



T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALARINDA
BAZAL GANGLİON VE TALAMUS
VOLÜMLERİNİN MANYETİK REZONS
GÖRÜNTÜLEME İLE HESAPLANARAK KLİNİK
BULGULARLA KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hüseyin YILDIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Aralık, 2023
İSTANBUL**



T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALARINDA
BAZAL GANGLİON VE TALAMUS
VOLÜMLERİNİN MANYETİK REZONS
GÖRÜNTÜLEME İLE HESAPLANARAK KLİNİK
BULGULARLA KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hüseyin YILDIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Başak ATALAY

**Aralık, 2023
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Hüseyin YILDIZ'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “İdiyopatik Parkinson Hastalarında Bazal Ganglion ve Talamus Volümlerinin Manyetik Rezonans Görüntüleme İle Hesaplanarak Klinik Bulgularla Karşılaştırılması” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Başak ATALAY
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Radyoloji Ana Bilim Dalı

.....

JÜRİ ÜYELERİ:

Prof. Dr. Gülnur ERDEM
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Radyoloji Ana Bilim Dalı

.....

Doç. Dr. Nesrin GÜNDÜZ
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Radyoloji Ana Bilim Dalı

.....

Tez Savunma Tarihi: 20/12/2023

YAZAR BİLDİRİMİ

“İdiyopatik Parkinson Hastalarında Bazal Ganglion ve Talamus Volümlerinin Manyetik Rezonans Görüntüleme İle Hesaplanarak Klinik Bulgular ile Karşılaştırılması” isimli uzmanlık tezinde Dr. Hüseyin YILDIZ;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir. Tezin Turnitin programı ile tespit edilen benzerlik oranı referanslar çıkarıldıktan sonra: %4’tür.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Aralık, 2023

Dr. Hüseyin YILDIZ

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Tezin hazırlanmasında katkıda bulunanlar Doç. Dr. Başak ATALAY, Doç. Dr. Fatma Betül ÖZDİLEK'tir.
- Bu tez kabulünden önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Hüseyin YILDIZ

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince sadece bilgi birikiminden ve deneyimlerinden yararlanmakla kalmayıp mesleki etik ve özverisini de örnek aldığım, yeri geldiğinde öğretmen, yeri geldiğinde bir abla gibi davranan, yüzünden eksik olmayan gülümsemesiyle bize hayat enerjisi aşılayan ve her zaman olduğu gibi bu tezin oluşmasında da desteklerini her aşamada gösteren, tez danışmanım. Doç. Dr. Başak Atalay'a,

Mesleki etik ve özverisini de örnek aldığım, engin tecrübelerinden yararlanma ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum, değerli hocalarım Prof. Dr. Adnan Kabaalioğlu ve Prof. Dr. Gülnur Erdem'e,

Hekimlikteki çalışma prensibine her zaman hayran kaldığım, eğitimim süresince mesleki becerilerimin gelişmesine büyük katkısı olan, gözlerini üzerimizden eksik etmeyen, Doç. Dr. Begümhan Baysal'a,

Kendi bilgi birikimlerini fedakarca bizlerle paylaşan, abi ve abla sıcaklığında omuz omuza çalışma fırsatı bulduğum için mutlu olduğum, Doç. Dr. Nesrin Gündüz, Doç. Dr. Umut Perçem Orhan Söylemez, Doç. Dr. Zeynep Nilüfer Tekin'e, Uzm. Dr. Gülçin Bozbeyoğlu, Uzm. Dr. Hatice Eraslan, Doç. Dr. Ali Fırat'a, Dr. Öğr. Üy. Murat Aşık, Uzm. Dr. Tunahan Ayaz ve kliniğimizdeki tüm uzman hekimlere,

Tez çalışmamızla ilgili fikirlerini ve bilgi birikimini paylaşan Doç. Dr. Fatma Betül Özdilek'e,

Ülkenin dört bir yanında ve yurt dışında çalışmakta olan şimdinin uzmanı kıdemlilerime ve başta Dr. Merve Tarhan, Dr. M. Bilal Doğan, Dr. Canberk Orundaş olmak üzere beraber geçirdiğim zamanı mutlulukla yad edeceğimi bildiğim, acı tatlı birçok anı biriktirdiğimiz çok değerli asistan arkadaşlarıma,

Ayaklarım üzerinde dik bir şekilde durabilmeyi, her şeyden önce vatana millete hayırlı bir evlat olmam gerektiği bilincini küçüklüğümde beri aşıl原因, beni türlü zorluklarda sonsuz fedakarlıklar yaparak yetiştiren annem ve babam Emine-Yılmaz Yıldız'a,

Tüm eğitim hayatım boyunca her koşulda beni destekleyen, başım sıkıştığında her zaman yanına koştuğum, kardeşlik duygusunu en güzel şekilde yaşattıran, abim Sait Yıldız ve değerli eşi Ayşe Yıldız'a,

Varlığıyla hayatıma zenginlik ve anlam katan, gülen güzel gözleriyle dünyayı ısıldatan, neşe kaynağım, can yoldaşım eşim Özge Kınılı Yıldız'a ve onu bu kadar güzel yetiştiren, Fatma-Ali Kınılı'ya,

Varlığımızı borçlu olduğumuz, bu ülkeyi bize emanet eden, başöğretmen M. Kemal Atatürk'e,

Teşekkürü borç bilirim...

Dr. Hüseyin YILDIZ

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
YAZAR BİLDİRİMİ.....	ii
BİLGİLENDİRME.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALIĞI.....	3
2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi.....	3
2.1.2. Genel Bilgiler.....	4
2.1.3. Klinik Bilgiler.....	7
2.1.3.1. Motor Semptomlar.....	8
2.1.3.2. Non-Motor Semptomlar.....	9
2.1.4. Tanı Kriterleri.....	10
2.1.5. Ayırıcı Tanı.....	13
2.1.5.1. Sekonder Parkinsonizm.....	13
2.1.5.2. Atipik Parkinsonizm.....	15
2.2. NORMAL YAŞLANAN BEYİN.....	15
2.2.1. Genel Bilgiler.....	15
2.2.2. Genetik.....	16
2.2.3. Patoloji.....	17
2.2.4. Görüntüleme Bulguları.....	17
2.2.5. Normal Yaşlanan Beyin – İdiyopatik Parkinson Hastalığı İlişkisi.....	18
2.3. PARKİNSON PLUS SENDROMLARI.....	19
2.3.1. Multipl Sistem Atrofi.....	19
2.3.2. Progresif Supranükleer Palsi.....	20
2.3.3. Kortikobazal Dejenerasyon.....	21

2.3.4. Lewy Cisimcikli Demans	21
2.4. İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALIĞI VE PARKİNSON PLUS	
SENDROMLARINDA MRG BULGULARI	22
2.4.1. İdiyopatik Parkinson Hastalığı	22
2.4.2. Multipl Sistem Atrofi	24
2.4.3. Progresif Supranukleer Palsi	26
2.4.4. Kortikobazal Dejenerasyon	28
2.4.5. Lewy Cisimcikli Demans	28
2.5. BAZAL GANGLİONLAR ve TALAMUS	28
2.5.1. Bazal Ganglionlar	28
2.5.1.1. Putamen	29
2.5.1.2. Globus Pallidus	30
2.5.1.3. Kaudat Nukleus	31
2.5.2. Talamus	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. HASTA VE KONTROL GRUBU SEÇİMİ	34
3.2. MRG PROTOKOLÜ	35
3.3. BAZAL GANGLİON, TALAMUS SEGMENTASYONU VE VOLÜM	
ÖLÇÜMÜ	36
3.3.1. vol2Brain	36
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	56
KAYNAKLAR	64
EKLER	69
EK A: Etik Kurul Onay Formu	69
EK B: Tez Orijinallik Beyan Formu	71

KISALTMALAR

İPH.....	İdiyopatik Parkinson Hastalığı
SN	Substantia Nigra
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
SNpc	Substantia Nigra pars compacta
REM.....	Rapid Eye Movement
UPDRS	Birleşik Parkinson Hastalığı Dereceleme Ölçeği
MDS-UPDRS	Hareket Bozuklukları Derneği tarafından revize UPDRS
HE	Hoehn ve Yahre
MMSE.....	Minimental Durum Testi
MoCA	Montreal Kognitif Değerlendirme
NPT	Nöropsikiyatrik Test
SP	Sekonder Parkinsonizm
MPTP.....	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin
HIV	Human Immunodeficiency Virus
PPS.....	Parkinson Plus Sendromları
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
AH.....	Alzheimer Hastalığı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
T2A	T2 Ağırlıklı
SWI	Duyarlılık Ağırlıklı İnceleme
DTI.....	Difüzyon Tensor Görüntüleme
KN.....	Kaudat Nukleus
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
MRS	Manyetik Rezonans Spektroskopi
NAA.....	N-Asetil Aspartat
MSA.....	Multipl Sistem Atrofi
MSA-P	Multipl Sistem Atrofi Parkinsoniyen Tip
MSA-C.....	Multipl Sistem Atrofi Serebellar Tip
PSP.....	Progresif Supranukleer Palsi
KBD	Kortikobazal Dejenerasyon
LBD	Lewy Cisimcikli Demans
SNr.....	Substantia Nigra pars reticulata

T1A	T1 Ağırlıklı
QSM.....	Quantitative Susceptibility Mapping
DWI	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DAT-SPECT	Dopamin Taşıyıcı-Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
DAT	Dopamin Tranporter
FLAIR.....	Fluid Attenuated Inversion Recovery
T	Tesla
MRPI.....	Manyetik Rezonans Parkinsonizm İndeksi
GP	Globus Pallidus
STN.....	Subtalamik Nukleus
GABA	Gama-aminobütirik asit
GPe	Globus Pallidus Eksterna
GPI	Globus Pallidus Interna
SPGR	Spoiled Gradient Recalled Eko

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1:	İdiyopatik Parkinson Hastalığı'na neden olabilen genler.	6
Tablo 2.2:	Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri.....	11
Tablo 2.3:	Manyetik Rezonans Parkinsonizm İndeksi	27
Tablo 4.1:	Gruplara göre cinsiyet dağılımlarının değerlendirilmesi	40
Tablo 4.2:	Gruplara göre yaş ortalamalarının değerlendirilmesi.....	41
Tablo 4.3:	Kontrol grubunda yer alan sağlıklı olguların subkortikal yapılarının vol2Brain aplikasyonundaki volümetrik bulguları.....	43
Tablo 4.4:	Kontrol grubunda yer alan sağlıklı olguların subkortikal yapılarının volümetrik bulguları.....	43
Tablo 4.5:	Tremor tarafına göre volümetrik ölçümlerin değerlendirilmesi.....	44
Tablo 4.6:	Bradikinezi tarafına göre volümetrik ölçümlerin değerlendirilmesi.....	45
Tablo 4.7:	Başlangıç bulgularına göre volümetrik ölçümlerin değerlendirilmesi.....	46
Tablo 4.8:	Kontrol ve hasta gruplarında putamen volümlerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.9:	Alt gruplarda ve kontrol grubunda putamen volümlerinin karşılaştırılması	47
Tablo 4.10:	Kontrol ve hasta gruplarında volümetrik ölçümlerin değerlendirilmesi.....	48
Tablo 4.11:	Alt gruplara göre volümetrik ölçümlerin değerlendirilmesi	49
Tablo 4.12:	Globus pallidus ve talamus volümlerinin demans varlığı ile karşılaştırılması	50
Tablo 4.13:	Hasta grubunda demans bulgusuna göre volümetrik ölçümlerin değerlendirilmesi.....	51
Tablo 4.14:	Total talamus volümünün UPDRS-I skoru ile korelasyonu.....	52
Tablo 4.15:	Total putamen volümünün UPDRS-III skoru ile korelasyonu.....	52
Tablo 4.16:	Total talamus volümünün UPDRS-Total skoru ile korelasyonu.....	53
Tablo 4.17:	Total putamen volümünün UPDRS-Total skoru ile korelasyonu	53
Tablo 4.18:	Hasta Grubunda; UPDRS-I, UPDRS-III ve UPDRS-Total puanlarının volümetrik ölçümler le karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.19:	Hasta grubunda demans bulgusuna göre volümetrik ölçümlerin değerlendirilmesi.....	55
Tablo 4.20:	Hasta Grubunda; MMSE Total puanlarının volümetrik ölçümler ile karşılaştırılması	55

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1:	Kontrol grubu ve İPH’li hastada SWI sekansta MRG bulguları.....	23
Şekil 2.2:	MSA-P’li hastada MRG bulguları	25
Şekil 2.3:	MSA C’li hastada MRG bulguları	26
Şekil 2.4:	PSP hastasında MRG bulguları	27
Şekil 2.5:	Kortikobazal Dejenerasyonda MRG bulguları.....	28
Şekil 2.6:	Bazal Ganglion ve Talamusun MRG görünümü.....	30
Şekil 2.7:	Bazal Ganglionlar ve Talamusun vol2Brain aplikasyonundaki anatomik segmentasyonu	33
Şekil 3.1:	Çalışmada yer bulmuş olguların dahil edilen ve dışlanan hasta-olgu sayılarına göre gruplandırılması.....	36
Şekil 3.2:	Beyin striktürlerinin anatomik segmentasyonu.....	38
Şekil 4.1:	Çalışmaya dahil olan olguların cinsiyete göre dağılımı	40
Şekil 4.2:	Çalışmaya katılan İPH hastalarının demografik özellikleri	41
Şekil 4.3:	Çalışmaya katılan İPH hastalarının semptomlarının taraf bulguları	42
Şekil 4.4:	Kontrol grubunda yer alan sağlıklı olgunun subkortikal yapılarının vol2Brain aplikasyonundaki anatomik segmentasyonu	42
Şekil 4.5:	İdiyopatik Parkinson Hastası olan olgunun subkortikal yapılarının vol2Brain aplikasyonundaki anatomik segmentasyonu	43

ÖZET

İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALARINDA BAZAL GANGLİON VE TALAMUS VOLÜMLERİNİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARI İLE HESAPLANARAK KLİNİK BULGULARLA KARŞILAŞTIRILMASI

İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH) substantia nigra'nın dopaminerjik nöronlarındaki değişikliklerin neden olduğu nörodejeneratif bir hastalıktır. Motor ve non-motor semptomların oluşmasında bazal ganglion ve talamusların rolü tartışılmalıdır. Bazal ganglion ve talamus, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile değerlendirilip volBrain gibi tam otomatik, çevrimiçi yöntemlerle segmente edilerek volümetrik hesaplamaları yapılabilir.

İlk amacımız İPH hastalarında motor ve non-motor semptomlara göre bazal ganglion ve talamus volümlerini değerlendirmektir. Bir diğer amacımız ise subkortikal gri madde anatomik yapılarındaki atrofi ile klinik değerlendirme ölçekleri arasındaki korelasyon varlığını değerlendirmektir.

Hareket bozukluğu konusunda deneyimli nörolog tarafından değerlendirilmiş ve İPH tanısı almış 20'si kadın, 40'ı erkek 60 hasta ve 26'sı kadın, 25'i erkek 51 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan İPH hastaları demansı olanlar ve normal kognitif durumda olanlar olarak gruplandırılmıştır. Ayrıca ilk klinik semptomu tremor olanlar ve bradikinezi olanlar olarak gruplandırılmıştır. Bazal ganglionların ve talamusun 3D T1A Spoiled Gradient Recalled Eko (SPGR) sekans MRG görüntülerinden faydalanarak vol2Brain uygulaması ile otomatik segmentasyon yapılmış ve volümleri hesaplanmıştır.

İPH hastaları ile kontrol grubunun bazal ganglion ve talamus volümleri karşılaştırıldığında İPH hastalarında sağ putamen ($p=0,001$; $p<0,01$), sol putamen ($p=0,017$; $p<0,05$), total putamen ($p=0,017$; $p<0,05$) volüm ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte olup İPH hastalarında daha düşüktür. Demanslı İPH hasta grubu ile

normal kognitif durumdaki İPH hastaları kıyaslandığında ise sağ talamus, ($p=0,001$; $p<0,01$), sol talamus ($p=0,001$; $p<0,01$), total talamus ($p=0,001$; $p<0,01$) volüm ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Demans bulgusu olanlarda talamus volümü daha düşük bulunmuştur. İPH'li hasta grubunun Birleşik Parkinson Hastalığı Dereceleme Ölçeği (UPDRS) skorlarına göre bazal ganglion ve talamus volümleri karşılaştırıldığında UPDRS-I skorları ile sağ, sol ve total talamus volüm ölçümleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). UPDRS-III skorları ile sağ, sol ve total putamen volüm ölçümleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). UPDRS-Total skorları ile sağ, sol ve total putamen volüm ölçümleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). UPDRS-Total skorları ile sol ve total talamus volümleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

İPH hastalığının motor ve non-motor semptomları arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak ve klinik yönetimde daha etkili stratejiler geliştirmek adına yapılan bu çalışma, putamen ve talamus atrofisinin klinik seyir ve prognoz tahmininde potansiyel bir MRG belirteci olarak kullanılmasının önemine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson Hastalığı, MRG, Bazal ganglion, Putamen, Talamus, Volüm

ABSTRACT

COMPARING THE BASAL GANGLIA AND THALAMUS VOLUMES CALCULATED BY MAGNETIC RESONANCE IMAGING FINDINGS IN IDIOPATHIC PARKINSON'S PATIENTS WITH CLINICAL FINDING

Idiopathic Parkinson's Disease (IPD) is a neurodegenerative condition caused by changes in the dopaminergic neurons of the substantia nigra. The role of the basal ganglia and thalamus in the development of motor and non-motor symptoms has been extensively discussed. These regions can be evaluated using Magnetic Resonance Imaging (MRI) and subjected to volumetric calculations through fully automated, online methods such as volBrain.

The goal was to assess basal ganglion and thalamus volumes in IPD patients based on motor and non-motor symptoms. Another objective was to evaluate the correlation between atrophy in subcortical gray matter anatomical structures and clinical assessment scales.

A total of 60 patients, 20 females and 40 males, diagnosed with IPD by a neurologist experienced in movement disorders, and 51 healthy control subjects, including 26 females and 25 males, were included in the study. IPD patients participating in the study were categorized based on the presence or absence of dementia, as well as the first clinical symptom being tremor or bradykinesia. Automatic segmentation of the basal ganglia and thalamus was performed using 3D T1A Spoiled Gradient Recalled Echo (SPGR) sequence MRI images with the vol2Brain application, and their volumes were calculated.

When comparing the basal ganglia and thalamus volumes between IPD patients and the control group, statistically significant differences were observed in the volumes of the right putamen ($p=0.001$; $p<0.01$), left putamen ($p=0.017$; $p<0.05$), and total putamen ($p=0.017$; $p<0.05$) in IPD patients, indicating lower volumes in IPD patients. When comparing IPD patients with dementia to those with normal cognitive status, statistically significant differences were found in the volumes of the right thalamus ($p=0.001$; $p<0.01$), left thalamus ($p=0.001$; $p<0.01$), and total thalamus ($p=0.001$; $p<0.01$). The thalamus volume was lower

in those with dementia. When comparing basal ganglia and thalamus volumes with the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) scores in the IPD patient group, a statistically significant negative correlation was found between UPDRS-I scores and volumes of the right, left, and total thalamus ($p<0.05$). Similarly, UPDRS-III scores showed a statistically significant negative correlation with volumes of the right, left, and total putamen ($p<0.05$). Negative correlations were also observed between UPDRS-Total scores and volumes of the right, left, and total putamen ($p<0.05$), as well as between UPDRS-Total scores and volumes of the left and total thalamus ($p<0.05$).

This study, conducted to better understand the relationship between the motor and non-motor symptoms of IPD and to develop more effective strategies in clinical management, highlights the potential use of putamen and thalamus atrophy as an MRI marker for predicting the clinical course and prognosis of the disease.

Keywords: Parkinson's disease, MRI, Basal ganglia, Putamen, Thalamus, Volume

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH) substantia nigra'nın dopaminerjik nöronlarındaki değişikliklerin neden olduğu nörodejeneratif bir hastalıktır. Yaşlanma, daha uzun yaşam beklentisi, çevresel faktörler, ekonomik ve tıbbi standartların gelişmesi gibi faktörler yaşlı yetişkinlerin sayısını artırmış ve İPH'yi prevalansı, morbiditesi ve mortalitesi en hızlı artan nörodejeneratif hastalık haline getirmiştir [1, 2].

İPH'nin patolojik değişiklikleri nigrostriatal yolun ötesine ilerlemekte ve İPH'yi sadece bir hareket bozukluğu olmaktan çok, farklı motor klinik bulguların ve bilişsel bozuklukların eşlik ettiği multisistemik bir hastalık haline getirmektedir [3].

İPH'nin kardinal motor semptomları arasında istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postüral instabilite yer almaktadır. Bu semptomların nedeninin dopaminerjik regülasyonun kaybına bağlı olarak bazal ganglionlardaki aktivite değişiklikleri ve bozuklukları olduğu düşünülmektedir. Bu aktivite değişiklikleri doğrudan motor talamusa ve daha sonra kortekse aktarılır [1]. Putamen, striatumun motor kontrol, motivasyon, duygu düzenleme, dil işleme ve hafıza gibi çeşitli işlevleri yerine getiren kısmıdır [4]. Talamik nöronlar kortikal bölgeler tarafından alınan bilgileri dinamik olarak değiştirir ve bu değişiklikleri bazal ganglionlara iletir. Bu, talamusu dinamik motor aktivitenin merkezine koyar [5]. Literatürde İPH hastalarında bazal ganglion volümlerinin değerlendirildiği az sayıda çalışma mevcut olup özellikle talamus ile ilgili volümetrik çalışmalar çok daha azdır.

'Volbrain' kraniyal volümetrik ölçümleri tam otomatik olarak yapan, ücretsiz, open access online bir uygulamadır. 'vol2Brain' ise bu uygulama içerisinde beyaz madde, gri madde, serebrum, serebellum, bazal ganglionlar ve talamus segmentasyonunu yapan ve volümetrik ölçüm imkanı sağlayan bir uygulamadır. vol2Brain globus pallidus, putamen, kaudat nukleus ve talamus volümlerini tam otomatik, hızlı ve güvenilir bir şekilde ölçmeyi sağlamaktadır.

Kinoshita ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptıkları iki boyutlu ölçümler kullanılarak yapılan, 16 İPH tanılı hasta ve 19 kişilik kontrol grubunun bulunduğu çalışmada İPH ve kontrol grupları arasında putamen boyutlarındaki değişim oranında anlamlı bir fark

saptanmış ve İPH tanılı hastalarda putamen atrofisi olabileceğini ortaya koymuştur [6]. Putamen atrofisinin bradikinezi gibi hareket bozukluklarının ortaya çıkmasını ve şiddetini ön görebileceği belirtilmiştir [4].

Lee ve arkadaşları 2011’de 15 İPH tanılı hasta ve 15 kontrol grubunun dahil edildiği kaudat nukleus, putamen, talamusun üç boyutlu volümetri hesabı yapılarak kıyaslamasını yaptığı çalışmanın sonucunu bildirmişlerdir. Bu çalışma kaudat nukleus ve talamus hacimlerinde önemli farklılıkların varlığını ortaya çıkardı. Bununla birlikte Kinoshita ve arkadaşlarının aksine bir farklılık bildirmemişlerdir.

HM Lee’nin 2014 yılında 49 İPH tanılı erken evre hasta ve 53 kişilik kontrol grubunu dahil ettikleri çalışmada Talamus, kaudat nukleus, putamen, globus pallidus, volümleri freeSurfer yazılımı kullanılarak otomatik olarak ölçmüşlerdir. İPH hastalarında putamende önemli hacim azalmaları varken hasta ve kontrol grubu arasında talamus, kaudat nukleus, globus pallidus hacimlerinde ise fark bulunmadığını raporlamışlardır. Sadece putamende volüm farklılığı saptanması hastalığın erken evrelerinde dopaminerjik innervasyonun azalmasına bağlanmış olmakla birlikte patolojik kanıtların bulunmadığı da çalışmada ayrıca belirtilmiştir.

İPH tanısının klinik zeminde ayırıcı tanısı zor olup Parkinson sendromunun en sık nedenidir. Tanısı sekonder nedenler ekarte edildikten sonra konulabilir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bulguları ayırıcı tanıya katkı sağlayabilir. İPH hastalarında kraniyal MRG inceleme, Multipl Sistem Atrofi-Parkinson varyant, Progresif Supranükleer Palsi, yer kaplayıcı kitlesel lezyonlar, vasküler demans, iskemi gibi Parkinson benzeri kliniğe yol açabilecek nedenleri dışlamak ve ayırıcı tanı yapmak için sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca kraniyal MRG inceleme; Parkinson hastalarında serebrovasküler hasar ve atrofi derecesini değerlendirmek ve takip etmek için faydalıdır [1, 3].

Çalışmamızda amacımız İPH tanısı konmuş hastalar ile kontrol grubunun bazal ganglion ve talamus hacimlerinin MRG ile otomatik volümetri yöntemi kullanılarak karşılaştırmaktır. Diğer amacımız İPH tanısı alan ve tremor ve bradikinezi gibi motor semptomlar ile prezente olan hastaların bazal ganglion ve talamus hacimlerinin farklı olabileceği öngörülerek hasta grubunda, başlangıç klinik bulgularına göre volümleri arasında karşılaştırma yapmaktır. Bir diğer amacımız ise hastalığın seyrini değerlendirmemize olanak sağlayan klinik testlerden UPDRS skorlarına göre klinik bulguların derecesi ile volümetrik ölçümler arasında korelasyon varlığını sorgulamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İDİYOPATİK PARKINSON HASTALIĞI

2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi

İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH) uzun yıllar boyunca tıbbi literatürde yer bulmuştur. Ancak, modern anlamda tanımı ve tedavisi son yüzyıl içerisinde şekillenmiştir [1]. Prevalansı diğer nörolojik hastalıklar içerisinde çok daha hızlı artış göstermektedir [2]. Etkilenen insan sayısı açısından 2016 yılında yapılan bir çalışmada 6.1 milyon kişi ile çok yaygın bir hastalıktır [3]. İPH, merkezi sinir sisteminde yavaş ilerleyen, kronik, nörodejeneratif bir hastalıktır. En belirgin semptomları arasında tremor, rijidite, yavaşlık ve hipokinezi olarak da tanımlayabileceğimiz bradikinezi bulguları ve postüral instabilite bulunmaktadır [2, 3].

İPH, beyinde dopamin üreten nöronların, özellikle substantia nigra (SN) bölgesindeki kaybıyla karakterizedir. Dopamin eksikliği, hareket kontrolünde sorunlara neden olur, bu da hastalığın temel semptomlarını oluşturur. İlerleyen evrelerde, kognitif ve davranışsal semptomlar da ortaya çıkabilir [2].

İPH, uzun yıllardır insanoğlunun hayatında olan, ancak modern tıp sayesinde daha iyi anlaşılan ve tedavi edilebilen bir hastalıktır. Ancak, hastalık modern tıp literatürüne, 1817'de James Parkinson tarafından "An Essay on the Shaking Palsy" (Titreyen Felç Üzerine Bir Makale) adlı eserle girmiştir. Bu nedenle, bu hastalık onun adıyla anılmaktadır [7]. 19. yüzyılın sonlarına doğru, Fransız nörolog Jean-Martin Charcot, hastalığın semptomlarını daha ayrıntılı bir şekilde tanımladı ve klinik özelliklerini netleştirdi [8]. 20. yüzyılın ikinci yarısında, SN'deki dopaminerjik nöronların kaybının İPH'nin ana patolojik özelliği olduğu keşfedildi. 1960'larda levodopa'nın tedavi olarak etkili olduğu bulundu ve bu keşif İPH tedavisinde önemli bir dönüm noktası oldu. Günümüz, İPH üzerine yapılan çalışmalar sayesinde genetik, moleküler ve nörolojik mekanizmaların daha iyi anlaşıldığı bir dönem oldu. Böylelikle hastalığın daha erken evrelerde teşhis edilmesi, derin beyin stimülasyonu gibi cerrahi ve gen terapisi gibi yenilikçi yaklaşımlar, hastalığın tedavisinde umut verici gelişmelere yol açtı [1, 7, 9].

2.1.2. Genel Bilgiler

İPH, merkezi sinir sisteminin kronik, progresif bir hastalığıdır ve en belirgin semptomları tremor, rijidite, yavaşlık (bradikinezi) ve postüral instabilite gibi motor semptomlar olarak gözlemlenir [1, 3].

İPH, beyinde dopamin üreten nöronların, özellikle SN bölgesinde, kaybıyla karakterizedir. Dopamin eksikliği, hareket kontrolünde sorunlara yol açar. İlerleyen evrelerde kognitif ve davranışsal semptomlar da ortaya çıkabilir [1, 9].

Dünya genelinde, İPH'nin yaşa bağlı olarak insidansı artmaktadır ve yaklaşık 10 milyon bireyin İPH'den etkilendiği tahmin edilmektedir. Bu sayı, her geçen yıl küresel yaşlanma trendine paralel olarak artış göstermektedir. İPH'li hasta sayısının 2030 yılına kadar 9 milyondan fazla olması beklenmektedir. 65 yaş üzeri bireylerde insidans daha yüksektir [10].

İPH, bireyler için fiziksel ve psikolojik zorluklara neden olan, toplum içince ekonomik yük getiren ciddi bir sağlık sorunudur. İPH'nin ekonomik yükü, hastalığın tedavisi, hasta bakımı, iş gücü kaybı ve hastaların yaşam kalitesinin düşmesi nedeniyle oldukça yüksektir. Türkiye'de 100.000 kişi başına yaklaşık 150 yeni vaka olduğu tahmin edilmektedir. Bu insidans, dünya ortalamasına yakındır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yaklaşık 1 milyon insanın İPH ile yaşadığı tahmin edilmektedir. ABD'de, İPH'nin yıllık direkt tıbbi maliyetinin milyarlarca dolar olduğu belirlenmiştir. Bu miktar, hastalığın tedavisi ve bakımı için büyük mali kaynakların ayrılması gerektiğini göstermektedir. Bu nedenle, erken teşhis ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. [3, 9, 11].

Yaş, İPH'nin prevalansını doğrudan etkileyen en önemli faktördür. Hastalığın tanısı ve tedavisi için yaş faktörünün dikkate alınması esastır, çünkü belirtiler ve hastalığın ilerleyişi yaşa bağlı olarak değişiklik gösterebilir [12]. İPH 50 yaşından küçük bireyler arasında nadirdir ve yaşla birlikte prevalansında artış izlenmektedir. 85 ila 89 yaşları arasında zirveye ulaşır [2].

Genç yetişkinler (20-40 yaş): 40 yaşın altında başlayan İPH vakaları "Erken Başlangıçlı Parkinson Hastalığı" olarak adlandırılır. Bu yaş grubunda İPH nadirdir ve prevalansı %0.1'in altındadır. Bu grupta görülen İPH vakaları genellikle genetik faktörler veya erken yaşta maruz kalınan çevresel toksinlere bağlıdır. Genç yetişkinlerde ortaya çıkan

İPH vakaları genellikle daha hızlı ilerler. Diskinezi gibi yan etkilere daha yatkın olabilirler [12].

Orta yaşlı bireyler (40-60 yaş): Erken başlangıçlı vakalarda genetik mutasyonların etkisi daha belirgindir. Hastalığın bu yaş grubunda başlaması, klinik belirtilerin orta şiddette olmasına neden olabilir. Tremor, rijidite ve bradikinezi bu yaş grubunda sıkça gözlemlenen semptomlardır [13].

Yaşlı bireyler (60-80 yaş): 60 yaş üzerindeki bireylerde İPH prevalansı %1-2 arasında değişir. Bu grup, tüm İPH vakalarının büyük bir bölümünü oluşturur ve hastalığın tipik belirtileri bu yaş grubunda daha belirgindir. Bu yaş grubunda, non-motor semptomlara sık rastlanır. Postüral instabilite riski artar ve düşme olayları sıkça görülebilir [14].

Çok yaşlı bireyler (80+ yaş): 80 yaş ve üzeri bireylerde prevalans %4'e kadar çıkar. Çok yaşlı bireylerde kognitif bozukluklar ve demans daha sık gözlemlenir. Aynı zamanda, Atipik parkinsonizm gibi Parkinson benzeri sendromlar bu yaş grubunda daha yaygındır. Ancak bu grupta, Atipik parkinsonizm ve diğer nörodejeneratif hastalıkların da etkisiyle klinik belirtiler daha karmaşık hale gelir [2,15].

Erkeklerde İPH prevalansı kadınlara göre %40-100 daha yüksektir. Bu, biyolojik farklılıklar, hormon seviyeleri, yaşam tarzı ve çevresel maruziyetlerin bir kombinasyonu olabilir [2, 14, 16].

Kuzey Amerika ve Avrupa'da İPH'nin prevalansı, diğer bölgelere göre daha yüksektir. Bu, daha iyi tanı olanaklarına ve yaşlanan bir nüfusa sahip olmalarından kaynaklanabilir. Asya'da prevalans oranı değişkendir. Özellikle Doğu Asya ülkelerinde, batı ülkelerine göre daha düşük prevalans gözlemlenmektedir. Mevcut verilere göre, İPH prevalansı Afrika kıtasında daha düşük görünmektedir. Ancak bu, yetersiz tanı olanakları ve kayıt sistemlerinin eksikliği nedeniyle İPH'nin gerçekte ne kadar yaygın olduğunu tam olarak yansıtmayabilir [14]

Ailesel geçiş gösteren İPH vakaları mevcut olsa da çoğu vaka sporadik olarak görülür. İPH'nin etiyojisi, genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimi ile şekillenmektedir. Bu faktörlerin her biri, hastalığın patogenezi ve progresyonunda kritik bir öneme sahiptir, bu nedenle bu etkenlerin derinlemesine anlaşılması tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır. İPH'nin etiyojisinde genetik faktörlerin rolü, son yıllardaki araştırmalarla daha belirgin hale gelmiştir [15].

İPH'nin genetik formunun keşfi, 1990'ların sonlarında başladı ve bu süre zarfında, birçok gen ve genetik lokus "*PARK*" adı altında tanımlandı. Özellikle, *LRRK2* (Lösin açısından zengin kinaz 2), *GBA* (β -gluko-serebrosidaz) ve *SNCA* (α -sinüklein) gibi genlerdeki mutasyonlar, hastalığın genetik formuna neden olabilir [17]. Bu genlerden bazıları Tablo 2.1’de özetlenmektedir. Birçok çalışma, belirli çevresel faktörlerin İPH riskini artırabileceğini göstermektedir. Uzun süreli pestisitlere ve bazı endüstriyel kimyasallara maruz kalma, kırsal bölgelerde yaşama İPH riskini artırabilir. Bununla birlikte, bu faktörlerin hastalığın gelişiminde tam olarak nasıl bir etkisi olduğu hala araştırma konusudur. Şiddetli kafa travması da İPH riskini artırabilir [18, 19].

İPH etiyojisi üzerine yapılan araştırmalarda, çeşitli yaşam tarzı faktörlerinin hastalığın gelişimi üzerinde etkili olabileceği öne sürülmüştür. Bu faktörlerden sigara ve alkol tüketimi literatürde çokça tartışılmıştır ve farklı şekillerde İPH riski ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle, uzun süreli sigara içenlerde İPH gelişme riskinin, sigara içmeyenlere göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu koruyucu etkinin mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte bazı teoriler, nikotinin dopaminerjik nöronları koruyabileceğini veya nikotinin dopamin salınımını artırarak İPH semptomlarını hafifletebileceğini öne sürmektedir. Ancak bu hipotezler kesinlik kazanmamıştır.

Tablo 2.1: İdiyopatik Parkinson Hastalığı’na neden olabilen genler.

SNCA	Alfa-sinüklein proteinini kodlar. Bu proteinin anormal agregasyonu, İPH’nin patolojik özelliği olan Lewy cisimciklerinin oluşumuna katkıda bulunur [14].
PARK2	E3 ubiquitin ligazını kodlar ve erken başlangıçlı OR İPH’ye neden olabilir [9].
PINK1	Mitokondriyal işlevde önemli bir rol oynar. Mutasyonları, erken başlangıçlı OR İPH’ye yol açabilir [9], [10].
LRRK2	En yaygın olarak bilinen geç başlangıçlı İPH’ye neden olan genetik mutasyonlardan biridir. Hem sporadik hem de ailesel İPH vakalarında görülmüştür [14].
GBA	Glukoserebrosidaz enzimini kodlar. Mutasyonlar, Gaucher hastalığına neden olabilir. Bu mutasyon taşıyıcıları aynı zamanda İPH riskinde de artışa sahip olabilirler [10].
PRKN	OR yolla kalıtılan parkinsonizm vakalarında bu genlerdeki mutasyonlar belirlenmiştir [14], [15].

Kısaltmalar: İPH: İdiyopatik Parkinson Hastalığı, OR: Otozomal Resesif, SNCA: α -sinüklein geni, PARK2: Parkin, PINK1: Fosfataz ve tensin ile indüklenen putatif kinaz 1, LRRK2: Lösin açısından zengin kinaz 2, GBA: β -gluko- serebrosidaz, PRKN: Parkin RBR E3 Ubikuitin Protein Ligaz

Alkol tüketiminin İPH üzerindeki etkisi konusundaki literatür daha karmaşıktır. Bazı çalışmalar, ılımlı alkol tüketiminin İPH riskini azaltabileceğini belirtirken, diğerleri arasında böyle bir ilişki bulunmamıştır [20, 21].

İPH'nin nöropatolojisi, dopaminerjik nöronların kaybı, Lewy cisimciklerinin birikimi ve bunun sonucunda gelişen nöronal disfonksiyonların bir kombinasyonunu içerir. Bu patolojik değişiklikler, motor ve non-motor semptomların oluşumunda kritik bir rol oynamaktadır. İPH'nin en belirgin nöropatolojik özelliği, SNc'deki dopaminerjik nöronların kaybıdır. Bu kayıp, dopaminin azalmasına neden olur, bu da hareket bozukluklarına yol açan temel mekanizmadır. Lewy cisimcikleri ve Lewy nöritleri, İPH'nin karakteristik patolojik bulgularındandır. Bu protein agregatları, alfa-sinüklein'in anormal birikimi sonucunda oluşur. Yeni bulgular, bu yapıların sinaptik terminalden nöron gövdesine doğru ilerlediğini ve bu ilerlemenin hastalığın yayılmasına neden olduğunu öne sürmektedir. Bu birikim, nöronal fonksiyonların bozulmasına ve hücre ölümüne yol açabilir. İPH patolojisinin bir başka önemli yönü, nöroinflamasyondur. Aktive olmuş mikrogliyal hücrelerin sayısındaki artış ve sitokinlerin deregülasyonu, dopaminerjik nöronların ölümüne katkıda bulunabilir. Bunun yanı sıra, protein agregatları ve genetik değişiklikler de patolojik süreçte rol oynamaktadır [3, 22].

İPH, sadece SN'deki tutulum ile sınırlı değildir. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte, bazal ganglionlar, talamus, korteks ve diğer beyin bölgelerinde de patolojik değişiklikler gözlemlenir. Bu bölgelerdeki değişiklikler, kognitif bozukluklar, duygu durum değişiklikleri ve diğer non-motor semptomların gelişmesinde rol oynar [1, 7, 23].

2.1.3. Klinik Bulgular

İPH, tıp literatüründe tanımlanmış olmasına rağmen, antik çağlardan beri insanları etkileyen bir hastalıktır. Eski Mısır yazıtlarından, Yunan ve Roma tıbbi metinlerine kadar birçok eski kaynaktan, hastalığın tipik belirtilerine işaret eden açıklamalara rastlanmıştır. İPH ile ilişkili olarak 19. yüzyılın başlarında tıp dünyasında yankı uyandıran bir makale yayınlandı. Ancak, bu makale yalnızca motor belirtileri ele aldı, zamanla bu belirtilerin buzdüğünün ancak görünen kısmını oluşturduğu anlaşıldı. Zamanla detaylı bir şekilde araştırılarak tariflenen hastalık günümüzde bu makalenin yazarı olan Parkinson'un adı ile anılmaya başlamıştır [7].

İPH'de dopaminin azalması, beyinde birçok nörokimyasal değişikliğe neden olmakta ve bu değişiklikler, motor semptomların yanı sıra bilişsel, duygusal ve otonomik semptomlarla da kendini göstermektedir. Motor semptomlar, hastalığın en karakteristik ve tanımlayıcı özelliklerindendir. Hareket kabiliyetindeki kısıtlamalar, hastaların günlük yaşam kalitesini doğrudan etkiler ve bu, sosyal izolasyon, depresyon ve bağımlılık gibi ikincil

komplikasyonlara yol açabilir. Karakteristik motor ve non-motor semptomlara neden olan bu hastalık, yaşam kalitesini etkileyen birçok klinik özelliğe sahiptir [1, 7, 24].

2.1.3.1. Motor Semptomlar

İPH özellikle motor semptomlarla tanınır. Bu semptomlar, hastaların günlük yaşam aktivitelerini ve yaşam kalitesini doğrudan etkileyebilir. Sinir sistemimizin karmaşık yapısı ve fonksiyonlarındaki düzenleyici rolü nedeniyle, bu hastalık birçok motor ve non-motor belirti ile kendini gösterir. Hareket kabiliyetindeki kısıtlamalar, hastaların günlük yaşam kalitesini doğrudan etkiler ve bu, sosyal izolasyon, depresyon ve bağımlılık gibi ikincil komplikasyonlara yol açar [3].

Tremor: Çoğunlukla hastalığın ilk belirtisi olan dinlenme tremoru, özellikle el ve parmaklarda görülür, ritmik ve osilatuar bir hareket şeklinde ortaya çıkan istemsiz bir titremedir. Hasta ellerini dinlenirken tuttuğunda, "para sayma" hareketi olarak adlandırılan ritmik bir titreme gözlemlenebilir. İPH'de en yaygın gözlenen tremor türü, dinlenme tremoru olup hasta hareketsizken gözlenen tremor tipidir. Genellikle bir elde veya kolda asimmetrik olarak başlangıç gösterir. İlerleyen evrelerde, çene, dil, alt ekstremiteler ve hatta başta tremor gözlenebilir. Genellikle 4-6 Hz frekansta, yavaş ve ritmik bir şekildedir. Bu tremor, günlük yaşantıda aktiviteleri ve sosyal etkileşimleri olumsuz etkilese de hareket halindeyken genellikle azalma gösterir. SN'de dopaminerjik nöronların kaybı, bazal gangliyonlardaki dengesizliğe yol açarak tremora neden olmaktadır [3, 24].

Bradikinezi: Hareketlerde yavaşlama ve amplitüd kaybı anlamına gelir. Hastalar harekete başlamakta zorluk yaşarlar. Özellikle ayakla yere vurma hareketi, pedala basma gibi tekrarlayan hareketlerde bu gecikme daha belirgindir. El çırpma ya da parmak vurma gibi seri hareketler yavaşlar ve zamanla amplitüdü azalır. Bir hareketi sürdürmede (el çırpma gibi) özellikle tekrarlayan hareketlerde zorluk görülebilmektedir. Bradikinezi, hastaların günlük yaşantısında birçok aktiviteyi gerçekleştirmesini zorlaştırır. Yüz ifadelerinin azalması (taş yüz-hipomimi), el yazısının küçülmesi (mikrografi), adımların kısılması gibi belirtilere neden olabilir. Günlük aktivitelerde zorluk, özellikle düğme ilikleme, yazma gibi ince motor hareketlerde azalma ile kendini gösterebilir. Bradikinezinin temelinde, kortikal motor alanlar ve bazal gangliyonlar arasındaki etkileşimin bozulması yatar. Dopamin eksikliği, talamusun kortikal alanlara daha az uyarı göndermesine neden olur, bu da hareketin yavaşlamasına yol açar [2, 3, 24].

Rijidite: Kas tonusunun artması sonucu eklem hareketlerinde direnç hissedilir. Hastayı muayene eden hekimin hastanın eklemine uyguladığı pasif harekete karşı hissedilen sürekli bir direnç olarak tanımlanır. Bu, doktorun hastanın kolunu veya bacağına hareket ettirdiğinde "dişli çark" hissi olarak tanımlanabilir. Genellikle boyunda ve üst ekstremitelerde başlar. Kas tonusunda artış özellikler biceps ve triceps kaslarında görülür. Rijiditenin ana nedeni, bazal gangliyonlardaki dopaminerjik nöron kaybından kaynaklanan motor inhibitör yolların disfonksiyonudur. Yine biceps ve triceps reflekslerinde azalma yüzeysel reflekslerin kaybını göstermektedir [24, 25].

Postüral Denge Bozuklukları: İPH'de postüral reflekslerdeki bozulma, bireyin ayakta dengesini koruma yeteneğini olumsuz etkiler. İPH ilerledikçe, hastalar dengelerini korumakta zorlanabilirler, bu da düşmelere yol açabilir. Öne veya arkaya doğru ani itme ile düşmelerin görülmesi postüral instabilite olarak tanımlanmaktadır. Özellikle hastalığın ilerleyen evrelerinde sık görülür. Yürüyüş sırasında adımların kısalması, başın ve gövdenin öne eğilmesi gibi semptomlar yürüme güçlüğü, ayakta durma zorluğuna neden olabilir. Bazal gangliyonların ve pedinkülopontin nükleusun işlev bozukluğu, postüral denge bozukluklarına yol açabilir [9, 25].

2.1.3.2. Non-Motor Semptomlar

İPH, genellikle hareket bozukluklarıyla tanınan nörodejeneratif bir hastalıktır. Ancak, bu hastalığın sadece motor semptomlarına odaklanmak, kliniğin geniş yelpazesini göz ardı etmek anlamına gelir. Aslında, non-motor semptomlar, İPH'nin klinik tablosunda belirleyici bir rol oynar ve hastaların yaşam kalitesini doğrudan etkileyebilir [20].

Kognitif Bozukluklar: İPH'nin birçok non-motor belirtisi arasında, kognitif işlevlerdeki bozulmalar önemli bir yere sahiptir. Düşünsel yeteneklerde azalma, bellek sorunları, dikkat eksikliği ve yavaş düşünme, bilgi işleme hızında azalma, dikkat ve konsantrasyon sorunları gibi problemlere neden olabilir. Bu durum ileri evrelerde demans ile sonuçlanabilir. İPH'ye demansın da eklenmesiyle hafıza, planlama ve soyut düşünme gibi daha üst düzey kognitif fonksiyonları etkileyebilir. Kognitif bozuklukların oluşumunda, kortikal atrofi, beyaz madde patolojisi ve bazal gangliyonlardaki değişiklikler dahil olmak üzere birçok faktör rol oynar [26].

Duygu durum Bozuklukları: Duygusal tepkilerde ve ruh hali düzenlemesinde gözlenen bozukluklardır. Depresyon ve anksiyete, İPH'nin sık görülen non-motor semptomlarından. Depresyon, genellikle hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkar ve

hafif ile şiddetli arasında değişebilir. Apati ise ilgi ve motivasyon eksikliği olarak tanımlanabilir, genellikle yanlışlıkla depresyonla karıştırılabildiğinden ayırt edilmesi önemlidir. Dopaminerjik nöronların kaybı, serotonin ve norepinefrin yollarındaki değişiklikler, limbik sistem ve prefrontal korteksle ilişkilendirilen bozukluklar, duygu durum bozukluklarının temelinde yatmaktadır [23, 27].

Otonom Disfonksiyon: Otonom sinir sisteminin düzenleyici işlevlerinde gözlenen bozulma sonucu görülür. Otonom disfonksiyonun temelinde, otonom sinir sistemi yollarının dejenere olması ve dopaminerjik aktivitedeki azalma yatmaktadır. Ortostatik hipotansiyon önde gelen otonom bozukluklardandır. Kabızlık, gastrik boşalma gecikmesi gibi gastrointestinal sistem bozuklukları; inkontinans, noktüri, libido kaybı ve erektil disfonksiyon gibi genitoüriner sistem bulguları görülebilir [23].

Uyku Bozuklukları: İPH hastalarında uyku düzeninde ve kalitesinde değişiklikler görülebilir. Uykuya dalmada zorluk, gece boyunca sık sık uyanma, gündüz saatlerinde ani uyuma isteği ve uyuma hali gibi başlıca uyku sorunları yaşanabilir. Rüya esnasında fiziksel hareket REM uyku davranış bozukluğu da olduğunu düşündürebilir. Dopaminerjik yolların yanı sıra, serotonin ve norepinefrin yollarındaki değişiklikler uyku bozukluklarının gelişmesine katkıda bulunabilir [2, 23].

2.1.4. Tanı Kriterleri

1817'de tanımlanan bu hastalık, ilerleyici doğası, motor ve non-motor belirtileri ile bilinir. Ancak, klinik pratiğe aktarılan bu tanımlayıcı semptomların, İPH'nin tanı ve ayırıcı tanısında ne kadar kritik role sahip olduğu uzun yıllardır tartışılmalıdır [7].

Ancak, klinik pratiğe aktarılan bu tanımlayıcı semptomların, İPH'nin tanı ve ayırıcı tanısında ne kadar kritik rol oynadığı hala tartışma konusudur. Günümüzde kullanılan farklı tanı kriterleri bulunmakla birlikte bu tanı kriterleri birbirleriyle benzerlikler de göstermektedir. Ancak, tanı koymak için klinik bulguların dışında ek kriterlere ihtiyaç duyulur. Bu kriterler, hasta hikayesi, klinik bulgular ve radyolojik verilerle birleştirilerek kullanılır. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası'nın klinik tanı kriterleri İPH tanısında sıklıkla referans alınır. Bu kriterler, postmortem çalışmalarla klinik tanı doğruluğunu optimize etmek amacıyla oluşturulmuştur (Tablo 2.2) [25].

Tablo 2.2: Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri

DAHİL OLMA KRİTERLERİ	DESTEKLEYİCİ KRİTERLER	DIŞLAYICI KRİTERLER
▪ Bradikinezi (tekrarlayan aktivite ile hareket hız ve amplitüdünün giderek azaldığı istemli harekete başlamada yavaşlık) ▪ Ve en az aşağıdakilerden birinin eşlik etmesi • Rijidite • Dinlenme esnasında tremor (4-6 Hz) • Postural instabilite (altta yatan bir neden olmaksızın)	▪ PH tanısı için 3 veya daha fazlası gereklidir. • Başlangıcın unilateral olması • Dinlenme tremorunun varlığı • Asimetrinin korunması (Bulguların ilk başladığı tarafta daha belirgin olmak üzere) • L-Dopa yanıtının iyi olması (%70-100) • L-Dopa'ya bağlı diskinezi varlığı • ≥ 5 yıl L-Dopa'ya iyi yanıt • ≥ 10 yıl uzun süreli klinik seyir	• Tekrarlayan inme öyküsü ve parkinsoniyen bulguların kademeli ilerlemesi • Tekrarlayan kafa travması öyküsü • Tanılı ensefalit öyküsü • Okulojirik krizler • Nöroleptik kullanım öyküsü (semptomların başlangıcında) • Akrabalarda etkilenme • Uzun süredir remisyon • 3 yıl geçmesine rağmen bulguların unilateral olması • Supranükleer bakış felci • Serebellar bulgular • Erken ağır otonom disfonksiyon • Erken ağır demans (dil, hafıza ve praksi bozuklukları ile birlikte) • Babinski belirtisi • BT'de beyin tümörü veya komünikan hidrocefali varlığı • Yüksek doz L-Dopa'ya yanıt alınamaması (malabsorpsiyonu dışladıktan sonra) • MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropridin)'ye maruz kalma

Birleşik Parkinson Hastalığı Dereceleme Ölçeği (UPDRS) veya son zamanlarda revize edilen adıyla Hareket Bozuklukları Derneği tarafından revize edilmiş UPDRS (MDS-UPDRS), İPH'deki semptomları değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir araçtır. Özellikle klinik çalışmalarda, tedaviye yanıtın objektif bir ölçüsü olarak değerlendirilir. Bu ölçek, hastanın hem motor hem de non-motor semptomlarının kapsamlı bir değerlendirmesini sağlar. UPDRS'nin revize edilmiş versiyonu olan MDS-UPDRS, semptomların daha geniş bir spektrumunu kapsamak ve daha kullanıcı dostu olarak güncellenmiştir [28, 29].

MDS-UPDRS, İPH'nin klinik değerlendirmesi için altın standart olarak kabul edilen bir ölçektir. Hastanın semptomlarının geniş bir spektrumunu değerlendirerek klinik seyir, tedaviye yanıt ve yaşam kalitesi hakkında kapsamlı bir perspektif sunar [30].

Hoehn ve Yahr (HE) skorlaması, İPH'nin ilerleyişini evrelemek için kullanılan klinik bir araçtır. Dr. Melvin Yahr ve Dr. Margaret Hoehn tarafından 1967 yılında tanıtılan bu

ölçek, hastalığın şiddetini ve fonksiyonel yetenekleri değerlendirmek için basit ve genel bir yöntem sunar. Bununla birlikte, bu ölçek daha çok hastalığın genel ilerleyişini değerlendirir ve motor olmayan semptomları veya bilişsel bozuklukları içermez. Dolayısıyla, genellikle diğer değerlendirme araçlarıyla birlikte kullanılır [31].

Mini Mental Durum Testi (MMSE) bilişsel işlev bozukluklarını ve bunların şiddetini ölçmek için kullanılan bir tarama aracıdır. Özellikle demansın ve bilişsel bozuklukların ilk değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılır. MMSE, bilişsel işlevleri kısa ve yapılandırılmış bir şekilde değerlendiren bir testtir. Genellikle demansın tanısında ve şiddetinin belirlenmesinde yardımcı bir araç olarak kullanılır. Test toplamda 30 puanlık bir değerlendirmeyi içerir ve altı alt kategoriye ayrılmaktadır.

Dikkat ve hesaplama: Sayıları geriye doğru sayma veya "dünya" kelimesinin harflerinin geriye doğru okunması

Dil: Kelime tekrarı, karmaşık komutları takip etme, nesnelerin adlandırılması, bir cümle oluşturma ve yazılı ve görsel komutları takip etme

Hatırlama: Daha önce verilen üç kelimenin hatırlanması

Kayıt: Üç kelimenin hatırlanması

Oryantasyon: Tarih ve yer hakkında sorular

Kopyalama: İki kesişen beşgenin kopyalanması

Skorlama; 30 puan üzerinden değerlendirilir. Yorumu şu şekildedir:

- 24-30: Normal
- 18-23: Hafif bilişsel bozukluk
- 0-17: Ciddi bilişsel bozukluk

MMSE'nin bazı sınırlılıkları vardır. Eğitim seviyesi, kültür ve dil gibi faktörler skorları etkileyebilir. MMSE, bilişsel bozuklukların nedenini belirlemez, sadece varlığını ve şiddetini tespit eder. Hafif bilişsel bozuklukların saptanmasında her zaman hassas olmayabilir [32].

Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA), hafif bilişsel bozuklukları ve demansın erken evrelerini saptamak amacıyla tasarlanmış bir bilişsel tarama testidir. MoCA, dikkat, yürütücü işlevler, bellek, dil, görsel-uzamsal yetenekler, soyut düşünme, hesaplama ve oryantasyon gibi birçok bilişsel alanda değerlendirme yapar. MoCA ve MMSE (Mini Mental Durum Testi) her ikisi de klinik pratiğinde bilişsel işlev bozukluklarını değerlendirmek için kullanılan standart testlerdir. Ancak, her iki testin yapısı, kapsamı ve kullanım amacı bazı önemli farklılıklar gösterir. MoCA, özellikle hafif bilişsel bozuklukların saptanmasında MMSE'den daha duyarlıdır ve bu nedenle demansın erken evrelerini tespit etmek için daha uygun olabilir [29-31].

NPT, bilişsel işlevlerin kapsamlı bir değerlendirmesini sağlar. İPH'de bu testler, hastalığın seyrini, tedavi yanıtını ve kognitif rehabilitasyonun etkinliğini değerlendirmek için esastır. İPH'de kognitif değerlendirme, hastalığın erken evrelerinde başlamalıdır. Başlangıçta sadece hafif bilişsel bozukluklar görülebilenken, hastalığın ilerlemesiyle birlikte daha belirgin kognitif defisitler ortaya çıkabilir. NPT, İPH'nin kognitif etkilerini anlamak ve yönetmek için kritik bir araçtır [33].

İPH'li hastaların günlük yaşam aktivitelerini, yaşam kalitesini ve bağımsız yaşama yeteneğini direkt olarak etkileyen bu bozuklukları içeren tanı kriterleri, hastalığın tanısının konması, tedavinin planlaması ve hastanın genel bakımında önemli bir role sahiptir [28].

2.1.5. Ayırıcı Tanı

İPH ayırıcı tanısını anlamak için, hastalığın kendisi dışında parkinsonizm belirtileri gösteren diğer durumları ve sendromları tanımlamak önemlidir. İPH, idiopatik veya primer parkinsonizm olarak da bilinir ve nedeni tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır.

Ancak, sekonder parkinsonizm (SP) veya atipik parkinsonizm olarak adlandırılan bir dizi durum da parkinsonizm belirtilerine neden olabilir [34].

2.1.5.1. Sekonder Parkinsonizm

SP, parkinsonizm belirtilerine yol açan, fakat İPH'nin aksine belirli bir sebep veya etkenle (örneğin ilaçlar, toksinler, enfeksiyonlar) ilişkilendirilebilen bir durumu ifade eder. SP'nin en yaygın nedenleri şunlardır:

İlaç Kaynaklı Parkinsonizm: Özellikle antipsikotikler (haloperidol, risperidon), antiemetikler (metoklopramid) ve bazı antidepresanlar (fluoksetin, paroksetin, sertralin,

amitriptilin, bupropion) parkinsonizme neden olabilir. Bu ilaçlar dopaminerjik transmisyonu inhibe ederek beyindeki dopamin seviyelerini düşürebilir. Özellikle D2 reseptör antagonistleri, bazal gangliyonlarda dopamin aktivitesini azaltarak parkinsonizm belirtilerine yol açabilir. Bu antidepresanların neden olduğu parkinsonizm genellikle ilaç kesildikten sonra geriler [1, 35].

Toksin Kaynaklı Parkinsonizm: Bu tür parkinsonizm genellikle iş veya çevresel maruziyet sonucu gelişir ve maruz kalınan maddeye bağlı olarak şiddeti ve seyri değişkenlik gösterebilir. Mangan, karbon monoksit, siklodien böcek ilaçları, karbon disülfid, bazı solventler ve endüstriyel kimyasallar gibi toksinlere maruz kalma parkinsonizme yol açabilir. Bu toksinler, SN'deki dopaminerjik nöronlara toksik etkide bulunabilir. Özellikle MPTP, SN'deki dopaminerjik nöronlara hasar vererek ve mitokondriyal fonksiyonu bozarak parkinsonizme neden olmaktadır. Ancak, maruziyetin şiddetine, süresine ve kişinin genetik yatkınlığına bağlı olarak her bireyde bu belirtilerin ortaya çıkma olasılığı farklıdır [19].

Metabolik ve Sistemik Hastalıklar: Wilson hastalığı, hipoparatiroidizm, hipotiroidizm ve non-wilsonian hepatolentiküler dejenerasyon, paraneoplastik sendromlar gibi durumlar parkinsonizm belirtilerine yol açabilir. Metabolik bozukluklar, serebral metabolizmayı etkileyerek ve bazal gangliyonlarda birikintilere veya hasara neden olarak parkinsonizme yol açabilir. Wilson hastalığı, bakırın birikimine neden olurken, hipoparatiroidizm kalsiyum metabolizmasını bozarak SP'ye neden olabilir [3, 25].

Vasküler Parkinsonizm: Sıklıkla beyaz madde lezyonları veya bazal gangliyonlarda inmelerle ilişkilidir ve genellikle alt ekstremitelerde daha belirgin izlenmektedir. Serebrovasküler hastalıklar nedeniyle beyinde, özellikle bazal gangliyonlarda veya beyaz maddede meydana gelen multipl vasküler lezyonlar parkinsonizme yol açabilir. Genellikle simetrik motor belirtilerle semptom verir [36].

Postenfeksiyöz Parkinsonizm: Bu tür bir parkinsonizm, enfeksiyonun doğrudan beyindeki nöronlara verdiği zarar veya immün yanıtların neden olduğu enflamatuvar reaksiyonlar sonucu gelişebilir. HIV, özellikle ileri evrelerde, bazı hastalarda parkinsonizm belirtilerine yol açabilir. HIV'nin, dopaminerjik nöronlara doğrudan hasar verebileceği veya immün yanıtlar aracılığıyla parkinsonizme yol açabileceği düşünülmektedir. Batı Nil Virüsü ve Japon Ensefaliti Virüsü, parkinsonizm belirtileri gösteren bazı hastalarda saptanmıştır. 1999'da Malezya'da meydana gelen salgında, Nipah virüsü enfeksiyonu sonrası bazı hastalarda parkinsonizm belirtileri rapor edilmiştir. Bu virüslerin, nöronlarda enflamasyona ve dolayısıyla parkinsonizm belirtilerine neden olduğu düşünülmektedir. Tedavi edilmemiş

sifilizin nörolojik bir komplikasyonu olan nörosifiliz, parkinsonizm belirtileri dahil olmak üzere bir dizi nörolojik belirtiye yol açabilir. Bu, Treponema pallidum bakterisinin nöroenflamatuar reaksiyonları tetiklemesiyle ilişkilendirilir. COVID-19'un nörolojik komplikasyonları üzerine yapılan çalışmalar, bazı hastalarda hareket bozuklukları dahil olmak üzere nörolojik belirtilerin gözlemlendiğini belirtmektedir [36-39].

2.1.5.2. Atipik Parkinsonizm

Atipik parkinsonizm, parkinsonizm belirtilerine yol açan, genellikle L-DOPA tedavisine yanıt vermeyen ya da kısmi yanıt veren ancak İPH'den patolojik ve klinik özelliklerle farklılık gösteren bir dizi nörolojik bozuklukları tanımlar. Bu hastalıkların etyolojisi ve patolojisi İPH'den farklıdır. Parkinson Plus Sendromları (PPS) atipik parkinsonizmleri ifade eder ve klinik belirtiler açısından İPH'ye benzerlik gösterir ancak farklı patolojik süreçlerle ilişkilidir ve genellikle dopaminerjik tedaviye daha az duyarlıdır. Bu bozukluklar genellikle İPH'ye benzer belirtiler göstermesine rağmen, tedaviye yanıtları, seyirleri ve prognozları farklılık gösterir [40]. PPS ileri bölümlerde detaylı biçimde tartışılmıştır.

2.2. NORMAL YAŞLANAN BEYİN

2.2.1. Genel Bilgiler

Yaşlanma, tüm organizmalarda görülen kaçınılmaz bir süreçtir. İnsanlarda bu süreç, beyin yapı ve fonksiyonlarında da belirgin değişikliklere neden olur. Ancak, yaşlanma ile ilişkili beyindeki bu değişikliklerin çoğu, patolojik bir süreç olmaktan ziyade doğal bir adaptasyon mekanizmasıdır [41, 42].

Rotterdam Tarama Çalışması (Rotterdam Scan Study), popülasyon bazlı, çok kapsamlı bir çalışmadır ve özellikle yaşlanma süreci ile beyinde meydana gelen değişiklikleri araştırmıştır. Normal yaşılan beyin konseptinin daha iyi anlaşılmasında önemli bir yere sahip olan bu çalışma 1990'ların başında başlatılmış olup, beyindeki yapısal değişiklikler, kognitif fonksiyonlar, nörodejeneratif hastalıklar ve vasküler risk faktörleri arasındaki ilişkileri incelemiştir. Çalışma, yaşlı yetişkinlerin geniş bir kesimini kapsamış ve beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bulguları, nöropsikolojik değerlendirmeler ve klinik değerlendirmeleri bir araya getirmiştir. Görüntüleme bulguları arasında izlenen beyin atrofi, beyaz madde lezyonları, sulkusların genişlemesi ve bazal gangliyonlarda kalsifikasyonlar gibi birçok bulgu, yaşla birlikte artış göstermiştir. Bu bulgular, "normal

yaşlanan beyin" tanımını desteklemekte ve patolojik süreçlerle karşılaştırmalı bir bakış açısı sunmaktadır [42].

Rotterdam çalışmasında, vasküler risk faktörlerinin, özellikle hipertansiyon ve diyabetin, beyin atrofisi ve beyaz madde lezyonları gibi yaşlanma süreci ile ilişkili bulguları etkileyebileceği gösterilmiştir. Bu, normal yaşlanmanın, vasküler değişikliklerin etkisi altında da olabileceğini düşündürmektedir. Çalışma, yaşlanma sürecinin kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkilerini de detaylı olarak incelemiştir. Normal yaşlanma süreci ile kognitif gerileme arasındaki sınırların belirlenmesi bu çalışmanın önemli katkılarından biridir. Yaşlı bireylerde yeni bilgileri öğrenmede ve uzun süreli hafızada hafif zorluklar yaşanabilir. Yaşla birlikte işlem hızı, dikkat ve bazı bellek fonksiyonlarında azalma görülebilir. Ancak bu değişiklikler bireyden bireye değişkenlik gösterebilir. Beynin, yeni bilgileri öğrenme ve adaptasyon kabiliyeti olan nöroplastisitesi, yaşla birlikte azalabilir. Ancak, bu kapasite tamamen kaybolmaz ve yaşlı bireyler de yeni şeyler öğrenebilir ve beynin farklı bölgelerini adaptif bir şekilde kullanabilir [42].

Yaşlanma, beyin enerji metabolizmasında değişikliklere neden olabilir. Özellikle, glikoz kullanımında yaşla birlikte azalma olabilir. Yaşla birlikte kas kuvvetinde ve hızda azalma, denge ve koordinasyon problemleri ortaya çıkabilir. Bu değişiklikler, düşme riskini artırabilir. Yaşlı bireylerde, özellikle sosyal izolasyon veya fiziksel sağlık problemleri nedeniyle depresyon veya anksiyete belirtileri görülebilir. Ancak bu durum, yaşlanmanın doğal bir parçası olarak kabul edilmez ve tedavi edilmesi gereken bir durumdur [43].

2.2.2. Genetik

Bireyler arasındaki genetik farklılıklar, beyin yaşlanmasında belirleyici rol oynayabilir. Örneğin, APOE ε4 alelinin, Alzheimer hastalığı (AH) riskini artırdığı bilinmektedir, fakat bu alel aynı zamanda normal beyin yaşlanmasını da etkileyebilir. Telomerler, kromozomların uçlarını koruyan DNA dizileridir. Yaşlandıkça telomerler kısalır ve bu kısalma hücrel fonksiyon kaybını yansıtabilir. Beyinde telomer uzunluğunun, bilişsel fonksiyonların korunmasında önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Yaşla birlikte mitokondriyal DNA'da mutasyonlar birikir. Bu mutasyonlar, beyin enerji metabolizmasını ve nöronal fonksiyonları etkileyebilir. DNA metilasyonu, gen ifadesini düzenleyen epigenetik bir mekanizmadır. Yaşla birlikte beyin farklı bölgelerinde DNA metilasyon profili değişir, bu da gen ifadesinde değişikliklere yol açabilir [41, 44].

2.2.3. Patoloji

Normal yaşılanan beyinde gözlenen patolojik değişiklikler, genellikle yaşamın doğal bir parçası olarak kabul edilir ve çoğunlukla patolojik durumlarla ilişkilendirilmez. Normal yaşlanma" ve nörodejeneratif hastalıklar arasındaki sınırın tam olarak nerede başladığı ve bittiği konusunda kesin bir uzlaşma bulunmamaktadır. Beyindeki bazı bölgeler, özellikle prefrontal korteks ve hipokampus, yaşla birlikte nöron kaybına uğrar. Ancak, bu kayıp genellikle düşündüğümüzden daha azdır ve büyük ölçüde kompanse edilir. Normal yaşlanmayla birlikte miyelin yapısında bozulmalar meydana gelebilir, bu da beyaz maddenin bütünlüğünde azalmaya yol açabilir. Yaşla birlikte sinaps yoğunluğunda azalma olabilir. Bu, bilişsel fonksiyonlarda hafif bir düşüşe neden olabilir, ancak genellikle patolojik bir durum olarak kabul edilmez. Yaşlanma ile birlikte beyinde nörofibriler düğümler ve amiloid plaklar gibi bazı protein birikimleri gözlemlenebilir. Ancak bu birikimler, AH'ye göre daha az yoğunudur ve genellikle kognitif düşüşle doğrudan ilişkilendirilmez. Yaşlandıkça beyin damarlarında sertleşme ve daralma gibi değişiklikler olabilir. Bunun yanında, mikrovasküler değişiklikler de beyin fonksiyonları üzerinde etkili olabilir. Yaşlanmayla birlikte beyinde hafif inflamatuvar bir yanıtın aktive olduğu düşünülmektedir. Ancak bu inflamatuvar yanıt, nörodejeneratif hastalıklardakinden daha az şiddetlidir [41, 44].

2.2.4. Görüntüleme Bulguları

Yaşlanma süreci, beyinde hem yapısal hem de fonksiyonel değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler, radyolojik görüntüleme teknikleri sayesinde detaylı olarak incelenebilmektedir. Normal yaşlanmanın radyolojik bulguları, nörodejeneratif hastalıkların erken bulgularıyla karışabilir. Yaşla birlikte, beyin hacminde özellikle prefrontal korteks ve hipokampus gibi belli başlı bölgelerinde genel azalma, kortikal alanlarda incelmeye ve ventriküler genişleme gözlenir. Beynin kortikal yüzeyindeki sulkuslar, yaşla birlikte genişleyebilir. Bu, kortikal atrofinin bir yansımasıdır ve özellikle frontal ve temporal lob bölgelerinde daha belirgindir. Prefrontal korteks alanında atrofi, bilişsel yavaşlamayla ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, genellikle beyin atrofisi sonucu oluşan bir bulgu olup Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve MRG ile rahatlıkla gözlemlenebilir. Ayrıca bazal gangliyonlar ve pineal bezde doğal olarak yaşla birlikte kalsifikasyonlar gözlemlenebilir. Bu kalsifikasyonlar, genellikle klinik bir öneme sahip değildir, ancak patolojik süreçlerden ayırt edilmelidir [45].

Yaşlanma ile beyaz maddenin su içeriğindeki artış, T2 ağırlıklı (T2A) görüntülerde hiperintens olarak gözlemlenebilir. Bu, özellikle serebral hemisferlerin periventriküler ve

subkortikal bölgelerinde belirgindir. Bunların altta yatan başka bir neden yoksa kronik iskemi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. BT görüntülerde, periventriküler beyaz maddede düşük yoğunluklu alanlar olarak saptanabilir. Duyarlılık Ağırlıklı İnceleme (SWI) sekans beyindeki demir birikimini veya mikrohemorajileri görselleştirmek için özellikle duyarlıdır. Normal yaşlanan beyinde, SWI kullanılarak bazal ganglionlar, talamus ve beyin korteksi gibi bazı bölgelerde artmış demir birikimi saptanabilir. Ayrıca, yaşla birlikte mikrohemoraji insidansında artış gözlenir, bu mikrohemorajiler SWI ile rahatlıkla tespit edilebilir ve genellikle bazal ganglionlar, talamus ve korteks bölgelerinde yer alır. Beyaz maddenin su içeriğinde ve mikro yapısında yaşla birlikte değişiklikler gözlenir. Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTI), bu mikro yapısal değişiklikleri değerlendirmede kullanılan MRG tekniği olup normal yaşlanan bir beyinde dahi, beyaz maddenin bütünlüğündeki bozulmalar fraksiyonel anizotropinin azalması şeklinde kendini gösterebilir.

Voksel tabanlı morfometri gibi ileri MRG analiz yöntemleri ile gri madde yoğunluğunda yaşa bağlı azalmalar saptanmıştır. Özellikle talamus, putamen ve kaudat nukleus (KN) gibi derin gri madde yapılarında bu değişiklikler belirgindir. Bu atrofi, hareket düzenlemesinde ve duygusal işlevde zorluklara yol açabilir. Yaşla birlikte, hipokampüste de volümetrik azalmalar gözlenebilir. Bu, MRG ile ölçülebilir ve yaşla ilişkili hafıza azalmasının potansiyel bir belirteci olarak kabul edilebilir. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) yaşla birlikte beyindeki metabolik değişiklikleri gösterir. MRS ile beyindeki metabolit seviyeleri değerlendirilebilir. Yaşlanma sürecinde, N-asetil aspartat (NAA) gibi nöronal bütünlük göstergelerinde azalmalar saptanmıştır [45-47].

2.2.5. Normal Yaşlanan Beyin – İdiyopatik Parkinson Hastalığı İlişkisi

Her ne kadar normal yaşlanma sürecinde beyinde birtakım fizyolojik değişiklikler meydana gelse de bu değişiklikler İPH'nin patofizyolojisiyle doğrudan ilişkilendirilemez. Ancak, yaşlanmanın, İPH insidansı ve progresyonu üzerinde belirgin bir etkisi vardır. Yaş, İPH etyolojisinde bilinen en güçlü risk faktörüdür ve 60 yaşın üzerindeki bireylerde İPH insidansı artmaktadır. Ancak, yaşlanma sürecinin, hastalığın doğrudan nedeni olmadığı, sadece riskini artırdığı kabul edilir [41], [44]. Yaşlanma, dopamin, serotonin ve asetilkolin gibi nörotransmitter sistemlerinde değişikliklere yol açabilir. Özellikle dopamin sisteminin, yaşlanma ile birlikte aktivitesinde azalma gösterir. Bununla birlikte, İPH'de SN'deki dopaminerjik nöronların kaybı, bu azalmayı çok daha şiddetli hale getirir. Yaşla birlikte normal bir beyinde tau proteininin birikimi ve amiloid plaklar gibi nöropatolojik

değişiklikler gözlenebilir. Bununla birlikte İPH, alfa-sinüklein birikimine bağlı Lewy cisimcikleri ile karakterizedir. Bu, iki durumu nöropatolojik açıdan birbirinden ayırır. Hem yaşlanma sürecinde hem de İPH’de motor yavaşlama ve hareket zorluğu gözlenir. Ancak, İPH'nin karakteristik tremoru ve diğer motor semptomları, normal yaşlanma sürecinde görülmez. Normal yaşlanma sürecinde kognitif yavaşlama ve bazı fonksiyonel kayıplar ortaya çıkabilir. İPH'de bilişsel bozulma riski daha yüksektir, özellikle hastalığın ilerleyen evrelerinde daha belirgindir [22, 44]

2.3. PARKİNSON PLUS SENDROMLARI

PPS, tipik İPH bulgularına ek olarak, ekstrapiramidal sistemin diğer bölgelerini etkileyen belirtilerin eşlik ettiği bir dizi nörodejeneratif bozukluğu tanımlar. Bu sendromlar hem klinik prezentasyonları hem de altta yatan patolojileri itibarıyla İPH'den derin farklılıklar içermektedir. PPS'lerin tedaviye yanıtı, prognozu ve ilerleyişi İPH'den farklıdır. İPH, dopaminerjik nöron kaybına ve bazal ganglionların non-spesifik dejenerasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan motor semptomların eşlik ettiği bir hareket bozukluğu iken PPS ise, farklı beyin bölgelerini etkileyen ve genellikle İPH'den daha geniş bir semptom yelpazesi gösteren bir grup hastalığı ifade eder. İki durum arasında bazı benzer semptomlar olmasına rağmen, PPS'lerin etiyolojisi, patolojisi ve klinik belirtileri İPH'den farklıdır. PPS'li hastalar, tipik olarak levodopa ve diğer antiparkinson ilaçlara İPH'li hastalara göre daha az yanıt verir. PPS'lerde genellikle İPH'ye göre hastalığın gidişatı çok daha hızlıdır. PPS'ler, ekstrapiramidal semptomların ötesinde İPH'den görülen semptomlardan daha farklı boyut ve şekilde, otonomik, kognitif ve duysal semptomlar gibi ek belirtiler ve bulgular gösterir. PPS'nin altta yatan nöropatolojisi, İPH'den farklıdır. Örneğin, tau proteininin birikimi PSP'de, alfa-sinüklein birikimi ise İPH'de karakteristiktir [1, 22, 23].

2.3.1. Multipl Sistem Atrofi

Multipl Sistem Atrofisi (MSA), otonomik disfonksiyon, parkinsonizm ve serebellar ataksi semptomlarının bir kombinasyonu ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. MSA, klinik özelliklerine göre iki ana alt tip olarak sınıflandırılır. MSA-P’de parkinsonizm semptomları hakimdir ve İPH ile karışabilir. MSA-P'de tremor, rijidite ve bradikinezi belirgindir, ancak bu semptomlar levodopa tedavisine sınırlı yanıt verir. MSA-C: serebellar semptomların (ataksi gibi) baskın olduğu formdur. MSA-C'de koordinasyon kaybı, dengesizlik ve konuşma bozuklukları görülür. Hipotansiyon, idrar inkontinansı ve erektil disfonksiyon gibi otonomik semptomlar, hastalığın erken dönemlerinde görülebilir. MSA'nın başlangıç dönemi genellikle hastaların 50'li yaşlarının ortalarında ya da sonlarına

doğru başlar, ancak başlangıç yaşı değişkendir. İPH'ye göre daha erken yaşta başlayıp progresif seyir gösterdiğinden genel olarak, MSA'nın tanısından sonraki ortalama yaşam süresi 6 ila 10 yıl arasında değişmektedir. MSA'nın temel patolojik özelliği, glial hücrelerde ve özellikle oligodendrositlerde alfa-sinüklein içeren inklüzyon cisimciklerinin oluşumudur. Bu inklüzyonlar, nöronal hücrelerde hücre ölümüne yol açar ve klinik semptomların ortaya çıkmasına neden olur. Her iki durumda da anormal alfa-sinüklein birikimi vardır. Ancak, MSA'da bu birikim temelde glial hücrelerde, İPH'de ise nöronlarda meydana gelir [1, 22, 48]

2.3.2. Progresif Supranükleer Palsi

Steele-Richardson-Olszewski sendromu olarak da bilinen bu hastalık, adını bu hastalığın klinik ve patolojik özelliklerini ilk tanımlayan üç nöroloğun adlarından almıştır. PSP, 100.000 kişi başına yaklaşık 5-7 vaka prevalansı ile nadir bir hastalık olarak kabul edilir. Bununla birlikte, yaşla birlikte insidans ve prevalans artmaktadır. Progresif Supranükleer Palsi (PSP), sporadik olarak ortaya çıkan, progresif bir nörodejeneratif hastalıktır. Başlıca klinik özellikleri arasında yavaş hareketler, rijidite, postüral instabilite ve belirgin supranükleer vertikal bakış palsisi bulunmaktadır.

PSP'nin ana patolojik özelliği, beyin ve özellikle bazal ganglionlar, beyin sapı ve serebellumda nöron kaybı ve gliozisle birlikte tau proteininin birikimidir. Tau proteininin bu anormal birikimi, beyinde nörofibriler yumaklarının oluşmasına neden olur. Bu nörofibriler yumaklar, nöronların sitoplazmasında, astrositlerde ve oligodendrositlerde bulunabilir.

PSP'nin en tanımlayıcı semptomu, yukarı ve aşağıya bakmada zorluktur, bu da yürüme ve okuma gibi günlük aktivitelerde zorluklara neden olabilir. Diğer belirtiler arasında dengesizlik, sık ve sebepsiz düşme, yavaş hareketler, konuşma ve yutma zorlukları yer alır. İPH semptomları genellikle vücudun bir tarafında daha belirgin olarak başlar. PSP'de ise bulgular genellikle simetrik olarak ortaya çıkar. Bu hastalıkta, nörolojik semptomların hızla ilerlemesi ve yaşam kalitesinde belirgin bir azalma söz konusudur. PSP tanısı konulan hastaların yaşam süresi, ilk semptomların ortaya çıkışından itibaren ortalama 6-10 yıl arasında değişmektedir. Ancak, bu süre hastadan hastaya farklılık gösterebilir ve bazı komorbid durumların veya komplikasyonların varlığında daha kısa olabilir [1, 49].

2.3.3. Kortikobazal Dejenerasyon

Kortikobazal Dejenerasyon (KBD), hareket bozuklukları ve kortikal disfonksiyon belirtileriyle karakterize ilerleyici nadir görülen bir nörolojik bozukluktur. Hastalarda semptomlar genellikle asimetrik motor semptomlarla başlar. Bu semptomlar arasında rijidite, bradikinezi, distoni, miyoklonus, tremor yer alabilir. Hastaların bazılarında apraksi, afazi ve kortikal duysal kayıplar da mevcuttur. Bu klinik belirtiler, KBD'nin kortikal ve subkortikal yapıları etkileyen bir hastalık olduğunu gösterir. Kortikal duysal kayıplar, hastaların bir nesnenin şeklini veya dokusunu tanımada zorluk yaşamasına neden olabilir. Yabancı el fenomeni; genellikle istem dışı hareketler, elin objelere yapışması veya elin kişinin yüzüne vurması gibi davranışlarla karakterizedir. Ayna hareketleri ise, bir elin kasılması sırasında diğer elin istem dışı, simetrik hareketleri olarak tanımlanır. Bu klinik semptomlar KBD'de görülebilir [50].

İPH genellikle levodopa tedavisine olumlu yanıt verirken, KBD hastaları bu tedaviye genellikle yanıtızsızdır. KBD'nin asimetrik başlangıcı, tipik olarak İPH'de gördüğümüzden daha belirgindir. KBD'nin patolojisi, anormal tau proteininin birikimi ile karakterizedir. Bu proteinin birikimi, nörofibriler yumaklar, astrositik plaklar ve balon şeklinde nöronlar şeklinde histolojik yapılar oluşturur. En belirgin nörodejenerasyon, frontal ve pariyetal kortekslerde, bazal ganglionlarda ve beyin sapında gözlenir. Tau'nun anormal birikimi, bu bölgelerdeki nöronların ölümüne neden olur [50, 51].

2.3.4. Lewy Cisimcikli Demans

Lewy Cisimcikli Demans (LBD), AH'den sonra yaşlı bireylerde en yaygın ikinci neden olarak bilinen nörodejeneratif bir demans türüdür. LBD'de alfa-sinüklein proteininin anormal birikimi sonucu oluşan Lewy cisimcikleri vardır. Bu cisimcikler özellikle korteks, hipokampus ve beyin sapı yapılarında bulunur. Bu proteinin birikimi İPH ve diğer bazı nörolojik hastalıklarda da görülmektedir. LBD'nin ana patolojik özelliği Lewy cisimciklerinin kortikal nöronlarda sıkça bulunmasıdır. LBD'nin prevalansı yaşla birlikte artar ve 65 yaşından sonra görülen demans vakalarının yaklaşık %10-15'ini LBD'nin oluşturduğu tahmin edilmektedir. Bradikinezi, rijidite ve tremor gibi hareket bozukluklarına yol açabilir, ancak bu semptomlar İPH'ye göre genellikle daha hafiftir [52].

REM uyku davranış bozukluğu sıkça görülür. Hasta, rüya sırasında hareket edebilir, konuşabilir veya bağırabilir. Bu durum, uykuda fiziksel hareketler ve rüyalarda canlılık olarak kendini gösterir. LBD'nin en belirgin özelliği kognitif bozukluktur. Bu bozukluk

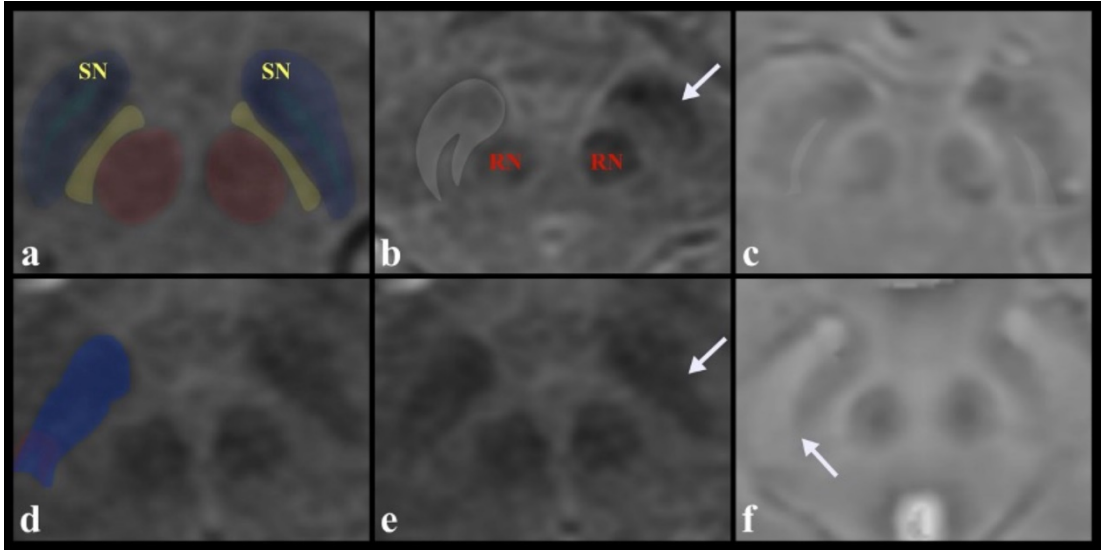
genellikle dikkat, görsel-uzamsal yetenekler ve yürütücü işlevler üzerinde odaklanmıştır. Bununla birlikte, kognitif yeteneklerdeki değişiklikler ani ve öngörülemez dalgalanmalar gösterebilir. Bu dalgalanmaların varlığı İPH'den ayırımında önemli yere sahiptir. LBD'de kognitif bozukluklar hastalığın erken evrelerinde başlar, buna karşın İPH'de bu bozukluklar genellikle ilerleyen evrelerde ortaya çıkar. İPH'de motor semptomlar, hastalığın başlangıcında belirgin iken, LBD'de bu belirtiler hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar. Görsel halüsinasyonlar genellikle canlı, hareketli hayvan veya insan figürleri şeklindedir. Bunun yanında paranoya, delüzyon ve ajitasyon sık görülür [52].

2.4. İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALIĞI VE PARKİNSON PLUS SENDROMLARINDA MRG BULGULARI

2.4.1. İdiyopatik Parkinson Hastalığı

İPH'de, konvansiyonel MRG görüntülerde özel bir patolojik bulgu gösterilmemiştir fakat MRG, SP nedenlerini ekarte etmek, diğer nörodejeneratif hastalıklarla ayırıcı tanı yapmak amacıyla veya yapısal anormallikleri değerlendirmek için kullanılır. İPH ilerledikçe, SN ve bazal ganglionlarda atrofi gözlemlenebilir [53].

Beyin MRG'de SNc T2A serilerde incelenmiş görünümde olabilir. Red nukleus ve SN arasındaki aralığın daralması yine T2A serilerde izlenen bulgulardandır. T1A serilerde mezensefalondaki volüm kaybı nedeniyle kelebeğe benzer görünüm kazanması ve SN'de sinyal kaybı izlenebilir. Kırlangıç kuyruğu bulgusu, T2*/SWI beyin MRG sekanslarında izlenebilen, SNc özellikle dorsolateral kısmında bulunan zengin dopamin içeren sağlıklı Nigrozom-1'in oluşturduğu normalde görülmesi beklenen bir bulgudur. Bu alanda demir birikimi nedeniyle izlenen hipointens sinyal "kırlangıç kuyruğu" olarak adlandırılır (Şekil 1). Bu bulgunun, sağlıklı bireylerde görülmesi normaldir. Demirin anormal birikimi nedeniyle bu bulgunun kaybolması İPH'nin erken teşhisinde yardımcı olabilecek bir radyolojik işarettir. Ancak, bu bulgunun duyarlılık ve özgüllüğü konusundaki çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir. Bu nedenle, kırlangıç kuyruğu bulgusunun kaybı, İPH tanısı koymada izole bir kriter olarak değil, diğer klinik ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirilmesi gereken bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır [53, 54].



Şekil 2.1: Kontrol grubu ve İPH'li hastada SWI sekansta MRG bulguları

a,b,c. Sağlıklı kontrol grubunda kırlangıç kuyruğu bulgusu. SN: Substantia nigra RN: Red nukleus **d,e,f.** Parkinson hastasında SN'de demir birikimine sekonder kırlangıç kuyruğu bulgusunun kaybolduğu izlenmekte.

İPH'de bazı hastaların bazal ganglionlarında artmış demir birikimi saptanabilir. SWI incelemede, bu birikim görselleştirilebilir. Demir birikimi ile nöronal ölüm arasında potansiyel bir ilişki olduğu düşünülmektedir. İPH hastalarının bir kısmında, SN'de demir birikimi nedeniyle T2* hipointensitesi saptanabilir. Bu demir birikimi, SN'de hücresel stresin, oksidatif hasarın ve nörodejenerasyonun bir belirtisi olabilir [53].

Quantitative Susceptibility Mapping (QSM), beyindeki demir birikimini ve diğer paramanyetik maddeleri tespit ederek biyolojik dokulardaki manyetik duyarlılık farklılıklarını kantitatif olarak haritalamaya yarar. İPH'de demir birikimi bu hastalığın önemli bir özelliğidir. QSM, bu demir birikimini hassas bir şekilde ölçüp tüm beyinde yerel demir birikimini yüksek çözünürlükle haritalayabilir. Bu, QSM'nin derin beyin yapılarındaki, özellikle bazal gangliyonlardaki demir değişikliklerini hassas bir şekilde belirlemesini sağlar. QSM'nin duyarlılığı, İPH'nin erken evrelerinde beyindeki değişiklikleri saptamada değerlidir. Özellikle SN bölgesinde demir yoğunluğunun artışı, İPH ile ilişkilendirilmiştir. Demir seviyelerindeki artış, hastalığın progresyonu ile ilişkilendirilmiş olup QSM, bu değişiklikleri kantitatif olarak haritalandırarak klinik değerlendirmeye ek bilgi sağlar [53, 55].

Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWI) ve DTI incelemeler kabaca, beyinde su moleküllerinin hareketini görüntüye döken tekniklerdir. İPH'de beyindeki beyaz madde yollarındaki değişiklikleri göstermek için kullanılabilir. DTI, İPH'li hastalarda beyaz madde yollarında değişiklikleri tespit edebilir. Bu değişiklikler, hücresel düzeyde aksiyel ve radyal

difüzyonların bozulduğuna işaret eder ve beyaz maddenin bütünlüğündeki azalmayı gösterir [53].

Genel olarak, 1.5 T ve 3 T kullanılarak yapılan standart MRG inceleme, ileri İPH hastalarında bile atrofi dışında normal kabul edilir. Bununla birlikte, son yıllarda nöromelanin veya demire duyarlı yeni MRG teknolojileri ile daha yüksek manyetik güce sahip cihazlar MRG kullanarak hem uzaysal çözünürlüğü hem de özgüllüğü büyük ölçüde iyileştirmek mümkün olmaktadır.

Nöromelanin, bazı beyin bölgelerinde, özellikle SN ve locus coeruleus'ta bulunan bir pigmenttir. Bu pigment, dopaminerjik ve noradrenerjik nöronların yaşam süresi boyunca birikir ve bu nöronların ölümüyle azalır. Bu nöronların kaybı, nöromelanin duyarlı MRG'de SN'de hiperintensitenin azalmasıyla görülebilir. En erken ve en büyük kayıp, SNC'nin kaudal ve mediyolateral kısımlarında yer alan nigrozom-1 bölgesinde meydana gelir. Bu azalma İPH'si olan bireylerde, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında belirgindir. Nöromelanin duyarlı MRG İPH gibi nörodejeneratif durumların tanı ve takibinde yardımcı olabilir [53, 55].

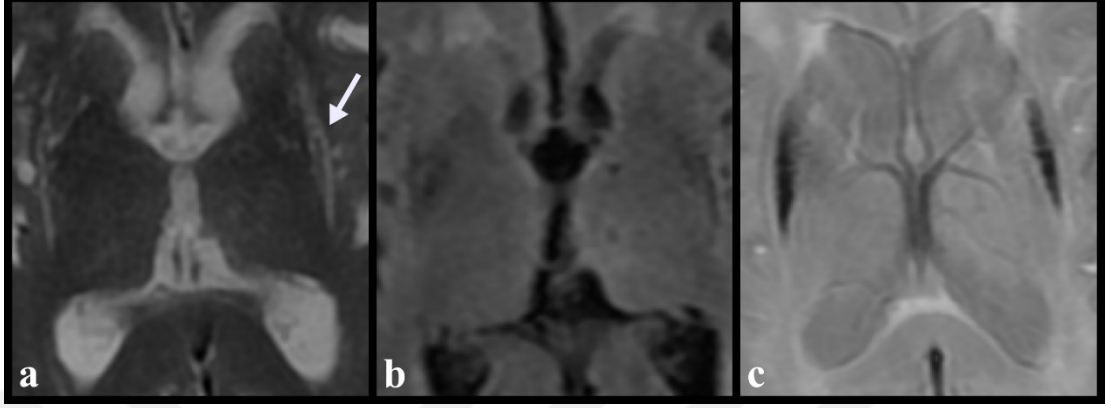
Dopamin Taşıyıcı-Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (DAT-SPECT) dopaminerjik sistemi non-invaziv olarak değerlendiren bir yöntem olarak ön plana çıkmaktadır. Presinaptik dopamin taşıyıcısının yoğunluğunu ölçerek beyindeki dopaminerjik aktivitenin değerlendirilmesine olanak tanır. İPH'de SN'deki dopaminerjik nöron kaybı, striatal bölgede DAT yoğunluğunda azalmaya yol açar. Bu azalma DAT-SPECT ile görüntülenebilir. Bu sayede hastalığın erken tanısında ve SP nedenlerinden ayırımında yardımcı olabilir. İPH'de klinik belirtiler başladığında dopaminerjik nöronların %50-60 kadarı kaybedilmiş olabilirken DAT-SPECT, klinik başlamadan dopaminerjik nöron kaybını tespit edebilir [56].

Amiloid ve Tau Protein Görüntüleme İPH'nin ayırıcı tanısında kullanılabilir. Özellikle LBD ve AH ayırımında Amiloid ve Tau protein PET taramaları yapılabilir [56].

2.4.2. Multipl Sistem Atrofi

MSA'nın iki ana fenotipi olan MSA-P ve MSA-C'de MRG hastalığın ayırıcı tanısında önemli bir role sahiptir. MSA-P'de T2A ve Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) sekanslarda putamenin özellikle posterior ve lateral kısımlarında hiperintensiteler sıkça gözlenir, bu bölgede aynı zamanda atrofi de izlenebilir. "Putaminal rim işareti" MSA-P'de MRG bulgularından birisidir. Bu özel bulgu, putamenin dış kenarında T2A'da

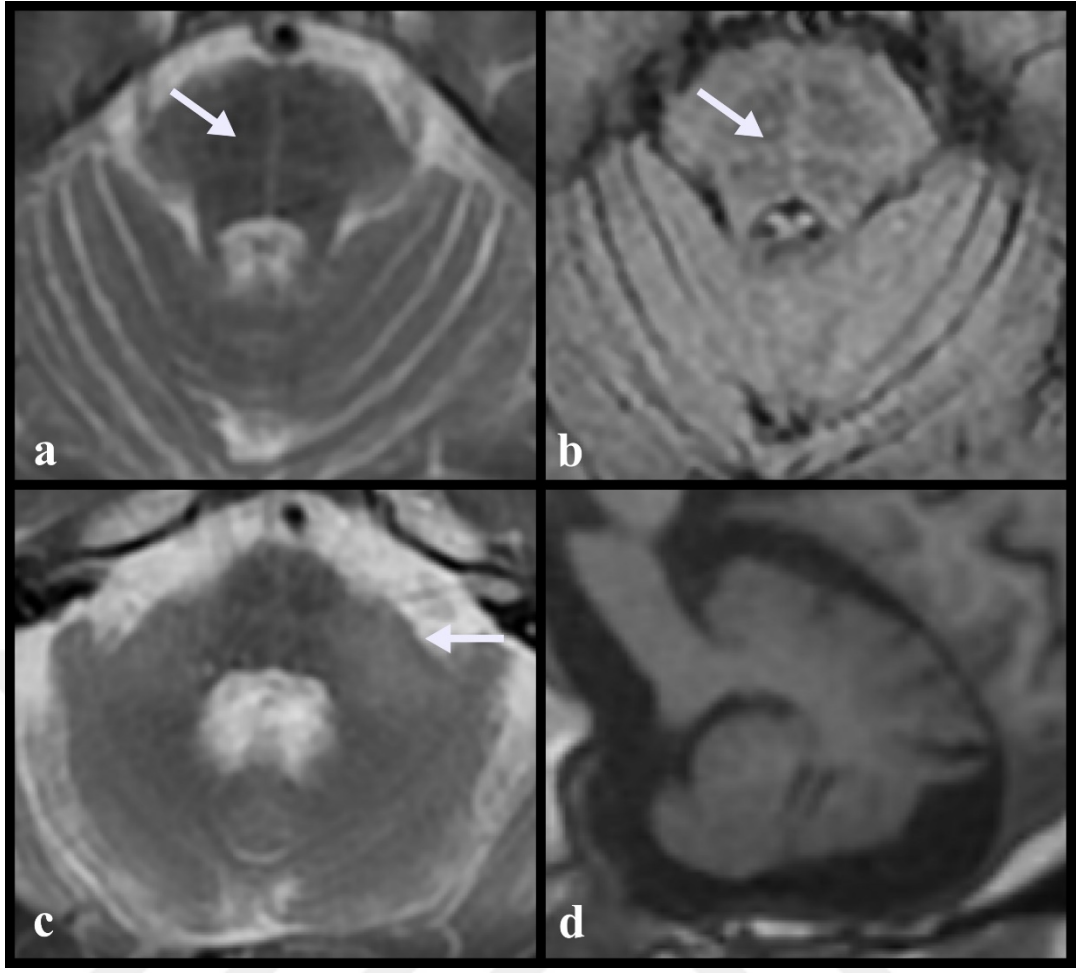
hiperintensite şeklinde görülür. SWI sekansta ise putamende, GP ve RN'ye göre hipointensite görülmektedir (Şekil 2.2). Putaminal rim işareti 1.5 Tesla (T) MRG'de anlamlı olup yaşlı hastalarda ve 3T cihazlarda yapılan çekimlerde normal bir bulgu olarak karşımıza çıkabilmektedir [48, 57].



Şekil 2.2: MSA-P'li hastada MRG bulguları

a. T2A serilerde putaminal rim işareti **b.** FLAIR 1.5 T aksiyel MRG görüntülerde bilateral putaminal atrofi (beyaz ok) **c.** SWI sekansta putamende demir birikimine sekonder hipointensite

MSA-C'nin MRG bulguları daha çok serebellum ve ponsta atrofi şeklinde görülmektedir. Ponsta dejeneratif değişiklikleri yansıtan bir görünüm olan “Hot cross bun sign” MSA-C için tipik MRG görünümü olup T2A görüntülerde çapraz yapan kortikospinal ve transvers pontin lifleri arasında artmış sinyal intensitesi nedeniyle oluşur. Aynı zamanda orta serebellar pedinküllerde atrofi bulguları ve T2A'da sinyal artışı izlenebilir (Şekil 2.3) [48, 57].

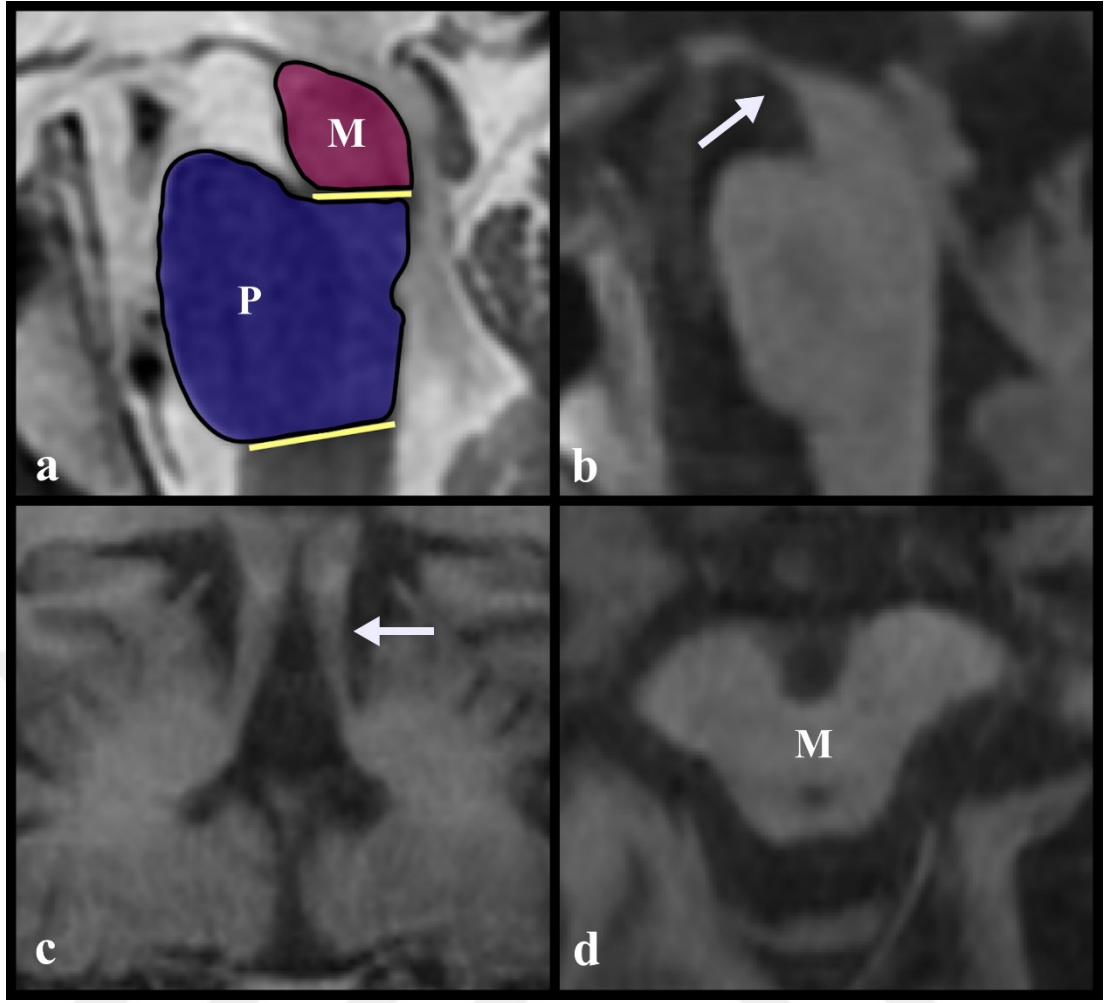


Şekil 2.3: MSA C’li hastada MRG bulguları

a. Aksiyel T2A **b.** FLAIR sekansda ponsta “hot cross bun sign” (beyaz ok) **c.** orta serebellar pedinkülde sinyal artışı (beyaz ok) ve serebellar atrofiye sekonder serebellar folyada geniş görünüm **d.** Sagittal T2A sekansda orta serebellar pedinkülde incelme

2.4.3. Progresif Supranukleer Palsi

PSP’nin en öne çıkan MRG bulgusu mezensefalon atrofisidir. “Hummingbird İşareti” ya da “Penguen İşareti” sagittal kesitte mezensefalondaki atrofiye bağlı olarak gözlenen bu işaret, PSP’nin radyolojik olarak tanınmasında önemli bir bulgudur. Sagittal kesitte mezensefalon üst kesiminin düzleşmesi ve kesit alanında azalma nedeni ile mezensefalon sagittal kesit konturunun penguene benzemesi nedeniyle bu isim konmuştur. PSP’de, üçüncü ventrikül genellikle genişlemiş olarak gözlemlenir. Süperior serebellar pedinkül’de incelme ve artmış T2A sinyal intensitesi, PSP’nin ayırıcı tanısında yardımcı olabilir [58], [59]. "Morning Glory İşareti", aksiyel kesitlerde mezensefalon tegmentumunun lateral kenarlarının konkav bir görünüm kazanmasına yol açan spesifik bir mezensefalon atrofi paternini ifade eder. "Mickey Mouse İşareti", aksiyel kesitlerde izlenen mezensefalonun ön-arka çapının azalması (<12 mm) serebral pedinküllerin incelmeleri ve tegmentumun selektif atrofisi ile ilişkilendirilmiştir (Şekil 2.4) [58].



Şekil 2.4: PSP hastasında MRG bulguları

a. Midsagittal planda mezensefalon (M) ve pons (P) alanları **b.** Sagittal ince kesit T1A serilerde mezensefalon üst kesimde atrofi ve konkavlaşma “Hummingbird işareti” veya “Penguen işareti” **c.** Koronal planda süperior serebellar pedinkülde incelme (beyaz ok) **d.** Aksiyel T2A kesitte tegmentumun selektif atrofisine sekonder “Mickey Mouse İşareti” ve tegmentumun lateral konkavitesinin artışına bağlı “Morning glory sign”

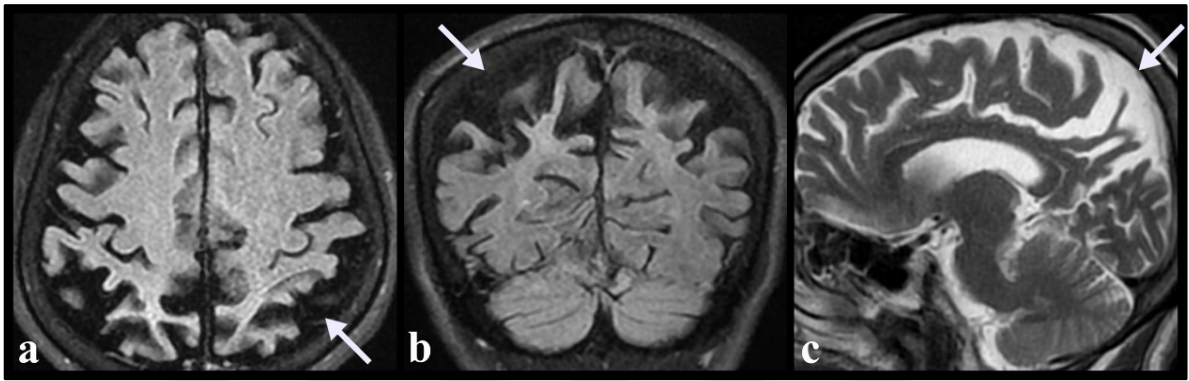
Manyetik Rezonans Parkinsonizm İndeksi (MRPI), PSP ile SP ayırıcı tanısında kullanılan kantitatif bir ölçüttür. MRPI, mezensefalon, pons alanları ile orta ve süperior serebellar pedinkül kalınlıklarının kombinasyonuna dayanır. Genellikle, MRPI'da eşik değeri olarak 13.55 kabul edilmektedir. Bu değerin üzerindeki MRPI skorları, PSP tanısı için anlamlı bulunmuştur (Tablo 2.3) [58].

Tablo 2.3: Manyetik Rezonans Parkinsonizm İndeksi

$$\text{MRPI} = \frac{\text{Pons alanı}}{\text{Mezensefalon alanı}} \times \frac{\text{Orta serebellar pedinkül kalınlığı}}{\text{Süperior serebellar pedinkül kalınlığı}} > 13.55$$

2.4.4. Kortikobazal Dejenerasyon

KBD’de en belirgin beyin MRG bulgusu asimetrik kortikal atrofidir. Bu atrofiye asimetrik gliosis de eşlik edebilir. Özellikle frontal ve pariyetal loblar bu atrofiden etkilenir. Genellikle etkilenen hemiserebrum, klinik olarak en çok etkilenen taraftır. Postcentral girus atrofisi, tipik olarak etkilenen tarafta daha belirgindir ve bu KBD için özgün bir bulgu olarak kabul edilir (Şekil 2.5). T2A ve FLAIR sekanslarda subkortikal beyaz cevherde hiperintensiteler görülebilir. Bazı hastalarda putamen ve KN’lerde atrofi ve sinyal değişiklikleri görülebilir. Kortikospinal traktusta özellikle internal kapsül posterior bacağında T2A sekanslarda hiperintensite saptanabilir [50, 51].



Şekil 2.5: Kortikobazal Dejenerasyonda MRG bulguları

a. Aksiyel b. Koronal FLAIR serilerde postsantral girusta daha belirgin olmak üzere pariyetal lobda izole atrofi ve subkortikal beyaz cevherde sinyal değişiklikleri (beyaz ok) c. Sagittal kesitte atrofi bulguları (beyaz ok)

2.4.5. Lewy Cisimcikli Demans

LBD için literatürde tanımlanmış spesifik bir MRG bulgusu bulunmamaktadır. Genellikle diffüz beyin atrofisi gözlenir. Bu atrofi, tipik olarak AH’nin aksine, hipokampüste belirgin olmayıp sıklıkla frontotemporal bölgede gözlenmektedir. Putamen ve KN’lerde hafif atrofi ve sinyal değişiklikleri gözlenebilir [52].

2.5. BAZAL GANGLİONLAR ve TALAMUS

2.5.1. Bazal Ganglionlar

Bazal ganglionlar, beynin derin kısımlarında bulunan, birbirine bağlı nöron kümeleri olup KN, putamen, globus pallidus (GP), subtalamik nucleus (STN) ve SN'den oluşur. Bu yapılar, vücut hareketlerini düzenleyen, hareketin başlatılması ve sonlandırılması, hareketin amplitüdü ve hızı gibi motor fonksiyonlara etki ederler. Bunun yanı sıra, bilişsel ve duygusal işlevlere de katkıda bulunurlar [9].

İPH ile bazal ganglionlar arasında dopaminerjik sinyallerin bozulmasının başrolde olduğu nörokimyasal bir ilişki bulunmaktadır. Dopamin, striatal nöronların aktivitelerini modüle ederek hareketin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Dopamin eksikliği, bazal ganglionlarda dengesiz bir nöral aktivasyona yol açar. Dopaminin azalması striatumdaki D1 ve D2 reseptörlerini farklı şekillerde etkileyerek hareketi inhibe eden ve uyaran yollar arasındaki dengeyi bozar. Dopamin eksikliği nedeniyle direkt yol (D1 reseptörleri aracılığıyla) inhibe olurken, indirekt yol (D2 reseptörleri aracılığıyla) aktive olur. Bu, anormal bir motor yanıt ve İPH'nin klasik semptomlarına neden olur [25, 60].

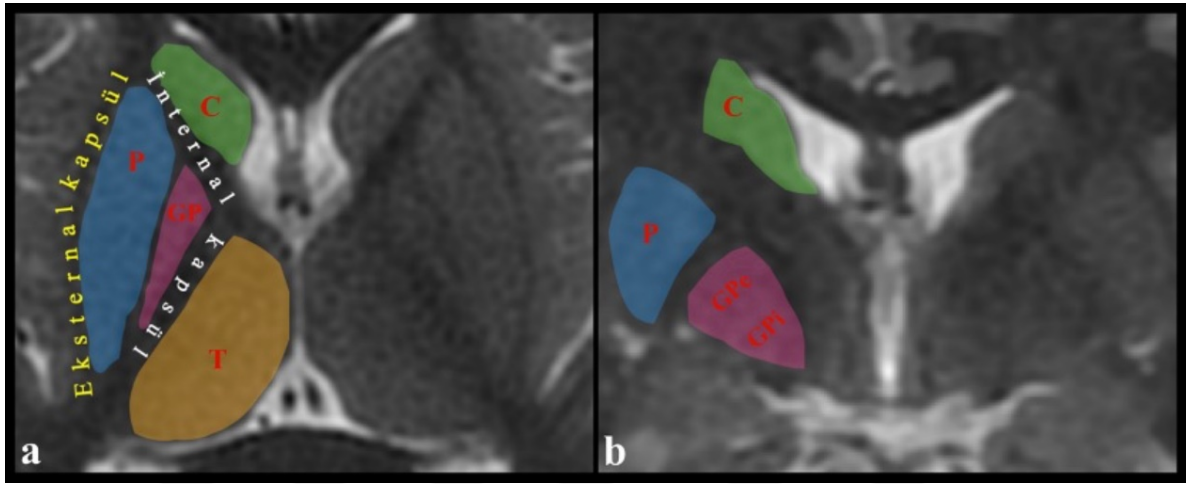
2.5.1.1.Putamen

Putamen, bazal ganglionlar arasında yer alan büyük bir derin gri madde yapısıdır. Striatum, temelde KN ve putamenin birleşiminden meydana gelir. Hem KN hem de putamen, hareketin düzenlenmesi, öğrenme, otomatik hareketlerin koordinasyonu, bağımlılık, ödül ve motivasyonla ilgili beyin fonksiyonlarında kritik bir role sahiptir. Özellikle, istemli hareketin başlatılması ve kontrolü üzerine doğrudan bir etkisi vardır. Bu iki yapı arasında bazı fonksiyonel farklılıklar da bulunmaktadır. Örneğin, KN, öğrenme ve hafıza ile daha yakından ilişkiliyken, putamen hareketle daha yakından ilişkilidir [61-63].

Putamen, bazal ganglionların önemli bir bölgesidir ve bazı spesifik anatomik komşuluklarla çevrilidir. Lateralde putamenin hemen yanında eksternal kapsül, onun hemen dışında ise insula yer alır. Medialde ise GP ile komşu olup ikisi birlikte lentiform nukleus olarak adlandırılır. Bunun medialinde yer alan beyaz madde yapısı olan internal kapsül, putamen ve GP arasında yer alır ve önemli motor, duysal yolları taşır. İnternal kapsülün anterior bacağı putamenin ön tarafında, posterior bacağı ise arka tarafında bulunur. Putamenin üst kenar komşuluğunu yapan KN, putamenin hemen üzerinde yer alır ve lateral ventrikülün lateral duvarını oluşturur. Putamen ve KN, internal kapsül ile birbirlerinden ayrılırlar. Alt kenar komşuluğunda ise temporal lobun anterior kısmında bulunan amigdala ile yakın anatomik komşuluk içindedir [62], [64]. Putamen, MRG'de derin gri madde yapısı olarak seçilir ve genellikle T1A izointens, T2A ise hiperintens gözüktür. MRG, putamenin komşu yapılarla olan anatomik ilişkilerini net bir şekilde göstermeye yardımcı olur (Şekil 2.6) [64].

Striatum, dopaminerjik nöronların yüksek yoğunlukta bulunduğu SN'den dopamin alır. Dopamin hem putamen hem de KN üzerindeki nörokimyasal etkileri aracılığıyla, hareketin, motivasyonun, ödülün ve öğrenmenin modülasyonunda kritik bir role sahiptir. GABA (gama-aminobütirik asit), putamen içindeki inhibitör nöronlarda ana

nörotransmitterdir. Putamen, bu inhibitör nörotransmitter ile GP'ye sinyal gönderir. Putamen ve KN, kortikostriatal yol ile serebral korteksten afferent bağlantılar alır. Ayrıca, her iki yapı da talamostriatal yol ile talamustan girdi alır. Bu nöronal bağlantılar, bu iki yapı arasında ve kortikal yapılarla etkileşimde bulunarak birçok beyin fonksiyonunda kritik rol oynamaktadır. Putamen, GP'ye direkt efferent projeksiyonlarla bağlıdır. Bu bağlantı, hareketin düzenlenmesi için esastır. STN, bazal ganglion devresindeki hızlandırıcı ve frenleyici yollar arasında bir denge sağlar. Putamen, STN ile indirekt yollarla etkileşimde bulunur [60, 61, 63].



Şekil 2.6: Bazal Ganglion ve Talamusun MRG görünümü

a. Aksiyel **b.** Koronal T2A serilerde Kaudat Nukleus baş kesimi (C), Putamen (P), Globus Pallidus Eksterna (GPe), Globus Pallidus Interna (GPi) ve Talamus (T)

Putamen ve talamus arasındaki bağlantı, kortiko-striatal-talamo-kortikal döngüler aracılığıyla gerçekleşir. Putamen, talamusa GABAerjik inhibitör projeksiyonlar gönderir. Talamus, karşılık olarak, kortekse glutamaterjik eksitator projeksiyonlar gönderir, bu döngü özellikle motor fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Bu etkileşim, hareketin koordinasyonu ve kontrolü, öğrenme ve hafıza gibi kognitif işlevler üzerinde de etkilidir [62].

2.5.1.2. Globus Pallidus

GP, bazal ganglionların ana bileşenlerinden biri olarak derin gri cevherde yer alan bir yapıdır. Beyinde hareket kontrolü, davranışsal tepkiler ve öğrenme gibi fonksiyonların düzenlenmesine katkıda bulunur. GP, hareketin başlatılması ve sonlandırılmasında kritik bir role sahiptir. Hareket başlamadan önce hareketin üzerinde inhibitör bir etkiye sahip olup, hareket başladığında bu inhibisyonu azaltır [62, 64].

GP, genellikle eksterna (GPe) ve interna (GPi) olmak üzere iki segmente ayrılır ve bu segmentler, hareketin düzenlenmesinde ve farklı kognitif süreçlerde roller oynar. GPi, talamusa direkt inhibe edici sinyaller gönderir. Bu inhibe edici çıktılar ile talamusun hareketle ilgili bölgelerini inhibe eder ve bu da hareketin bastırılmasına neden olur. GPe, kognitif işlevlerin düzenlenmesinde rol oynar. Özellikle, karar verme, dikkat, öğrenme ve bellek ile ilişkilidir. GPe STN'ye inhibitör sinyaller gönderirken, STN'den GPe'ye eksitator sinyaller alır. Ayrıca GP striatumdan aldığı GABAerjik projeksiyonlar ile motor, kognitif ve limbik bilgiyi entegre eder. Bu sinyaller, hareketin başlatılmasını veya bastırılmasını kontrol eder [62], [63]. Bu karmaşık ağ, hareketin düzenlenmesi, duygusal tepkiler ve öğrenme gibi bir dizi beyin fonksiyonunda önemli bir rol oynamaktadır. GP, bu döngüde hem giriş hem de çıkış kapısı olarak kritik bir konumda bulunur [63].

2.5.1.3.Kaudat Nukleus

KN, serebrumun iki yarısında, lateral ventrikülün yanında yer alan önemli bir nöral yapıdır. KN, baş, gövde ve kuyruk olmak üzere üç ana bölüme ayrılır. Baş bölümü frontal lobun altında yer alırken, kuyruk pariyetal ve temporal lobların arasında yer alır ve amigdalaya kadar uzanır. KN, putamen ile birlikte striatumun bir parçasını oluşturur [62, 64].

KN, ödülle ilişkilendirilen hareketlerin öğrenilmesi, bellek, planlama ve problem çözme gibi kognitif işlevlerin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. KN, duygusal tepkilerin, motivasyonun sosyal davranışların düzenlenmesinde de etkilidir [60, 62].

KN, nöronal iletim yollarıyla bazal ganglionların diğer elemanları olan putamen, GP, SN ve STN ile iletişim halindedir. Striatuma gelen kortikal girdiler esas olarak glutamat içerirken, SN'den gelen dopaminerjik projeksiyonlar modulator bir role sahiptir. Striatum, serebral korteksten, talamustan ve SN'den afferent girişler alır. KN, direkt ve indirekt yollar aracılığıyla GP'ye bilgi gönderir. Direkt yolda, GPi'ye inhibe edici GABAerjik projeksiyonlar gönderir. İndirekt yolda ise GPe'ye bilgi akışını sağlayarak STN ve GPi üzerinden bilgi iletimine katkıda bulunur [60, 62, 63].

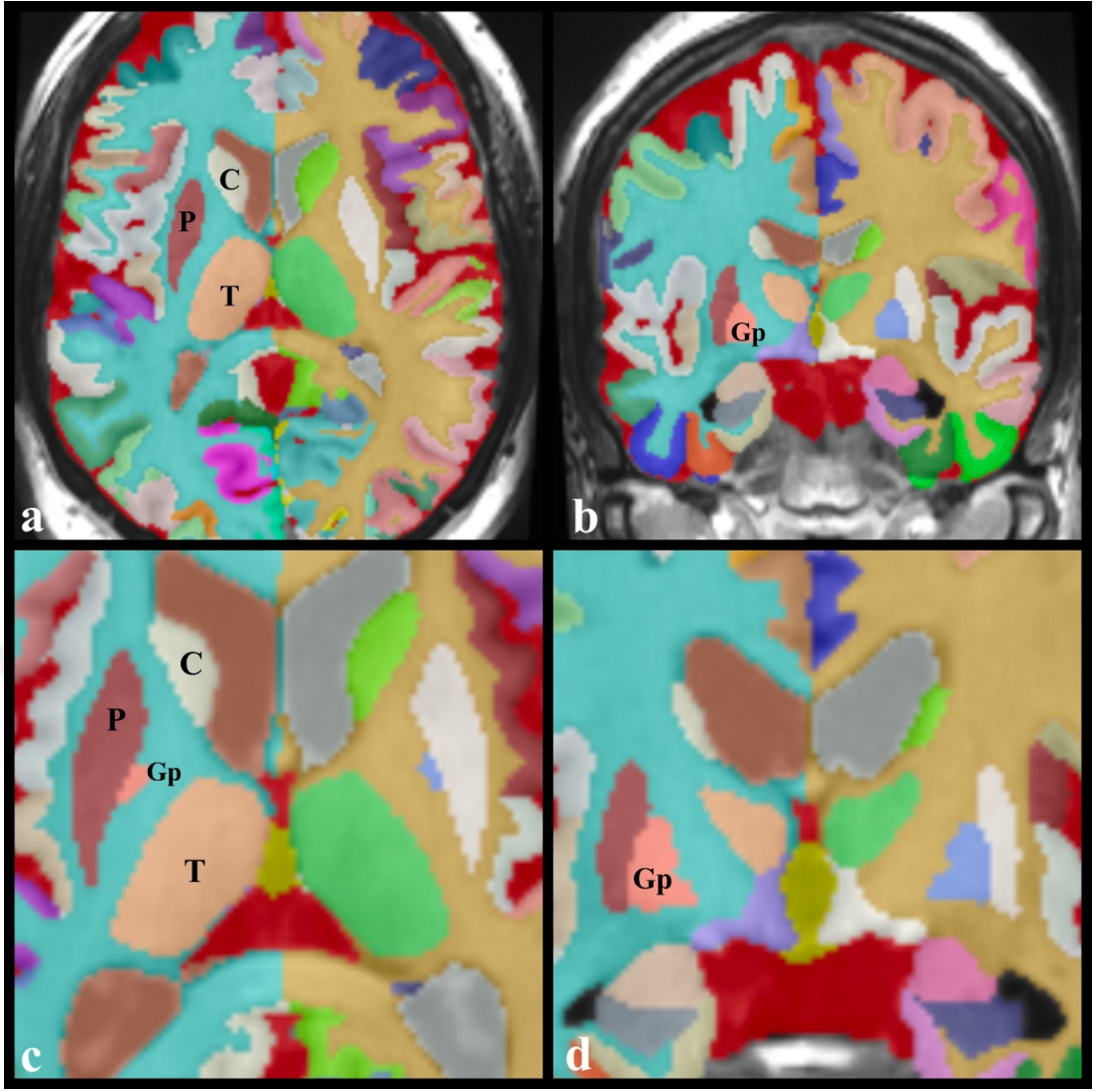
KN, beyaz madde yapılarına göre genellikle T1A izointens, T2A'da ise hiperintens olarak görülür. KN'nin boyutu ve şekli, yaş, cinsiyet, genetik faktörler ve nörolojik hastalıkların varlığına göre değişkenlik gösterebilir. Özellikle Huntington hastalığı gibi bazı nörodejeneratif hastalıklarda KN'nin atrofisi sıkça gözlenir [62, 64].

2.5.2. Talamus

Talamus, diensefalonun merkezinde yer alan, bilateral oval şekilli nöroanatomik bir yapı olup beyinde gelen çoğu duyuşsal bilgi akışının kritik bir kavşığıdır. Duyuşsal, motor, bilişsel ve duyuşsal işlevlerin modülasyonu ve koordinasyonu için gelen bilgileri alır, işler ve ilgili beyin bölgelerine yönlendirir. İki talamik yarıküre, intertalamik adhezyon adında küçük bir komissürle birbirine bağlanır [62, 64].

Talamus, amigdaladan, hipokampüsten ve diğer limbik beyin kısımlarından gelen bilgileri işler, bu da bilişsel ve duyuşsal işlevlerin düzenlenmesine yardımcı olur. Talamus, limbik sistemle de bağlantılıdır ve bu nedenle duyuşsal işlevlerde ve motivasyonda rol alır. Retiküler talamik çekirdek, uyku ve uyanıklık döngüsünün modülasyonunda kritik bir role sahiptir. Talamik nöronların aktivasyonu, uyanıklık ve REM uyku döngülerini düzenler. Talamus, dikkatin odaklanması ve bilinç düzeyinin ayarlanması gibi yüksek seviyeli bilişsel işlevlerde de rol oynar [60], [62], [64]. Talamus, serebral korteksi diğer beyin bölgeleriyle entegre eden önemli bir yapıdır. Bazal ganglionlar da bu entegrasyonun kritik bir bileşendir. Talamus ve bazal ganglionlar arasındaki bu dinamik etkileşim, hareketin düzenlenmesi, duyuşsal modülasyon ve bilişsel işlevler gibi birçok temel nörolojik işlevin gerçekleşmesini sağlar [61, 62].

Talamus, korteks ile iki yönlü yoğun bağlantılara sahiptir. Bu, kortiko-talamo-kortikal bir döngü oluşturur. Talamus, çeşitli duyuşsal sistemlerden (görme, işitme, dokunma) gelen bilgileri alır ve bu bilgileri serebral kortekse iletmekten sorumludur. Özellikle, optik ve işitsel yolların yanı sıra somatosensöriyel bilgiler talamustan geçer. Talamus, bazal ganglionlardan ve serebellumdan motor bilgi alır ve bu bilgileri motor kortekse iletir. Bazal ganglionlar ve serebellumdan gelen bilgiler, hareketin düzenlenmesi ve koordinasyonu için talamusta işlenir ve motor kortekse iletilir. Bu bağlantılar, talamusun çeşitli çekirdeklerine (ventral anterior, ventral lateral ve ventral posterolateral çekirdekler) özgüdür. Talamusun farklı çekirdekleri, glutamat, GABA, asetilkolin ve dopamin dahil olmak üzere çeşitli nörotransmitterlerle etkileşim halindedir. Özellikle, talamusun inhibisyonunu sağlamak için bazal ganglionlar (özellikle SN ve GPi) GABAerjik yollarla bağlantı kurar [60-63].



Şekil 2.7: Bazal Ganglionlar ve Talamusun vol2Brain uygulamasındaki anatomik segmentasyonu

a,c. Aksiyel **b,d.** Koronal görüntülerde Kaudat Nükleus baş kesimi (C), Putamen (P), Globus Pallidus (GP), Talamus (T)

Sonuç olarak, talamus ve bazal ganglionlar, hareketin düzenlenmesi, duyu entegrasyonu, bilişsel işlevler ve duygusal işlevler gibi birçok nörolojik işlevde yakın bir etkileşim içerisindedir. Bu etkileşim, nöroanatomik yollar ve nörokimyasal mediyatörler aracılığıyla gerçekleşir [60, 62]

Vol2Brain, beyin struktürlerini segmente edebilen ve çeşitli anatomik ölçeklerde bu yapıların ölçümlerini sağlayan online uygulamadır. Şekil 2.7’de bazal ganglionların ve talamusun vol2Brain uygulaması ile anatomik segmentasyonu izlenmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi-Göztepe Prof. Dr. Süleymn Yalçın Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 09.08.2023 tarihinde 2023/0509 karar numarası ile uygun görülüp etik kurul onayı (Ek-1) alınmıştır.

3.1. HASTA VE KONTROL GRUBU SEÇİMİ

Çalışmamıza Ağustos 2023-Kasım 2023 tarihleri arasında, Nöroloji Ana Bilim dalı tarafından İPH tanısı konmuş, takipte olan ve radyolojik görüntülemeleri yapılmış 66 hasta dahil edilmiştir. Hasta grubunun İPH tanıları ve takibi hareket bozuklukları, İPH, SP ve PPS konularında uzun yıllar deneyimi olan ve hastanemizde Nöroloji Ana Bilim dalında görev yapmakta olan öğretim üyesi tarafından yapılmıştır. Bu retrospektif çalışmada Nöroloji polikliniklerine baş ağrısı şikayeti ile başvurmuş, yapılan nörolojik muayenede anormal bulgu saptanmayan ve şikayeti nedeniyle kraniyal MRG tetkiki yapılması uygun görülmüş hastalar içerisinde İPH'li hasta grubu ile benzer yaş aralığında olan 54 olgunun sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmamıza dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda volümetrik ölçümleri yapılamayan sırasıyla 6 ve 3 olgu dışlanmıştır. Nihayetinde 60 İPH tanısı almış hasta ve 51 kontrol grubu olmak üzere 111 olgu çalışmamızda yer bulmuştur (Şekil 3.1).

Olguların çalışmaya dahil edilme kriterleri

Hasta grubu:

- 35-85 yaş aralığında olması
- İPH dışında başka bir nörolojik hastalığın olmaması
- İPH tanısının SP ve PPS nedenlerinin dışlanarak konmuş olması

Kontrol grubu:

- 35-85 yaş aralığında olması
- Nörolojik muayenesinde anormal bulgu saptanmaması
- Hiçbir nörolojik hastalığın olmaması

Olguların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

Hasta grubu:

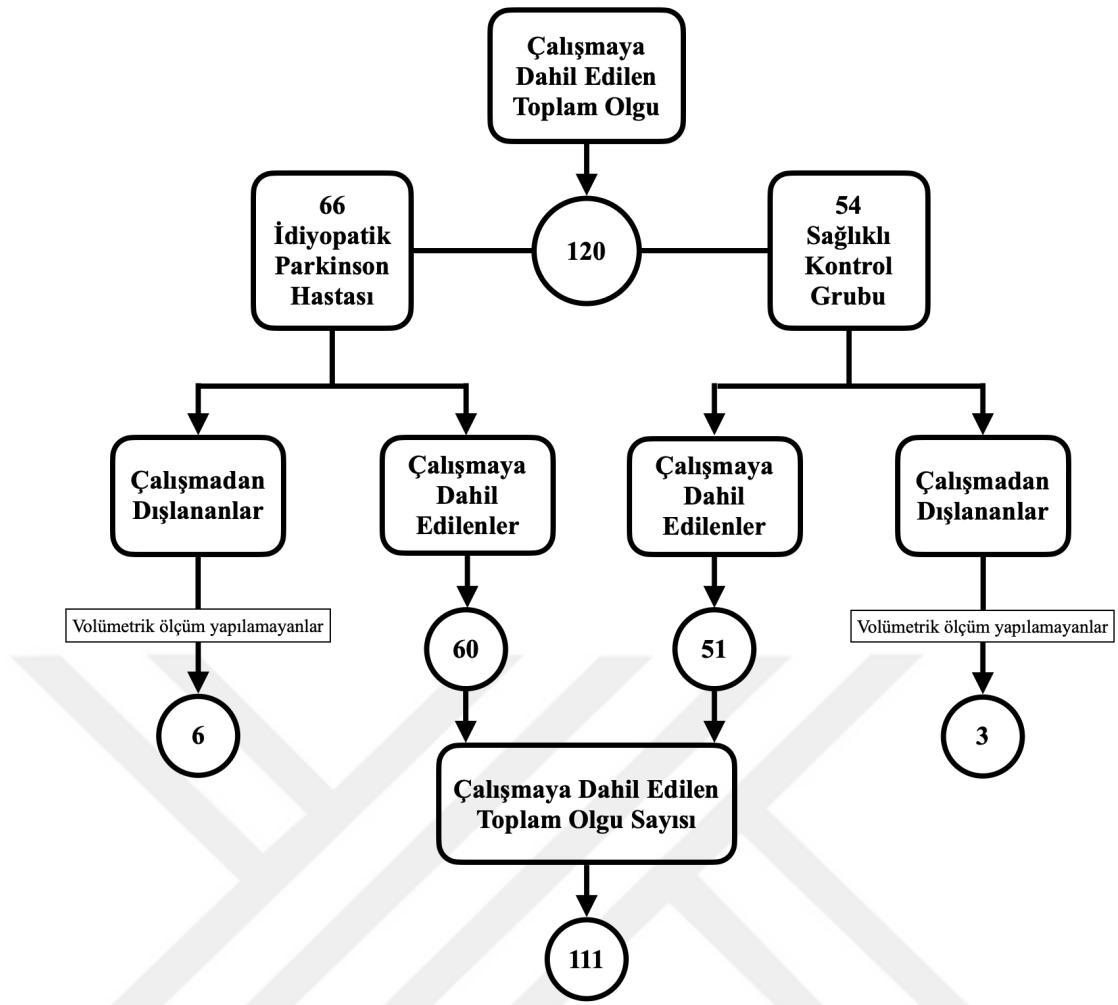
- 35 yaşın altında veya 85 yaşın üzerinde olunması
- İPH dışında bilinen nörolojik hastalığı olanlar
- İPH nedeniyle Derin Beyin Stimölasyonu tedavisi uygulanmış olgular
- Malignitesi olan hastalar
- MRG yapılmış olmasına rağmen volümetrik ölçümleri yapılamamış olması
- Bilinen psikiyatrik hastalık varlığı ve öyküsü

Kontrol grubu:

- 35 yaşın altında veya 85 yaşın üzerinde olunması
- Nörolojik muayenesinde anormal bulgu saptanması
- Bilinen nörolojik hastalığa veya şikayete sahip olması
- Ailesinde nörolojik bir hastalık hikayesi bulunması
- Bilinen malignitesi bulunması
- MRG çekim yapılmış olmasına rağmen volümetrik ölçümleri yapılamamış olması
- Bilinen psikiyatrik hastalık varlığı ve öyküsü

3.2. MRG PROTOKOLÜ

Çalışmaya dahil edilmiş hasta ve kontrol grubunu içeren tüm olguların MRG çekimleri General Electric (GE) Optima™ 1.5 T MRG cihazında yapılmıştır. Çekimler İPH ön tanısı ile Radyoloji kliniğine yönlendirilen hastalara yönelik uygulanan “Parkinson protokolü” ile yapılmıştır. Bu protokol rutin kraniyal MRG protokolüne ek, hipokampus sagittal düzlemi baz alınarak elde olunmuş 3D T1A Spoiled Gradient Recalled Eko (SPGR) sekansı içermektedir. Elde olunan sagittal SPGR sekans kesitleri üzerinden rekonstrükte edilen aksiyel ve koronal reformat imajlar oluşturulmuştur. İnce kesit olması nedeniyle (1 mm, 284-324 kesit) detaylı bilgi elde etmemize olanak sağlayan bu görüntüleme protokolü, çeşitli nedenlerle Nöroloji kliniğinden baş ağrısı şikayeti ile kraniyal MRG istemi yapılmış olan hastaların bir kısmına da uygulanmış olup nörolojik ve radyolojik olarak anormal bulgu saptanmayan olgular içerisinde kontrol grubu oluşturulmuştur.



Şekil 3.1: Çalışmada yer bulmuş olguların dahil edilen ve dışlanan hasta-olgu sayılarına göre gruplandırılması

3.3. BAZAL GANGLİON, TALAMUS SEGMENTASYONU VE VOLÜM ÖLÇÜMÜ

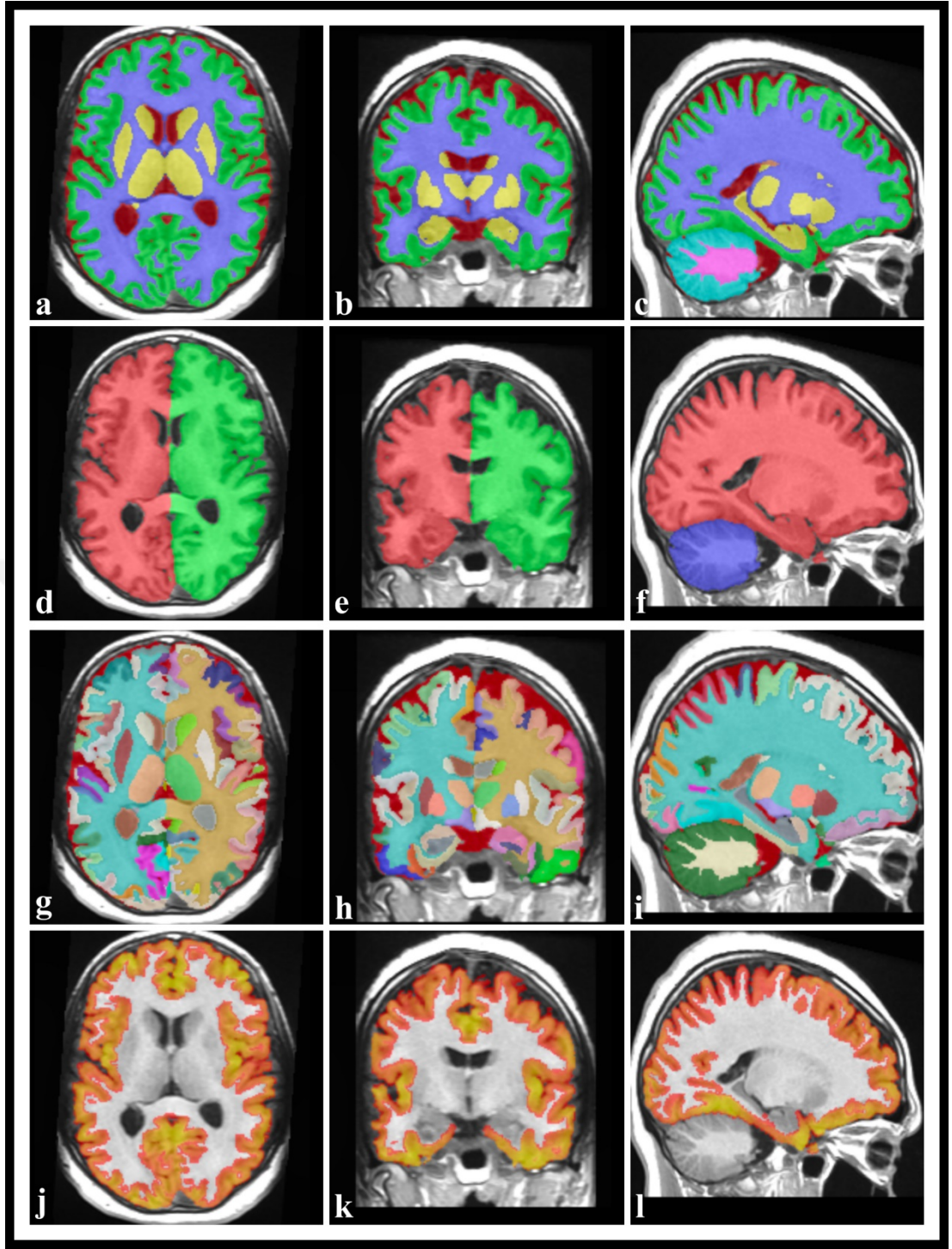
Elde olunan sagittal T1A SPGR sekans ve bu sekans üzerinden rekonstrükte edilen aksiyel ve koronal imajlar işlenerek, bazal ganglion ve talamusun segmentasyonunu ve volümetrik ölçümlerini yapan ‘vol2Brain <https://volbrain.upv.es/>’ uygulamasından faydalanıldı. VolBrain uygulaması, beyin MRG volümetrisi ve segmentasyonu için ücretsiz çevrimiçi bir sistemdir. Araştırmacıların, kendi merkezlerinde herhangi bir altyapıya sahip olmaksızın, MRG verilerinden faydalanarak beyin yapılarının volümü hakkında otomatik olarak bilgi elde etmelerine yardımcı olmak için tasarlanmıştır.

3.3.1. vol2Brain

Vol2Brain, beyni detaylı bir şekilde segmente etmek ve farklı anatomik ölçeklerde çeşitli beyin segmentlerinin ölçümlerini doğru ve verimli bir şekilde sağlayan yeni bir uygulamadır. Bu uygulama ile, 2015'ten bu yana dünya çapında çevrimiçi olarak

360.000'den fazla kraniyal MRG görüntüleri işlenmiştir. Herhangi bir kurulum veya teknik altyapı gerektirmeyen web tabanlı bir hizmet olan bu yöntem ile otomatik olarak volümetrik beyin bilgileri elde edilir. Çevrimiçi erişilebilirliği sayesinde, dünyanın herhangi bir yerindeki herhangi bir kullanıcının MRG veri analizlerini daha basit ve daha verimli olarak elde edilebilmesi kullanıcılara büyük kolaylık sağlamaktadır. Birkaç dakika içinde görüntülerin aplikasyona yüklenebiliyor olması ve sonuçların 20 dakika içerisinde kullanıcıya mail olarak gönderilmesi kullanıcı kolaylığı sağlamaktadır. Çoklu atlaslar ile kıyaslama yapabilme teknolojisi ve sistematik hata düzeltilmesi yapabilmesi ile doğru volümetrik bilgi sağlayarak üstünlük göstermektedir. Doğruluk ve hesaplama süresi açısından literatürde çalışmalarda kullanılan diğer yöntemlerle karşılaştırılmış ve daha iyi performans sergilediği gösterilmiştir [65], [66] (Şekil 3.2).





Şekil 3.2: Beyin striktürlerinin anatomik segmentasyonu

a,b,c. Sırasıyla aksiyel, koronal sagital serilerde beyaz-gri cevher segmentasyonu. **d,e,f.** Serebrum - serebellum segmentasyonu. **g,h,i.** Kortikal, subkortikal, bazal ganglion ve talamus segmentasyonu. **j,k,l.** Kortikal kalınlık segmentasyonu.

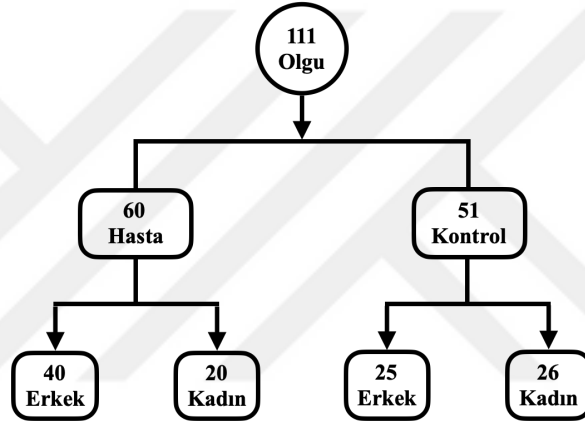
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) kullanıldı. Gruplara göre nicel verilerin karşılaştırmalarında One-Way Anova testi, Independent Sample T testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplar göre niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Ölçümlerin birbiri arasındaki ilişki belirlemek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.01$ ve $p<0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Yapılan retrospektif çalışmaya SP, PPS dışlanarak İPH tanısı almış 66 hasta ve baş ağrısı şikayeti ile başvurmuş, nörolojik hastalık öyküsü bulunmayan 54 sağlıklı kontrol grubu ile başlanmıştır. Anatomi segmentasyonu ve volümetrik değerlendirmesi yapılamayan olgular dışlandıktan sonra 20'si kadın (%33), 40'ı erkek (%67) 60 İPH hastası ve 26'sı kadın (%51), 25'i erkek (%49) 51 olgu kontrol grubunu oluşturmuştur (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Çalışmaya dahil olan olguların cinsiyete göre dağılımı

Başlangıç semptomu tremor olan hasta grubunun 21'i erkek (%61,8), 13'ü kadıncı (%38,2); başlangıç semptomu bradikinezi olan hasta grubunu 19 erkek (%73,1), 7 kadın (%26,9) oluşturdu (Tablo 4.1). Gruplara göre cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 4.1: Gruplara göre cinsiyet dağılımlarının değerlendirilmesi

		Grup						d _p
		Tremor		Bradikinezi		Kontrol		
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	13	38,2	7	26,9	26	51,0	0,116
	Erkek	21	61,8	19	73,1	25	49,0	

^dPearson Chi-Square

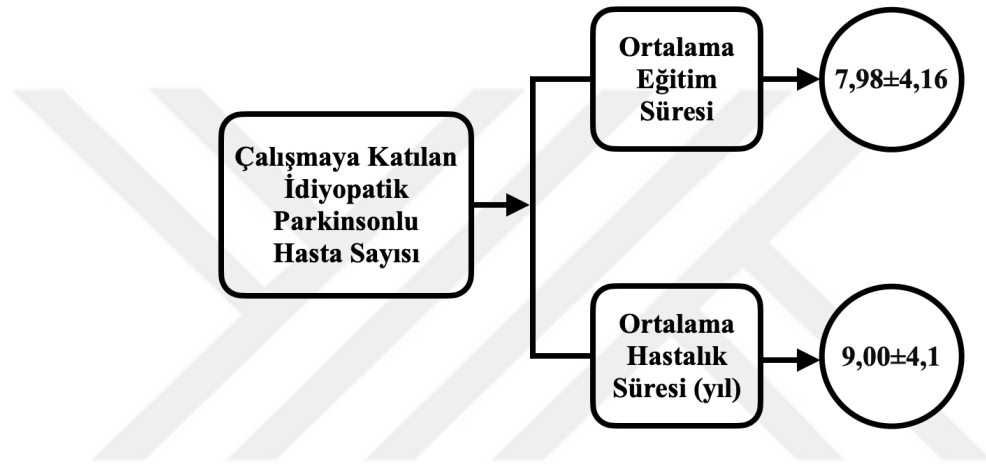
İPH'li hastaların en küçüğü 37, en büyüğü 85 yaşında olup yaş ortalaması 61.23 ± 11.24 yaş, kontrol grubundaki olguların en küçüğü 39, en büyüğü 81 yaşında olup yaş ortalaması 60.39 ± 12.01 'dir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Gruplara göre yaş ortalamalarının değerlendirilmesi

	Grup						a p
	Tremor		Bradikinezi		Kontrol		
	Ortalama	Min-Maks	Ortalama	Min-Maks	Ortalama	Min-Maks	
	±Sd	(Medyan)	±Sd	(Medyan)	±Sd	(Medyan)	
Yaş	60,68 ±10,86	35-78 (62)	62,15 ±11,78	37-85 (61,5)	60,39 ±12,01	39-81 (59)	0,814

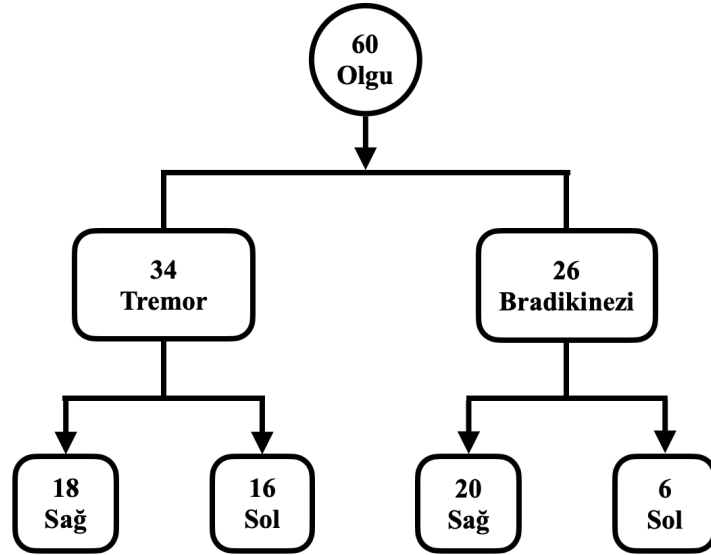
^aOne-Way Anova Test

Hastaların ortalama eğitim süresi $7,98 \pm 4,16$ yıl olup ortalama hastalık süresi $9,00 \pm 4,1$ yıldır (Şekil 4.2).



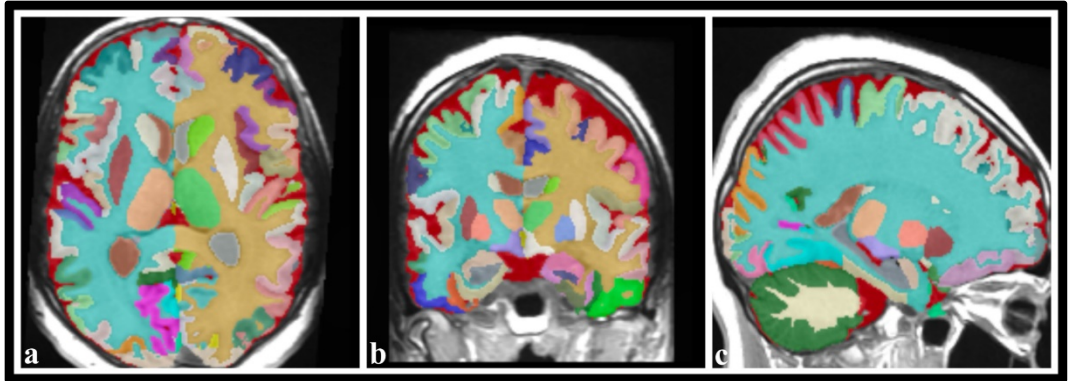
Şekil 4.2: Çalışmaya katılan İPH hastalarının demografik özellikleri

Çalışmaya katılan tüm olgular İPH olan hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu olarak ikiye ayrılmıştır. İPH hastaları ise başlangıç bulgusuna göre tremor ve bradikinezi olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Bulguların başlangıç tarafı İPH’li hastaların 34’ünde tremor (%56,7), 26’sında bradikinezi (%43,3) olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalığın başlangıç bulgusu tremor olanların 18’inde (%52,9) semptomların başlangıç bulgu tarafı sağ iken 16’sında sol (%47,1) idi. Hastalığı bradikinezi ile başlayan hastalarda ise semptomların başlangıç taraf bulgusu sağ olanlar 20 (%76,9) kişilerken, sol olanlar 6 (%23,1) oluydu (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: Çalışmaya katılan İPH hastalarının semptomlarının taraf bulguları

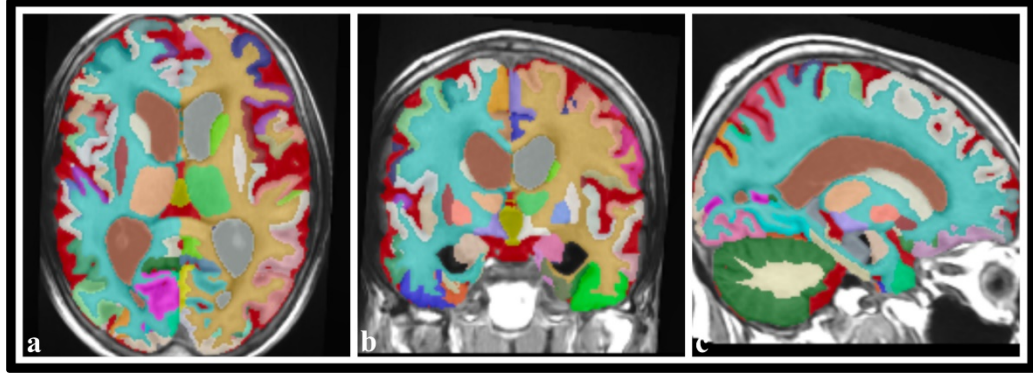
Çalışmamızda elde olunan SPGR sekans kesitlerden faydalanarak vol2Brain anatomik segmentasyon ve volüm hesaplama uygulaması kullanılmış ardından bazal ganglion ve talamuslar otomatik olarak segmente edilmiş ve volümleri hesaplanmıştır. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı olgular ve İPH'li hastalar için bazal ganglion ve talamus segmentasyonu, volümetrik ölçümler, hesaplanan volümlerin yaşa göre normal değer aralığı, hemiserebrumlar arasında varsa asimetri bulgusu Şekil 4.4-4.5 ve Tablo 4.3-4.4'de belirtilmiştir. Tablolarda referans aralıkta bulunmayan ölçümler farklı renk ile işaretlenmiştir.



Şekil 4.4: Kontrol grubunda yer alan sağlıklı olgunun subkortikal yapılarının vol2Brain uygulamasındaki anatomik segmentasyonu

Tablo 4.3: Kontrol grubunda yer alan sağlıklı olguların subkortikal yapılarının vol2Brain uygulamasındaki volümetrik bulguları

Subcortical	Total ($cm^3/\%$)	Right ($cm^3/\%$)	Left ($cm^3/\%$)	Asymmetry (%)
Accumbens	0.65 (0.054) [0.031, 0.060]	0.28 (0.024) [0.014, 0.029]	0.37 (0.031) [0.017, 0.032]	-25.6716 [-36.196, 11.464]
Amygdala	1.94 (0.162) [0.119, 0.173]	0.90 (0.075) [0.060, 0.086]	1.04 (0.086) [0.057, 0.088]	-13.8508 [-12.225, 13.344]
Basal Forebrain	0.68 (0.057) [0.036, 0.066]	0.36 (0.030) [0.018, 0.035]	0.32 (0.027) [0.016, 0.033]	12.2137 [-26.179, 37.213]
Caudate	7.30 (0.607) [0.411, 0.631]	3.73 (0.311) [0.209, 0.318]	3.57 (0.297) [0.199, 0.317]	4.4880 [-8.600, 13.217]
Hippocampus	8.52 (0.709) [0.513, 0.693]	4.18 (0.348) [0.258, 0.350]	4.34 (0.361) [0.251, 0.347]	-3.7079 [-7.988, 11.365]
Pallidum	2.78 (0.231) [0.157, 0.250]	1.35 (0.112) [0.078, 0.127]	1.43 (0.119) [0.077, 0.124]	-6.0804 [-10.125, 13.120]
Putamen	7.59 (0.631) [0.484, 0.715]	3.78 (0.314) [0.238, 0.357]	3.81 (0.317) [0.245, 0.360]	-0.9769 [-8.496, 5.196]
Thalamus	11.04 (0.918) [0.722, 0.983]	5.53 (0.460) [0.360, 0.486]	5.51 (0.458) [0.359, 0.500]	0.3535 [-7.926, 4.899]



Şekil 4.5: İdiyopatik Parkinson Hastası olan olgunun subkortikal yapılarının vol2Brain uygulamasındaki anatomik segmentasyonu

Tablo 4.4: Kontrol grubunda yer alan sağlıklı olguların subkortikal yapılarının volümetrik bulguları

Subcortical	Total ($cm^3/\%$)	Right ($cm^3/\%$)	Left ($cm^3/\%$)	Asymmetry (%)
Accumbens	0.53 (0.041) [0.023, 0.053]	0.20 (0.015) [0.010, 0.025]	0.34 (0.026) [0.012, 0.028]	-52.6929 [-39.265, 16.548]
Amygdala	1.21 (0.094) [0.105, 0.161]	0.37 (0.029) [0.052, 0.081]	0.84 (0.065) [0.051, 0.082]	-76.1175 [-14.001, 14.182]
Basal Forebrain	0.78 (0.061) [0.036, 0.066]	0.45 (0.034) [0.018, 0.034]	0.34 (0.026) [0.016, 0.033]	27.6680 [-28.643, 37.162]
Caudate	5.95 (0.461) [0.364, 0.578]	3.12 (0.241) [0.187, 0.293]	2.84 (0.220) [0.176, 0.287]	9.4521 [-4.310, 11.482]
Hippocampus	7.79 (0.603) [0.469, 0.661]	4.01 (0.311) [0.233, 0.337]	3.78 (0.292) [0.231, 0.329]	5.9956 [-8.926, 12.312]
Pallidum	1.27 (0.099) [0.146, 0.227]	0.69 (0.053) [0.073, 0.114]	0.58 (0.045) [0.072, 0.114]	16.3934 [-10.755, 11.583]
Putamen	5.24 (0.406) [0.436, 0.659]	2.73 (0.212) [0.214, 0.325]	2.50 (0.194) [0.219, 0.336]	8.7675 [-10.631, 4.866]
Thalamus	6.37 (0.493) [0.609, 0.842]	3.06 (0.237) [0.302, 0.417]	3.31 (0.256) [0.305, 0.427]	-7.8641 [-8.231, 4.804]

İPH olan hastalar başlangıç bulgusu tremor ve bradikinezi olarak sınıflandırıldıktan sonra semptomların başlangıç bulgusu hangi taraftaysa sağ ve sol olarak ayrıca gruplandırılmıştır.

Tablo 4.5: Tremor tarafına göre volümetrik ölçümlerin değerlendirilmesi

	Tremor Tarafı				P
	Sol		Sağ		
	Ortalama ±Sd	Min-Maks (Medyan)	Ortalama ±Sd	Min-Maks (Medyan)	
<i>Serebrum Total Volüm (cm³)</i>	982,97±107,5	812,29-1223,8 (968,75)	953,42 ±89,79	830,5-1173,66 (951,85)	<i>^b0,389</i>
<i>Beyaz Madde Total Volüm (cm³)</i>	444,9±61,09	334,41-557,59 (433,97)	434,13 ±53,29	382,19-572,61 (416,88)	<i>^b0,587</i>
<i>Gri Madde Total Volüm (cm³)</i>	538,08±55,46	455,26-666,21 (524,92)	519,29 ±42,22	441,21-601,05 (517,29)	<i>^b0,272</i>
<i>Serebellum Total Volüm (cm³)</i>	117,24±16,45	86,59-142,13 (120,27)	116,48 ±10,43	98,56-133 (116,96)	<i>^b0,872</i>
<i>Beyaz Madde Total Volüm (cm³)</i>	27,88±4,34	18,89-37,64 (27,87)	27,1±4,18	22,09-40,52 (26,44)	<i>^b0,600</i>
<i>Gri Madde Total Volüm (cm³)</i>	97,77±15,03	70,03-120,38 (100,03)	97,68±8,88	82,55-115,3 (96,61)	<i>^b0,983</i>
<i>Sağ Kaudat Volüm (cm³)</i>	3,36±0,43	2,73-4,22 (3,28)	3,28±0,4	2,69-4,27 (3,24)	<i>^b0,583</i>
<i>Sol Kaudat Volüm (cm³)</i>	3,34±0,46	2,69-4,17 (3,21)	3,22±0,46	2,34-4,38 (3,2)	<i>^b0,462</i>
<i>Total Kaudat Volüm (cm³)</i>	6,7±0,88	5,42-8,36 (6,41)	6,5±0,86	5,02-8,65 (6,45)	<i>^b0,508</i>
<i>Sağ Pallidus Volüm (cm³)</i>	1,32±0,24	0,84-1,67 (1,33)	1,26±0,16	0,87-1,5 (1,27)	<i>^b0,379</i>
<i>Sol Pallidus Volüm (cm³)</i>	1,28±0,27	0,68-1,67 (1,23)	1,25±0,22	0,7-1,66 (1,29)	<i>^b0,762</i>
<i>Total Pallidus Volüm (cm³)</i>	2,59±0,48	1,52-3,25 (2,55)	2,51±0,37	1,56-3,15 (2,46)	<i>^b0,578</i>
<i>Sağ Putamen Volüm (cm³)</i>	3,48±0,45	2,93-4,24 (3,40)	3,63±0,44	2,91-4,43 (3,54)	<i>^b0,349</i>
<i>Sol Putamen Volüm (cm³)</i>	3,85±0,57	3,1-5,28 (3,80)	3,59±0,48	2,72-4,6 (3,65)	<i>^b0,180</i>
<i>Total Putamen Volüm (cm³)</i>	7,32±0,92	6,06-9,50 (7,29)	7,22±0,81	5,88-8,79 (7,32)	<i>^b0,748</i>
<i>Sağ Talamus Volüm (cm³)</i>	5,33±0,58	4,46-6,38 (5,24)	5,35±0,56	4,36-6,63 (5,22)	<i>^b0,932</i>
<i>Sol Talamus Volüm (cm³)</i>	5,4±0,63	4,1-6,69 (5,34)	5,42±0,61	4,42-6,71 (5,32)	<i>^b0,945</i>
<i>Total Talamus Volüm (cm³)</i>	10,73±1,16	8,56-13,07 (10,61)	10,76±1,17	8,79-13,34 (10,57)	<i>^b0,937</i>

^bIndependent Sample T Test

^cMann Whitney U Testi

Başlangıç bulgusu tremor veya bradikinezi olup semptomların başlangıç tarafına göre sağ ve sol olarak gruplandırılan İPH hastalarının bazal ganglion ve talamus volümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.5-4.6).

Tablo 4.6: Bradikinezi tarafına göre volümetrik ölçümlerin değerlendirilmesi

	Bradikinezi Tarafı				°p
	Sol		Sağ		
	Ortalama ±Sd	Min-Maks (Medyan)	Ortalama ±Sd	Min-Maks (Medyan)	
<i>Serebrum Total Volüm (cm³)</i>	975,35±64,83	912,15-1072,6 (950,8)	976,42 ±116,03	759,1-1189,85 (988,85)	<i>0,903</i>
<i>Beyaz Madde Total Volüm (cm³)</i>	425,33±49,5	359,83-493,21 (419,76)	448,49 ±65,05	337,02-591,82 (441,94)	<i>0,394</i>
<i>Gri Madde Total Volüm (cm³)</i>	550,02±29,03	499,77-579,37 (558,48)	527,93 ±64,25	414,43-635,13 (548,07)	<i>0,465</i>
<i>Serebellum Total Volüm (cm³)</i>	114,34±21,11	79,74-138,12 (114,29)	115,95 ±21,3	74,37-153,32 (115,59)	<i>0,903</i>
<i>Beyaz Madde Total Volüm (cm³)</i>	27,56±5,04	20,11-32,66 (28,03)	28,77 ±6,64	22,23-49,79 (26,97)	<i>0,901</i>
<i>Gri Madde Total Volüm (cm³)</i>	95,28±20,77	56,84-115,94 (99,57)	96,12 ±19,68	58,68-124,82 (98,83)	<i>0,907</i>
<i>Sağ Kaudat Volüm (cm³)</i>	3,99±1,36	3,12-6,75 (3,53)	3,5±0,54	2,57-4,39 (3,61)	<i>0,910</i>
<i>Sol Kaudat Volüm (cm³)</i>	3,9±1,2	2,84-6,26 (3,57)	3,44±0,57	2,38-4,44 (3,47)	<i>0,605</i>
<i>Total Kaudat Volüm (cm³)</i>	7,89±2,55	5,95-13 (7,09)	6,94±1,09	4,96-8,83 (7,12)	<i>0,808</i>
<i>Sağ Pallidus Volüm (cm³)</i>	1,2±0,34	0,69-1,62 (1,24)	1,3±0,21	0,95-1,74 (1,36)	<i>0,411</i>
<i>Sol Pallidus Volüm (cm³)</i>	1,12±0,34	0,58-1,58 (1,13)	1,25±0,21	0,85-1,55 (1,23)	<i>0,490</i>
<i>Total Pallidus Volüm (cm³)</i>	2,32±0,67	1,27-3,2 (2,37)	2,55±0,4	1,85-3,13 (2,58)	<i>0,605</i>
<i>Sağ Putamen Volüm (cm³)</i>	3,50±0,55	2,73-4,31 (3,59)	3,53±0,39	2,64-4,35 (3,55)	<i>0,880</i>
<i>Sol Putamen Volüm (cm³)</i>	3,54±0,79	2,5-4,74 (3,69)	3,68±0,61	2,34-4,65 (3,76)	<i>0,665</i>
<i>Total Putamen Volüm (cm³)</i>	7,05±1,34	5,23-9,05 (7,30)	7,21±0,94	5,31-8,73 (7,44)	<i>0,735</i>
<i>Sağ Talamus Volüm (cm³)</i>	4,77±0,94	3,06-5,76 (4,96)	5,34±0,86	3,64-6,8 (5,34)	<i>0,181</i>
<i>Sol Talamus Volüm (cm³)</i>	4,82±0,87	3,31-5,81 (5,1)	5,42±0,82	3,89-6,57 (5,56)	<i>0,100</i>
<i>Total Talamus Volüm (cm³)</i>	9,6±1,79	6,37-11,57 (10)	10,74±1,65	7,54-13,37 (10,84)	<i>0,162</i>

°Mann Whitney U Testi

Başlangıç bulguları tremor ve bradikinezi olarak gruplandırılan hastaların bazal ganglion ve talamus volümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.7).

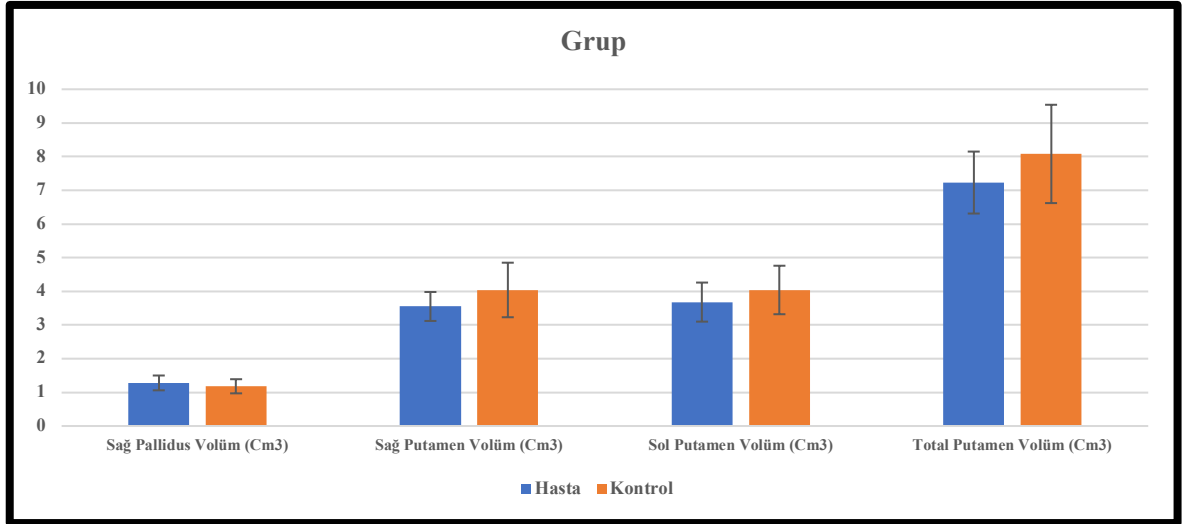
Tablo 4.7: Başlangıç bulgularına göre volümetrik ölçümlerin değerlendirilmesi

	Başlangıç Bulguları				P
	Tremor		Bradikinezi		
	Ortalama ±Sd	Min-Maks (Medyan)	Ortalama ±Sd	Min-Maks (Medyan)	
<i>Serebrum Total Volüm (cm³)</i>	967,33±98,14	812,29-1223,8 (958,41)	976,17 ±105,23	759,1-1189,85 (964,14)	<i>^b0,739</i>
<i>Beyaz Madde Total Volüm (cm³)</i>	439,19±56,48	334,41-572,61 (424,25)	443,15 ±61,68	337,02-591,82 (438,57)	<i>^b0,797</i>
<i>Gri Madde Total Volüm (cm³)</i>	528,13±49,06	441,21-666,21 (522,43)	533,03 ±58,28	414,43-635,13 (550,11)	<i>^b0,725</i>
<i>Serebellum Total Volüm (cm³)</i>	116,84±13,39	86,59-142,13 (119,54)	115,58 ±20,85	74,37-153,32 (115,59)	<i>^b0,777</i>
<i>Beyaz Madde Total Volüm (cm³)</i>	27,47±4,21	18,89-40,52 (27,3)	28,49±6,23	20,11-49,79 (26,97)	<i>^b0,451</i>
<i>Gri Madde Total Volüm (cm³)</i>	97,73±11,97	70,03-120,38 (98,7)	95,93 ±19,51	56,84-124,82 (98,83)	<i>^b0,661</i>
<i>Sağ Kaudat Volüm (cm³)</i>	3,32±0,41	2,69-4,27 (3,25)	3,61±0,8	2,57-6,75 (3,61)	<i>^b0,070</i>
<i>Sol Kaudat Volüm (cm³)</i>	3,28±0,46	2,34-4,38 (3,21)	3,55±0,75	2,38-6,26 (3,53)	<i>^b0,090</i>
<i>Total Kaudat Volüm (cm³)</i>	6,6±0,86	5,02-8,65 (6,45)	7,16±1,54	4,96-13 (7,11)	<i>^b0,077</i>
<i>Sağ Pallidus Volüm (cm³)</i>	1,29±0,2	0,84-1,67 (1,3)	1,28±0,24	0,69-1,74 (1,36)	<i>^b0,905</i>
<i>Sol Pallidus Volüm (cm³)</i>	1,26±0,24	0,68-1,67 (1,28)	1,22±0,24	0,58-1,58 (1,19)	<i>^b0,486</i>
<i>Total Pallidus Volüm (cm³)</i>	2,55±0,42	1,52-3,25 (2,49)	2,5±0,47	1,27-3,2 (2,46)	<i>^b0,651</i>
<i>Sağ Putamen Volüm (cm³)</i>	3,56±0,45	2,91-4,44 (3,52)	3,53±0,42	2,64-4,35 (3,55)	<i>^b0,774</i>
<i>Sol Putamen Volüm (cm³)</i>	3,71±0,53	2,72-5,28 (3,75)	3,64±0,64	2,34-4,74 (3,76)	<i>^b0,672</i>
<i>Total Putamen Volüm (cm³)</i>	7,27±0,85	5,88-6,50 (7,30)	7,17±1,02	5,23-9,05 (7,37)	<i>^b0,688</i>
<i>Sağ Talamus Volüm (cm³)</i>	5,34±0,56	4,36-6,63 (5,24)	5,21±0,89	3,06-6,8 (5,28)	<i>^b0,501</i>
<i>Sol Talamus Volüm (cm³)</i>	5,41±0,61	4,1-6,71 (5,33)	5,28±0,85	3,31-6,57 (5,36)	<i>^b0,505</i>
<i>Total Talamus Volüm (cm³)</i>	10,75±1,15	8,56-13,34 (10,57)	10,48±1,72	6,37-13,37 (10,62)	<i>^b0,469</i>

^bIndependent Sample T Test^cMann Whitney U Testi

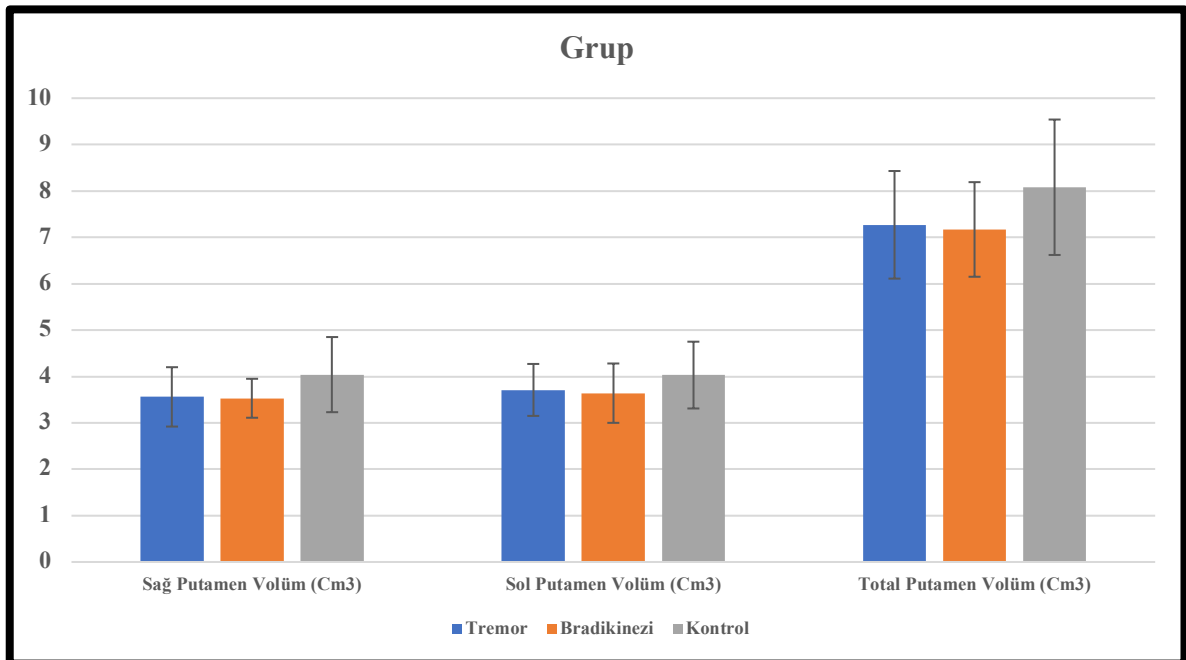
Başlangıç bulgusu tremor veya bradikinezi olması ayırt edilmeksizin tüm İPH'li hasta grubu ve kontrol grubu arasında yapılan değerlendirmede sağ putamen (p=0,001; p<0,01) ve sol putamen (p=0,005; p<0,01) ve total putamen (p=0,004; p<0,01) volüm ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte olup hasta grubunda daha düşük bulunmuştur (Tablo 4.8, 4.10).

Tablo 4.8: Kontrol ve hasta gruplarında putamen volümlerinin karşılaştırılması



Başlangıç bulguları tremor veya bradikinezi olan olguların volümlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucunda sağ putamen volüm ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$; $p<0,01$). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre kontrol grubunun sağ putamen volüm ölçümlerinin, tremor ($p=0,003$) ve bradikinezi ($p=0,004$) gruplarından yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Gruplara göre sol putamen volüm ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,017$; $p<0,05$). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre kontrol grubunun sol putamen volüm ölçümlerinin, tremor ($p=0,041$) ve bradikinezi ($p=0,040$) gruplarından yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.9, 4.11).

Tablo 4.9: Alt gruplarda ve kontrol grubunda putamen volümlerinin karşılaştırılması



Tablo 4.10: Kontrol ve hasta gruplarında volümetrik ölçümlerin değerlendirilmesi

	Grup				^b p
	Hasta		Kontrol		
	Ortalama ±Sd	Min-Maks (Medyan)	Ortalama ±Sd	Min-Maks (Medyan)	
<i>Serebrum Total Volüm (cm³)</i>	971,16 ±100,49	759,12-1223,8 (959,09)	952,3 ±119,48	742,6-1198,82 (958,72)	<i>0,370</i>
<i>Beyaz Madde Total Volüm (cm³)</i>	440,91±58,31	334,41-591,82 (429,05)	418,6 ±62,43	329,75-590,04 (412,6)	<i>0,054</i>
<i>Gri Madde Total Volüm (cm³)</i>	530,25±52,83	414,43-666,21 (530,8)	533,78 ±71,71	403,8-721,02 (542,07)	<i>0,767</i>
<i>Serebellum Total Volüm (cm³)</i>	116,29±16,88	74,37-153,32 (117,81)	111,44 ±16,22	59,49-145,2 (112,5)	<i>0,127</i>
<i>Beyaz Madde Total Volüm (cm³)</i>	27,91±5,16	18,89-49,79 (27,02)	26,67±4,23	16,46-35,05 (26,29)	<i>0,173</i>
<i>Gri Madde Total Volüm (cm³)</i>	96,95±15,56	56,84-124,82 (98,7)	92,6±14,83	42,03-123,11 (94,27)	<i>0,137</i>
<i>Sağ Kaudat Volüm (cm³)</i>	3,45±0,62	2,57-6,75 (3,36)	3,57±0,89	2,27-7,12 (3,55)	<i>0,395</i>
<i>Sol Kaudat Volüm (cm³)</i>	3,39±0,61	2,34-6,26 (3,25)	3,49±0,88	1,59-5,98 (3,45)	<i>0,379</i>
<i>Total Kaudat Volüm (cm³)</i>	6,84±1,22	4,96-13 (6,6)	7,03±1,77	3,76-13 (6,96)	<i>0,501</i>
<i>Sağ Pallidus Volüm (cm³)</i>	1,28±0,22	0,69-1,74 (1,31)	1,18±0,21	0,78-1,7 (1,13)	<i>0,016*</i>
<i>Sol Pallidus Volüm (cm³)</i>	1,24±0,24	0,58-1,67 (1,25)	1,19±0,24	0,65-1,83 (1,14)	<i>0,215</i>
<i>Total Pallidus Volüm (cm³)</i>	2,53±0,44	1,27-3,25 (2,49)	2,37±0,43	1,46-3,51 (2,23)	<i>0,060</i>
<i>Sağ Putamen Volüm (cm³)</i>	3,55±0,43	2,64-4,43 (3,54)	4,04±0,81	2,97-6,48 (3,82)	<i>0,001</i> **
<i>Sol Putamen Volüm (cm³)</i>	3,68±0,58	2,34-5,28 (3,76)	4,04±0,72	2,8-6,38 (4,01)	<i>0,004</i> **
<i>Total Putamen Volüm (cm³)</i>	7,23±0,92	5,23-9,5 (7,33)	8,08±1,46	5,77-12,46 (7,72)	<i>0,005</i> **
<i>Sağ Talamus Volüm (cm³)</i>	5,28±0,72	3,06-6,8 (5,25)	5,09±0,99	3,35-7,87 (5,17)	<i>0,234</i>
<i>Sol Talamus Volüm (cm³)</i>	5,35±0,72	3,31-6,71 (5,33)	5,22±0,99	3,38-8,35 (5,26)	<i>0,428</i>
<i>Total Talamus Volüm (cm³)</i>	10,63±1,42	6,37-13,37 (10,57)	10,37±1,93	6,82-16,22 (10,48)	<i>0,412</i>

^bIndependent Sample T Test

**p<0,01

*p<0,05

Tablo 4.11: Alt gruplara göre volümetrik ölçümlerin değerlendirilmesi

	Grup						a
	Tremor		Bradikinezi		Kontrol		
	Ortalama ±Sd	Min- Maks (Medyan)	Ortalama ±Sd	Min- Maks (Medyan)	Ortalama ±Sd	Min-Maks (Medyan)	
<i>Serebrum Total Volüm (cm³)</i>	967,33 ±98,1	812,29- 1223,8 (958,41)	976,2 ±105,2	759,12- 1189,85 (964,14)	952,4 ±119,5	742,6- 1198,82 (958,72)	<i>0,639</i>
<i>Beyaz Madde Total Volüm (cm³)</i>	439,19 ±56,4	334,41- 572,61 (424,25)	443,15 ±61,6	337,02- 591,82 (438,57)	418,6 ±62,43	329,75- 590,04 (412,6)	<i>0,154</i>
<i>Gri Madde Total Volüm (cm³)</i>	528,1 ±49,06	441,21- 666,21 (522,43)	533,03 ±58,2	414,43- 635,13 (550,11)	533,78 ±71,7	403,8- 721,02 (542,07)	<i>0,915</i>
<i>Serebellum Total Volüm (cm³)</i>	116,84 ±13,3	86,59- 142,13 (119,54)	115,58 ±20,8	74,37- 153,32 (115,59)	111,44 ±16,2	59,49- 145,2 (112,5)	<i>0,301</i>
<i>Beyaz Madde Total Volüm (cm³)</i>	27,47 ±4,21	18,89- 40,52 (27,3)	28,49 ±6,23	20,11- 49,79 (26,97)	26,67 ±4,23	16,46- 35,05 (26,29)	<i>0,283</i>
<i>Gri Madde Total Volüm (cm³)</i>	97,73 ±11,97	70,03- 120,38 (98,7)	95,93 ±19,51	56,84- 124,82 (98,83)	92,6 ±14,83	42,03- 123,11 (94,27)	<i>0,300</i>
<i>Sağ Kaudat Volüm (cm³)</i>	3,32±0,41	2,69-4,27 (3,25)	3,61±0,8	2,57-6,75 (3,61)	3,57±0,89	2,27-7,12 (3,55)	<i>0,232</i>
<i>Sol Kaudat Volüm (cm³)</i>	3,28±0,46	2,34-4,38 (3,21)	3,55±0,75	2,38-6,26 (3,53)	3,49±0,88	1,59-5,98 (3,45)	<i>0,295</i>
<i>Total Kaudat Volüm (cm³)</i>	6,6±0,86	5,02-8,65 (6,45)	7,16±1,54	4,96-13 (7,11)	7,03±1,77	3,76-13 (6,96)	<i>0,282</i>
<i>Sağ Pallidus Volüm (cm³)</i>	1,29±0,2	0,84-1,67 (1,3)	1,28±0,24	0,69-1,74 (1,36)	1,18±0,21	0,78-1,7 (1,13)	<i>0,065</i>
<i>Sol Pallidus Volüm (cm³)</i>	1,26±0,24	0,68-1,67 (1,28)	1,22±0,24	0,58-1,58 (1,19)	1,19±0,24	0,65-1,83 (1,14)	<i>0,363</i>
<i>Total Pallidus Volüm (cm³)</i>	2,55±0,42	1,52-3,25 (2,49)	2,5±0,47	1,27-3,2 (2,46)	2,37±0,43	1,46-3,51 (2,23)	<i>0,155</i>
<i>Sağ Putamen Volüm (cm³)</i>	3,56±0,64	2,91-4,33 (3,52)	3,53±0,42	2,64-4,35 (4,04)	4,04±0,81	2,97-6,48 (3,82)	<i>0,001</i> **
<i>Sol Putamen Volüm (cm³)</i>	3,71±0,56	2,72-5,28 (3,75)	3,64±0,64	2,34-4,74 (4,02)	4,03±0,72	2,80-6,38 (4,01)	<i>0,017</i> **
<i>Total Putamen Volüm (cm³)</i>	7,27±1,16	5,88-9,50 (7,3)	7,17±1,02	5,24-9,05 (7,37)	8,08±1,46	5,77-12,45 (7,72)	<i>0,001</i> **
<i>Sağ Talamus Volüm (cm³)</i>	5,34±0,56	4,36-6,63 (5,24)	5,21±0,89	3,06-6,8 (5,28)	5,09±0,99	3,35-7,87 (5,17)	<i>0,420</i>
<i>Sol Talamus Volüm (cm³)</i>	5,41±0,61	4,1-6,71 (5,33)	5,28±0,85	3,31-6,57 (5,36)	5,22±0,99	3,38-8,35 (5,26)	<i>0,623</i>
<i>Total Talamus Volüm (cm³)</i>	10,75 ±1,15	8,56-13,34 (10,57)	10,48 ±1,72	6,37-13,37 (10,62)	10,37 ±1,93	6,82-16,22 (10,48)	<i>0,591</i>

^aOne-Way Anova Test

* $p < 0,05$

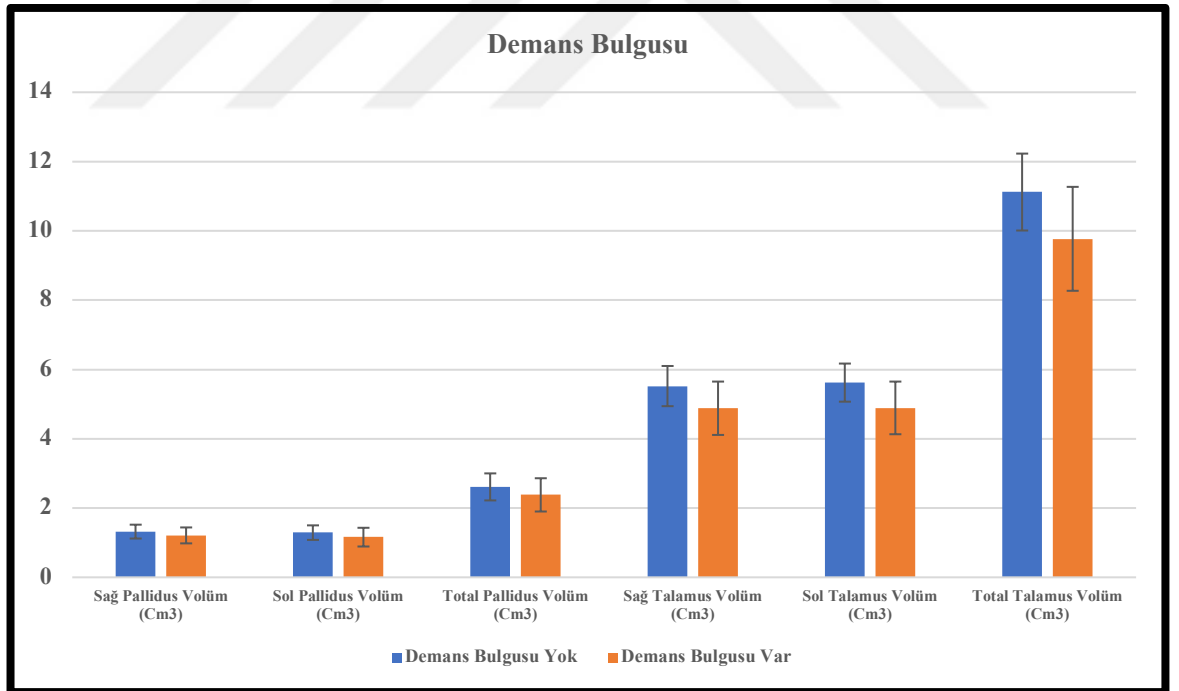
** $p < 0,01$

Başlangıç bulgusu tremor veya bradikinezi olan hastaların kontrol grubu ile yapılan karşılaştırılmasında, volümetrik ölçümlerde putamen dışında diğer bazal ganglion ve talamus volümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.11).

Tüm hasta grubunu demansı var olanlar ve normal kognitif durumda olanlar olarak ayırdıktan sonra yapılan değerlendirmede sağ talamus ($p=0,001$; $p<0,01$), sol talamus ($p=0,005$; $p<0,01$) ve total talamus ($p=0,005$; $p<0,01$) volüm ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte olup demanslı hasta grubunda kognitif durumu normal olanlara göre daha düşük bulunmuştur (Tablo 4.12, 4.13). KN, putamen volümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Demans bulgusuna göre sağ GP Volüm ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekle birlikte ($p=0,058$ $p>0,05$) korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Demansın varlığına göre sol GP ($p=0,048$; $p<0,05$) ve total GP ($p=0,043$; $p<0,05$) volüm ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,048$; $p<0,05$). Demans bulgusu olanlarda daha düşük bulunmuştur (Tablo 4.12, 4.13).

Tablo 4.12: Globus pallidus ve talamus volümlerinin demans varlığı ile karşılaştırılması



Tablo 4.13: Hasta grubunda demans bulgusuna göre volümetrik ölçümlerin değerlendirilmesi

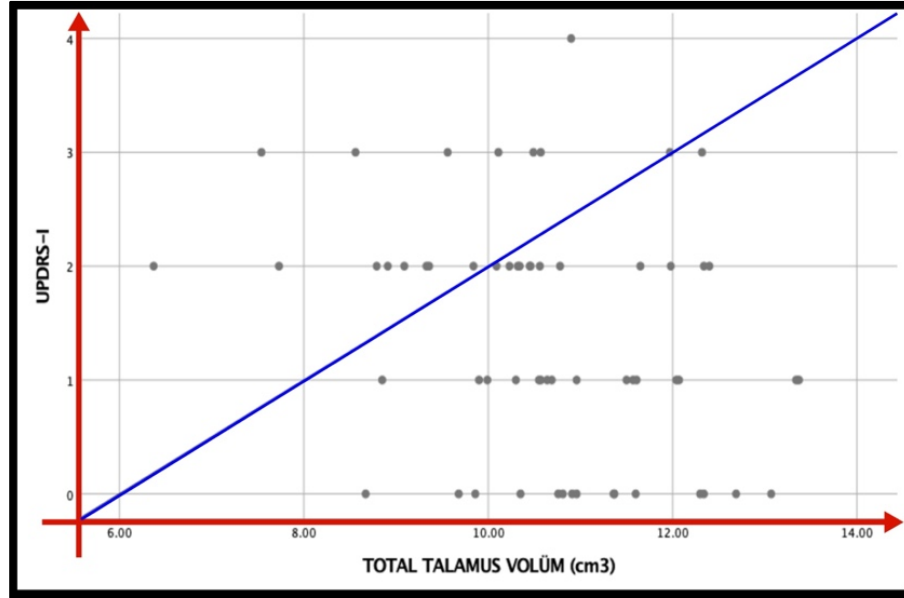
	Demans Bulgusu				p
	Yok		Var		
	Ortalama ±Sd	Min-Maks (Medyan)	Ortalama ±Sd	Min-Maks (Medyan)	
<i>Serebrum Total Volüm (cm³)</i>	992,53±95,64	813,94-1223,8 (988,79)	934,26±100	759,12-1173,7 (917,75)	<i>^b0,029*</i>
<i>Beyaz Madde Total Volüm (cm³)</i>	450,73±56,47	334,41-591,82 (439,59)	423,94 ±58,81	337,02-572,61 (415,57)	<i>^b0,086</i>
<i>Gri Madde Total Volüm (cm³)</i>	541,8±46,02	455,31-666,21 (550,11)	510,32 ±58,76	414,43-642,77 (515,66)	<i>^b0,025*</i>
<i>Serebellum Total Volüm (cm³)</i>	119,48±17,27	74,37-153,32 (120,2)	110,79 ±14,99	79,74-136,25 (110,03)	<i>^b0,045*</i>
<i>Beyaz Madde Total Volüm (cm³)</i>	28,45±5,26	18,89-49,79 (27,71)	26,99±4,98	20,11-40,52 (25,51)	<i>^b0,295</i>
<i>Gri Madde Total Volüm (cm³)</i>	99,86±15,9	58,68-124,82 (100,98)	91,92±13,9	56,84-116,72 (94,24)	<i>^b0,047*</i>
<i>Sağ Kaudat Volüm (cm³)</i>	3,45±0,38	2,87-4,31 (3,41)	3,45±0,91	2,57-6,75 (3,28)	<i>^b0,996</i>
<i>Sol Kaudat Volüm (cm³)</i>	3,4±0,41	2,69-4,24 (3,34)	3,38±0,87	2,34-6,26 (3,22)	<i>^b0,921</i>
<i>Total Kaudat Volüm (cm³)</i>	6,85±0,77	5,61-8,36 (6,73)	6,83±1,77	4,96-13 (6,41)	<i>^b0,952</i>
<i>Sağ Pallidus Volüm (cm³)</i>	1,32±0,2	0,87-1,74 (1,36)	1,21±0,23	0,69-1,6 (1,24)	<i>^b0,058</i>
<i>Sol Pallidus Volüm (cm³)</i>	1,29±0,21	0,7-1,67 (1,31)	1,16±0,27	0,58-1,66 (1,14)	<i>^b0,048*</i>
<i>Total Pallidus Volüm (cm³)</i>	2,61±0,39	1,56-3,25 (2,64)	2,38±0,48	1,27-3,16 (2,34)	<i>^b0,043*</i>
<i>Sağ Putamen Volüm (cm³)</i>	3,59±0,51	2,93-4,35 (3,59)	3,46±0,71	2,64-4,43 (3,52)	<i>^b0,251</i>
<i>Sol Putamen Volüm (cm³)</i>	3,75±0,47	2,34-5,28 (3,77)	3,56±0,71	2,50-4,74 (3,6)	<i>^b0,227</i>
<i>Total Putamen Volüm (cm³)</i>	7,34±0,94	5,31-9,50 (7,36)	7,02±1,38	5,24-9,05 (7,17)	<i>^b0,194</i>
<i>Sağ Talamus Volüm (cm³)</i>	5,52±0,58	4,36-6,8 (5,37)	4,88±0,77	3,06-6,09 (4,99)	<i>^b0,001 **</i>
<i>Sol Talamus Volüm (cm³)</i>	5,62±0,55	4,49-6,71 (5,64)	4,89±0,76	3,31-6,25 (4,88)	<i>^b0,001 **</i>
<i>Total Talamus Volüm (cm³)</i>	11,12±1,11	8,85-13,37 (10,86)	9,77±1,5	6,37-12,34 (9,97)	<i>^b0,001 **</i>

^bIndependent Sample T Test

*p<0,05

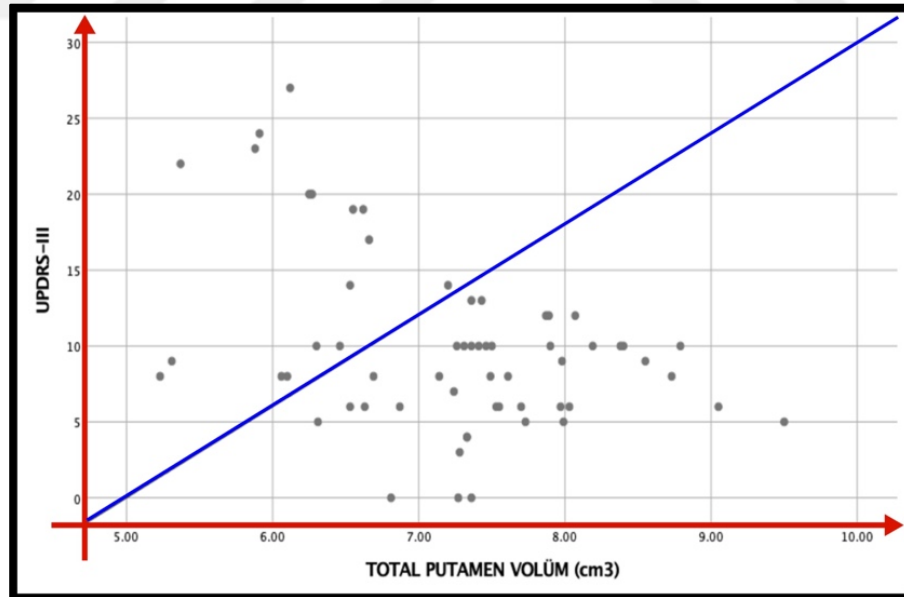
UPDRS-I ölçümü ile sağ talamus volüm ölçümleri arasında negatif yönlü %30,7 düzeyinde, sol talamus volüm ölçümleri arasında negatif yönlü %26,0 düzeyinde, total talamus volüm ölçümleri arasında negatif yönlü %29,2 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 4.14, 4.18).

Tablo 4.14: Total talamus volümünün UPDRS-I skoru ile korelasyonu



UPDRS-III ölçümü ile sağ putamen volüm ölçümleri arasında negatif yönlü %41,0 düzeyinde, sol putamen volüm ölçümleri arasında negatif yönlü %34,0 düzeyinde, total putamen volüm ölçümleri arasında negatif yönlü %40,7 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 4.15, 4.18).

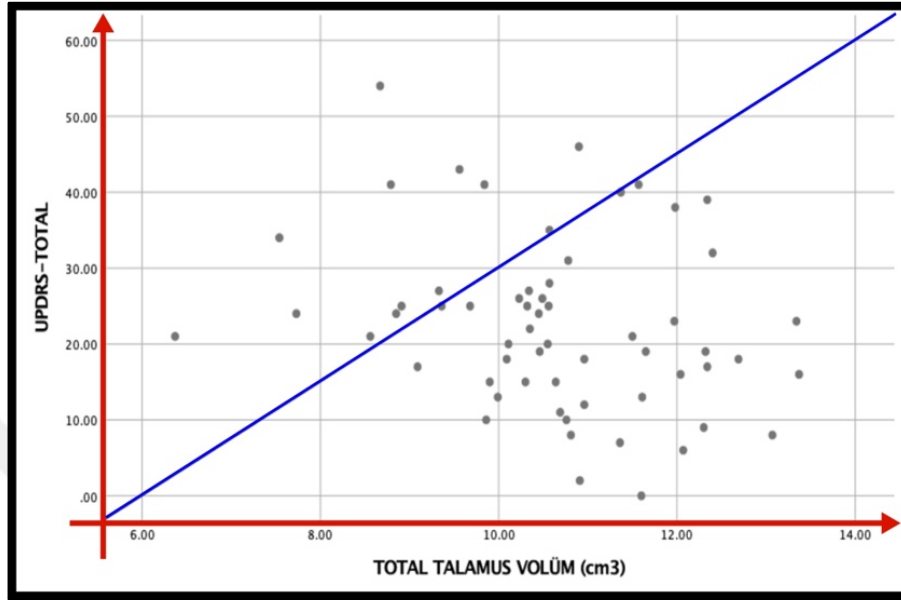
Tablo 4.15: Total putamen volümünün UPDRS-III skoru ile korelasyonu



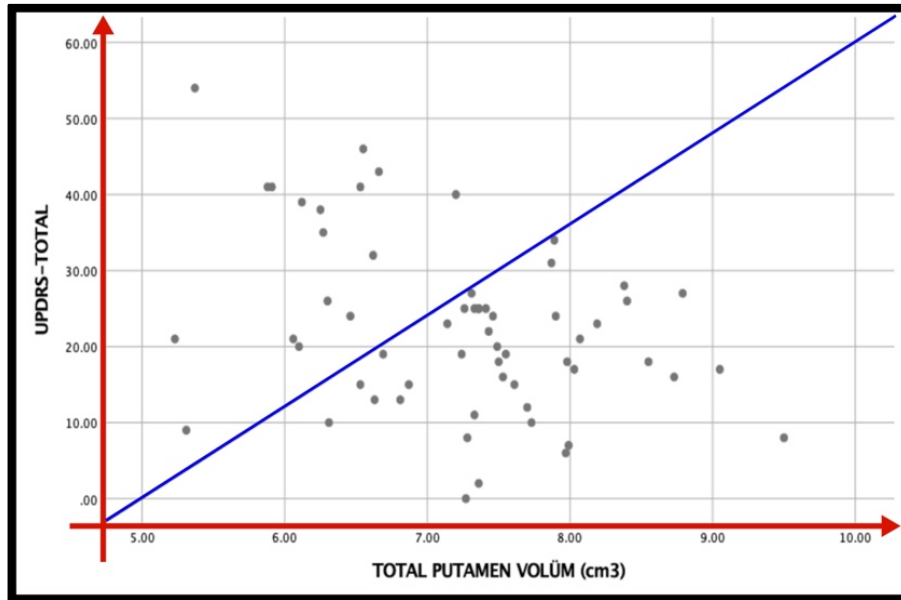
UPDRS-Total ölçümü ile sağ putamen volüm ölçümleri arasında negatif yönlü %40,9 düzeyinde, sol putamen volüm ölçümleri arasında negatif yönlü %26,8 düzeyinde, total putamen volüm ölçümleri arasında negatif yönlü %36,8 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0,05$). UPDRS-Total ölçümü ile sağ talamus volüm ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte ($p > 0,05$)

negatif yönlü bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur. UPDRS-Total ölçümü ile sol talamus volüm ölçümleri arasında negatif yönlü %28,3 düzeyinde, total talamus volüm ölçümleri arasında negatif yönlü %25,3 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.16-4.18).

Tablo 4.16: Total talamus volümünün UPDRS-Total skoru ile korelasyonu



Tablo 4.17: Total putamen volümünün UPDRS-Total skoru ile korelasyonu



Tablo 4.18: Hasta Grubunda; UPDRS-I, UPDRS-III ve UPDRS-Total puanlarının volümetrik ölçümler ile karşılaştırılması

		UPDRS-I	UPDRS-III	UPDRS-Total
Serebrum Total Volüm (cm³)	r	-0,178	-0,052	-0,152
	p	0,175	0,694	0,246
Beyaz Madde Total Volüm (cm³)	r	-0,040	0,007	-0,071
	p	0,763	0,960	0,592
Gri Madde Total Volüm (cm³)	r	-.294*	-0,106	-0,212
	p	0,023	0,420	0,105
Serebellum Total Volüm (cm³)	r	-0,176	0,005	-0,080
	p	0,180	0,968	0,542
Beyaz Madde Total Volüm (cm³)	r	-0,129	0,018	-0,068
	p	0,326	0,891	0,605
Gri Madde Total Volüm (cm³)	r	-0,158	0,003	-0,066
	p	0,227	0,981	0,619
Sağ Kaudat Volüm (cm³)	r	-0,084	0,024	-0,047
	p	0,524	0,858	0,724
Sol Kaudat Volüm (cm³)	r	-0,079	0,006	-0,061
	p	0,550	0,966	0,645
Total Kaudat Volüm (cm³)	r	-0,083	0,015	-0,055
	p	0,528	0,910	0,679
Sağ Pallidus Volüm (cm³)	r	-0,156	0,145	0,053
	p	0,234	0,269	0,688
Sol Pallidus Volüm (Cm³)	r	-0,139	0,074	0,039
	p	0,290	0,574	0,769
Total Pallidus Volüm (cm³)	r	-0,152	0,113	0,049
	p	0,247	0,389	0,709
Sağ Putamen Volüm (cm³)	r	-0,123	-.410**	-.409**
	p	0,351	0,001	0,001
Sol Putamen Volüm (cm³)	r	-0,065	-.340**	-.268*
	p	0,623	0,008	0,038
Total Putamen Volüm (cm³)	r	-0,098	-.407**	-.361**
	p	0,455	0,001	0,005
Sağ Talamus Volüm (cm³)	r	-0.307*	0,004	-0,212
	p	0,017	0,977	0,105
Sol Talamus Volüm (cm³)	r	-.260*	-0,072	-0.283*
	p	0,045	0,583	0,028
Total Talamus Volüm (cm³)	r	-.292*	-0,035	-0,253
	p	0,024	0,788	0,050*

r=Pearson Correlation

**p<0,01

*p<0,05

Demans bulgusuna göre MMSE Total, UPDRS-I, UPDRS-III ve UPDRS-Total ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,001; p<0,01). Demans bulgusu olanlarda daha düşük bulunmuştur (Tablo 4.19).

Tablo 4.19: Hasta grubunda demans bulgusuna göre volümetrik ölçümlerin değerlendirilmesi

	Demans Bulgusu				p
	Yok		Var		
	Ortalama ±Sd	Min-Maks (Medyan)	Ortalama ±Sd	Min-Maks (Medyan)	
<i>MMSE Total</i>	27,63±1,73	24-30 (28)	21,45±3,25	12-27 (22)	<i>^c0,001**</i>
<i>UPDRS-I</i>	1,08±1,0	0-4 (1)	1,95±0,95	0-3 (2)	<i>^b0,001**</i>
<i>UPDRS -III</i>	8,95±6,1	0-27 (8)	11,55±4,92	6-23 (10)	<i>^b0,001**</i>
<i>UPDRS -Total</i>	19,18±10,73	0-46 (18,5)	28,14±10,3	17-54 (25)	<i>^b0,001**</i>

^bIndependent Sample T Test

*p<0,05

MMSE ölçümü ile sağ talamus volüm ölçümleri arasında pozitif yönlü %43,5 düzeyinde, sol talamus volüm ölçümleri arasında pozitif yönlü %50,0 düzeyinde, total talamus volüm ölçümleri arasında pozitif yönlü %47,6 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p=0,001, p<0,05) (Tablo 4.20)

Tablo 4.20: Hasta Grubunda; MMSE Total puanlarının volümetrik ölçümler ile karşılaştırılması

		MMSE
Serebrum Total Volüm (Cm³)	<i>r</i>	0.361**
	<i>p</i>	0,005
Beyaz Madde Total Volüm (Cm³)	<i>r</i>	0,251
	<i>p</i>	0,054
Gri Madde Total Volüm (Cm³)	<i>r</i>	0.411**
	<i>p</i>	0,001
Serebellum Total Volüm (Cm³)	<i>r</i>	0,244
	<i>p</i>	0,060
Beyaz Madde Total Volüm (Cm³)	<i>r</i>	0,208
	<i>p</i>	0,111
Gri Madde Total Volüm (Cm³)	<i>r</i>	0,215
	<i>p</i>	0,098
Sağ Kaudat Volüm (Cm³)	<i>r</i>	0,096
	<i>p</i>	0,467
Sol Kaudat Volüm (Cm³)	<i>r</i>	0,093
	<i>p</i>	0,479
Total Kaudat Volüm (Cm³)	<i>r</i>	0,096
	<i>p</i>	0,464
Sağ Pallidus Volüm (Cm³)	<i>r</i>	0,214
	<i>p</i>	0,100
Sol Pallidus Volüm (Cm³)	<i>r</i>	0,180
	<i>p</i>	0,168
Total Pallidus Volüm (Cm³)	<i>r</i>	0,205
	<i>p</i>	0,117
Sağ Putamen Volüm (Cm³)	<i>r</i>	0.261*
	<i>p</i>	0,044
Sol Putamen Volüm (Cm³)	<i>r</i>	0,187
	<i>p</i>	0,152
Total Putamen Volüm (Cm³)	<i>r</i>	0,240
	<i>p</i>	0,064
Sağ Talamus Volüm (Cm³)	<i>r</i>	0.435**
	<i>p</i>	0,001
Sol Talamus Volüm (Cm³)	<i>r</i>	0.500**
	<i>p</i>	0,000
Total Talamus Volüm (Cm³)	<i>r</i>	0.476**
	<i>p</i>	0,000

r=Pearson Correlation

**p<0,01

*p<0,05

5. TARTIŞMA

İPH’de bazal ganglion ve talamus segmental atrofinin, hastalığın motor ve non-motor klinik bulguları ile olan ilişkisini değerlendirerek bu değişikliklerin hastalığın klinik ilerleyişini tahmin etmeyi ve prognozunu öngörmeye bir belirteç olarak kullanılabileceği düşüncesi üzerinden çalışmamıza başlandı. Buradan hareketle İPH’li hasta grubu ile kontrol grubunun bazal ganglion ve talamus volümleri karşılaştırıldı. İPH’si olan hasta grubunda sağ, sol ve total putamen volümleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. İPH’li hasta grubunu klinik semptomları tremor ile başlayanlar ve bradikinezi ile başlayanlar olarak alt gruplara ayırıp kontrol grubu ile kıyasladığımızda aynı şekilde iki klinik grupta da sağ, sol ve total putamen volümlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edildi. KN, GP ve talamus volümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi.

Çalışmamızda İPH’si olan hasta grubunu ilk klinik semptomu tremor olarak başlayanlar ve bradikinezi olarak başlayanlar olarak ikiye ayırdıktan sonra bu gruplara taraf bulgusunu da ekleyerek dört ayrı grup elde edildi. Burada amaç taraf bulgusunun yapılan anatomik segmentasyona göre volümetrik olarak anlamlı sonuç verip vermeyeceğini görmektir. Literatürde İPH’de klinik alt grupların taraf bulgusuna göre yapılan az sayıda çalışmada semptomun başladığı tarafın karşı tarafında KN ve putamen atrofi bildirilmiştir [67]. Çalışmamızda ise taraf bulgusu ile değerlendirilen bazal ganglion ve talamus volümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Semptomları tek taraflı başlayan İPH olgularının bazal ganglion ve talamus volümlerinde farklılık olup olmadığı üzerine daha geniş kapsamlı çalışmalar ile tekrarlanmalıdır.

Çalışmamızda tremor ve bradikinezi ile ilk prezentasyonu olan hastaların bazal ganglion ve talamus volümetrik verilerini birbirleri ile karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Literatürde farklı motor bulguların volümetrik karşılaştırması üzerine bir çalışma tespit edemedik. Çalışmamızda volümler arasında anlamlı fark olmaması hem tremorun hem bradikinezinin motor semptomlar olmasına bağlanabilir.

Çalışmaya katılan hastaların motor ve non-motor klinik bulgularını değerlendirmek için UPDRS I, UPDRS III ve UPDRS Total skorları, tek tek bazal ganglion ve talamus volümleri ile karşılaştırıldı.

Putamenlerin gri madde hacmi yaşa bağlıdır ve genetik olarak kontrol edilir. Pek çok nöropsikiyatrik ve nörodejeneratif bozukluk, putamenle ilişkili motor kontrol bozukluğuyla kendini gösterir. Bu nedenle, putamen hacmi birçok nöropsikiyatrik ve nörodejeneratif bozukluk için yapısal bir nöral belirteç olarak kabul görmektedir. Bu hastalıklara sahip bireylerde hastalık prognozunun ve tedavi sonuçlarının bir öngörücüsü olarak kullanılabilir [67, 68].

İPH'deki morfolojik değişikliklerin MRG ile değerlendirildiği yakın zamanlı bir derlemede, striatumun, T1A MRG görüntüleri üzerinden manuel olarak segmente edildiği ve hastalarda KN'nin veya putamen hacminin normal kontrollere göre daha küçük olduğunu gösteren çalışmalara yer verilmiştir [67]. Uzun yıllardır otomatik segmentasyon ve volüm hesaplama uygulamalarının kullanıma sunulması sayesinde İPH'nin kantitatif MRG ile değerlendirilmesinde kayda değer gelişmeler sağlanmıştır [69].

Literatürde volüm ve semptomlar arasındaki ilişki araştırılırken, İPH'de KN ve putamenlerde daha fazla atrofinin genellikle daha şiddetli motor semptomlar ile ilişkili olduğu raporlanmıştır [70]. Bununla birlikte, bazı MRG çalışmaları İPH'deki gri madde volümleri hakkında farklı sonuçlar bildirmiştir. Bazı çalışmalarda striatal hacim ile bilişsel veya motor semptomlar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır [67].

Geng ve arkadaşları, Pitcher ve arkadaşları, Owens-Walton ve arkadaşları manuel segmentasyon ile putamen ve KN'de volüm kaybı olduğunu bildirmişlerdir. Otomatik segmentasyonu kullanan çalışmalar, KN ve putamen hacminin manuel segmentasyonunu kullanan çalışmalarla benzer sonuçlar göstermiştir [67]. Otomatik segmentasyon ile volüm hesaplaması yapılan çalışmalarda, bizim sonuçlarımıza paralel olarak ise Lee ve arkadaşları, Garg ve arkadaşlar sadece bilateral putamenlerde atrofi bulguları izlemişlerdir. Kamps ve arkadaşları ise sadece sağ putamende atrofi görmüşlerdir. Vasconcellos, Mak, Sivaranjini, Foo ve arkadaşları bilateral talamusta atrofi bulmuşlardır. Bunların dışında putamende atrofi tespit edilmeyip sadece KN'lerde hacim azalması raporlanan çalışmalar olduğu kadar İPH hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında striatum ve talamus hacimleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmayan çalışmalar da literatürde yerlerini almışlardır [67].

Charroud ve arkadaşlarının yaptığı volümetri çalışmasında ise İPH hastalarına tanı esnasında ve 48 ay sonra çekilen MRG görüntüleri çalışma kapsamına alınmış ve subkortikal gri madde volümleri kıyaslanmıştır. Bu çalışma subkortikal bölgelerde gri madde yoğunluğunda veya hacminde zaman içinde bir azalma olduğunu ortaya çıkarmıştır; bu da İPH ilerlemesi ile ilişkili kabul edilen subkortikal volüm kaybını desteklemektedir [71]

Bu tutarsızlıkların kesin nedeni bilinmemektedir ancak farklı metodolojiler katkıda bulunan olası faktörlerden biri olabilir [70]

KN ve putamen bazal ganglionların kritik parçalarıdır. Putamen genellikle motor kontrol ve tekrar edilen hareketli öğrenme ile ilişkilendirilir. KN ve putamenin, İPH başlangıcında en erken etkilenen alt bölgelerden biri olduğu gösterilmiştir. Striatum bazal ganglionların ana girdi istasyonları olup SN'nin dopaminerjik nöronlarından doğrudan projeksiyon alırken GP, striatum aracılığıyla SNc tarafından dolaylı olarak düzenlenir. Bu durum striatumun İPH tarafından en çok etkilenen beyin bölgelerinden biri olduğunu göstermektedir [72, 73].

Çalışmamızda UPDRS III skorları ile sağ, sol ve total putamen volümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon olduğu izlenirken bunun dışındaki subkortikal gri madde volümlerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmalarda varılan genel kanı da putamendeki lokal atrofi bulgularının, motor faaliyetler hakkında daha çok bilgi veren UPDRS III skoru ile korele olduğudur.

Posterolateral putamendeki dopamin kaybının, İPH'nin motor belirtilerine yol açan temel faktör olduğu kabul edilmektedir. Gerçektende, dopaminerjik sinir ağının en büyük kaybı, postmortem bir çalışmada ve presinaptik dopaminerjik disfonksiyon üzerine yapılan PET çalışmalarında gösterildiği üzere posterior putamendedir. Ayrıca putamendeki dopamin eksikliği düzeyi, klinik sempomların şiddeti ve hastalık ilerlemesi ile koreledir. Bu bulgular putamen volümünün UPDRS III skorları ile gösterdiği negatif korelasyonu açıklayabilir [70, 74].

Striatumun, striato-talamokortikal yollar ve kortiko-striatal devreler yoluyla karşılıklı, topografik projeksiyonlar aracılığıyla kortikal alanlarla önemli bağlantılar kurduğu iyi bilinmektedir. Kortikal ve subkortikal gri madde değişiklikleri ile UPDRS-III skorları arasında anlamlı ilişki olduğuna dair bulgular, nigrostriatal patolojileri ön görmede etkili bir belirteç olabilir [70]

Non-motor fonksiyonlar için daha iyi bir belirteç olan UPDRS I skoru ile sağ, sol ve total talamus volümleri arasında istatistiksel anlamlı negatif bir korelasyon olduğu tespit edilirken bazal ganglionlar ile UPDRS I skoru arasında anlamlı farklılık saptanmadı. UPDRS Total skoru ise İPH'li hastanın motor ve non-motor tüm klinik verilerini içerisinde barındıran bir ölçektir. UPDRS I ve UPDRS III skorlarındaki veriler ile korelasyon gösteren UPDRS Total skorları sol, sağ ve total putamen, sol ve total talamus volümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon olduğu görüldü. Sol talamus, KN ve GP volümleri ile UPDRS Total puanları arasında bir ilişki izlenmedi.

Çalışmamızda İPH'li hasta grubu demansı olanlar ve normal kognitif durumda olanlar olarak sınıflandırdıktan sonra bazal ganglion ve talamus volümleri karşılaştırıldı. Demanslı hasta grubunun sağ, sol ve total talamus volümlerinin demansı olmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak azalmış olduğu tespit edildi. Demansı var olan hasta grubu ile normal kognitif fonksiyonlu hasta grubu arasındaki değerlendirmede demanslı hasta grubunda sağ GP ve total GP volümlerinde istatistiksel olarak zayıf olarak anlamlı bir azalma olduğu görüldü.

MMSE bilişsel işlev bozukluklarını ve bu bozuklukların derecesini ölçmek için kullanılan bir tarama aracıdır. MMSE verileri ile bazal ganglion ve talamus volümleri arasındaki ilişki karşılaştırıldı. Sağ, sol ve total talamus volümleri ile arasında negatif korelasyon olduğu görüldü. Demanslı hasta grubunda zayıf bir ilişki olduğu görülen GP ve diğer alanlar ile MMSE arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Hem demanslı hasta grubu ile hem de MMSE skorları belirgin ilişkili olduğu görülen talamusa ve talamusun kognitif fonksiyonlar ve demans üzerindeki ilişkisi üzerine eğileceğiz.

İPH'de hafif bilişsel bozukluk (HBB), genel bilişsel gerilemenin olmadığı ve temel günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığın korunduğu İPH hastalarındaki bilişsel faaliyetlerdeki gerilemeleri ifade eder [75]. HBB, ilk tanı sırasında %42'ye varan prevalansı ile İPH'de en fazla morbiditeye neden olan non-motor semptomlardan biridir [76]

Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KN ve talamus volümlerinin demanslı hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha az olduğu bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalar, kontrol grubuna kıyasla İPH'li hastalarda demans riskinin 6 kat fazla olduğunu göstermektedir [77]

Shu ve arkadaşları HBB'li hastalara yönelik yaptığı çalışmada sol frontal korteks ve sağ talamusta atrofi varlığını gösterdi. Frontal korteks ve talamus; frontal-subkortikal

devrenin bir parçası olup devre frontal korteksten kaynaklanır ve sırayla striatuma, GP ve SN'ye uzanır, daha sonra spesifik talamik çekirdeklere ve son olarak frontal kortekse geri döner. Sol frontal korteks ve sağ talamustaki gri madde hacminin azalması İPH hastalarında HBB varlığının frontal-subkortikal devredeki yapısal bütünlüğün bozulmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar HBB'nin daha sonraki bilişsel bozuklukların ve demansın erken habercisi olabileceğini desteklemektedir [78]

Talamik volüm değişikliklerini klinik semptomlarla ilişkilendirmek için daha fazla çalışma yapılmıştır. Nemmi ve arkadaşları sağ talamusun lokal atrofisi ile UPDRS skorları arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Ancak Garg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, UPDRS ile talamustaki morfolojik değişikliklerin hastalık şiddeti ile ilişkili olmadığını bulmuşlardır. Bunun nedeninin segmentasyon yöntemleri, kohort boyutlarındaki farklılıklara bağlı olabileceği ve talamik morfoloji üzerine daha fazla araştırma gerektiği bildirilmiştir [67]

Çoğu çalışma, değişen talamik morfolojinin non-motor semptomlarla ilişkili olduğu sonucuna varmıştır. Çeşitli çalışmalar İPH'li hastalarda azalmış talamik hacim ile zayıf bilişsel işlev arasında bir ilişki bulmuştur. Chung ve arkadaşlarının yaptığı daha ayrıntılı bir korelasyon analizinde, bilateral talamus volümünün, HBB'nin demansa dönüşümünde önemli bir bağımsız belirleyici olduğunu göstermiştir [79]

Yorgunluk, uyku hali, gastrointestinal fonksiyon bozukluğu ve REM uyku bozukluklarını içeren non-motor semptomların şiddetinin talamik atrofi ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da bildirilmiştir [67]

Büyük kohort çalışmaları İPH'li hastaların büyük kısmının demans riski altında olduğunu göstermektedir. Demansın ise HBB'ye sekonder geliştiği bildirilmektedir. Frontotemporoparietal bölgelerin, hipokampusun ve talamusun tutulumu, bilişsel bozukluğun daha şiddetli bir aşamasına dönüşümü ile ilişkilidir. İPH'deki talamus volüm değişiklikleri, demanslı hastaların ve demans gelişme riski taşıyan hastaların belirlenmesi için MRG bulguları bir belirteç olabilir [80]. Bununla birlikte, kognitif gerilemesi olan bireyler arasında klinik seyir açısından farklılıklar görülmektedir. Bazıları demans olmaksızın on yıllar boyunca hayatta kalabilmekte ve diğerlerinde demans hızlı bir şekilde ortaya çıkmakta veya motor semptomlarla paralel olarak gelişebilmektedir. Bu, nispeten stabil veya progresif seyir arasındaki bu patofizyolojik farklılık, belirsizliğini korumakla birlikte nigrostriatal dejenerasyon, AH, serebrovasküler hastalık ve en önemlisi hassas kortikal bölgelerdeki Lewy ile ilişkili patoloji arasındaki bir etkileşim ile açıklanabilir. Öte

yandan, İPH'deki bilişsel seyir her zaman progresyon göstermemekte, stabil kalabilmekte ve hatta düzelme eğiliminde olabilmektedir [67, 80]

Filippi ve arkadaşlarının HBB'si olan hastaları 48 ay takip ederek yaptığı çalışma sağ talamusta önemli derecede volüm kaybı olduğunu göstermiştir. Talamustaki bu bulgular daha önceki çalışmaları da doğrulamıştır [80]

Van der Velpen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HBB'si olan hastaların 12 yıllık takip sonrasında bu hastaların 272'sinin demansa ilerlediğini görmüşlerdir. Talamus ve amigdala volümlerinde azalma, KN volümlerinde ise artış bildirmişlerdir. Talamus ve amigdala volümleri demans ile ilişkili olarak değerlendirilirken daha çok kuyruk kesiminde lokalize olan artmış KN hacmi demans riskiyle ilişkilendirilmiştir. KN'deki bu bulgu kadın katılımcılarda mevcutken, erkeklerde bildirilmemiştir. KN hacmindeki artışın, preklinal demanstaki hipokampal atrofiye bağlı geçici kompensatuvar bir yanıt olduğu ve sonrasında global atrofının KN'yi de etkileyebileceği ileri sürülmüştür [81]

Talamus ve hipokampüsteki subkortikal hacim kaybı, hastalığın orta aşamalarında tespit edilebilir. Şiddetli İPH'de temporal ve oksipital kortekslerde, KN, putamen ve amigdalada ek kortikal inceltme ve subkortikal hacim kaybı vardır. Morfometrik değişiklikler daha uzun hastalık süresi ve artan motor semptom şiddeti ile ilişkilidir. İPH'de bilişsel gerileme için erkek cinsiyet, artan yaş ve hastalık süresi, spesifik klinik semptomlar (postüral instabilite, yürüme bozukluğu) gibi bir dizi potansiyel klinik ve demografik risk faktörü tanımlanmış olsa da başta MRG olmak üzere görüntüleme yöntemlerinden güvenilir biyobelirteç arayışı halen devam etmektedir [80]

İPH'de ayrıntılı motor, non-motor işlev bozuklukları ile kortikal gri madde alanları arasındaki ilişkiyi sorgulayan gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır. Altta yatan etiyoloji ve ortaya çıkan semptomlar gelecekteki araştırmaların odak noktası olmalıdır. Bu çalışmalar sayesinde İPH ile ilişkili farklı semptomların nöropatolojik temelleri ve hastalık prognozu hakkında bilgi sağlanabilir [70]

Demans hem klinikte hem de araştırmalarda var olan bilişsel semptomların yanı sıra, dikkat edilmesi gereken yaygın nöropsikiyatrik semptomlarla birlikte giderek daha karmaşık, çok faktörlü bir sendrom olarak tanınmaktadır. Her ne kadar demans araştırmaları geleneksel olarak hipokampus ve neokortekse güçlü bir şekilde odaklanmış olsa da özellikle subkortikal gri madde, demansın bu karmaşık doğasını anlamamız için çok önemli olabilir.

İPH hastalarının çoğunda bilişsel gerileme olmadan motor semptomlar görülmesi nedeniyle HBB ve demansın motor semptomlar henüz ortaya çıkmadan talamik volümetri çalışmaları ile tespit edilebilecek olması sayesinde bu çalışmaların, İPH hastalığının prognozu hakkında bize önemli kazanımlar katabileceğini düşünmekteyiz. Bu perspektiften değerlendirildiğinde talamusun bilişsel işlevlerdeki ve demansın gelişim mekanizmasındaki rolü giderek daha fazla anlaşılmaktadır [77, 81].

Çalışmamıza hafif bilişsel bozukluğu olan olguların ayrıca dahil edilmemiş olması ve olguların kognitif fonksiyon açısından takiplerinin olmaması önemli limitasyonlarımızdandır. Demanslı olgularda talamus volümlerinin kognitif fonksiyonları normal olan olgulara göre daha az olması bilişsel durum açısından ön görücü bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Hafif bilişsel bozukluk olgularının dahil edildiği daha geniş, prospektif çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.

Bazal ganglion ve talamus başta olmak üzere gri maddede meydana gelen değişiklikler ile İPH'nin motor ve non-motor semptomlar arasındaki ilişkinin kesin doğası hala belirsizdir. Kullanılan farklı teknikler, genetik ve çevresel faktörlerin yapılan çalışmalarda farklı sonuçlara yol açmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışma, İPH hastalarında bazal ganglion ve talamus volümlerindeki değişikliklerin, hastalığın klinik seyri ve prognozu üzerinde önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Motor semptomların başlangıcıyla ilişkilendirilen putamen atrofisi, motor semptomlar için belirteç olan UPDRS-III skorları ile negatif korelasyon göstermektedir. Öte yandan, demanslı hastalarda talamus volümlerinde gözlemlenen azalma, bilişsel fonksiyonlardaki bozulmayla doğrudan ilişkilidir.

Bu bulgular, İPH'nin heterojen klinik seyrinde beyin bölgelerindeki morfolojik değişikliklerin önemli bir rol oynadığını vurgular. Motor semptomların ve bilişsel bozuklukların farklı alt gruplarda farklı anatomik bölgelerde ortaya çıkmasının, hastalığın altta yatan patofizyolojisiindeki çeşitliliği yansıtabileceği düşünülmektedir.

Özellikle, putamen atrofisinin motor semptomların şiddeti ile negatif korele olması, bu beyin bölgesinin motor kontroldeki önemini ve İPH'nin temel motor belirtileri üzerindeki etkisini desteklemektedir. Diğer yandan, demanslı hastalarda talamus volümlerindeki azalmanın bilişsel fonksiyonlardaki bozulmayla doğrudan ilişkilendirilmesi, talamusun kognitif işlevlerdeki önemini vurgulamaktadır.

Gelecekteki alışmalar, bu bulguların ötesinde, İPH hastalığının farklı klinik alt grupları arasındaki nöropatolojik farklılıkları anlamak için daha fazla detaylı analizlere odaklanmalıdır. İPH'nin klinik seyrinin ve ilerleyişinin tahmininde kolay uygulanabilir, tam otomatik volümetrik MRG programlarının kullanıldığı, yapay zeka destekli prospektif çalışmalar, bu morfolojik parametrelerin klinik seyir ve prognozun öngörölmesinde kullanılabilirliğini daha kesin bir şekilde değerlendirebilir.

Sonuç olarak, İPH hastalığının motor ve non-motor semptomları arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak ve klinik yönetimde daha etkili stratejiler geliştirmek adına yapılan bu çalışma, putamen ve talamus atrofisinin klinik seyir ve prognoz tahmininde potansiyel bir MRG belirteci olarak kullanılmasının önemine işaret etmektedir.



KAYNAKLAR

1. L. V. Kalia and A. E. Lang, "Parkinson's disease," *Lancet*, vol. 386, no. 9996, pp. 896–912, Aug. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
2. M. J. Armstrong and M. S. Okun, "Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review," *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 323, no. 6, American Medical Association, pp. 548–560, Feb. 11, 2020. doi: 10.1001/jama.2019.22360.
3. B. R. Bloem, M. S. Okun, and C. Klein, "Parkinson's disease," *The Lancet*, vol. 397, no. 10291, pp. 2284–2303, Jun. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00218-X.
4. K. Kinoshita, T. Kuge, Y. Hara, and K. Mekata, "Putamen Atrophy Is a Possible Clinical Evaluation Index for Parkinson's Disease Using Human Brain Magnetic Resonance Imaging," *J Imaging*, vol. 8, no. 11, Nov. 2022, doi: 10.3390/JIMAGING8110299.
5. G. M. Halliday, "Thalamic changes in Parkinson's disease," *Parkinsonism Relat Disord*, vol. 15 Suppl 3, no. SUPPL. 3, Dec. 2009, doi: 10.1016/S1353-8020(09)70804-1.
6. S. H. Lee *et al.*, "Regional volume analysis of the Parkinson disease brain in early disease stage: gray matter, white matter, striatum, and thalamus," *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 32, no. 4, pp. 682–687, Apr. 2011, doi: 10.3174/AJNR.A2372.
7. J. Parkinson, "NEUROPSYCHIATRY CLASSICS An Essay on the Shaking Palsy Member of the Royal College of Surgeons PREFACE," *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, vol. 14, no. 2, 2002.
8. B. J. M Chabcot Translated by Geoege Sigeeson and S. Society, "Lectures on the Diseases of the Nervous System," *Br Foreign Med Chir Rev*, vol. 60, no. 119, p. 180, 1877, Accessed: Oct. 15, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5199271/>
9. J. Obeso *et al.*, "Past, Present, and Future of Parkinson's Disease: A Special Essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy HHS Public Access Author manuscript," *Mov Disord*, vol. 32, no. 9, pp. 1264–1310, 2017, doi: 10.1002/mds.27115.
10. O. B. Tysnes and A. Storstein, "Epidemiology of Parkinson's disease," *J Neural Transm (Vienna)*, vol. 124, no. 8, pp. 901–905, Aug. 2017, doi: 10.1007/S00702-017-1686-Y.
11. S. L. Kowal, T. M. Dall, R. Chakrabarti, M. V. Storm, and A. Jain, "The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States," *Mov Disord*, vol. 28, no. 3, pp. 311–318, Mar. 2013, doi: 10.1002/MDS.25292.
12. Schrag and J. M. Schott, "Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism," *Lancet Neurol*, vol. 5, no. 4, pp. 355–363, Apr. 2006, doi: 10.1016/S1474-4422(06)70411-2.
13. R. N. Alcalay *et al.*, "Cognitive performance of GBA mutation carriers with early-onset PD: The CORE-PD study," *Neurology*, vol. 78, no. 18, p. 1434, May 2012, doi: 10.1212/WNL.0B013E318253D54B.
14. S. K. Van Den Eeden *et al.*, "Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity," *Am J Epidemiol*, vol. 157, no. 11, pp. 1015–1022, Jun. 2003, doi: 10.1093/AJE/KWG068.
15. T. R. Mhyre, J. T. Boyd, R. W. Hamill, and K. A. Maguire-Zeiss, "Parkinson's disease," *Subcell Biochem*, vol. 65, pp. 389–455, May 2012, doi: 10.1007/978-94-007-5416-4_16.
16. C. A. Haaxma *et al.*, "Gender differences in Parkinson's disease," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 78, no. 8, pp. 819–824, Aug. 2007, doi: 10.1136/JNPNP.2006.103788.
17. C. M. Lill, "Genetics of Parkinson's disease," *Molecular and Cellular Probes*, vol. 30, no. 6, Academic Press, pp. 386–396, Dec. 01, 2016. doi: 10.1016/j.mcp.2016.11.001.

18. C. M. Tanner *et al.*, "Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease," *Environ Health Perspect*, vol. 119, no. 6, pp. 866–872, Jun. 2011, doi: 10.1289/EHP.1002839.
19. S. M. Goldman, "Environmental toxins and Parkinson's disease," *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, vol. 54, pp. 141–164, 2014, doi: 10.1146/ANNUREV-PHARMTOX-011613-135937.
20. M. Quik, K. O'Leary, and C. M. Tanner, "Nicotine and Parkinson's disease: Implications for therapy," *Movement Disorders*, vol. 23, no. 12, pp. 1641–1652, Sep. 2008, doi: 10.1002/MDS.21900.
21. S. S. Bettiol, T. C. Rose, C. J. Hughes, and L. A. Smith, "Alcohol Consumption and Parkinson's Disease Risk: A Review of Recent Findings," *J Parkinsons Dis*, vol. 5, pp. 425–442, 2015, doi: 10.3233/JPD-150533.
22. H. Braak, K. Del Tredici, U. Rüb, R. A. I. De Vos, E. N. H. Jansen Steur, and E. Braak, "Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease," *Neurobiol Aging*, vol. 24, no. 2, pp. 197–211, Mar. 2003, doi: 10.1016/S0197-4580(02)00065-9.
23. K. R. Chaudhuri, D. G. Healy, and A. H. V. Schapira, "Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management," *Lancet Neurol*, vol. 5, no. 3, pp. 235–245, Mar. 2006, doi: 10.1016/S1474-4422(06)70373-8.
24. A. Moustafa *et al.*, "Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework," *Neurosci Biobehav Rev*, vol. 68, pp. 727–740, Sep. 2016, doi: 10.1016/J.NEUBIOREV.2016.07.010.
25. J. Jankovic, "Parkinson's disease: clinical features and diagnosis," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 79, no. 4, pp. 368–376, 2008, doi: 10.1136/JNNP.2007.131045.
26. D. Aarsland *et al.*, "Cognitive decline in Parkinson disease," *Nat Rev Neurol*, vol. 13, no. 4, pp. 217–231, Mar. 2017, doi: 10.1038/NRNEUROL.2017.27.
27. C. Marras and K. R. Chaudhuri, "Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes," *Mov Disord*, vol. 31, no. 8, pp. 1095–1102, Aug. 2016, doi: 10.1002/MDS.26510.
28. R. B. Postuma *et al.*, "MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease," *Mov Disord*, vol. 30, no. 12, pp. 1591–1601, Oct. 2015, doi: 10.1002/MDS.26424.
29. D. Berg *et al.*, "MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease," *Mov Disord*, vol. 30, no. 12, pp. 1600–1611, Oct. 2015, doi: 10.1002/MDS.26431.
30. J. Lees, J. Hardy, and T. Revesz, "Parkinson's disease," *The Lancet*, vol. 373, no. 9680, pp. 2055–2066, 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60492-X.
31. R. Bhidayasiri and D. Tarsy, "Parkinson's Disease: Hoehn and Yahr Scale," *Current Clinical Neurology*, vol. 36, pp. 4–5, 2012, doi: 10.1007/978-1-60327-426-5_2/COVER.
32. D. J. Burdick *et al.*, "People with Parkinson Disease and Normal MMSE Score Have a Broad Range of Cognitive Performance," *Mov Disord*, vol. 29, no. 10, p. 1258, Sep. 2014, doi: 10.1002/MDS.25924.
33. Litvan *et al.*, "Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines," *Mov Disord*, vol. 27, no. 3, pp. 349–356, Mar. 2012, doi: 10.1002/MDS.24893.
34. G. U. Höglinger *et al.*, "Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria," *Mov Disord*, vol. 32, no. 6, pp. 853–864, Jun. 2017, doi: 10.1002/MDS.26987.
35. P. Seeman *et al.*, "Psychosis pathways converge via D2high dopamine receptors," *Synapse*, vol. 60, no. 4, pp. 319–346, Sep. 2006, doi: 10.1002/SYN.20303.
36. C. M. Zijlmans, S. E. Daniel, A. J. Hughes, T. Révész, and A. J. Lees, "Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis," *Mov Disord*, vol. 19, no. 6, pp. 630–640, Jun. 2004, doi: 10.1002/MDS.20083.
37. C. C. T. Lim *et al.*, "Nipah Viral Encephalitis or Japanese Encephalitis? MR Findings in a New Zoonotic Disease," *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 21, no. 3, p. 455, 2000, Accessed: Oct. 16, 2023. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC8174990/
38. C. del Toro-Pérez, E. Guevara-Sánchez, and P. Martínez-Sánchez, "Treatment of Vascular Parkinsonism: A Systematic Review," *Brain Sci*, vol. 13, no. 3, Mar. 2023, doi: 10.3390/BRAINS13030489.
39. M. A. Ellul *et al.*, "Neurological associations of COVID-19," *Lancet Neurol*, vol. 19, no. 9, pp. 767–783, Sep. 2020, doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.

40. Jankovic, "Parkinson's disease and movement disorders: moving forward," *Lancet Neurol*, vol. 7, no. 1, pp. 9–11, 2008, doi: 10.1016/S1474-4422(07)70302-2.
41. M. Fjell and K. B. Walhovd, "Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences," *Rev Neurosci*, vol. 21, no. 3, pp. 187–221, 2010, doi: 10.1515/REVNEURO.2010.21.3.187.
42. De Groot *et al.*, "Tract-specific white matter degeneration in aging: the Rotterdam Study," *Alzheimers Dement*, vol. 11, no. 3, pp. 321–330, Mar. 2015, doi: 10.1016/J.JALZ.2014.06.011.
43. M. Fjell, L. McEvoy, D. Holland, A. M. Dale, and K. B. Walhovd, "What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus," *Prog Neurobiol*, vol. 117, pp. 20–40, 2014, doi: 10.1016/J.PNEUROBIO.2014.02.004.
44. Y. Stern, "Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease," *Lancet Neurol*, vol. 11, no. 11, pp. 1006–1012, Nov. 2012, doi: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6.
45. R. Eickhoff *et al.*, "Advanced brain ageing in Parkinson's disease is related to disease duration and individual impairment," *Brain Commun*, vol. 3, no. 3, 2021, doi: 10.1093/braincomms/fcab191.
46. Heim, F. Krismer, R. De Marzi, and K. Seppi, "Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease," *Journal of Neural Transmission*, vol. 124, no. 8. Springer-Verlag Wien, pp. 915–964, Aug. 01, 2017. doi: 10.1007/s00702-017-1717-8.
47. J. C. Masdeu, "Future Directions in Imaging Neurodegeneration," *Current Neurology and Neuroscience Reports*, vol. 17, no. 1. Current Medicine Group LLC 1, Jan. 01, 2017. doi: 10.1007/s11910-017-0718-1.
48. Fanciulli, I. Stankovic, F. Krismer, K. Seppi, J. Levin, and G. K. Wenning, "Multiple system atrophy," *Int Rev Neurobiol*, vol. 149, pp. 137–192, Jan. 2019, doi: 10.1016/bs.irm.2019.10.004.
49. L. Boxer, J. T. Yu, L. I. Golbe, I. Litvan, A. E. Lang, and G. U. Höglinger, "Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches," *Lancet Neurol*, vol. 16, no. 7, pp. 552–563, Jul. 2017, doi: 10.1016/S1474-4422(17)30157-6.
50. V. C. Constantinides, G. P. Paraskevas, P. G. Paraskevas, L. Stefanis, and E. Kapaki, "Corticobasal degeneration and corticobasal syndrome: A review," *Clinical Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 1. Elsevier Ltd, pp. 66–71, Jan. 01, 2019. doi: 10.1016/j.prdoa.2019.08.005.
51. P. Greene, "Progressive Supranuclear Palsy, Corticobasal Degeneration, and Multiple System Atrophy," 2019. [Online]. Available: <http://journals.lww.com/continuum>
52. T. F. Outeiro *et al.*, "Dementia with Lewy bodies: an update and outlook," *Mol Neurodegener*, vol. 14, no. 1, Jan. 2019, doi: 10.1186/S13024-019-0306-8.
53. Heim, F. Krismer, R. De Marzi, and K. Seppi, "Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease," *J Neural Transm (Vienna)*, vol. 124, no. 8, pp. 915–964, Aug. 2017, doi: 10.1007/S00702-017-1717-8.
54. S. T. Schwarz *et al.*, "The 'Swallow Tail' Appearance of the Healthy Nigrosome-A New Accurate Test of Parkinson's Disease: A Case-Control and Retrospective Cross-Sectional MRI Study at 3T", doi: 10.1371/journal.pone.0093814.
55. M. Pizarro-Galleguillos, L. Kunert, N. Brüggemann, and J. Prasuhn, "Iron- and Neuromelanin-Weighted Neuroimaging to Study Mitochondrial Dysfunction in Patients with Parkinson's Disease," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 22. MDPI, Nov. 01, 2022. doi: 10.3390/ijms232213678.
56. R. Buchert, C. Buhmann, I. Apostolova, P. T. Meyer, and J. Gallinat, "übersichtsarbeit Nuklearmedizinische Diagnostik bei Parkinson-Syndromen," *Deutsches Ärzteblatt International*, vol. 116, no. 44. Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, pp. 747–754, Nov. 01, 2019. doi: 10.3238/arztebl.2019.0747.
57. V. Chelban, M. Bocchetta, S. Hassanein, N. A. Haridy, H. Houlden, and J. D. Rohrer, "An update on advances in magnetic resonance imaging of multiple system atrophy," *Journal of Neurology*, vol. 266, no. 4. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG, pp. 1036–1045, Apr. 04, 2019. doi: 10.1007/s00415-018-9121-3.
58. Quattrone *et al.*, "MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy," *Radiology*, vol. 246, no. 1, pp. 214–221, Jan. 2008, doi: 10.1148/RADIOLOGY.2453061703.

59. Stamelou, S. Knake, W. H. Oertel, and G. U. Höglinger, "Magnetic resonance imaging in progressive supranuclear palsy," *Journal of Neurology*, vol. 258, no. 4. pp. 549–558, Apr. 2011. doi: 10.1007/s00415-010-5865-0.
60. H. Y. Chu, "Synaptic and cellular plasticity in Parkinson's disease," *Acta Pharmacol Sin*, vol. 41, no. 4, pp. 447–452, Apr. 2020, doi: 10.1038/S41401-020-0371-0.
61. J. A. Obeso *et al.*, "The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations," *Ann Neurol*, vol. 64 Suppl 2, no. SUPPL. 2, Dec. 2008, doi: 10.1002/ANA.21481.
62. J. L. Lanciego, N. Luquin, and J. A. Obeso, "Functional neuroanatomy of the basal ganglia," *Cold Spring Harb Perspect Med*, vol. 2, no. 12, 2012, doi: 10.1101/cshperspect.a009621.
63. Y. Smith, T. W.-M. disorders: official journal of the, and undefined 2015, "The cortico-pallidal projection: an additional route for cortical regulation of the basal ganglia circuitry," *ncbi.nlm.nih.gov*, Accessed: Oct. 21, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4357539/>
64. J. Hoch and T. M. Shepherd, "MRI-Visible Anatomy of the Basal Ganglia and Thalamus," *Neuroimaging Clinics of North America*, vol. 32, no. 3. W.B. Saunders, pp. 529–541, Aug. 01, 2022. doi: 10.1016/j.nic.2022.05.003.
65. J. V. Manjón *et al.*, "vol2Brain: A New Online Pipeline for Whole Brain MRI Analysis," *Front Neuroinform*, vol. 16, May 2022, doi: 10.3389/FNINF.2022.862805.
66. T. N. Akudjedu *et al.*, "A comparative study of segmentation techniques for the quantification of brain subcortical volume," *Brain Imaging Behav*, vol. 12, no. 6, pp. 1678–1695, Dec. 2018, doi: 10.1007/s11682-018-9835-y.
67. J.-H. Deng, H.-W. Zhang, X.-L. Liu, H.-Z. Deng, and F. Lin, "Morphological changes in Parkinson's disease based on magnetic resonance imaging: A mini-review of subcortical structures segmentation and shape analysis," *World J Psychiatry*, vol. 12, no. 12, pp. 1356–1366, Dec. 2022, doi: 10.5498/wjpv.12.12.1356.
68. X. Luo, Q. Mao, J. Shi, X. Wang, and C.-S. R. Li, "Putamen gray matter volumes in neuropsychiatric and neurodegenerative disorders HHS Public Access," 2019.
69. Y. Geng, Y. X. Li, and C. S. Zee, "Magnetic resonance imaging-based volumetric analysis of basal ganglia nuclei and substantia nigra in patients with Parkinson's disease," *Neurosurgery*, vol. 58, no. 2, pp. 256–261, Feb. 2006, doi: 10.1227/01.NEU.0000194845.19462.7B.
70. M. M. Lewis *et al.*, "The pattern of gray matter atrophy in Parkinson's disease differs in cortical and subcortical regions," *J Neurol*, vol. 263, no. 1, pp. 68–75, Jan. 2016, doi: 10.1007/s00415-015-7929-7.
71. C. Charroud and L. Turella, "Subcortical grey matter changes associated with motor symptoms evaluated by the Unified Parkinson's disease Rating Scale (part III): A longitudinal study in Parkinson's disease," *Neuroimage Clin*, vol. 31, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.nicl.2021.102745.
72. K. Persson, V. D. Bohbot, N. Bogdanovic, G. Selbæk, A. Brækhus, and K. Engedal, "Finding of increased caudate nucleus in patients with Alzheimer's disease," *Acta Neurol Scand*, vol. 137, no. 2, pp. 224–232, Feb. 2018, doi: 10.1111/ane.12800.
73. H. He, L. Liang, T. Tang, J. Luo, Y. Wang, and H. Cui, "Progressive brain changes in Parkinson's disease: A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies," *Brain Res*, vol. 1740, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.brainres.2020.146847.
74. H. M. Lee *et al.*, "Subcortical grey matter changes in untreated, early stage Parkinson's disease without dementia," *Parkinsonism Relat Disord*, vol. 20, no. 6, pp. 622–626, 2014, doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.03.009.
75. Q. Devignes, R. Lopes, and K. Dujardin, "Neuroimaging outcomes associated with mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease: A systematic review," *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 95. Elsevier Ltd, pp. 122–137, Feb. 01, 2022. doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.02.006.
76. Hünlerli-Gündüz *et al.*, "Reduced power and phase-locking values were accompanied by thalamus, putamen, and hippocampus atrophy in Parkinson's disease with mild cognitive impairment: an event-related oscillation study," *Neurobiol Aging*, vol. 121, pp. 88–106, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2022.10.001.

77. S. H. Lee *et al.*, “Regional volume analysis of the Parkinson disease brain in early disease stage: Gray matter, white matter, striatum, and thalamus,” *American Journal of Neuroradiology*, vol. 32, no. 4, pp. 682–687, Apr. 2011, doi: 10.3174/ajnr.A2372.
78. J. Shu *et al.*, “Distinct patterns of brain atrophy associated with mild behavioral impairment in cognitively normal elderly adults,” *Int J Med Sci*, vol. 18, no. 13, pp. 2950–2956, 2021, doi: 10.7150/IJMS.60810.
79. S. J. Chung *et al.*, “Subcortical shape analysis of progressive mild cognitive impairment in Parkinson’s disease,” *Movement Disorders*, vol. 32, no. 10, pp. 1447–1456, Oct. 2017, doi: 10.1002/mds.27106.
80. M. Filippi *et al.*, “Tracking Cortical Changes Throughout Cognitive Decline in Parkinson’s Disease,” *Movement Disorders*, vol. 35, no. 11, pp. 1987–1998, Nov. 2020, doi: 10.1002/mds.28228.
81. F. van der Velpen *et al.*, “Subcortical brain structures and the risk of dementia in the Rotterdam Study,” *Alzheimer’s and Dementia*, vol. 19, no. 2, pp. 646–657, Feb. 2023, doi: 10.1002/alz.12690.



EKLER

EK A: Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU					
SAYI:		Tarih: 09.08.2023			
KONU: Etik Kurulu Kararı					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		İdiyopatik Parkinson Hastalarında Bazal Ganglion ve Talamus Volümünün Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Hesaplanarak Klinik Bulgularla Karşılaştırılması			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	TELEFON	216 570 91 90			
	FAKS	216 565 55 26			
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr			
BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Başak Atalay- Dr. Hüseyin Yıldız			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	: Radyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma	☐				
Retrospektif	☒				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0509	Tarih: 09.08.2023			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 09.08.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İdiyopatik Parkinson Hastalarında Bazal Ganglion ve Talamus Volümlerinin Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Hesaplanarak Klinik Bulgularla Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

EK B: Tez Orijinallik Beyan Formu

İDİYO PATİK PARKİNSON HASTALARINDA BAZAL GANGLİON VE TALAMUS VOLÜMLERİNİN MANYETİK REZONS GÖRÜNTÜLEME İLE HESAPLANARAK KLİNİK BULGULARLA KARŞILAŞTIRILMASI

ORİJİNALLİK RAPORU

%**4**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**3**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**2**

YAYINLAR

%**3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

Submitted to Istanbul Medeniyet Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

%**1**

2

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

3

OLCAY, Kenan, ÇAKIR, Akın, SÖNMEZ, Murat, DÜZGÜN, Eyüp and YILDIRIM, Yıldırım. "Kuru Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonu", Galenos, 2015.

Yayın

<%**1**

4

dergi.cumhuriyet.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

5

Submitted to Istanbul Gelisim University

Öğrenci Ödevi

<%**1**

6

openaccess.altinbas.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

7

Submitted to Canakkale Onsekiz Mart University

Öğrenci Ödevi

<%**1**

8

mujgancetin.com

İnternet Kaynağı

<%**1**