesinde temel bileşenler analizi ve eğik döndürme tekniklerinden olan Direct Oblimin yöntemi kullanılmıştır. Faktörlerin birbirleri ile ilişkiye sahip olabilecekleri düşünüldüğü için bir eğik döndürme tekniği, çalışma popülasyonunun görece az hastadan oluşması nedeniyle de Direct Oblimin yöntemi tercih edilmiştir (208). Faktör yükleri faktörlerin kararlılığını belirtmekte olup; bir faktörün kararlı olabilmesi için en az üç maddeden oluşması ve faktör yüklerinin de yüksek olması gerektiği birçok çalışmada bildirilmektedir. Literatürde farklı değerlendirmeler olmakla birlikte bir faktörün yükünün en az 0,3 olması gerektiği, bir değişkenin birden fazla faktöre verdiği faktör yükleri arasındaki farkın ise en az 0,1 olması gerektiği rapor edilmektedir. Ayrıca önerilen faktör yükü değeri örneklem boyutu ile de ilişkili olduğu, örneklem boyutu arttıkça önerilen faktör yükü değerinin düştüğü belirtilmektedir (175).

Çalışmamızda, tüm maddeler faktör yükleri 0,3'ten büyük olarak bir faktöre dahil olmuşlardır. Sonuçlarımızda birinci faktör 14 maddeden (madde 1,2,3,4,5,11,12,13,14,15,19,23,24,26) oluşmakta ve faktör yükleri 0,304 ile 0,751 arasında değişmekteydi. İkinci faktörün ise 13 maddeden (madde 6,7,8,9,10,16,17,18,20,21,22,25,27) oluştuğu ve faktör yüklerinin 0,328 ile 0,723 arasında değiştiği bulundu. Madde 2'nin (dikkat dağınıklığı) faktör yükünün en yüksek, madde 24'ün (aşırı terleme) ise faktör yükünün en düşük olduğu dikkati çekmektedir. 17. madde (apati/ilgi kaybı) faktör yükü 0,3'ten büyük olarak her iki faktöre de yüklenmesine rağmen, iki faktör yükü arasındaki farkın 0,1'den fazla olması nedeniyle ikinci faktöre dahil edilmiştir. Birinci faktördeki sorular daha çok kognitif belirtiler, dürtüsellik, görme bozuklukları, AGU, aşırı terleme ve üriner belirtilerle ilişkili olduğu; ikinci faktördeki soruların ise psikiyatrik belirtiler, duyuşsal belirtiler, halsizlik, nefes darlığı, çarpıntı ve kabızlık ile ilişkili olduğu dikkatimizi çekmektedir. Bu yüzden birinci faktör "Kognisyon/dürtüsellik/görme/bazı otonom belirtiler", ikinci faktör ise "Psikiyatrik/duyuşsal/halsizlik/diğer otonom belirtiler" olarak isimlendirilmiştir. Çalışmamızda birinci faktörün Cronbach alfa değeri 0,796, ikinci faktörün Cronbach alfa değeri 0,761 olup; her iki faktör de güvenilirlerdir. NoMoFA'nın Cronbach alfa değeri ise 0,846 olarak hesaplanmış olup; güvenilirlik katsayısı çok yüksektir.

Çalışmamızın AFA sonuçlarında, NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasına göre çeşitli farklılıklar bulunmaktadır. Bunlardan birincisi bizim çalışmamızda kognitif belirtiler, dürtüsellik ve görme bozuklukları ile daha ilişkili

olan birinci faktörün orijinal çalışmada ikinci faktör olarak bildirildiği; psikiyatrik belirtiler, duyuşsal belirtiler ve halsizlik ile daha ilişkili olan ikinci faktörün ise orijinal çalışmada birinci faktör olarak bildirilmesidir. İkincisi NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasında 21'inci soru (değişen/tuhaf duyumlar) ve 24'üncü soru (aşırı terleme) herhangi bir faktöre yüklenmezken, bizim çalışmamızda birinci faktöre yüklenmişlerdir. Son olarak 4'üncü soru (konfüzyon) ve 19'uncu soru (AGU) bizim çalışmamızda birinci faktöre yüklenirken, orijinal çalışmada diğer faktöre yüklenmiştir (13). Ölçek uyarlama çalışmalarında kültürel farklılıklardan kaynaklanan yapı değişiklikleri olabileceği gibi, soruların çeviri işlemlerinden kaynaklanabilecek değişikliklerin de olabileceği literatürde belirtilmektedir (209). Dolayısıyla bizim çalışmamız ve NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasındaki AFA sonuçlarında bazı farklılıkların olması sebeplerinin değerlendiricilerin ve hastaların kültürel özelliklerinin farklı olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda hem DFA hem de AFA ile faktör analizi uygulanması, çalışmamızın güçlü yönlerinden birini oluşturmaktadır.

Çalışmamızda NoMoFA Anketi'nin eşzamanlı geçerliliğini değerlendirmek için H&Y Evreleme Ölçeği, HBD-BPHDÖ ve NMSÖ kullanılmıştır. H&Y Evreleme Ölçeği, PH'nin evresini ve şiddetini değerlendiren altın standart bir ölçek olması; HBD-BPHDÖ, alt bölümlerinin motor ve motor olmayan belirtiler de dahil olmak üzere birden çok parametreyi değerlendirmesi ve NMSÖ, MOB'un geniş içeriğini yansıtmaması nedeniyle tarafımızca tercih edilmiştir.

Hastaların toplam NoMoFA, MOB (statik) ve motor olmayan dalgalanmalar puanları ile H&Y evreleri arasında pozitif yönlü ve yüksek düzeyde bir ilişki bulunmuştur. Hastalık şiddeti hafif olan hastaların (H&Y Evre 1-2) NoMoFA Anketi'nden aldıkları her üç puan da en düşük, şiddetli hastalığı olan hastaların (H&Y Evre 4-5) puanları en yüksektir. Başka bir ifadeyle PH şiddeti arttıkça hem MOB'un hem de MOBD'nin arttığı açıkça görülmektedir. Kleiner ve ark. ile Donsuzo ve ark. da yaptıkları çalışmalarında, hastaların H&Y evreleri ile toplam NoMoFA puanları arasında pozitif yönlü bir korelasyon bildirmişlerdir (13,177). Sonuçlarımız, literatürde bildirilen ileri ve şiddetli hastalığın hem MOB hem de MOBD için risk faktörü olduğu görüşü ile oldukça uyumludur (87,148,191).

Çalışmamızda hastaların toplam NoMoFA, MOB (statik) ve motor olmayan dalgalanmalar puanları ile hem HBD-BPHDÖ-1 puanları hem de NMSÖ puanları arasında pozitif yönlü, çok yüksek düzeyde ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır. NMSÖ'de MOB'un şiddeti hafif olan hastalarda, NoMoFA Anketi'nin her üç puan ortalaması en düşük; MOB şiddeti çok ağır olan hastalarda ise en yüksektir. HBD-BPHDÖ-1 13 sorudan, NMSÖ ise 30 sorudan oluşan ve MOB'u değerlendirme yaygın olarak kullanılan iki ölçektir (99,168,169). Ancak bu iki ölçek sadece MOB'u değerlendirmekte olup MOBD'yi değerlendirmemektedir. HBD-BPHDÖ-1 ve NMSÖ ile güçlü korelasyonu, NoMoFA'nın MOB'u değerlendirmedeki gücünü göstermektedir. Ek olarak NoMoFA'nın MOBD'yi de değerlendirebilmesi bu iki ölçeğe olan üstünlüğüdür. Sonuçlarımız NoMoFA'nın geçerliliğini kuvvetle desteklemektedir.

Çalışmamızda hastaların toplam NoMoFA ve MOB (statik) puanları ile HBD-BPHDÖ-2 puanları arasında çok yüksek düzeyde; motor olmayan dalgalanmalar puanları ile ise yüksek düzeyde, pozitif yönlü, anlamlı ilişki bulunmuştur. HBD-BPHDÖ-2 13 sorudan oluşmakta, motor sorunları ve günlük yaşam aktivitelerini değerlendirmektedir (168,169). HBD-BPHDÖ-2 direkt olarak yaşam kalitesini değerlendiren bir ölçek olmasa da, yüksek HBD-BPHDÖ-2 puanları azalmış hasta bağımsızlığına ve artmış engelliliğe ve dolaylı olarak düşük yaşam kalitesine işaret etmektedir (148). Çalışmamızın sonuçlarında NoMoFA'nın HBD-BPHDÖ-2 ile yüksek korelasyonu, MOB'un ve MOBD'nin hasta bağımsızlığı, engellilik ve yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkisini göstermede yardımcıdır. Hatta literatürde MOBD'nin hasta bağımsızlığı ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin, sıklıkla motor dalgalanmalardan daha fazla olduğu bilinmektedir (7,12). Kakimoto ve ark. MOBD olan hastalardaki yaşam kalitesi puanlarının, motor dalgalanması olmayan veya sadece motor dalgalanması olan hastalara göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, yalnızca bir motor olmayan dalgalanma varlığında bile Parkinson Hastalığı Anketi-8 (PHA-8) puanlarında önemli ölçüde azalma olduğunu saptamışlardır (151). Benzer şekilde Rodríguez-Violante ve ark. PHA-8 kullanarak yaptıkları çalışmalarında en düşük puanları yalnızca MOBD'si olan grupta saptamışlardır. Bu grubu hem motor hem de motor olmayan dalgalanmaları olan grubun izlediğini bildirmişler, sadece motor dalgalanmaları olan veya hiç dalgalanması olmayan grupta yaşam kalitesinin daha iyi olduğunu göstermişlerdir (210). Yine Kleiner ve ark. da çalışmalarında hem HBD-BPHDÖ-2 hem de PHA-8 ile NoMoFA arasındaki

korelasyonu göstermiş ve daha fazla MOBD yükünün daha kötü yaşam kalitesi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (13).

Çalışmamızın sonuçlarında hastaların toplam NoMoFA ve motor olmayan dalgalanmalar puanları ile HBD-BPHDÖ-3 puanları arasında çok yüksek derecede, MOB (statik) puanları ile de yüksek derecede ve pozitif yönlü ilişki olduğu saptanmıştır. HBD-BPHDÖ-3 motor muayene bölümü olup, hastaların motor performanslarını yansıtmaktadır (168,169). HBD-BPHDÖ-3 puanı arttıkça hastaların motor performansları da kötüleşmektedir. Sonuçlarımızda saptadığımız NoMoFA'nın HBD-BPHDÖ-3 ile pozitif yönlü yüksek korelasyonu, hem MOB'un hem de MOBD'nin hastaların motor performansları ile ilişkisini desteklemektedir. Bu bulgu literatürdeki birçok çalışma ve yüksek motor puanların MOB ve MOBD için risk faktörü olduğu bilgisi ile uyumludur (6, 7,148, 91,189,190, 191).

Çalışmamızda hastaların toplam NoMoFA, MOB (statik) ve motor olmayan dalgalanmalar puanları ile HBD-BPHDÖ-4 puanları arasında pozitif yönlü ve çok yüksek düzeyde bir ilişki bulunmuştur. Hastaların HBD-BPHDÖ-4 puanları arttıkça NoMoFA Anketi'nden aldıkları her üç puanında da arttığı izlenmiştir. HBD-BPHDÖ-4, tedavi ile ilişkili motor komplikasyonların değerlendirildiği 6 sorudan oluşmaktadır (168,169). Ölçekten alınan puan artması hastaların daha fazla ve şiddetli motor komplikasyonlar yaşadığını ifade etmektedir. Çalışmamızın sonuçlarında saptadığımız NoMoFA'nın HBD-BPHDÖ-4 ile pozitif yönlü yüksek korelasyonu; hem MOB'un hem de MOBD'nin motor komplikasyonlarla olan ilişkisini göstermektedir. Kleiner ve

ark. ile Donsuzo ve ark. da çalışmalarında bizimle benzer şekilde NoMoFA ile HBD-BPHDÖ-4 arasındaki yüksek ilişkiyi göstermişlerdir (13,177). Literatürde de bildirildiği üzere PH'de MOBD sıklıkla motor dalgalanmalar ile birlikte görülmekte, genel olarak motor “kapalı” durumlarda motor “açık” dönemlere göre daha sık meydana gelmektedir (7,12). Çalışmamızın sonuçları literatür bilgileri ile son derecede uyumludur. Ancak hastaların motor dalgalanmaların yokluğunda da MOBD ile başvurabileceği unutulmamalıdır (7). Brun ve ark. MOBD’si olan hastaların %86’sında motor dalgalanmalar olduğunu bildirilmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada motor dalgalanmaların MOBD gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu da belirtilmiştir (149). Ossig ve ark. motor dalgalanmaları olmayan Parkinson hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha fazla duygudurum dalgalanması olduğunu bildirmişlerdir (150). Bu veriler, MOBD’nin motor dalgalanmalardan bağımsız olarak da ortaya çıkabileceği hipotezini desteklemektedir (149). Öte yandan Kim ve ark. PH’de motor dalgalanmalara bağlı olarak MOBD’de dalgalanmaların ortaya çıkabileceğini ve bazı MOBD’nin motor dalgalanmaların bir sonucu da olabileceğini belirtmektedir (211). Bu görüşü destekler şekilde Del Prete ve ark. “kapalı” nöropsikiyatrik dalgalanmaların genellikle hastaların motor “kapalı” oldukları dönemde ortaya çıktığını göstermişlerdir (212). Elektrofizyolojik olarak da motor ve motor olmayan dalgalanmalar arasında bir ilişki olduğu öne sürülmektedir. Primer motor kortekste gama bandındaki nöronal aktiviteyi senkronize etme yeteneğinin kaybı akinezinin patolojik özelliğini oluşturmaktadır. Prefrontal bölgedeki benzer mekanizmanın bradifreni, apati ve abuliye sebep olabileceği düşünülmektedir. Bu

durumun tersi şekilde, dopamin replasman tedavisi ile primer motor alandaki aşırı senkronizasyon diskinezilere neden olurken; bilişsel ve limbik bölgelerdeki aşırı senkronizasyon da dürtüsellik, öfori ve psikoza sebep olabilmektedir (7). Tüm bilgiler göstermektedir ki motor dalgalanmalar ve komplikasyonlar ile MOBD arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Gelecek çalışmalarda bu ilişkinin daha ayrıntılı olarak ortaya konulması, PH'nin yönetiminde büyük ufuklar açacaktır.

Geçerlilik analizi sonuçlarımız bir bütün olarak değerlendirildiğinde; eşzamanlı geçerlilik analizi, DFA ve AFA sonuçlarımız NoMoFA'nın Türkçe validasyonun geçerliliğini desteklemektedir.

5.7. Çalışmanın Kısıtlılıkları ile İlişkili Değerlendirme

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan birincisi, farklı sosyokültürel özelliklere sahip hastaların çalışmamıza dahil edilmesine rağmen, NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamızın tek merkezli olmasıdır. İkincisi, şiddetli hastalığı olan bireylerde hem MOB'un hem de MOBD'nin daha sık ve şiddetli ortaya çıkabileceği düşüncesine karşılık, çalışma popülasyonumuzun daha çok hafif ve orta evredeki Parkinson hastalarından oluşmasıdır. Bu kısıtlılık Kleiner ve ark. tarafından NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasında da benzer şekilde belirtilmiştir (13). Üçüncüsü, hastaların çalışmaya motor “açık” dönemlerde dahil edilmesidir. Orijinal validasyon çalışmasına benzer şekilde, hastaların sorulara en iyi şekilde yanıt verebilmeleri için motor “açık” dönemde olmaları tercih edilmiştir. Ancak motor “kapalı” dönemlerde hastaların ifade edecekleri belirti sayısı ve şiddetinde artış

olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Dördüncüsü, çalışmamızda HBD-BPHDÖ ve NMSÖ gibi MOB'yi bir bütün olarak değerlendiren altın standart ölçeklerin kullanılmasına rağmen, herbir belirtiyi ayrı ayrı özel olarak değerlendiren diğerk altın standart testlerin kullanılmamasıdır. Son olarak, sadece MOBD'yi spesifik olarak değerlendiren bir ölçek olmaması nedeniyle çalışmamızda da böyle bir ölçeğink kullanılamamasıdır.



6. SONUÇ

1. Parkinson hastalığında görülen MOB'un ve MOBD'nin hasta bağımsızlığı, yaşam kalitesi ve morbidite üzerindeki ciddi olumsuz etkilerinin son yıllarda giderek daha iyi anlaşılması nedeniyle; MOB'u ve MOBD'yi taramak, saptamak ve ölçmek için güvenilir değerlendirme araçlarının kullanılması önerilmektedir. Ancak ülkemizde MOBD'yi değerlendiren Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik analizleri yapılmış bir ölçek bulunmamaktadır. Çalışmamızda, MOB'u ve MOBD'yi değerlendirmek amacıyla 2021 yılında Kleiner ve ark. tarafından geliştirilen “Non-Motor Fluctuation Assessment (NoMoFA) Questionnaire” Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik analizlerinin yapılarak, NoMoFA'nın Türk toplumu için uygunluğunun ve klinik kullanımındaki etkinliğinin değerlendirilmesi ve anketin Türk toplumuna kazandırılması amaçlanmıştır. Ayrıca çalışmamızda MOB ve MOBD ile hastaların demografik ve klinik özellikleri arasındaki ilişkiler de incelenmiştir.

2. Çalışmamıza dahil edilen 200 İdiyopatik Parkinson hastasının 114'ü erkek, 86'sı kadındı. Hastaların yaş ortalaması $68,57 \pm 8,69$, hastalık başlangıç yaş ortalaması $62 \pm 9,89$, PH sürelerinin ortalaması $6,55 \pm 4,42$, LED ortalaması $695,08 \pm 265,3$, H&Y Evresi ortalaması $2,56 \pm 0,87$, ortanca H&Y Evresi 2, MoCA puanı ortalaması $22,76 \pm 3,18$, HBD-BPHDÖ-1 puan ortalaması $14,69 \pm 6,4$, HBD-BPHDÖ-2 puan ortalaması $15,68 \pm 6,96$, HBD-BPHDÖ-3 puan ortalaması $24,77 \pm 10,17$, HBD-BPHDÖ-4 puan ortalaması $7,11 \pm 2,91$ ve NMSÖ puan ortalaması $11,47 \pm 4,58$ olarak saptandı.

3. Hastaların toplam NoMoFA puan ortalaması $19,61 \pm 10,07$, MOB (statik) puan ortalaması $13,40 \pm 6,05$, MOBD puan ortalaması $6,21 \pm 4,93$ olarak bulundu. Hastaların MOB sayılarının ortalaması $13,72 \pm 5,54$ olup; hastaların tamamında en az bir MOB, %86'sında ise MOBD mevcuttu. MOBD'nin sıklıkla hastaların motor "kapalı" dönemlerinde meydana geldiği dikkati çekti.

4. Hastalarda hem en sık saptanan (%89), hem de en sık dalgalanma gösteren MOB (%47,8) halsizlik ve düşük enerji hissiydi.

5. Çalışmamızda toplam NoMoFA, MOB (statik) ve MOBD puanları kadınlarda erkeklere göre yüksekti. Bu bulgu, hem MOB'un hem de MOBD'nin kadınlarda erkeklerden daha fazla görüldüğü şeklinde yorumlandı.

6. Çalışmamızda yaş, hastalık süresi ve LED ile NoMoFA puanları arasında pozitif yönlü ilişki saptandı. Bulgularımız ileri yaşın, uzun hastalık süresinin ve yüksek levodopa dozunun hem MOB hem de MOBD için risk faktörü olduğu görüşünü desteklemekteydi.

7. Çalışmamızda hastalık başlangıç yaşı ile motor olmayan dalgalanmalar puanları arasında negatif yönlü bir ilişki gözlemlendi. Bu bulgumuz, erken hastalık başlangıç yaşının MOBD için risk faktörü olduğu bilgisi ile uyumluydu.

8. Güvenilirlik analizi sonuçlarımızda NoMoFA'nın Cronbach alfa değeri 0,846 olarak hesaplanmış olup, güvenilirlik katsayısı çok yüksekti. Anketteki tüm soruların madde-toplam korelasyonu 0,2'nin üzerindeydi. NoMoFA'dan herhangi bir soru çıkartıldığında Cronbach alfa değerinde artış meydana gelmemesi sebebiyle tüm maddelerin ankette kalmasına karar verildi ve anketin bütünlüğü korundu.

9. Test-tekrar test sonuçlarında toplam NoMoFA, MOB (statik) ve MOBD ilk test puanları ile tekrar test puanları arasında çok yüksek düzeyde ilişki saptandı. Toplam NoMoFA puanlarının sınıf içi korelasyon katsayısı (SKK) 0,991, MOB (statik) puanlarının SKK 0,985 ve MOBD puanlarının SKK 0,989 olarak hesaplandı. Her üç puanın da ilk test ile tekrar test puanları arasında anlamlı ve çok yüksek bir uyum tespit edildi. NoMoFA'daki her bir sorunun SKK 0,683 ile 0,969 arasında değişmekte, tekrarlanabilirlik ölçütü için yapılan soru analizinde kappa katsayıları 0,518 ile 0,940 arasında değişmekteydi.

10. Geçerlilik analizi için yapılan DFA'da, anketin uyum indeksleri mükemmel veya kabul edilebilir uyum değerleri göstermekteydi. Standartlaştırılmış regresyon ağırlıkları da 20 ve 25. sorular hariç kabul edilebilir sınırlarda bulundu (>0.30). DFA'da uyum indeksleri ve diğer parametrelerin iyi uyum göstermesi nedeniyle bu maddelerin ankette kalmasına karar verildi.

11. Geçerlilik analizi için yapılan AFA'da KMO katsayısı 0,813'tü ve Bartlett Küresellik testi anlamlıydı. Faktör sayısını belirlemek için uygulanan yamaç birikinti grafiği ve açıklanan varyans oranı yöntemlerinde iki boyutlu bir yapı ortaya çıktığı görüldü. Bu iki faktörün toplam varyansın %38.7'sini açıkladığı hesaplandı. Bu değer literatürde önerilen değerlere göre biraz düşük olsa da, NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasında bildirilen %37'lik değere benzerdi. Maddelerin faktör yükleri 0,304 ile 0,751 arasında değişmekteydi. Tüm maddeler faktör yükleri 0.3'ten büyük olarak bir faktöre dahil oldu. Çalışmamızın AFA sonuçlarında, NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasına göre çeşitli farklılıklar bulunmakta olup, bu farklılıkların

değerlendiricilerin ve hastaların kültürel özelliklerinin farklı olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

12. Çalışmamızın eşzamanlı geçerlilik analizinde; hastaların toplam NoMoFA, MOB (statik) ve MOBD puanları ile H&Y evreleri, HBD-BPHDÖ 1,2,3,4 puanları ve NMSÖ puanları arasında pozitif yönlü yüksek veya çok yüksek düzeyde ilişkiler saptandı. Bulgularımız ileri ve şiddetli hastalığın, yüksek motor puanların ve motor komplikasyonların MOB ve MOBD için risk faktörü olduğu görüşü ile oldukça uyumluydu. Ayrıca NoMoFA'nın HBD-BPHDÖ-2 ile yüksek ilişkisinin; MOB'un ve MOBD'nin hasta bağımsızlığı, engellilik ve yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkisini göstermede yardımcı olabileceği düşünüldü.

13. Bulgularımız bir bütün olarak değerlendirildiğinde; NoMoFA Anketi'nin yüksek geçerlilik ve güvenilirliğe sahip olduğu, Parkinson hastalığında meydana gelen hem “Motor olmayan belirtilerin” hem de “Motor olmayan belirtilerdeki dalgalanmaların” değerlendirilmesi amacıyla, Türk toplumu için uygun ve kullanılabilir bir anket olduğu sonucuna varılmıştır.

14. Kullanımı kolay, pratik ve kısa sürede uygulanabilen bir anket olan NoMoFA'nın klinik pratikte kullanılması, Parkinson hastalarında hem MOB'un hem de MOBD'nin saptanmasını ve değerlendirilmesini kolaylaştıracaktır. Ayrıca hastaların ve/veya bakım verenlerin bu belirtiler ve dalgalanmalar hakkındaki farkındalığını artıracak, şikâyetlerinin daha kolay ifade edilebilmesi sağlanacak ve hastalara özel tedavi yaklaşımları düzenlenebilecektir.

15. Yüksek geçerlik ve güvenilirlik göstergelerine sahip bir ölçme aracı olduğu kanıtlanmış olan NoMoFA, Parkinson hastalığında MOB'u ve MOBD'yi değerlendirmek için gelecekte yapılacak olan çalışmalarda altın standart bir ölçme aracı olarak kullanılabilecektir.



7. KAYNAKLAR

1. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy, 1817. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2002; 14(2): 223-36, discussion 222.
2. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet, 2015; 386: 896-912.
3. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord, 2015; 30(12): 1591-601.
4. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 2016; 22: 119-22.
5. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. Lancet Neurol, 2006; 5: 235-45.
6. Rodriguez-Blazquez C, Schrag A, Rizos A, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Weintraub D. Prevalence of Non-Motor Symptoms and Non-Motor Fluctuations in Parkinson's Disease Using the MDS-NMS. Mov Disord Clin Pract, 2021; 8(2): 231-39.
7. Martinez-Fernandez R, Schmitt E, Martinez-Martin P, Krack, P. The hidden sister of motor fluctuations in Parkinson's disease: A review on nonmotor fluctuations. Mov Disord, 2016; 31(8): 1080-94.
8. O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. Mov Disord, 2008; 23(1): 101-6.
9. Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord, 2002; 8: 193-7.
10. Chaudhuri KR, Prieto-Jurczynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, et al. The Nondeclaration of Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease to Health Care Professionals: An International Study Using the Nonmotor Symptoms Questionnaire. Mov Disord, 2010; 25(6): 704-9.
11. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. Lancet, 2021; 397: 2284-303.
12. Storch A, Schneider CB, Wolz M, Stürwald Y, Nebe A, Odin P, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease. Neurology, 2013; 80(9): 800-9.
13. Kleiner G, Fernandez HH, Chou KL, Fasano A, Duque KR, Hengartner D, et al. Non-Motor Fluctuations in Parkinson's Disease: Validation of the Non-Motor Fluctuation Assessment Questionnaire. Mov Disord, 2021; 36(6): 1392-400.
14. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. Lancet Neurol, 2009; 8: 464-74.
15. Çakmur R. Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberi. Türk Nöroloji Derneği ve Türkiye Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Çalışma Grubu. İstanbul, 2018: 1-106.

16. Emre M, Hanağası HA, Şahin HA, Yazıcı J. Hareket Bozuklukları. Öge AE, Baykan B, Bilgiç B, editör. Nöroloji. 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2021; 665-90.
17. Elibol B. Hareket Bozuklukları: Hareket Bozukluklarında Ayırıcı Tanı ve Klinik Yaklaşım. Emre M, editör. Nöroloji Temel Kitabı. 1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2013; 802-8.
18. Çakmur R. Parkinsonizm: Klinik Özelliklerine Göre Ayırıcı Tanı ve Sınıflama. Elibol B, editör. Hareket Bozuklukları Kitabı. 1. Baskı: Rota Tıp Yayıncılık, 2011; 61-78.
19. Hayes MT. Parkinson's Disease and Parkinsonizm. Am J Med, 2019; 132(7): 802-7.
20. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's Disease: Substantia Nigra Regional Selectivity. Brain, 1991; 114: 2283-301.
21. DeKosky ST, Marek K. Looking Backward to Move Forward: Early Detection of Neurodegenerative Disorders. Science, 2003; 302: 830-4.
22. Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. J Neural Transm, 2006; 70: 9-15.
23. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. Lancet Neurol, 2021; 20: 385-91.
24. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, Bum DJ, Burn DJ, Hawkes CH, et al. Identifying Prodromal Parkinson's Disease: Pre-Motor Disorders in Parkinson's Disease. Mov Disord, 2012; 27: 617-26.
25. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's Disease. J Neural Transm, 2017; 124(8): 901-5.
26. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The Prevalence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Mov Disord, 2014; 29(13): 1583-90.
27. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet Neurol, 2018; 17(11): 939-53.
28. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. J Parkinsons Dis, 2018; 8(s1): 3-8.
29. Von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. Eur Neuropsychopharmacol, 2005; 15(4): 473-90.
30. Muangpaisan W, Hori H, Brayne C. Systematic Review of the Prevalence and Incidence of Parkinson's Disease in Asia. J Epidemiol, 2009; 19(6): 281-93.
31. De Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol, 2006; 5: 525-35.
32. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. Revue Neurologique, 2016; 172(1): 14-26.
33. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics and Pathophysiology. Clin Geriatr Med, 2020; 36(1): 1-12.

34. Ross GW, Abbott RD. Living and Dying With Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 2014; 29(13): 1571-3.
35. Özbek SE, Zarifoğlu M, Karlı N, Özçakır A, Yıldız D, Aslan D. A Population-Based Survey to Determine the Prevalence of Movement Disorders in Orhangazi District of Bursa, Turkey. *Türk Norol Derg*, 2009; 15: 109-18.
36. Durmuş H, Gokalp MA, Hanagası HA. Prevalence of Parkinson's Disease in Baskale, Turkey: a population based study. *Neurol Sci*, 2015; 36(3): 411-3.
37. Güler S, Caylan A, Turan FN, Dağdeviren N. Prevalence and Clinical Features of Idiopathic Parkinson's disease in Western Turkey. *Arc Neuropsychiatry*, 2022; 59: 98-104.
38. Macleod AD, Taylor KSM, Counsell CE. Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 2014; 29(13): 1615-22.
39. Auyeung Man, Tsoi TH, Mok V, Cheung CM, Lee CN, Yeung E. Ten year survival and outcomes new onset Chinese Parkinson's disease patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012; 83(6): 607-11.
40. Diem-Zangerl A, Seppi K, Wenning GK, Trinka E, Ransmayr G, Oberger W, et al. Mortality in Parkinson's disease: a 20-year follow-up study. *Mov Disord*, 2009; 24(6): 819-25.
41. Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013; 84(11): 1258-64.
42. Hobson P, Meara J, Ishihara-Paul L. The estimated life expectancy in a community cohort of Parkinson's disease patients with and without dementia, compared with the UK population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010; 81(10): 1093-8.
43. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G. What predicts mortality in Parkinson disease? A prospective population-based long-term study. *Neurology*, 2010; 75(14): 1270-6.
44. Levy G, Tang MX, Louis ED, Cote LJ, Alfaró B, Mejia H, et al. The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology*, 2002; 59(11): 1708-13.
45. Pinter B, Diem-Zangerl A, Wenning GK, Scherfler C, Oberger W, Seppi K, et al. Mortality in Parkinson's disease: a 38-year follow-up study. *Mov Disord*, 2015; 30(2): 266-9.
46. Doğu O. Hareket Bozuklukları: Parkinson Hastalığı Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Emre M, editör. *Nöroloji Temel Kitabı*. 1. Baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri, 2013; 814-7.
47. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*, 2016; 15(12): 1257-72.
48. Elbaz A, Bower JH, Peterson BJ, Maraganore DM, McDonnell SK, Ahlsgog JE, et al. Survival study of Parkinson disease in Olmsted County, Minnesota. *Arch Neurol*, 2003; 60(1): 91-6.
49. Thacker EL, Ascherio A. Familial aggregation of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Mov Disord*, 2008; 23(8): 1174-83.
50. Lill CM. Genetics of Parkinson's disease. *Mol Cell Probes*, 2016; 36(6): 386-96.

51. Marras C, Lang A, Warrenburg BP, Sue CM, Tabrizi SJ, Bertram L, et al. Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Mov Disord*, 2016; 31(4): 436-57.
52. Lange LM, Gonzalez-Latapi P, Rajalingam R, Tijssen MAJ, Ebrahimi-Fakhari D, Gabbert C, et al. Nomenclature of Genetic Movement Disorders: Recommendations of the International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force – An Update. *Mov Disord*, 2022; 3(5): 905-35.
53. Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res Rev*, 2018; 42: 72-85.
54. Cookson MR, Bandmann O. Parkinson's disease: insights from pathways. *Hum Mol Genet*, 2010; 19: 21-7.
55. Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol*, 2009; 8(12): 1150-7.
56. Gazewood JD, Richards DR, Clebak K. Parkinson disease: an update. *Am Fam Physician*, 2013; 87(4): 267-73.
57. Pakkenberg B, Moller A, Gundersen HJ, Dam AM, Pakkenberg H. The absolute number of nerve cells in substantia nigra in normal subjects and in patients with Parkinson's disease estimated with an unbiased stereological method. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1991; 54(1): 30-3.
58. Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, Chu Y, Beach TG, Adler CH, et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain*, 2013; 136: 2419-31.
59. Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012; 2(8): a009258.
60. Masters CL, Kril JJ, Halliday GM, Pamphlett R, Collins S, Hill AF, et al. Overview and recent advances in neuropathology. Part 2: Neurodegeneration. *Pathology*, 2011; 43(2): 93-102.
61. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the α -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease. *Science*, 1997; 276(5321): 2045-7.
62. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M, et al. α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 1997; 388: 839-40.
63. Goedert M, Spillantini MG, Tredici KD, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol*, 2013; 9(1): 13-24.
64. Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates. *Neuropathology*, 2007; 27(5): 494-506.
65. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White CL, et al. Multi-organ distribution of phosphorylated α -synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol*, 2010; 119: 689-702.

66. Tredici KD, Hawkes CH, Ghebremedhin E, Braak H. Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 2010; 119: 703-13.
67. Braak H, Tredici KD, Rüb U, de Vos RAI, Steur ENHJ, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 2003; 24(2): 197-211.
68. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Tredici KD. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*, 2004; 318(1): 121-34.
69. Keçeli YK. Parkinson Hastalığı Erken Sabah Off Periyodunda Nonmotor Semptomların Sıklığı. Uzmanlık Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi, 2020.
70. Braak H, Müller CM, Rüb U, Ackermann H, Bratzke H, de Vos RAI, et al. Pathology associated with sporadic Parkinson's disease-where does it end? *J Neural Transm Suppl*, 2006; 70: 89-97.
71. Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JPG. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 2008; 64(5): 485-91.
72. Parkkinen L, Pirttilä T, Alafuzoff I. Applicability of current staging/categorization of alpha-synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta Neuropathol*, 2008; 115(4): 399-407.
73. Hawkes CH, Tredici KD, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010; 16(2): 79-84.
74. Bulut B. Parkinson Hastalığı Non-Motor Semptomlar (Motor Olmayan Bulgular) Ölçeği Türkçe Versiyonunun Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. Uzmanlık Tezi. İstanbul: Marmara Üniversitesi, 2016.
75. Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain*, 2010; 133: 1755-62.
76. Irwin DJ, White MT, Toledo JB, Xie SX, Robinson JL, Deerlin VV, et al. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Ann Neurol*, 2012; 72(4): 587-98.
77. Horsager J, Knudsen K, Sommerauer M. Clinical and imaging evidence of brain-first and body-first Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2022; 105626.
78. Van Den Berge N, Ulusoy A. Animal models of brain-first and body-first Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2022; 105599.
79. Halliday G, Hely M, Reid, W, Morris, J. The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 2008; 115(4): 409-15.
80. Horsager J, Andersen KB, Knudsen K, Skjærbæk C, Fedorova TD, Okkels N, et al. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain*, 2020; 143(10): 3077-88.
81. Borghammer P, Van Den Berge N. Brain-First versus Gut-First Parkinson's Disease: A Hypothesis. *J Parkinsons Dis*, 2019; 9(s2): 281-95.

82. Compta Y, Parkkinen L, O'Sullivan SS, Vandrovcova J, Holton JL, Collins C, et al. Lewy-and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important. *Brain*, 2011; 134: 1493-505.
83. Irwin DJ, Lee VMY, Trojanowski JQ. Parkinson's disease dementia: convergence of α -synuclein, tau and amyloid- β pathologies. *Nat Rev Neurosci*, 2013; 14(9): 626-36.
84. Doherty KM, Silveira-Moriyama L, Parkkinen L, Healy DG, Farrell M, Mencacci NE, et al. Parkinson disease: a clinicopathologic entity? *JAMA Neurol*, 2013; 70(5): 571-9.
85. Pouloupoulos M, Levy OA, Alcalay RN. The neuropathology of genetic Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2012; 27(7): 831-42.
86. Kalia LV, Lang AE, Hazrati LN, Fujioka S, Wszolek ZK, Dickson DW, et al. Clinical Correlations With Lewy Body Pathology in LRRK2-Related Parkinson Disease. *JAMA Neurol*, 2015; 72(1): 100-5.
87. Popescu A, Lippa CF, Lee VMY, Trojanowski JQ. Lewy bodies in the amygdala: increase of alpha-synuclein aggregates in neurodegenerative diseases with tau-based inclusions. *Arch Neurol*, 2004; 61(12): 1915-9.
88. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*, 1986; 9: 357-81.
89. Ataç C. Ekstrapiramidal Düzey. Campbell WW (editör), İnan LE (çeviri editörü). *DeJong Nörolojik Muayene*. 7. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2018; 399-409.
90. Stocco A, Lebiere C, Anderson JR. Conditional Routing of Information to the Cortex: A Model of the Basal Ganglia's Role in Cognitive Coordination. *Psychol Rev*, 2010; 117(2): 541-74.
91. Yahya K. The basal ganglia corticostriatal loops and conditional learning. *Rev Neurosci*, 2020; 32(2): 181-90.
92. Tokçaer AB. Hareket Bozuklukları: Hareket Bozukluklarının Patofizyolojisi. Emre M, editör. *Nöroloji Temel Kitabı*. 1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2013; 808-14.
93. Lee CS, Schulzer M, Mak E, Hammerstad JP, Calne S, Calne DB. Patterns of asymmetry do not change over the course of idiopathic parkinsonism: implications for pathogenesis. *Neurology*, 1995; 45(3 Pt 1): 435-9.
94. Marras C, Lang A. Parkinson's disease subtypes: lost in translation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013; 84(4): 409-15.
95. Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurol*, 2014; 71(4): 499-504.
96. Nutt GJ. Motor subtype in Parkinson's disease: Different disorders or different stages of disease? *Mov Disord*, 2016; 31(7): 957-61.
97. Eisinger RS, Martinez-Ramirez D, Ramirez-Zamora A, Hess CW, Almeida L, Okun MS, et al. Parkinson's disease motor subtype changes during 20 years of follow-up. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020; 76: 104-7.
98. Marinus J, Zhu K, Marras C, Aarsland D, Van Hilten J. Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2018; 17: 559-68.

99. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P et al. International Multicenter Pilot Study of the First Comprehensive Self-Completed Nonmotor Symptoms Questionnaire for Parkinson's Disease: The NMSQuest Study. *Mov Disord*, 2006; 27(7): 916-23.
100. Muzerengi S, Lewis H, Edwards M, Kipps E, Bahl A, Martine-Martin P, Chaudhuri KR. Non-motor symptoms in Parkinson's disease: An underdiagnosed problem. *Aging Health*, 2006; 2(6): 967-82.
101. Seppi K, Chaudhuri KR, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Lloret SP, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based-medicine review. *Mov Disord*, 2019; 34(2): 180-98.
102. Martinez-Martin P, Reddy P, Antonini A, Henriksen T, Katzenschlager R, Odin P, et al. Chronic subcutaneous infusion therapy with apomorphine in advanced Parkinson's disease compared to conventional therapy: a real life study of non motor effect. *J Parkinsons Dis*, 2011; 1(2): 197-203.
103. Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, Antonini A, Todorova A, Odin P, et al. EuroInf: a multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2015; 30(4): 510-6.
104. Özkan S, Erer S, Elibol B, Özkaynak SS, Çakmur R, Akbostancı MC, et al. Parkinson Hastalığı Tedavisinde Apomorfin. *Turk J Neurol*; 2021; 27: 358-65.
105. Broeders M, Velseboer DC, de Bie R, Speelman JD, Muslimovic D, Post B, et al. Cognitive change in newly-diagnosed patients with Parkinson's disease: a 5-year follow-up study. *J Int Neuropsychol Soc*, 2013; 19(6): 695-708.
106. Svenningsson P, Westman E, Ballard C, Aarsland D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers and treatment. *Lancet Neurol*, 2012; 11(8): 697-707.
107. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*, 2017; 18(7): 435-50.
108. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord*, 2000; 15(4): 669-77.
109. Broen MPG, Narayan NE, Kuijf ML, Dissanayaka NNW, Leentjens AFG. Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 2016; 31(8): 1125-33.
110. Den Brok MGHE, van Dalen JW, van Gool WA, van Charante EPM, de Bie RMA, Richard E. Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, 2015; 30(6): 759-69.
111. Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc*, 2000; 48(8): 938-42.
112. Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007; 78(1): 36-42.

113. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziégler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*, 2000; 123(Pt 4): 733-45.
114. Paracha M, Herbst K, Kiebertz K, Venuto CS. Prevalence and Incidence of Nonmotor Symptoms in Individuals with and without Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*, 2022; 9(7): 961-6.
115. Bollu PC, Sahota P. Sleep and Parkinson Disease. *Mo Med*, 2017; 114(5): 381-6.
116. Zuzuárregui JRP, During EH. Sleep Issues in Parkinson's Disease and Their Management. *Neurotherapeutics*, 2020; 17(4): 1480-94.
117. Chahine LM, Amara AW, Videnovic A. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015. *Sleep Med Rev*, 2017; 35: 33-50.
118. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 2009; 72(15): 1296-300.
119. Scott GD, Lim MM, Drake MG, Woltjer R, Quinn JF. Onset of Skin, Gut, and Genitourinary Prodromal Parkinson's Disease: A Study of 1.5 Million Veterans. *Mov Disord*, 2021; 36(9): 2094-103.
120. Hand A, Gray WK, Chandler BJ, Walker RW. Sexual and relationship dysfunction in people with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010; 16(3): 172-6.
121. Hiorth YH, Pedersen KF, Dalen I, Tysnes OB, Alves G. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: A 7-year prospective population-based study. *Neurology*, 2019; 93(16): 1526-34.
122. Kumaresan M, Khan S. Spectrum of Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Cureus*, 2021; 13(2): e13275.
123. Fischer M, Gemende I, Marsch WC, Fischer PA. Skin function and skin disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 2001; 108(2): 205-13.
124. Huang P, Yang XD, Chen SD, Xiao Q. The association between Parkinson's disease and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Transl Neurodegener*, 2015; 4: 21.
125. Alves G, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson disease? *Neurology*, 2004; 63(10): 1908-11.
126. Marras C, Chaudhuri KR. Nonmotor Features of Parkinson's Disease Subtypes. *Mov Disord*, 2016; 31(8): 1095-102.
127. Sauerbier A, Rosa-Grilo M, Qamar MA, Chaudhuri KR. Nonmotor Subtyping in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*, 2017; 133: 447-78.
128. Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, Chaudhuri KR. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016; Suppl 1: 41-6.
129. Titova N, Chaudhuri KR. Nonmotor Parkinson's and Future Directions. *Int Rev Neurobiol*, 2017; 134: 1493-505.

130. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*, 2020; 323(6): 548-60.
131. Ossig C, Reichmann H. Treatment strategies in early and advanced Parkinson disease. *Neurol Clin*, 2015; 33(1): 19-37.
132. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2009; 361(13): 1268-78.
133. Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. *CMAJ*, 2019; 191(36): 989-1004.
134. Pringsheim T, Day GS, Smith DB, Rae-Grant A, Licking N, Armstrong MJ, et al. Dopaminergic Therapy for Motor Symptoms in Early Parkinson Disease Practice Guideline Summary: A Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*, 2021; 97(20): 942-57.
135. Church FC. Treatment Options for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Biomolecules*, 2021; 11(4): 612.
136. Goetz CG, Pal G. Initial management of Parkinson's disease. *BMJ*, 2014; 349: g6258.
137. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*, 2014; 311(16): 1670-83.
138. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2004; 351(24): 2498-508.
139. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2018; 33(8): 1248-66.
140. Varanese S, Birnbaum Z, Rossi R, Di Rocco A. Treatment of advanced Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, 2011; Article ID 480260.
141. Fox SH, Lang AE. Levodopa-related motor complications—Phenomenology. *Mov Disord*, 2008; 23: 509-14.
142. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment. *Postgrad Med J*, 2007; 83(980): 384-8.
143. Barbeau A. Long-term side-effects of levodopa. *Lancet*, 1971; 1: 395.
144. Yahr MD, Duvoisin RC, Scheer MJ, Barrett RE, Hoehn MM. Treatment of parkinsonism with levodopa. *Arch Neurol*, 1969; 21: 343-54.
145. Marsden CD, Parkes JD. "On-off" effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet*, 1976; 1: 292-6.
146. Cantello R, Gilli M, Riccio A, Bergamasco B. Mood changes associated with "end-of-dose deterioration" in Parkinson's disease: a controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1986; 49(10): 1182-90.
147. Riley DE, Lang AE. The spectrum of levodopa-related fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*, 1993; 43(8): 1459-64.

148. Franke C, Storch A. Nonmotor Fluctuations in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*, 2017; 134: 947-71.
149. Brun L, Lefaucheur R, Fetter D, Derrey S, Boden A, Wallon D, et al. Non-motor fluctuations in Parkinson's disease: prevalence, characteristics and management in a large cohort of parkinsonian outpatients. *Clin Neurol Neurosurg*, 2014; 127: 93-6.
150. Ossig C, Sippel D, Fauser M, Gandor F, Jost WH, Ebersbach G, et al. Assessment of nonmotor fluctuations using a diary in advanced Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*, 2016; 6(3): 597-607.
151. Kakimoto A, Kawazoe M, Kurihara K, Mishima T, Tsuboi Y. Impact of non-motor fluctuations on QOL in patients with Parkinson's disease. *Front Neurol*, 2023; 14: 1149615.
152. Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K, et al. Rotigotine Effects on Early Morning Motor Function and Sleep in Parkinson's Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study (RECOVER). *Mov Disord*, 2011; 26(1): 90-9.
153. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Antonini A, Brown RG, Friedman JH, Onofrj M, et al. Rotigotine and specific non-motor symptoms of Parkinson's disease: post hoc analysis of RECOVER. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013; 19: 660-5.
154. Kassubek J, Chaudhuri KR, Zesiewicz T, Surmann E, Boroojerdi B, Moran K, et al. Rotigotine transdermal system and evaluation of pain in patients with Parkinson's disease: a post hoc analysis of the RECOVER study. *BMC Neurol*, 2014; 14: 42.
155. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt MH, Chirilineau D, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Study of Safinamide as Add-on to Levodopa in Mid to Late Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 2014; 29(10): 1273-80.
156. Witjas T, Kaphan E, Régis J, Jouve E, Chérif AA, Péragut JC, et al. Effects of Chronic Subthalamic Stimulation on Nonmotor Fluctuations in Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 2007; 22(12): 1729-34.
157. Maxwell SE, Kelley K, Rausch JR. Sample size planning statistical power and accuracy in parameter estimation. *Annu Rev Psychol*, 2008; 59: 537-63.
158. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2010; 25(15): 2649-53.
159. Schade S, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Levodopa Equivalent Dose Conversion Factors An Updated Proposal Including Opicapone and Safinamide. *Mov Disord Clin Pract*, 2020; 7(3): 343-5.
160. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 2005; 53(4): 695-9.
161. Selekler K, Cangoz B, Uluc S. 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: 166-71.
162. Özdilek B, Kenangil G. Validation of the Turkish version of the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA-TR) in patients with parkinson's disease. *The Clinical Neuropsychologist*, 2014; 28(2): 333-43.

163. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 1967; 17(5): 427-42.
164. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and Recommendations *Mov Disord*, 2004; 19(9): 1020-8.
165. Fahn S, Elton R and Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M editors. Recent developments in Parkinson's disease. Vol. 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. 153-63.
166. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2002; 17: 867-76.
167. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord*, 2003; 18(7): 738-50.
168. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord*, 2007; 22(1): 41-7.
169. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, 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.
170. Akbostanci MC, Bayram E, Yılmaz V, Rzaev S, Ozkan S, Tokcaer AB, et al. Turkish Standardization of Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale and Unified Dyskinesia Rating Scale. *Mov Disord Clin Prac*, 2017; 5(1): 54-9.
171. Hopkins KD, Weeks DL. Tests for Normality and Measures of Skewness and Kurtosis: Their Place in Research Reporting. *Educational and Psychological Measurement*, 1990; 50: 717-29.
172. Cicchetti DV. Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. *Psychol Assess*, 1994; 6(4): 284-290.
173. Gözümlü S, Aksayan S. Kültürlerarası ölçek uyarlaması için rehber II: Psikometrik Özellikler ve Kültürlerarası Karşılaştırma. *HEMAR-G Hemşirelik Araştırma Dergisi*, 2002; 4 (2): 9-20.
174. Sim J, Wright CC. The Kappa Statistic in Reliability Studies: Use, Interpretation, and Sample Size Requirements. *Phys Ther*, 2005; 85(3): 257-68.
175. Karaman H, Atar B, Aktan DÇ. Açıklayıcı Faktör Analizinde Kullanılan Faktör Çıkartma Yöntemlerinin Karşılaştırılması. *GEFAD / GUJGEF*, 2017; 37(3): 1173-93.
176. Fernandes M, Pierantozzi M, Stefani A, Cattaneo C, Bonizzoni EA, Cerroni R, et al. Frequency of Non-motor Symptoms in Parkinson's Patients With Motor Fluctuations. *Front Neurol*, 2021; 12: 678373.
177. Donzuso G, Cicero CE, Vinciguerra E, Sergi R, Luca A, Mostile G, et al. Gender differences in non-motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 2023; 130(10): 1249-57.

178. Faggianelli F, Loundou A, Baumstarck, Nathalie S, Auquier P, Eusebio A, et al. Validation of a non-motor fluctuations questionnaire in Parkinson's disease. *Rev Neurol*, 2022; 178 (4): 347-54.
179. Carpi M, Pierantozzi M, Cofano S, Fernandes M, Cerroni R, De Cillis F, et al. Both Motor and Non-Motor Fluctuations Matter in the Clinical Management of Patients with Parkinson's Disease: An Exploratory Study. *J Pers Med*, 2023; 13(2): 242.
180. Chaudhuri KR, Schrag A, Weintraub D, Rizos A, Rodriguez-Blazquez C, Mamikonyan E, et al. The Movement Disorder Society Nonmotor Rating Scale: Initial Validation Study. *Mov Disord*, 2020; 35(1): 116-33.
181. Saunders-Pullman R. Estrogens and Parkinson Disease: Neuroprotective, Symptomatic, Neither, or Both? *Endocrine*, 2003; 21(1): 81-7.
182. Tsang KL, Ho SL, Lo SK. Estrogen improves motor disability in parkinsonian postmenopausal women with motor fluctuations. *Neurology*, 2000; 54(12): 2292-8.
183. Rocca WA, Smith CY, Rocca LG, Savica R, Mielke MM. Oophorectomy With Parkinsonism and Parkinson Disease. *JAMA Netw Open*, 2022; 5(10): e2238663.
184. Canonico M, Pesce G, Bonaventure A, Noan-Laine ML, Benatru I, Ranoux D, et al. Increased Risk of Parkinson's Disease in Women after Bilateral Oophorectomy. *Mov Disord*, 2021; 36(7): 1696-700.
185. Glaab E, Schneider R. Comparative pathway and network analysis of brain transcriptome changes during adult aging and in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2015; 74: 1-13.
186. Sherer TB, Chowdhury S, Peabody K, Brooks DW. Overcoming obstacles in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2012; 27(13): 1606-11.
187. Ma SY, R  ytt M, Collan Y, Rinne JO. Unbiased morphometrical measurements show loss of pigmented nigral neurones with ageing. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1999; 25(5): 394-9.
188. Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, et al. Prevalence of Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease in an International Setting; Study Using Nonmotor Symptoms Questionnaire in 545 patients. *Mov Disord*, 2007; 22(11): 1623-29.
189. Cosentino C, Nunez Y, Torres L. Frequency of non-motor symptoms in Peruvian patients with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*, 2013; 71: 216-9.
190. Chaudhuri KR, Mridula KR, Bandaru VS. Prevalence of Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease: A Study from South India. *Turk J Neurol*, 2021; 27(1): 52-7.
191. Classen J, Koschel J, Oehlwein C, Seppi K, Urban P, Winkler C, et al. Nonmotor fluctuations: phenotypes, pathophysiology, management, and open issues. *J Neural Transm*, 2017; 124: 1029-36.
192. Picillo M, Palladino R, Moccia M, Erro R, Amboni M, Vitale C, et al. Gender and non motor fluctuations in Parkinson's disease: A prospective study. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016; 27: 89-92.
193. Gunal DI, Nurichalichi K, Tuncer N, Bekiroglu N, Aktan S. The Clinical Profile of Nonmotor Fluctuations in Parkinson's Disease Patients. *Can J Neurol Sci*, 2002; 29(1): 61-4.

194. Karakoç FY, Dönmez L. Ölçek Geliştirme Çalışmalarında Temel İlkeler. Tıp Eğitimi Dünyası, 2014; 13(40): 39-49.
195. Ahmed I, Ishtiaq S. Reliability and validity: Importance in medical research. J Pak Med Assoc, 2021; 71(10): 2401-6.
196. Kılıç S. Cronbach'ın alfa güvenirlik katsayısı. Journal of Mood Disorders, 2016; 6(1): 47-8.
197. Alpar R. Spor, Sağlık ve Eğitim Bilimlerinden Örneklerle Uygulamalı İstatistik ve Geçerlik-Güvenirlik. 4. Baskı. Detay Yayıncılık, 2016.
198. Tsigkaropoulou E, Douzenis A, Tsitas N, Ferentinos P, Liappas I, Michopoulos I. Greek version of the Connor-Davidson resilience scale: Psychometric properties in a sample of 546 subjects. In Vivo, 2018; 32(6): 1629-34.
199. Aktürk Z, Acemoğlu H. Tıbbi araştırmalarda güvenirlik ve geçerlilik. Dicle Tıp Dergisi, 2012; 39(2): 316-9.
200. Ateş C, Öztuna D, Genç Y. Sağlık Araştırmalarında Sınıf İçi Korelasyon Katsayısının Kullanımı. Türkiye Klinikleri J Biostat, 2009; 1(2): 59-64
201. Liljequist D, Elfving B, Roaldsen KS. Intraclass correlation – A discussion and demonstration of basic features. PLoS One, 2019; 14(7): e0219854.
202. Gürlük YO, Korkmaz M, Cömert G, Alagöz ÖEC. Puanlayıcılar Arası Uyumun Farklı Ölçekleme Türleri, Puanlayıcı Sayısı ve Puanlanan Sayısı Açısından İncelenmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 2023; 25(1): 227-45.
203. Çapık C. Geçerlik ve Güvenirlik Çalışmalarında Doğrulamalı Faktör Analizinin Kullanımı. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi, 2014; 17(3): 196-205.
204. İlhan M, Çetin B. LISREL ve AMOS Programları Kullanılarak Gerçekleştirilen Yapısal Eşitlik Modeli (YEM) Analizlerine İlişkin Sonuçların Karşılaştırılması. Journal of Measurement and Evaluation in Education and Psychology, 2014; 5(2): 26-42.
205. Gupta K, Singh N. Fit Estimation in Structural Equation Modeling – A Synthesis of Related Statistics”, HSB Research Review, 2014/15; 8/9 (2/1): 20-7
206. Sallabaş ME, Göktentürk T, Yazıcı E. Türkçe Metinleri Okumaya Karşı Yabancı Dil Olarak Türkçe Öğrenen Öğrencilerin Tutumunun Belirlenmesi: Bir Geçerlilik ve Güvenirlik Çalışması. Ana Dili Eğitimi Dergisi, 2018; 6(2): 369-85.
207. Kılıç AF. Açımlayıcı Faktör Analizinde Boyut Sayısına Karar Verme: Yöntemlere Kısa Bir Bakış. Pamukkale Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 2022; 51: 305-18.
208. Saraçlı S. Faktör analizinde yer alan döndürme metotlarının karşılaştırmalı incelenmesi üzerine bir uygulama. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2011; 1(3): 22-6.
209. Orçan F. Açımlayıcı ve doğrulamalı faktör analizi: İlk hangisi kullanılmalı?. Eğitimde ve Psikolojide Ölçme ve Değerlendirme Dergisi, 2018; 9(4): 413-21.
210. Rodríguez-Violante M, Ospina-García N, Dávila-Avila NM, Cruz-Fino D, de la Cruz-Landero A, Cervantes-Arriaga A. Motor and non-motor wearing-off and its impact in the quality of life of patients with Parkinson's disease. Arq Neuropsiquiatr, 2018; 76(8): 517-21.

211. Kim A, Kim HJ, Shin CW, Kim A, Kim Y, Jang M, et al. Emergence of non-motor fluctuations with reference to motor fluctuations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018; 54: 79-83.
212. Del Prete E, Schmitt E, Meoni S, Fraix V, Castrioto A, Pelissier P, et al. Do neuropsychiatric fluctuations temporally match motor fluctuations in Parkinson's disease? *Neurol Sci*, 2022; 43(6): 3641-7.



8. ÖZET

Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme (NoMoFA) Anketi Türkçe Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması

Parkinson hastalığının premotor evresi dahil tüm seyri boyunca yaygın olarak meydana gelebilen motor olmayan belirtiler (MOB), motor belirtilere benzer şekilde dalgalanabilmektedir. Bu çalışmanın amacı motor olmayan belirtilerdeki dalgalanmaları (MOBD) değerlendiren, orijinal dili İngilizce olan “Non-Motor Fluctuation Assessment (NoMoFA) Questionnaire” anketini Türkçe’ye uyarlamak, geçerlilik ve güvenilirliğini test etmektir.

Bu çalışmaya Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozuklukları Derneği Parkinson Hastalığı Klinik Tanı Kriterlerine göre İdiyopatik Parkinson Hastalığı tanısı olan hastalar dahil edilmiştir. Çeviri-geri çeviri yöntemi ile Türkçe versiyonu oluşturulan NoMoFA Anketi hastalar tarafından doldurulmuştur. Hasta popülasyonun bir kısmına 7-15 gün sonra anket tekrarı uygulanmıştır. Güvenilirliği değerlendirmek için madde-toplam puan korelasyon analizi, iç tutarlılık ve test-tekrar test analizleri yapılmıştır. Geçerliliğin değerlendirilmesi için doğrulayıcı faktör analizi (DFA) ve açımlayıcı faktör analizi (AFA) uygulanmıştır. Ayrıca Hoehn-Yahr (H&Y) Evreleme Ölçeği, Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (HBD-BPHDÖ) ve Non-Motor Semptomlar Ölçeği (NMSÖ) ile eş zamanlı geçerlilik

değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizde SPSS 29. paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm analizler için $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 200 hastanın 114'ü erkek, 86'sı kadın olup; hastaların yaş ortalaması $68,57 \pm 8,69$ idi. Hastaların tamamında en az bir MOB, %86'sında ise MOBD mevcuttu. Hastalarda hem en sık saptanan MOB (%89), hem de en sık dalgalanma gösteren MOB (%47,8) halsizlik ve düşük enerji hissiydi. NoMoFA puanları kadınlarda erkeklerden yüksek saptandı. Yaş, hastalık süresi ve levodopa eşdeğer dozları (LED) ile NoMoFA puanları arasında pozitif yönlü ilişki mevcuttu. Hastalık başlangıç yaşı ile motor olmayan dalgalanmalar puanları arasında negatif yönlü bir ilişki tespit edildi. Güvenilirlik analizinde Cronbach alfa katsayısı 0,846 olarak hesaplandı. Madde-toplam korelasyonları 0,261 ile 0,619 arasındaydı. Herhangi bir soru çıkartıldığında Cronbach alfa değerinde artış meydana gelmedi. Test-tekrar test güvenilirliğinde, iki ölçüm arasında korelasyon katsayısı çok yüksekti ($r=0,983$, $p<0,01$). Sınıf içi korelasyon katsayısı 0,991 olup, çok yüksek bir uyum tespit edildi ($p<0,001$). Geçerlilik analizlerinde, DFA'da uyum indeksleri kabul edilebilir uyum değerleri göstermekteydi. Standartlaştırılmış regresyon ağırlıkları da 20 ve 25. sorular hariç kabul edilebilir sınırlarda bulundu ($>0,30$). AFA'da, toplam varyansın %38,7'sini temsil eden iki faktör elde edildi. Maddelerin faktör yükleri 0,304 ile 0,751 arasındaydı ($>0,30$). AFA sonuçlarında NoMoFA'nın orijinal validasyon çalışmasına göre bazı farklılıklar tespit edildi. Eşzamanlı geçerlilik analizinde NoMoFA ile H&Y Evresi, HBD-BPHDÖ 1,2,3,4 ve NMSÖ arasında pozitif yönlü

yüksek veya çok yüksek düzeyde ilişki saptandı (sırasıyla $r=0,796, 0,941, 0,908, 0,841, 0,895, 0,948, p<0,01$).

Sonuç olarak Motor Olmayan Dalgalanmalar Değerlendirme (NoMoFA) Anketi Türk toplumunda kullanıma uygun, geçerli ve güvenilir bir ölçme aracıdır. NoMoFA'nın klinik pratikte kullanımı; Parkinson hastalarındaki hem MOB'un hem de MOBD'nin saptanmasını, değerlendirilmesini ve yönetimini kolaylaştıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Motor olmayan belirtiler, Motor olmayan belirtilerdeki dalgalanmalar, Parkinson hastalığı, Geçerlilik ve Güvenilirlik

9. SUMMARY

Turkish Validity and Reliability Study of the Non-Motor Fluctuations

Assessment (NoMoFA) Questionnaire

Non-motor symptoms (NMS), which may occur commonly throughout the course of Parkinson's disease, including the premotor stage, may fluctuate similarly to motor symptoms. The aim of this study is to adapt the "Non-Motor Fluctuation Assessment (NoMoFA) Questionnaire", which evaluates non-motor fluctuations (NMF) and originally formed English, into Turkish language and to test its validity and reliability.

Patients diagnosed with Idiopathic Parkinson's Disease according to the International Parkinson and Movement Disorders Society Parkinson's Disease Clinical Diagnostic Criteria were included in this study. The NoMoFA Questionnaire, whose Turkish version was created using the translation-back-translation method, was filled out by the patients. The questionnaire was repeated 7-15 days later for some of the patient population. For reliability analysis internal consistency, item-total correlation and test-retest analyzes were performed. Confirmatory factor analysis (CFA) and exploratory factor analysis (EFA) were applied to evaluate validity. In addition, concurrent validity was assessed with the Hoehn-Yahr (H&Y) Scale, Movement Disorders Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) and Non-Motor Symptoms Questionnaire

(NMSQ). SPSS 29 package program was used in statistical analysis. Statistical significance level was accepted as $p < 0,05$ for all analyses.

Two hundred patients were included in this study. 114 of the patients were men and 86 were women. The mean age of the patients was 68.57 ± 8.69 years. All patients had at least one NMS and 86% had NMF. Both the most frequently detected NMS (89%) and the most frequently fluctuating NMF (47.8%) were the fatigue and feeling of low energy. NoMoFA scores were found to be higher in women than in men. There was a positive correlation between age, disease duration, levodopa equivalent doses and NoMoFA scores. A negative correlation was detected between the age of disease onset and non-motor fluctuations subscores. In the reliability analysis, Cronbach's alpha was 0,846. Item-total correlations ranged from 0,261 to 0,619. There was no improve in Cronbach's alpha when any question was removed from NoMoFA. In test-retest reliability, the correlation coefficient between the two evaluations was quite high ($r = 0,983$, $p < 0,01$). The intraclass correlation coefficient was 0.991 and a very high agreement was detected ($p < 0.001$). In validity analyses, fit indices in CFA showed acceptable fit values. Standardized regression weights were within acceptable limits ($> 0,30$) except for questions 20 and 25. In EFA, two factors were obtained accounting 38.7% of the total variance. Factor loadings of the items were between 0,304 and 0,751 ($> 0,30$). Some differences were detected in the EFA results compared to the original validation study of NoMoFA. In the concurrent validity analysis, a high or very high positive correlation was detected between NoMoFA

and H&Y Stage, MDS-UPDRS 1,2,3,4 and NMSQ (respectively $r=0,796, 0,941, 0,908, 0,841, 0,895, 0,948, p<0,01$).

As a result, the Non-Motor Fluctuations Assessment (NoMoFA) Questionnaire is a valid and reliable assessment tool suitable for use in Turkish population. Utilization of NoMoFA in clinical practice will facilitate the detection, evaluation and management of both NMS and NMF in Parkinson's patients.

Key Words: Non-motor symptoms, Non-motor fluctuations, Parkinson's disease, Levodopa, Validity and Reliability

10.EKLER

EK-1: Olgu Rapor Formu

Çalışmadaki hasta numarası:

Anketi dolduran kişi:

Yaş:

Cinsiyet:

Hastalık başlangıç yaşı:

Hastalık süresi:

Kullandığı anti-parkinson ilaçlar:

Levodopa eşdeğer dozu:

MoCA puanı:

Hoehn-Yahr evresi:

HBD-BPHDÖ-1 puanı:

HBD-BPHDÖ-2 puanı:

HBD-BPHDÖ-3 puanı:

HBD-BPHDÖ-4 puanı:

NMSÖ-TR puanı:

NoMoFA Anketi puanı:

- MOB (statik) puanı:
- Motor olmayan dalgalanmalar puanı:

NoMoFA Anketi'ndeki motor olmayan belirti sayısı:

Test tekrarı uygulandı mı?

NoMoFA Anketi puanı (Tekrar test):

- MOB (statik) puanı (Tekrar test):
- Motor olmayan dalgalanmalar puanı (Tekrar test):

NoMoFA Anketi'ndeki motor olmayan belirti sayısı (Tekrar test):

EK-2: Sosyodemografik Veri Formu

Ad-soyad:

Yaş:

Cinsiyet:

Bilgilerin alındığı kişi:

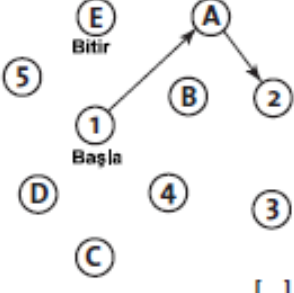
Hastalık başlangıç yaşı:

Hastalık süresi:

Kullandığı anti-parkinson ilaçlar:

Levodopa eşdeğer dozu:

EK-3: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA)

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) Çevresi [] Rakamlar [] Kollar []	
		___/5	
ADLANDIRMA 			
		___/3	
BELLEK Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın, 5 dakika sonra tekrar sorun.		BURUN 1. deneme [] 2. deneme []	KADİFE 1. deneme [] 2. deneme []
		PAMUK []	
		MOR []	
		___/5	
DİKKAT Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayıları baştan sona doğru saymalı. Hasta sayıları sondan başa doğru saymalı.		[] 2 1 8 5 4 [] 7 4 2	
		___/2	
Harf listesini hastaya okuyun, Hastaya her A harfi okunduğunda masaya el ile vurması(n)ı söyleyin, iki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin.		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB	
		___/1	
100 den başlayarak yediler çıkarma 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	
Akıcılık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydın.		[] _____ N 2 11 kelime	
		___/1	
SOYUT DÜŞÜNME Benzerlik. Örn. muz-portakal = meyve.		[] tren - bisiklet [] saat - çetel	
		___/2	
GEÇİKMELİ HATIRLAMA Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama Kategorî ipucu Çoklu seçmeli ipucu		BURUN []	KADİFE []
		CAMİ []	PAPATYA []
		MOR []	Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin.
		___/5	
YÖNELİM [] Gün [] Ay [] Yıl [] Gün adı [] Yer [] Şehir		TOPLAM ___/30	

© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004 www.mocatest.org Normal 21 / 30

Türkçe versiyon 2009. K. Selektier & B. Cangöz

EK-4: Hoehn-Yahr Evreleme Ölçeği

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

Evre II: İki taraflı tremor, rijidite, akinezi veya bradimimi, yutma güçlükleri, aksiyel rijidite (özellikle boyun), öne eğilmiş postür, yavaş veya ayağını sürüyerek yürüme ve genel katılık gibi aksiyal bulgularla birlikte veya tek başına postur anormallikleri. Minimal özörlölük bulunabilir.

Evre III: Evre II'deki bulgulara ilaveten hastada denge bozukluğu mevcuttur. Ancak hasta tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir. Orta düzeyde fonksiyon bozukluğu mevcuttur.

Evre IV: Hasta günlük aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardıma ihtiyaç duyar. Ciddi semptomlar ve belirgin özörlölük mevcuttur.

Evre V: Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı durumdadır.

EK-5: Hareket Bozuklukları Derneği - Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (HBD-BPHDÖ)

_____		_____	_____	_____
Hasta Adı veya Numarası		Merkez numarası	Değerlendirme Tarihi (ay/gün/yıl)	Değerlendirenin İsmi ve Baş Harfleri
Hasta Adı ve Tarih				
1.A	Bilginin esas olarak alındığı kişi	☐ Hasta ☐ Hasta bakıcısı ☐ Hasta+hasta bakıcısı	3.3b	Rijidite-SaÜE
			3.3c	Rijidite-SoÜE
Bölüm 1			3.3d	Rijidite-SaAE
1.1	Kognitif tutulum		3.3e	Rijidite-SoAE
1.2	Varsansiler ve parkoz		3.4a	Parmak vurma- sağ
1.3	Depresyon		3.4b	Parmak vurma- sol
1.4	Ankiziyete		3.5a	El hareketleri- sağ
1.5	Apeşi		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 duyuşsal sorunlar		3.8b	Bacak hareketleri- sol
1.10	Üriner sorunlar		3.9	Sendelyeden kalkma
1.11	Konstipasyon		3.10	Yürüyüş
1.12	Ayakta dururken iç geçme		3.11	Yürürken donma
1.13	Halsizlik		3.12	Postöral stabilite
Bölüm 2			3.13	Postür
2.1	Konuşma		3.14	Genel sportiflik
2.2	Siyelore		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- SaÜE
2.7	Yazma		3.17b	İstirahat tremoru amplitüdü- SoÜE
2.8	Hobi ve diğer ince motor etkinlikler		3.17c	İstirahat tremoru amplitüdü- SaAE
2.9	Yatağa 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, sendelyeye oturup kalkma		3.18	Tremorun devamıılığı
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	Diskinezilere geçirilen zaman
3.C1	Evetse, son dozun üzerinden kaç dakika geçmiştir?		4.2	Diskineziden fonksiyonel etkilenme
Bölüm 3			4.3	Off durumunda geçirilen zaman
3.1	Konuşma		4.4	Motor dalgalarımlardan fonksiyonel etkilenme
3.2	Yüz ifadesi		4.5	Motor dalgalarımların karmaşıklığı
3.3a	Rijidite- boyun		4.6	Off dönemi ağırlık distonisi

EK-6: Non-Motor Semptomlar Ölçeği (NMSÖ)

İsim:..... Yaş:..... Tarih:.....

Kadın ☐ Erkek ☐

PARKINSON HASTALIĞI MOTOR OLMAYAN SEMPTOMLAR ÖLÇEĞİ

Parkinson'daki hareket dışı sorunlar

Parkinson hastalarının hareketle ilgili belirtileri iyi bilinmektedir. Ancak bazen diğer sorunlar da hastalığın veya tedavisinin bir parçası olarak ortaya çıkabilir. Doktorunuzun bunları bilmesi, özellikle de sizin için sıkıntı oluşturuyorsa önemlidir. Bir dizi sorun aşağıda listelenmiştir. **Son bir ayda** sorunu yaşamış iseniz lütfen 'evet' şikkını işaretleyin. Doktor ve hemşireniz karar vermenize yardımcı olacak bazı sorular sorabilir. Son bir ayda sorunu **yaşamadıysanız** 'hayır' şikkını işaretleyin. Bir problemi son bir ay içinde yaşamadıysanız, geçmişte yaşamış olsanız bile 'hayır' şikkını işaretlemelisiniz.

Son bir ayda aşağıdakilerden herhangi birini yaşadınız mı?

1- Gün içinde salya akması	EVET	HAYIR
2- Tat ya da koku alma yeteneği kaybı veya değişimi	EVET	HAYIR
3- Yiyecek ve içecekleri yutmada zorluk ya da boğulma ile ilgili sorunlar	EVET	HAYIR
4- Kusma veya mide bulantı hissi	EVET	HAYIR
5- Kabızlık (haftada 3 defadan az bağırsak hareketi olması) ya da dışkılama sırasında ıkmak zorunda kalma	EVET	HAYIR
6- Dışkı tutamama/kaçırma	EVET	HAYIR
7- Tuvalete gittikten sonra bağırsakların tamamen boşalmadığını hissetme	EVET	HAYIR
8- İdrar yapmak için tuvalete koşturan aciliyet hissi	EVET	HAYIR
9- İdrar yapmak için geceleri düzenli kalkma	EVET	HAYIR
10- Açıklanamayan ağrılar (eklem romatizması gibi bilinen hastalıklardan ötürü olmayan)	EVET	HAYIR
11- Açıklanamayan kilo değişimi (diyet değişikliği yüzünden olmayan)	EVET	HAYIR
12- Yakın zamanda olan şeyleri hatırlamada zorluk veya yapılacak işleri unutma	EVET	HAYIR
13- Çevrenizde olup bitenlere veya bir şeyler yapmaya ilgi kaybı	EVET	HAYIR
14- Olmadığını bildiğiniz veya olmadığı söylenen şeyleri görme veya duyma	EVET	HAYIR
15- Konsantrasyon veya odaklanma zorluğu	EVET	HAYIR
16- Kendini üzgün, morali bozuk veya keyifsiz hissetme	EVET	HAYIR

17- Kendini endişeli, korkmuş veya panik hissetme	EVET	HAYIR
18- Cinsel ilişkiye daha az veya daha çok ilgi duyma	EVET	HAYIR
19- Cinsel ilişkiye girmeyi denediğinizde zorluk çekme	EVET	HAYIR
20- Oturur ya da yatar pozisyonundan kalkarken baş dönmesi, sersemlik veya halsizlik hissi	EVET	HAYIR
21- Düşme	EVET	HAYIR
22- Çalışma, araba sürme ya da yemek yeme gibi aktiviteler sırasında uyanık kalmada zorluk	EVET	HAYIR
23- Gece uykuya dalma veya gece uykuda kalma zorluğu	EVET	HAYIR
24- Yoğun, canlı rüyalar veya korkutucu rüyalar	EVET	HAYIR
25- Sanki rüyanızı canlandırır gibi uykunuzda konuşma veya hareket etme	EVET	HAYIR
26- Geceleri veya dinlenme sırasında bacaklarınızda hoş olmayan bir duygu hissetme ya da bacaklarınızı hareket ettirme ihtiyacı duyma	EVET	HAYIR
27- Bacaklarınızda şişme	EVET	HAYIR
28- Aşırı terleme	EVET	HAYIR
29- Çift görme	EVET	HAYIR
30- Diğer insanların olmadığını söylediği şeylerin başınıza gelmiş olduğuna inanma	EVET	HAYIR
Toplam:/30		

11.ÖZGEÇMİŞ

Adı: Çağrı

Soyadı: Cansu

Doğum Yeri ve Tarihi:

Eğitimi:

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Bilimsel Etkinlikleri: