



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PARKİNSON HASTALARI VE SAĞLIKLI ERİŞKİNLERDE
HİPOKAMPÜS VOLÜMLERİNİN MRG İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. MERVE TARHAN

İSTANBUL

MART 2021



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PARKİNSON HASTALARI VE SAĞLIKLI ERİŞKİNLERDE
HİPOKAMPÜS VOLÜMLERİNİN MRG İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. MERVE TARHAN

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi BAŞAK ATALAY

İSTANBUL

MART 2021

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Merve TARHAN'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "Parkinson Hastaları ve Sağlıklı Erişkinlerde Hipokampus Volümlerinin MRG ile Karşılaştırılması" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Dr. Öğretim Üyesi Başak ATALAY

.....

Kurumu: İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı

Üyeler:

Prof. Dr. Gülnur ERDEM

.....

Kurumu: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Hediye Pınar GÜNBEY

.....

Kurumu: Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı

Tez Savunma Tarihi: .../03/2021

YAZAR BİLDİRİMİ

“Parkinson Hastaları ve Sağlıklı Erişkinlerde Hipokampus Volümlerinin MRG ile Karşılaştırılması” isimli uzmanlık tezinde Dr. Merve TARHAN

- 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: %5'tir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Mart, 2021

İmza

BİLGİLENDİRME

- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar; Dr. Öğretim Üyesi Başak ATALAY, Doç. Dr. Fatma Betül ÖZDİLEK TOMBUL ve Uz.Dr. Ayşenur BUZ'dur.
- Bu çalışmada adı geçen tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkisi yoktur.

Dr. Merve TARHAN



TEŞEKKÜR

Kendisiyle tanıştığım ilk günden beri her başım sıkıştığında yanına koştuğum, çok değerli meslek ve hayat birikimlerini bizlerle her zaman fedakarca paylaşan, hepimizin problemlerini kendi sıkıntısıymış gibi sahiplenip çözmeye çalışan, pozitif enerjisi ve gülen yüzüyle en zor zamanlarda bile bölümümüzün motivasyonunu sağlayan ve her zaman olduğu gibi tez çalışmamızın her aşamasında da hiçbir yardımını esirgemeyen değerli tez danışmanım Dr. Başak Atalay'a,

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk andan itibaren elimden tutup bana Radyoloji'yi sevdiren, engin tecrübelerinden yararlanma ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi her zaman şanslı hissedeceğim, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım, çalışma prensibi ve hayat görüşü ile benim için her zaman bir rol model olacak değerli hocam Dr. Arda Kayhan'a,

Üzerimde çok emekleri bulunan, beni her zaman kendi kardeşleri gibi hissettiren, beraber çalıştığımız keyifli zamanları asla unutamayacağım Dr. Nesrin Gündüz, Dr. Gülçin Bozbeyoğlu, Dr. Umut Perçem Orhan Söylemez, Dr. Tunahan Ayaz, Dr. Murat Aşık, Dr. Teyfik Güzelbey, Dr. Begümhan Baysal ve kliniğimizdeki tüm uzman hekimlere,

Tez çalışmamızla ilgili destek ve yardımını hiçbir zaman esirgemeyen Dr. Fatma Betül Özdilek Tombul'a,

Asistanlık hayatım boyunca tüm kritik zamanlarda benim için kurtarıcı olan, farklı yerlerde olsak da her ihtiyacım olduğunda bana yol gösteren, her zaman dostluğunu ve desteğini yanımda hissettiğim, tez çalışmamızda çok büyük katkıları bulunan sevgili arkadaşım Dr. Ayşenur Buz'a,

Beraber pek çok şeyi paylaştığımız, asistanlık hayatımı her zaman gülümseyerek hatırlamamı sağlayacak anılar biriktirdiğim tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Çalışmanın, emek vermenin, hak ederek başarmanın değerini bilmemi sağlayan; ayaklarım üzerinde dik bir şekilde durabilmeyi, özgür düşüncelerimi savunarak doğru bildiğim yoldan ilerlemeyi öğreten, önce onurlu ve erdemli bir insan olmam gerektiği bilinciyle beni yetiştiren, tüm hayatım boyunca asla karşılığını ödeyemeyeceğim sonsuz fedakarlıklar yapan, eğitime verdikleri önemle zorluklar içerisinde bu ülkeye bir hakim ve bir hekim yetiştirmeyi başarabilmiş, en kıymetlilerim, sevgili annem ve babam Dilek – Muharrem Yağbasan'a,

Çalışma azmine ve sabrına çocukluğumdan beri hayran olduğum, tüm eğitim hayatım boyunca her koşulda beni destekleyen ve daha ileri gitmemi sağlayan, kardeşlik duygusunu en güzel şekilde yaşattıran, sahip olduğum en değerli hediye, sevgili abim Hicabi Yağbasan'a,

Hayattaki en büyük şansım, ilk gördüğüm andan itibaren tüm dünyamı güzelleştiren, tüm zorlukları beraber aşabileceğimize beni her zaman inandıran, varlığıyla hayatımı anlamlandıran, can yoldaşım, sevgili eşim Dr. Sezai Tarhan'a ve onu bu kadar güzel yetiştiren, karşılıksız sevgi ve destekleri ile her zaman yanımda olan çok değerli ailesine

Sonsuz saygı ve minnetle...

Dr. Merve TARHAN

ÖZET

PARKİNSON HASTALARI VE SAĞLIKLI ERİŞKİNLERDE HİPOKAMPÜS VOLÜMLERİNİN MRG İLE KARŞILAŞTIRILMASI

GİRİŞ: İdiopatik Parkinson hastalığı (PH) temel olarak kardinal motor bulgularla karakterizedir, değişik derecelerde kognitif bozukluklar ve demans hastalığına eşlik edebilmektedir. Alzheimer hastalığı başta olmak üzere pek çok nörodejeneratif hastalıkta görülebilen bir bulgu olan hipokampal atrofi kognitif bozuklukla seyredabilen PH’de de görülebilir. Hipokampüs volümü Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile değerlendirilebilmekte ve segmentasyon ile atlaslar oluşturulabilmektedir. Bu verilerin tam otomatik yazılım programları ile değerlendirilmesi nörodejeneratif hastalıklar açısından çalışmaya açık, ilgi çeken bir alan olmaya devam etmektedir.

AMAÇ: Parkinson hastalarında hipokampüs segmental atrofisinin hastalığın kognitif prognozu açısından yol gösterici olabileceğini ve PH tanısı almış kişilerde kognitif bozukluk ve demans gelişimini öngörebilecek bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündük. Bu amaçla çalışmamızda Parkinson hastaları ve kontrol grubunun hipokampüs total ve segmental volümlerini MRG ile karşılaştırdık.

YÖNTEM VE GEREÇLER: Prospektif olarak yürütülen çalışmaya klinik olarak PH tanısı almış 46 Parkinson hastası ve bilinen nörolojik hastalığı ya da şikayeti bulunmayan 30 sağlıklı kontrol grubuyla başlanmıştır. MRG çekimlerini tolere edemeyen, MRG incelemesi artefaktlar nedeniyle diagnostik olmayan ya da volümetrik ölçümleri yapılamayan olgular çalışmadan dışlanmıştır. Sonuç olarak 27’si erkek (%64), 15’i kadın (%36) toplam 42 Parkinson hastası ve 17’si erkek (%63), 10’u kadın (%37) toplam 27 kontrol grubu olmak üzere toplam 69 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan Parkinson hastaları normal kognitif durumda olanlar ve demans ile seyredenler olarak ikiye ayrılmıştır. Çalışmamızda hipokampüse yönelik MRG incelemede Fast Spoiled Gradient Recalled Echo (FSPGR) sekans görüntülerinden faydalananarak ‘HIPpocampus subfield Segmentation’ (HIPS) otomatik segmentasyon programı ile Winterburn (W) ve

Kulaga – Yoskovitz (KY) protokolüne göre 5 segment ve 3 segment olarak hipokampus segmentasyonu yapılmış ve volümleri hesaplanmıştır. İstatistiksel olarak hasta ve kontrol grubunun hipokampus volümü karşılaştırılmasında normal dağılıma uymadıkları için Mann - Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca hasta grubundaki total ve segmental hipokampus volümüne demografik ve klinik özelliklerin etkisi Mann - Whitney U, Kruskal Wallis ve Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Tek yönlü analizde etkili olduğu bulunan faktörler için lineer regresyon metodu ile multivaryant analiz yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p \leq 0.05$ alındı.

BULGULAR: Normal kognitif durumda olan Parkinson hastaları (Ph) ile sağlıklı kontrol grubunun hipokampal volümleri karşılaştırıldığında; Parkinson hastalarında SR/SL/SM sağ, sol ve total volümleri ile subikulum sağ, sol ve total volümleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Normal kognitif durumda ve demans ile seyreden Ph'nın beraber değerlendirildiği grup ile sağlıklı kontrol grubunun hipokampal volümleri karşılaştırıldığında; benzer şekilde Parkinson hastalarında SR/SL/SM sağ ve total volümleri ile subikulum sağ, sol ve total volümleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

SONUÇ: Ph ile kontrol grubu arasında kognitif durumdan bağımsız olarak subikulum ve SR/SL/SM volümleri farklı olup, belirgin radyolojik bulgusu olmayan PH'de tanıyı destekleyecek kantitatif değerler elde edilebilir. Ancak hipokampusün segment volümleri PH'de kognitif duruma göre istatistiksel farklılık göstermemektedir. PH'de kognitif bozukluk olmadan da hipokampus volümlerinde kontrol gruplarına göre fark olması nörodejeneratif zemine bağlanabilir. Sonuç olarak Parkinson hastalarında ilerleyen dönemlerde kognitif bozukluk - demans gelişimini öngörebilmek için takip volümetrik değerleri içeren daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELELER: Parkinson, Demans, MRG, Hipokampus, Volüm

ABSTRACT

COMPARISON OF HIPPOCAMPUS VOLUMES IN PARKINSON PATIENTS AND HEALTHY ADULTS WITH MRI

BACKGROUND: Idiopathic Parkinson's disease (PD) is mainly characterized by cardinal motor symptoms, varying degrees of cognitive impairment and dementia may accompany the disease. Hippocampal atrophy, a finding that can be seen in many neurodegenerative diseases, especially Alzheimer's disease, can also be seen in PD that can progress with cognitive impairment. The hippocampus volume can be evaluated with Magnetic Resonance Imaging (MRI) and atlases can be created by segmentation. The evaluation of these data with fully automated software programs continues to be an open and interesting field in terms of neurodegenerative diseases.

OBJECTIVE: We thought that segmental atrophy of the hippocampus in Parkinson's patients could guide the cognitive prognosis of the disease and could be used as a biomarker that could predict the development of cognitive impairment and dementia in people diagnosed with PD. For this purpose, we compared the total and segmental volumes of the hippocampus of Parkinson's patients and the control group with MRI in our study.

METHODS: The prospective study was initiated with 46 PD patients with a clinical diagnosis of PD and 30 healthy controls without known neurological diseases or complaints. Patients who could not tolerate MRI scans, were not diagnosed due to MRI artifacts, or whose volumetric measurements could not be performed were excluded from the study. As a result, 27 of whom were male (64%), 15 of whom were female (36%) a total of 42 Parkinson's patients and 17 of whom were male (63%), 10 of whom were female (37%) a total of 27 control groups, a total of 69 patients were included in the study. Parkinson's patients participating in the study were divided into those with normal cognitive status and those with dementia. In our study, using the Fast Spoiled Gradient Recalled Echo (FSPGR) sequence images in the MRI examination of the hippocampus, hippocampus segmentation was performed in 5 segments and 3 segments according to Winterburn (W) and Kulaga - Yoskovitz (KY) protocol with the automatic segmentation program (HIPS) and their

volumes were calculated. Mann-Whitney U test was used in the comparison of the hippocampus volume of the patient and control groups statistically because they did not comply with the normal distribution. In addition, the effects of demographic and clinical characteristics on the total and segmental hippocampus volume in the patient group were evaluated using the Mann - Whitney U, Kruskal Wallis test and Pearson correlation test. For the factors found to be effective in one-way analysis, multivariate analysis was performed by linear regression method. $p \leq 0.05$ was taken as the statistical significance level.

RESULT: When the hippocampal volumes of Parkinson patients (Pp) with normal cognitive status and healthy control group were compared; SR / SL / SM right, left and total volumes and subiculum right, left and total volumes were found to be significantly lower in Parkinson's patients compared to the control group. When the hippocampal volumes of the group in which Pp with normal cognitive status and dementia is evaluated together and the healthy control group were compared; similarly, in Parkinson's patients, SR / SL / SM right and total volumes and subiculum right, left and total volumes were significantly lower than the control group.

CONCLUSION: The subiculum and SR / SL / SM volumes differ between the Pp and the control group, regardless of cognitive status, quantitative values can be obtained to support the diagnosis in PD without obvious radiological findings. However, segment volumes of the hippocampus do not differ statistically in PD according to cognitive status. The difference in hippocampus volumes without cognitive impairment in PD compared to the control groups can be attributed to the neurodegenerative background. As a result, larger studies including follow-up volumetric values are needed to predict the development of cognitive impairment-dementia in the later stages of Parkinson's patients.

KEY WORDS: Parkinson, Dementia, MRI, Hippocampus, Volume

İÇİNDEKİLER

ŞEKİL LİSTESİ	xi
TABLO LİSTESİ	xiii
KISALTMALAR	xiv
BÖLÜM 1: GİRİŞ ve AMAÇ	1
BÖLÜM 2: GENEL BİLGİLER	3
2.1 PARKİNSON HASTALIĞI	3
2.1.1 Parkinson Hastalığı Hakkında Genel Bilgiler	3
2.1.2 Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri	5
2.1.3 Parkinson Hastalığının Tanı Kriterleri	7
2.1.4 Parkinson Hastalığının Ayırıcı Tanısı	9
2.2 PARKİNSON PLUS SENDROMLARI	10
2.2.1 Multisistem Atrofi	10
2.2.2 Progresif Supranükleer Palsi	11
2.2.3 Kortikobazal Ganglionik Dejenerasyon	11
2.2.4 Lewy Cisimcikli Demans	12
2.3 PARKİNSON HASTALIĞI VE PARKİNSON PLUS SENDROMLARINDA MRG BULGULARI	12
2.3.1 Parkinson Hastalığı	12
2.3.2 Multisistem Atrofi	16
2.3.3 Progresif Supranükleer Palsi	17
2.3.4 Kortikobazal Ganglionik Dejenerasyon	19
2.3.5 Lewy Cisimcikli Demans	19
2.4 HİPOKAMPÜS	19
2.4.1 Hipokampus Anatomisi ve Fonksiyonları	19
2.4.2 Parkinson Hastalığında Hipokampusün Önemi	24
2.4.3 Hipokampus MRG: Normal Anatomi, Patolojik Bulgular ve Volümetrik Segmentasyon	25

BÖLÜM 3: GEREÇ ve YÖNTEM	32
3.1 HASTA VE KONTROL GRUBU SEÇİMİ	32
3.2 MRG PROTOKOLÜ	34
3.3 HİPOKAMPÜS SEGMENTASYONU VE VOLÜM	35
ÖLÇÜMÜ	
3.3.1 HIPS	35
3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	36
3.5 PARKİNSON HASTALARINDA DEMOGRAFİK VE	37
KLİNİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	
BÖLÜM 4: BULGULAR	38
BÖLÜM 5: TARTIŞMA ve SONUÇ	58
KAYNAKLAR	64
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	70

ŞEKİL LİSTESİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>SAYFA</u>
Şekil 1 1,5 T MR aksiyal SWI sekansta mezensefalon görünümü	14
Şekil 2 MSA - P hastasında MRG bulguları	16
Şekil 3 MSA - P hastasında putaminal rim işareti	17
Şekil 4 MSA - C hastasında MRG bulguları	17
Şekil 5 PSP hastasında MRG bulguları	18
Şekil 6 PSP hastasında MRPI komponentleri	19
Şekil 7 Hipokampüs MRG anatomisi	20
Şekil 8 Hipokampal anatomi	21
Şekil 9 Limbik sistem yapılarının MRG anatomisi	23
Şekil 10 Hipokampüs koronal MRG anatomisi	25
Şekil 11 Hipokampüs aksiyal MRG anatomisi	26
Şekil 12 Winterburn protokolüne göre hipokampüs segmentasyonu	31
Şekil 13 Kulaga - Yoskovitz protokolüne göre hipokampüs segmentasyonu	31
Şekil 14 Çalışmaya katılan olguların dahil edilen ve dışlanan hasta sayılarına göre gruplanması	33
Şekil 15 HIPS sisteminde W ve KY protokolüne göre hipokampal segmentasyon	36
Şekil 16 Çalışmaya dahil olan olguların cinsiyete göre dağılımı	38
Şekil 17 Çalışmaya katılan Parkinson hastalarının demografik özellikleri	39
Şekil 18 Çalışmaya katılan Parkinson hastalarının klinik bilgileri	40
Şekil 19 Çalışmaya katılan Parkinson hastalarının kognitif duruma göre kategorize edilmesi	41
Şekil 20 Çalışmaya katılan Parkinson hastalarının kognitif durumlarına göre hipokampüs volümlerinin dağılımı	41
Şekil 21 Sağlıklı kontrol grubu için W protokolüne göre hipokampüs total ve segment volümleri	42
Şekil 22 Sağlıklı kontrol grubu için W protokolüne göre hipokampal segmentasyon	42
Şekil 23 Sağlıklı kontrol grubu için W protokolüne göre hipokampüs volümlerinin normal dağılımdaki yeri	43
Şekil 24 Sağlıklı kontrol grubu için KY protokolüne göre hipokampüs total ve segment volümleri	44

Şekil 25 Sağlıklı kontrol grubu için KY protokolüne göre hipokampal segmentasyon	44
Şekil 26 Sağlıklı kontrol grubu için KY protokolüne göre hipokampüs volümlerinin normal dağılımdaki yeri	45
Şekil 27 Parkinson hasta grubu için grubu için W protokolüne göre hipokampüs total ve segment volümleri	46
Şekil 28 Parkinson hasta grubu için W protokolüne göre hipokampal segmentasyon	46
Şekil 29 Parkinson hasta grubu için W protokolüne göre hipokampüs volümlerinin normal dağılımdaki yeri	47
Şekil 30 Parkinson hasta grubu için grubu için KY protokolüne göre hipokampüs total ve segment volümleri	48
Şekil 31 Parkinson hasta grubu için KY protokolüne göre hipokampal segmentasyon	48
Şekil 32 Parkinson hasta grubu için KY protokolüne göre hipokampüs volümlerinin normal dağılımdaki yeri	49
Şekil 33 Sağlıklı kontrol ve Parkinson hastasında hipokampüs MR görüntüsü	50
Şekil 34 Çalışma gruplarında çalışmaya katılan olgu sayıları ve yaş ortalamaları	51
Şekil 35 Parkinson hastasında sağ ve sol hipokampüs MR görüntüsü	52
Şekil 36 Total hipokampüs volümü ve NPT dikkat arasındaki ilişkiyi gösteren grafik	55
Şekil 37 Çalışmaya katılan Parkinson hastalarında yaşa göre total hipokampüs volümünün dağılımını gösteren grafik	56
Şekil 38 Çalışmaya katılan Parkinson hastalarında cinsiyete göre total hipokampüs volümünün dağılımını gösteren grafik	56
Şekil 39 Çalışmaya katılan Parkinson hastalarında eğitim süresine göre total hipokampüs volümünün dağılımını gösteren grafik	57
Şekil 40 Çalışmaya katılan Parkinson hastalarında hastalık yılına göre total hipokampüs volümünün dağılımını gösteren grafik	57
Şekil 41 Çalışmaya katılan Parkinson hastalarında HE skoruna göre total hipokampüs volümünün dağılımını gösteren grafik	57

TABLO LİSTESİ

<u>TABLO</u>	<u>SAYFA</u>
Tablo 1 Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri	8
Tablo 2 Sekonder parkinsonizm sebeplerinde ayırıcı tanı için MRG bulguları	13
Tablo 3 Parkinsonizm bulguları ile başvuran hastalar için optimal kranial MRG protokolü	15
Tablo 4 Manyetik Rezonans Parkinsonizm İndeksi formülü	18
Tablo 5 Hipokampüsün en sık görülen patolojilerinde karakteristik klinik ve görüntüleme bulguları	27
Tablo 6 Yüksek rezolüsyonlu hipokampal segmentasyon protokollerinin özeti	30
Tablo 7 Grup 1 - Normal kognitif durumda olan Ph ile sağlıklı kontrol grubu verileri	53
Tablo 8 Grup 2 - Normal kognitif durumda olan ve demans ile seyreden Ph ile sağlıklı kontrol grubu verileri	54

KISALTMALAR

PH	İdiopatik Parkinson Hastalığı
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
FSPGR	Fast Spoiled Gradient Recalled Echo
HIPS	HIPpocampus subfield Segmentation
W	Winterburn
KY	Kulaga – Yoskovitz
Ph	Parkinson Hastaları
SN	Substantia Nigra
LC	Lewy Body Cisimciği
PPS	Parkinson Plus Sendromları
PSP	Progresif Supranükleer Palsi
KBD	Kortikobazal Dejenerasyon
MSA	Multiple Sistem Atrofi
LCD	Lewy Cisimcikli Demans
MSA – P	Multipl Sistem Atrofi Parkinson Varyant
MAO	Monoamin Oksidaz
SNpk	Substantia Nigra Pars Kompakta
UPS	Ubiquitin – Proteozom Sistemi
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
HE	Hoehn Yahr Evrelemesi
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6- tetrahidropridin
SE	Schwab England Günlük Yaşam Aktivite Skalası
MMSE	Mini Mental Durum Testi
NPT	Nöropsikolojik Test
T1A - T2A	T1 ağırlıklı - T2 ağırlıklı
SWI	Susceptibility Weighted Imaging
T	Tesla
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
MRPI	Manyetik Rezonans Parkinsonizm İndeksi
CA	Cornu Ammonis
DG	Dentat Girus
SR/SL/SM	Stratum Radiatum/Stratum Lakünozum/Stratum Molekölare
SPSS	Statistical Package for the Social Science

BÖLÜM 1: GİRİŞ VE AMAÇ

PH, Alzheimer hastalığından sonra dünyada en sık görülen ikinci progresif nörodejeneratif hastalıktır. Nörolojik morbiditenin majör sebeplerinden biridir (1). Substantia nigra (SN) dopaminerjik nöron kaybı ve Lewy body cisimciğinin (LC) birikimi ile karakterizedir. Parkinson hastaları zayıf bellek hafızası, görsel ve vizual yeteneklerde zayıflama gibi bilişsel bozukluklarla ilerleyebilir (2,3). Parkinson hastalarında hipokampal atrofi görülebilir ve bilişsel bozukluklarla ilişkili olabilir (2–5).

PH tremor, rijidite, bradikinezi ve postural instabilite gibi klasik parkinsonizm bulguları ile seyretmektedir. Klasik parkinsonizm bulgularına ek her hastalıkta farklı spesifik bulgularla karakterize hastalıklar grubu ‘Parkinson Plus Sendromları (PPS)’ olarak değerlendirilir. PPS grubunda başlıca Progresif Supranükleer Palsi (PSP), Kortikobazal Dejenerasyon (KBD), Multipl Sistem Atrofi (MSA) ve Lewy Cisimcikli Demans (LCD) yer almaktadır (6).

Literatürde Parkinson hastalarında hipokampus volümünün değerlendirilmesi ile yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmalar sonucunda hipokampal atrofi paterninin MSA ve Parkinson hastalarını ayırabileceğine bu hastalarda bilişsel bozukluğu anlamada yardımcı olabileceği bildirilmektedir (2). Ayrıca hipokampal atrofinin Parkinson hastalarında kognitif bozukluk ile ilişkili olacağı vurgulanmıştır (5).

‘Volbrain’ kranial volümetrik ölçümleri tam otomatik olarak yapan, ücretsiz, open access online bir uygulamadır. ‘HIPS’ ise bu uygulama içerisinde hipokampus segmentasyonu yapan yeni bir metottur. ‘HIPS’ ile hem standart hem yüksek rezolüsyonlu datalarla, MRG görüntüleri kullanarak hipokampusun otomatik segmentasyonu ve volümetrik ölçümleri yapılabilmektedir. ‘HIPS’ hipokampus volumünü, üç segment ve beş segment olarak tam otomatik, hızlı ve güvenilir bir şekilde ölçmeyi sağlamaktadır (7).

PH tanısında kranial MRG incelemede spesifik bulgu bulunmamaktadır. Parkinson hastalarında kranial MRG inceleme, Multipl Sistem Atrofi – Parkinson variant (MSA-P), PSP, yer kaplayıcı kitlesel lezyonlar, vasküler demans, iskemi gibi Parkinson benzeri kliniğe yol açabilecek nedenleri dışlamak ve ayırıcı tanı yapmak için rutin olarak kullanılmaktadır. Ayrıca Kranial MRG inceleme; Parkinson hastalarında serebrovasküler hasar ve atrofi derecesini değerlendirmek ve takip etmek için faydalıdır (8).

Bu çalışmamızda olguları Parkinson hastaları ve sağlıklı erişkinler olarak iki grupta incelemekteyiz. Parkinson hastaları normal kognitif durumda olanlar ve demans ile seyredenler olarak kategorize edilmiştir. Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun hipokampus MRG volüm değerlerini karşılaştırmak çalışmamızın amacını oluşturmaktadır. Parkinson tanısı alan hastalarda otomatik olarak ölçülecek hipokampus total ve segment volümlerinin bilişsel duruma göre alt gruplarda ve sağlıklı kontrol grubunda farklılık gösterebileceğini, böylece hastalığın kognitif prognozu hakkında hipokampus volümünün bilgi verebileceğini düşünmekteyiz.

BÖLÜM 2: GENEL BİLGİLER

2.1 PARKİNSON HASTALIĞI

2.1.1 Parkinson Hastalığı Hakkında Genel Bilgiler

PH; motor ve nonmotor bulgularla karakterize, kronik, yavaş progresif seyreden nörodejeneratif bir hastalıktır. Tarihte ilk kez Dr. James Parkinson tarafından 1817 yılında ‘titreyen palsi’ olarak tanımlanmıştır. Özellikle mobilite ve kas kontrolü üzerindeki dejeneratif etkisi ile nörolojik morbiditenin major sebeplerinden biri olmaktadır (1,9).

Parkinsonizm istirahat tremoru, bradikinezi, musküler rijidite ve postural instabiliteyi içeren, PH’nin klasik motor semptomlarını tanımlayan bir terimdir. Parkinsonizm tanısı için tanımlanan semptomlardan iki tanesinin bulunması gerekmektedir. Parkinsonizme pek çok etiyolojik faktör neden olmaktadır. Parkinsonizm sebepleri primer ve sekonder parkinsonizm olarak iki gruba ayrılır. PH en sık parkinsonizm sebebi olup primer parkinsonizm grubunda yer alır. PPS parkinsonizmin diğer sebeplerinden biridir. İlaç ilişkili parkinsonizm, enfeksiyon, toksik - metabolik nedenler, diğer nörodejeneratif hastalıklar, vasküler ve yapısal lezyonlara bağlı nedenler en sık görülen sekonder parkinsonizm sebepleridir (9–11).

PH, %3-7 ömür boyu tahmini risk oranı ile Alzheimer hastalığından sonra dünyada en sık görülen ikinci progresif nörodejeneratif hastalıktır. 1990-2016 yılları arasında tüm dünyada Parkinson hasta sayısı 2,5 milyondan 6,1 milyona yükselmiştir (1). PH insidansı yıllık 100000 yeni hastada 5 ile 35 arasında değişmektedir (12). 65 yaş üzeri insanların yaklaşık %1 inde PH görülmektedir (13).

İleri yaş PH için en büyük risk faktörüdür. PH insidansı ve prevelansı yaş ile birlikte artar. Yaşamın altıncı ve dokuzuncu dekadları arasında PH insidansı on kata kadar artabilir (12). Hastalık genelde 50-60 yaş arası başlasa da hastaların 30-40 yaşlarında hastalığa sahip oldukları ve yavaş progresyon ile ileri yaşlarda tanı aldıkları

düşünülmektedir (9). Yaşla beraber görülme sıklığı artsa da genç hastalarda da görülebilir. Hastalık başlangıcı 20 yaşından önce ise ‘Primer juvenil parkinsonizm’, 20-40 yaş arası ise ‘Genç başlangıçlı parkinsonizm’ olarak adlandırılmaktadır. Cinsiyetler arası görülme oranı erkek/kadın 3/2’dir. Erkeklerde daha sık görülmesinin sebebi olarak kadınlardaki östrojenin nigrositriatal dopaminerjik sistem üzerindeki nöroprotektif etkisi olduğu düşünülmektedir (9,14).

PH etiyolojisinde çevresel ve genetik faktörlerin beraber rol oynadığı multipl risk faktörü bulunmaktadır. İleri yaş ve birinci derece yakınlarda PH bulunması hastalık riskini artırmaktadır. Çevresel toksinler, demir, kurşun manganez gibi ağır metallerle maruziyet, özgeçmişte geçirilmiş kafa travmasının bulunması PH için risk faktörleri arasında yer almaktadır (9,12,13). Kolesterol yüksekliği, yüksek kalori alımı, vücut kitle indeks yüksekliği gibi sedanter yaşam tarzı faktörleri riski artırırken, sigara kullanımı ve kafein alımı riski azaltmaktadır. Sigaranın monoamin oksidaz (MAO) enzimlerini inhibe ederek, kafeinin ise adenosin antagonist aktivitesi bulunması ile hastalığa karşı koruyucu etkileri açıklanmaktadır (9,15,16). Kırsal yaşam ve kuyu suyu kullanımının kimyasal tarım ilaçlarına ve çevresel toksinlere maruziyete sebep olması nedeniyle PH gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (11,12). Tarım ilaçlarında kullanılan rotenon maddesi mitokondriye zarar vererek PH’ye sebep olmaktadır (15). Tanımlanan bazı genetik mutasyonların %5-10 oranında PH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak PH %90 oranında idiopatik olup bu mutasyonlar hastaların çoğunda bulunmamaktadır (12). Genetik mutasyonlar çevresel risk faktörlerinin etkilerini değiştirebilmektedir. Alfa sinüklein mutasyonu PH ile ilişkili genetik mutasyonlardan en sık görülenidir ve otozomal dominant geçişli ailevi PH patogenezinin sorumludur (9,12,15).

PH patolojisi temel olarak SN pars kompakta (SNpk) bölümündeki pigment dopaminerjik nöronların kaybı ve LC birikimi ile karakterizedir (12). Klinik özelliklerin ortaya çıkması için SNpk bölümünde olmak üzere nervus vagusun dorsal motor nükleusunda ve lokus seruleusta bulunan melanin pigmenti içeren dopaminerjik nöronların %60-80’den fazlasının kaybı gerekmektedir (13,15). Sağlam kalan nöronların sitoplazmasında eozinofilik inklüzyon cisimciği olarak adlandırılan LC birikimi görülür. LC başlıca alfa sinüklein ve ubiquitin proteinleri ile lipid ve

diğer materyallerden oluşan intrasellüler sitoplazmik agregatlardır ve PH dahil olmak üzere başlıca kronik nörodejeneratif hastalıklarda görülürler (9,16).

Dopaminerjik nöronların kaybı, PH etiyojisinde yer alan çevresel nedenler ve genetik yatkınlığın multifaktöriyel etkisi sonucu hücrelerde moleküler düzeyde oluşan pek çok genetik mutasyon ile meydana gelmektedir. Nöronal hücrelerde oluşan genetik mutasyonlar artmış apoptozis ile sonuçlanan anormal süreçleri tetiklemektedir (16). Mitokondriyal disfonksiyon, artmış oksidatif stres, ubiquitin – proteozom sisteminin (UPS) bozulması, mikrogial aktivasyon sonucu oluşan nöroinflamasyon, glutamat eksitotoksitesi ve demir iyonu birikimi nöron harabiyetinden sorumlu başlıca süreçlerdir. Bu mekanizmalardan çevresel ve/veya genetik risk faktörlerinin etkisi sonucu bozulmuş UPS'nin PH patogeneğinde rol oynayan majör sebep olduğu düşünülmektedir. UPS sağlıklı hücrede protein agregatlarının oluşmasını engelleyen ve oluşabilecek hatalı proteinlerin hücreden uzaklaştırılmasını sağlayan en önemli sistemdir. Mutasyona uğramış alfa sinüklein gibi proteinlerin uzaklaştırılmasından da sorumludur. Hasarlı UPS hücrede alfa sinüklein ve ubiquitin protein agregatlarının birikimine ve hücre ölümüne sebep olur (13,16). Dopamin; korteks – bazal ganglionlar – talamus – frontal korteks arasında gerçekleşen motor döngünün düzenleyicisidir. Dopaminerjik nöronların kaybı nigrostriatal yolda dopamin eksikliğine ve buna bağlı striatumda kolinerjik etkinin artmasına neden olarak PH'nin klasik kliniğini oluşturur (12,15).

2.1.2 Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri

PH yavaş seyirli, progresif ve kronik nörodejeneratif bir hastalıktır. Kardinal motor bulgular bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru ve postural instabilitedir. Başlıca kardinal motor bulgularla karakterize olmakla birlikte nonmotor bulgular da görülmektedir. Asimetri PH için çok tipiktir. Başlangıçta ve hastalık süresi boyunca motor bulgularda asimetri devam eder. Hastalar çoğunlukla alçak ve yumuşak koltuklardan ya da yataktan kalkamama şikayeti ile başvururlar. Motor belirtiler ortaya çıkmadan önce kişilik değişikliği, kas ağrısı, güçsüzlük gibi nonspesifik semptomlarla hastalık sinsi başlangıç gösterebilmektedir. Erken başlangıç döneminde görülebilen nonmotor bulguların hastanın yaşı ve komorbid durumları ile

ilişkilendirilmesi ile tanı gecikebilir ve motor bulgular ortaya çıkana kadar bu dönem yıllarca sürebilir (1,9,14,17).

PH'de görülen nonmotor bulgular başlıca; konstipasyon, ortostatik hipotansiyon, seksüel disfonksiyon, terleme, üriner retansiyon gibi otonomik disfonksiyona bağlı semptomlar; anksiyete, kognitif bozukluk, demans, depresyon, dürtü kontrol bozuklukları, panik bozukluk, psikoz gibi nöropsikiyatrik semptomlar; hiposmi, parestezi, ağrı gibi duyusal semptomlar; uyku bozuklukları, halsizlik, kilo kaybı ve siyalore gibi semptomlardır (9,17).

Parkinson Hastalığında Kardinal Bulgular

Tremor: İstirahat tremoru genellikle ilk ortaya çıkan motor bulgudur. Hareket halinde görülmez, istirahatte ya da postural olarak ortaya çıkar. Genellikle üst ekstremitelerde distalde unilateral olarak görülür, tipik olarak 'para sayma hareketi' şeklindedir. Frekansı 4-5 Hz düzeyindedir. Giderek proksimale doğru yayılır, hastalık ilerledikçe aynı tarafta alt ekstremiteleri, daha sonra karşı ekstremiteleri etkilemeye başlar. Ayaklarda pedala basma şeklindedir. Diğer kardinal bulgulara göre daha yavaş progresyon gösterir. Yüz, dudak ve çenede de görülebilir. Esansiyel tremordan başlıca farkları; PH'nin asimetrik seyir göstermesi, baş ve ses tremorunun olmaması, hareket halinde görülmemesi, aile öyküsünün sıklıkla eşlik etmemesi, genellikle ileri yaş başlangıçlı olması, supinasyon – pronasyon şeklinde ve daha düşük frekanslarda görülmesidir (1,14,17).

Rijidite: Kas tonusunun agonist ve antagonist kaslarda eş zamanlı artmasına bağlı olarak pasif harekete karşı sürekli bir direnç bulunması ve eklem sertliğidir. 'Dişli çark belirtisi' olarak hareket esnasında kesintili şekilde ortaya çıkması istirahat tremorunun da birlikte olduğunu gösterir. Rijidite tüm kas gruplarında görülebilir. Hastalarda rijidite nedeniyle zamanla iskelet anomalileri, kamburlaşma ve anteriora eğimli postür gelişir (14).

Bradikinezi: Bradikinezi hareketlerin yavaşlamasını ifade eder ve PH'nin en karakteristik klinik semptomudur. Bradikinezi farklı seviyelerde tüm hastalarda görülmektedir. Bazal ganglion bozukluklarında tipik olarak görülür; motor bir

hareketi planlama, başlatma, yürütmede ve sıralı – eş zamanlı hareketleri yapmakta problem oluşur. Yalnızca istemli motor hareketlerde değil; yürürken kolları sallama, yutkunma, göz kırpması gibi istemsiz hareketlerde de yavaşlama ve azalma söz konusudur. Başlangıçta sadece distal kaslar etkilenir, hastalar düğme iliklemek, mutfak eşyalarını kullanmak, yazı yazmak gibi özellikle parmak kaslarını kullandıkları motor beceri isteyen hareketlerde zorlanırlar. Zamanla tüm kas grupları etkilenir. Hastalar küçük adımlarla ve yavaş yürürler. Mimik hareketlerinde ve göz kırpmada azalma ile ‘maske yüz’ oluşur. Konuşma yavaşlar ve hipofoni görülür. Yutkunmanın azalması ile siyalore ve ilerleyen dönemlerde aspirasyon problemleri ortaya çıkar (14,17).

Postural İnstabilite: Dik ve dengeli durmamızı sağlayan postural reflekslerin bozulması ve postürde oluşan değişiklikler ile birlikte hastalar dengelerini sağlayamazlar. Genellikle hastalığın geç dönemlerinde görülür. Bulgular arasında tedaviye en dirençli olan ve denge kaybına bağlı düşme sebebiyle hastalarda en çok engelliliğe neden olan semptomdur. Hastalar dengelerini koruyabilmek için ‘festination’ adı verilen, arkadan itiliyormuş gibi giderek daha hızlı olan yürüyüş şeklini geliştirirler (14,17).

2.1.3 Parkinson Hastalığının Tanı Kriterleri

PH tanısı klinik özellikler ile belirlenir. Hastalar anamnez ve muayene bulguları ile tanı almaktadır. Tanı için farklı zamanlarda tanı kriterleri yayınlanmış olmakla birlikte halen en çok kullanılan kriterler klinikopatolojik çalışmalar sonucu oluşturulan ‘Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri’dir (Tablo 1) (18). Bu kriterlere göre tanı için tüm hastalarda bradikinezi olması zorunludur.

Hareket Bozuklukları Derneği tarafından Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (Unified Parkinson Disease Rating Scale - UPDRS) hazırlanmıştır. Nonmotor sorunlar, motor sorunlar, motor muayene ve motor komplikasyonları değerlendiren dört bölümden oluşmaktadır. PH tanısı koyulan hastalarda bu ölçek ile hastalık değerlendirmesi yapılmaktadır (20). Hoehn Yahr (HE) skoru, hastalık semptomlarının şiddetini derecelendirmek ve klinik engelliliği değerlendirmek amacı

Tablo 1. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri (19)

DAHİL OLMA KRİTERLERİ	DESTEKLEYİCİ KRİTERLER	DIŞLAYICI KRİTERLER
Bradikineziye ek olarak aşağıdaki kriterlerden bir ya da daha fazla kriterin olması gereklidir	3 veya daha fazla kriter gereklidir	Hiçbir kriterin olmaması gereklidir
Bradikinezi (Tekrarlayan aktivite ile hareket hız ve amplitüdünün giderek azaldığı istemli harekete başlamada yavaşlık) Kas rijiditesi 4-6 Hz istirahat tremoru - Postural instabilite (Vizüel, vestibüler, serebellar veya proprioseptif disfonksiyona bağlı olmamalı)	- Tek taraflı başlangıç - İstirahat tremorunun varlığı - Belirtilerin başladığı tarafta daha belirgin olmak üzere asimetrisinin korunması - L-Dopa'ya iyi yanıt (%70- 100) - L-Dopa'ya bağlı şiddetli diskinezi - Beş yıl veya daha uzun süreli L-Dopa yanıtı - On yıl veya daha uzun süreli klinik seyir	- Tekrarlayan inme anamnezi ve Parkinson benzeri özelliklerin basamaklı ilerlemesi - Tekrarlayan kafa travması öyküsü - Kesin ensefalit öyküsü - Okulojirik krizler - Semptomların başlangıcında nöroleptik kullanım öyküsü - Birden fazla akrabada etkilenme - Devamlı remisyon - Üç yıl sonrasında belirtilerin tek taraflı devam etmesi - Supranükleer bakış felci - Serebellar belirtiler - Erken ağır otonom tutulum - Erken ağır demans (Hafıza, lisan ve praksi bozuklukları ile birlikte) - Babinski belirtisi - BT'de serebral tümör veya komunikan hidrosefali varlığı - Yüksek doz L-Dopaya yanıt alınamaması (Malabsorpsiyon dışlanmalı) - MPTP 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridine (MPTP) maruz kalma

ile kullanılır. HE skoruna göre: Evre 1 tek taraflı hastalık mevcuttur, evre 2 iki taraflı hastalık mevcuttur, evre 3 iki taraflı hastalık ve denge kaybı mevcuttur, evre 4 ciddi semptomatik olan hasta günlük hayatının bir kısmı ya da tamamında yardıma ihtiyaç duyar, evre 5 hasta tekerlekli sandalye ya da yatağa bağımlıdır (21). Schwab ve İngiltere Günlük Yaşam Ankitivite Skalası (Schwab and England Activities Daily Living Scale – SE) ise hareket kısıtlılığı yaşayan Parkinson hastalarının kapasitesini değerlendirmeyi sağlayan bir metottur. Hastaların kognitif durumlarını değerlendirmek için Mini Mental Durum Değerlendirmesi (MMSE) ve Nöropsikolojik Test (NPT) kullanılmaktadır. MMSE kognitif durumu belirlemek, demans taraması ve depresyon - demans ayrımı yapabilmek için kullanılır. MMSE skoru oryantasyon, hafıza, dikkat ve hesaplama, hatırlama, lisan, motor fonksiyon ve algılama bölümlerinden oluşan değerlendirmeler sonucu elde edilir. NPT demans varlığını ortaya koymak, demans varsa özellikle hangi komponentlerin ne kadar etkilendiğini göstermek ve beynin etkilenen komponentler ile ilişkili işlevselliğini ortaya koymak amacıyla yapılır. NPT’de yönelim, dikkat, verbal sayı, verbal bellek, görsel bellek, soyutlama, hesaplama, yargılama, dil, görsel-uzamsal, yürütücü, mental, planlama, verbal işlevlere yönelik değerlendirmeler yapılır (22).

2.1.4 Parkinson Hastalığının Ayırıcı Tanısı

PPS ve sekonder parkinsonizm sebepleri benzer klinik prezentasyonlara neden olduğu için PH’nin ayırıcı tanısına girmektedir. Bu sebeplerin başında ilaç ilişkili parkinsonizm, enfeksiyon, toksik - metabolik nedenler, diğer nörodejeneratif hastalıklar, vasküler ve yapısal lezyonlara bağlı nedenler bulunmaktadır. Ekstrapiramidal yan etkileri yüksek olan antipskotik kullanımı, dopamin antagonisti antiemetikler, bazı kalsiyum kanal blokerleri, serotonin geri alım inhibitörleri, lityum, diltiazem, amfoterisin B, dopamin depolanmasını engelleyen rezerpin gibi ilaçlar başlıca ilaç ilişkili parkinsonizm nedenleridir. Manganez, karbonmonoksit, siyanür, karbon disülfür ve metanol toksin nedenli; Creutzfeldt – Jacop hastalığı enfeksiyon nedenli; serebrovasküler olaylar vasküler nedenli; beyin tümörü, subdural hematom, normal basınçlı hidrosefali yapısal lezyonlara bağlı nedenler arasındadır. Wilson ve Huntington gibi nörodejeneratif hastalıklar da parkinsonizm semptomlarına yol açarak PH ayırıcı tanısında yer almaktadır. Ayrıca esansiyel

tremor, PH’de görülen istirahat tremoru ile sıklıkla karışabilmektedir. Bu durumların PH’den ayrımı başlıca klinik özellikler, muayene bulguları, L – Dopa’ya yanıtın değerlendirilmesi ve radyolojik görüntüleme ile yapılabilmektedir (1,10,16).

2.2 PARKİNSON PLUS SENDROMLARI

PPS ya da Atipik Parkinson Bozuklukları olarak adlandırılan bu gruptaki hastalıklar PH gibi nörodejeneratif hastalıklar olup daha nadir görülürler. Klinik olarak klasik parkinsonizm bulgularına ek olarak beynin daha geniş bir kesiminde dejenerasyona neden oldukları için piramidal, serebellar, kognitif veya otonomik bulgular gibi atipik semptomlar daha ağır şekilde görülmektedir. PH’den farklı olarak genellikle simetrik ve bilateral başlangıç gösterirler, tremor izlenmez ve denge kaybı hastalığın erken dönemlerinde görülür. Tipik olarak konjuge bakış paralizi görülür. Hızlı progresyon gösterirler ve tedavide L – Dopa’ ya yanıt vermezler. PH, kranial MRG’de genellikle bulgu vermezken, PPS spesifik bulgularla karakterize olurlar. MSA, PSP, KBD ve LCD bu grubu oluşturan hastalıklardır. MSA ve LCD alfa sinükleinopatisi iken PSP ve KBD tau proteinopatisi (6,11,23).

2.2.1 Multisistem Atrofi

Erişkin dönemde başlayan ve L - Dopa’ya yanıtı az ya da hiç olmayan parkinsonizm bulgularına özellikle ortostatik hipotansiyon gibi otonomik ve üriner inkontinans, erektil disfonksiyon gibi ürogenital disfonksiyonun eşlik ettiği nörodejeneratif hastalıktır. Ataksi, dizatri, okulomotor bozukluklar gibi serebellar bulgular görülebilir. Genellikle başlangıç yaşı beşinci dekadadır ve progresif seyir ile yaklaşık yaşam ömrü 6-10 yıl arasındadır. Daha yaygın olarak görülen ve parkinsonizm bulgularının dominant olduğu MSA – P ile serebellar bulguların dominant olduğu MSA - C olmak üzere iki tipi vardır. Her iki tipte otonomik bozukluklar görülebilir. Zamanla baskın bulgular değişebileceği için tipler birbirine dönüşebilmektedir. MSA’nın kesin tanısı merkezi sinir sisteminde oligodendrositlerde yaygın ve yoğun olarak alfa – sinüklein birikimi ile karakterize glial sitoplazmik inklüzyon cisimciklerinin gösterilmesi ile nöropatolojik olarak konulmaktadır (6,23).

2.2.2 Progresif Supranükleer Palsi

Parkinsonizm bulgularına ek olarak progresif supranükleer palsi, postural instabilite ve demansla seyreden bir hastalıktır. ‘Richardson Sendromu’ ya da ‘Steele – Richardson – Olszewski Sendromu’ olarak da adlandırılmaktadır. Temel patoloji globus pallidus, dentat nükleus, okulomotor nükleus, subtalamik nükleus, red nükleus, pons tegmentumu ve striatumda tau nörofibrillerinin birikimidir (24).

PSP erkeklerde daha sık görülür ve yaklaşık yaşam ömrü 6-8 yıl arasındadır. PSP’nin en karakteristik özelliği supranükleer palsi nedeniyle göz hareketlerinde kısıtlılık olup özellikle vertikal aşağı bakış paralizisi görülür. Görme problemleri ve postural instabilite nedeniyle erken dönemde sebepsiz sık düşmelerin görülmesi PSP için şüphe uyandırmalıdır. Aksiyal rijidite nedeniyle postur bozuklukları oluşur. Ense ve gövdede hiperekstansiyon ve retrokollis izlenir. Sebepsiz ve kontrol edilemeyen ağlama ve gülme atakları, dizatri ve disfoni nedeniyle anlamsız konuşma, disfaji ile seyreden psödobulber sendrom; blefarospazm, göz kapağını açmakta zorlanma ile frontal bulgular ağırlıklı kognitif bozukluklar hastalığın bir diğer özelliğidir (23).

Parkinsonizm bulguları PH’den farklı olarak simetrik ve tremor görülmez. PSP’nin tremor ve asimetric bradikinezi ile seyreden ve erken dönemde L – Dopa’ya yanıt veren, bu sebeplerle PH ile karışabilen varyantı bulunmaktadır (23,24).

2.2.3 Kortikobazal Ganglionik Dejenerasyon

Progresif asimetric akinetik – rijit parkinsonizm bulgularının yanında korteks ve bazal ganglion disfonksiyonuna sekonder bulgularla karakterize bir hastalıktır. Bazal ganglionların etkilenmesi ile bradikinezi, tremor, distoni gibi semptomlar; korteks etkilenmesi ile myoklonus, kortikal duyu kaybı, ‘yabancı uzuv fenomeni’ ve ‘ayna hareketi’, apraksi ve afazi gibi semptomlar görülmektedir. Kişinin elinin kendi bilinci dışında bağımsız hareket etmesi ‘yabancı uzuv fenomeni’ olarak, karşı ekstremitenin istemsiz olarak aynı hareketi yapması ‘ayna hareketi’ olarak adlandırılır. KBD’de görülen rijidite L – Dopa’ya yanıt vermez. Temel patoloji özellikle frontoparietal bölgelerde belirgin asimetric kortikal atrofi, bazal ganglion ve substantia nigra dejenerasyondur. Kortekste Hematoksilen – eozin boyası ile

boyanmayan şişmiş nöronlar izlenir. Hem nöronlarda hem gliada mikrotübüllerle ilişkili tau proteini birikimi görülür (25).

2.2.4 Lewy Cisimcikli Demans

Simetrik ve aksiyal ağırlıklı parkinsonizm semptomlarını takip eden bir sene içerisinde, dil ve bellek fonksiyonlarının genellikle erken evrede korunduğu demans kliniğinin gelişmesi ile karakterize bir hastalıktır. Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif demanstır. Demansta erken dönemde görsel – mekânsal beceriler, yürütücü işlevler ve dikkat etkilenir. PH'ye göre parkinsonizm bulguları daha hafiftir ancak otonomik bulgular daha ağır seyreder. İstirahat tremoru daha az sıklıkla görülebilir. Alzheimer hastalığından ayıran en önemli klinik özelliği ise dalgalı klinik seyir göstermesidir. Nöropsikiyatrik bulgular ve REM uykusu davranış bozuklukları görülebilir (23). Tanı için gerekli olan kişinin sosyal hayatını, meslek yaşamını ya da günlük rutin aktivitelerini etkileyecek büyüklükte kognitif durumda progresif düşüş olarak tanımlanan demans tablosudur. LBD'de temel patoloji LC oluşan kortikal nöronlarda alfa – sinüklein proteinlerinin birikmesidir (6,26).

2.3 PARKİNSON HASTALIĞI VE PARKİNSON PLUS SENDROMLARINDA MRG BULGULARI

2.3.1 Parkinson Hastalığı

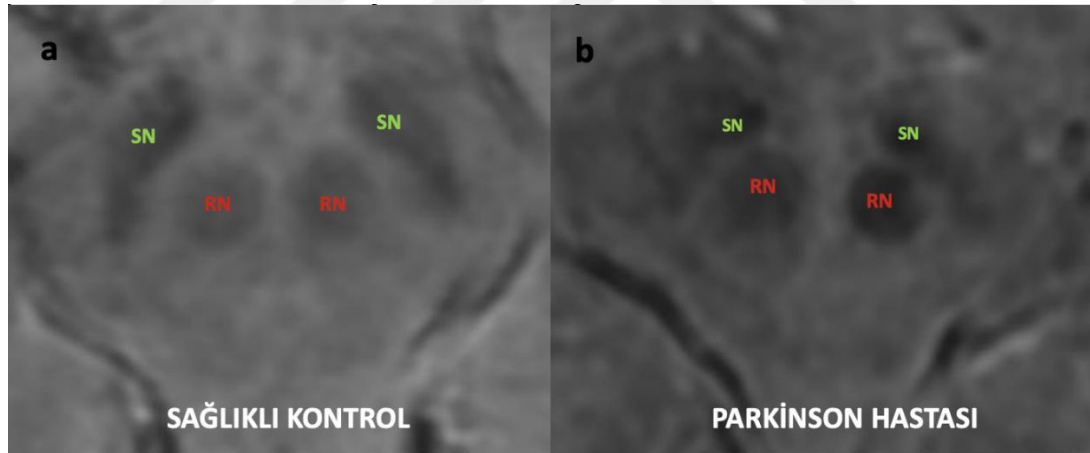
PH için beyin MRG bulguları genellikle normaldir, spesifik olarak tanımlanmış bir bulgu bulunmamaktadır. Özellikle hastalığın erken dönemlerinde, diğer parkinsonizm nedenleriyle benzer klinik semptomların görülmesi nedeniyle PH tanısında zorluklar yaşanabilmektedir. MRG, PH için diğer sebepleri dışlamak ve ayırıcı tanı yapmak için kullanılmaktadır. Vasküler parkinsonizm, normal basınçlı hidrosefali, serebral kitleler, toksik nedenli parkinsonizmler, Huntington ve Wilson hastalığı, PPS gibi sekonder parkinsonizm nedenlerini dışlamak için MRG bulguları önem taşımaktadır (Tablo 2) (27).

Tablo 2. Sekonder parkinsonizm sebeplerinde ayırıcı tanı için MRG bulguları (27)

SEKONDER PARKİNSONİZM SEBEBİ OLABİLECEK DURUMLAR	TİPİK MRG BULGUSU
VASKÜLER PARKİNSONİZM	Bazal ganglionda laküner enfarktlar, frontal lob enfarktları, periventriküler sinyal değişikliklerinin izlendiği subkortikal mikroangiopatik lezyonlar
NORMAL BASINÇLI HİDROSEFALİ	Lateral ventriküllerde genişleme, anterior hornlarda balonlaşma, T2A serilerde periventriküler sinyal değişiklikleri
TOKSİK NEDENLİ PARKİNSONİZMLER	
Manganez	Globus pallidusta hiperintensite, striatum ve substantia nigra T1A serilerde sinyal artışı
Karbonmonoksit	Globus pallidusta T2A serilerde hiperintens bilateral geçici simetrik lezyonlar
Siyanid	T2A ve FLAIR sekansta globus pallidus, putamen, kaudat nükleus ve beyaz cevherde simetrik hiperintensiteler, bazal gangliondaki lezyonlarda kontrastlı T1A serilerde sinyal artışı
Metanol	Putamende T2A serilerde sinyal artışı, T1A serilerde sinyal azalması
HUNTINGTON HASTALIĞI	Striatum ve kaudat nükleusta bilateral simetrik atrofi, lateral ventrikül anterior hornunda genişleme, ilerleyen dönemlerde kortikal atrofi
WILSON HASTALIĞI	Mezensefalon, beyin sapı ve serebellumda atrofi, globus pallidusta T2A serilerde hipointensite; striatum, lateral talamus, beyaz cevher ve dorsal beyin sapında T2A serilerde hiperintensite; aksiyal T2A serilerde hiperintens tegmentum, hipointens süperior kollikulus, normal sinyalde red nükleus ve substantia nigra ile karakterize ‘giant panda sign’
SEREBRAL KİTLELER	Farklı patolojilere göre değişen karakterde MRG bulguları
MULTİPL SKLEROZ	T1A serilerde hipointens ‘black hole’ lezyonlar, substantia nigra ve bazal ganglionlarda T2A serilerde hiperintensite

MRG’de PH için karakteristik özellikler bulunmamaktadır. Ancak klinik uygulama kılavuzları PH sürecinde bir kez kranial MRG yapılmasını önermektedir. Kranial MRG ile beyin striktürel yapısının değerlendirilmesi; gri – beyaz cevher, bazal ganglionlar ve beyin sapındaki sinyal değişiklikleri, atrofi ve doku kaybının varlığı ve derecesinin değerlendirilmesi; olası anormal demir birikimi, mikrohemorajilerin ve eşlik edebilecek enfarktların varlığının saptanması klinik takip ve tedavi süreci için önemlidir (28). Parkinsonizm bulguları ile başvuran hastalar için optimal kranial MRG protokolü, sekansların amaçları ve kısıtlılıkları Tablo 3’ te ayrıntılandırılmıştır.

Kranial MRG’de substantia nigra pars kompaktanın T2 ağırlıklı (T2A) serilerde incelenmesi, red nükleus ve substantia nigra arasındaki mesafenin azalması (Şekil 1); T1 ağırlıklı (T1A) serilerde substantia nigrada sinyal kaybı, mezensefalonun hafif volüm kaybı nedeni ile kelebek şeklinde izlenmesi PH’de görülebilen bulgulardır (29). Özellikle temporal, oksipital ve subkortikal yapılarda atrofi bulunması PH’de demans gelişimi ile ilişkili olabilir (28).



Şekil 1. 1,5 T MR incelemede aksiyal SWI sekansta mezensefalon görünümü: a) Sağlıklı kontrol b) Parkinson hastasında SN: Substantia nigra RN: Red nükleus görülmekte. Parkinson hastasında SN ve RN’de demir birikimine bağlı hipointens görünüm ve SNpk atrofisine bağlı SN ve RN arasındaki mesafe azalmış olarak izlenmektedir.

‘Kırlangıç kuyruğu işareti’ aksiyal yüksek çözünürlüklü Susceptibility Weighted Imaging (SWI) görüntülerde, SNpk’nın özellikle dorsolateral kesiminde bulunan ve dopaminden zengin sağlıklı nigrozom – 1’in oluşturduğu normal bir bulgudur.

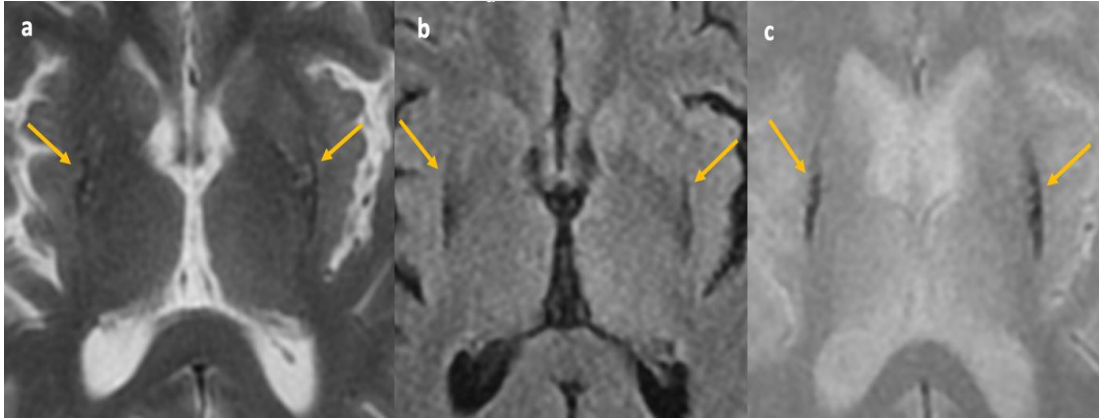
Parkinsonlu hastalarda dopaminerjik nöron kaybı ve demir birikimine sekonder bu işaret kaybolur. Yüksek çözünürlüklü MRG incelemede SWI sekansta bu işaretin kaybolması PH için nigral dejenerasyonun bir göstergesi olarak kabul edilmekte ve %90'dan fazla tanısal doğruluk oranına sahip olduğu bildirilmektedir (30).

Tablo 3. Parkinsonizm bulguları ile başvuran hastalar için optimal kranial MRG protokolü (28)

GÖRÜNTÜLEME SEKANSI	TARAMA ZAMANI (dk)	AMAÇ	LİMİTASYONLAR
T1A	5	- Beyin atrofisi ve doku kaybını değerlendirme - Bazal ganglionda sinyal değişiklikleri	Doku sinyal intensitesi değişikliklerinde sensitivite sınırlıdır
T2A	4	Bazal ganglion ve beyin sapı özellikle olmak üzere sinyal değişiklikleri ve atrofiyi değerlendirme	- Kortikal atrofi fazla hesaplanabilir - Dokulardaki hafif sinyal intensite anormallikleri kaybolabilir
T2 FLAIR	3	Beyaz cevher değişiklikleri ve doku kaybını değerlendirme	2D FLAIR sekansta talamus ve beyin sapındaki anormallikler için sensitivite sınırlıdır
T2* / SWI	2-5	- Bazal ganglion ve beyin sapındaki anormal demir birikimini değerlendirme - Kanama (mikrohemoraji) tespiti	- Artefaktlara duyarlıdır - Manyetik alan gücüne oldukça bağımlıdır - Yaşla beraber beyinde demir birikimi görülen bir bulgudur
DWI	2	Akut enfarkt başta olmak üzere Creutzfeldt-Jacob gibi nörodejeneratif hastalıklarda da görülebilen difüzyon kısıtlayan dokuların tespiti	- Artefaktlara duyarlıdır - Mekansal rezolüsyon sınırlıdır

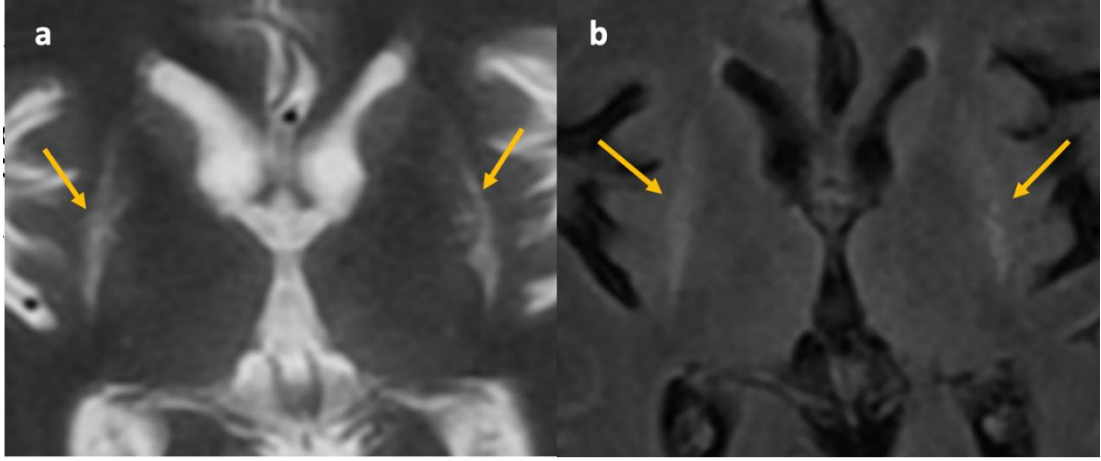
2.3.2 Multisistem Atrofi

MSA'nın alt tipleri olan MSA – P ve MSA – C için bazı karakteristik bulgular tanımlanmıştır. MSA – P' de putaminal bulgular ön plandadır. Putaminal atrofi mevcuttur ve demir birikimine bağlı putamen SWI sekansta hipointens olarak izlenir (Şekil 2). Putaminal hipointensite, SN ve red nükleusa göre daha belirgindir. Putamen lateral kenarında 1,5 Tesla (T) MRG cihazında, T2A ve Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) serilerde lineer hiperintens görünüm izlenir ve 'Putaminal rim işareti' olarak adlandırılmaktadır (Şekil 3). Putaminal rim işareti 3T MRG cihazında normal bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Ayrıca demir birikimi yaşlı hastalarda da yaygın olarak görülebileceğinden putaminal hipointensite de yaşlı hastalarda normal bir bulgu olarak izlenebilir.

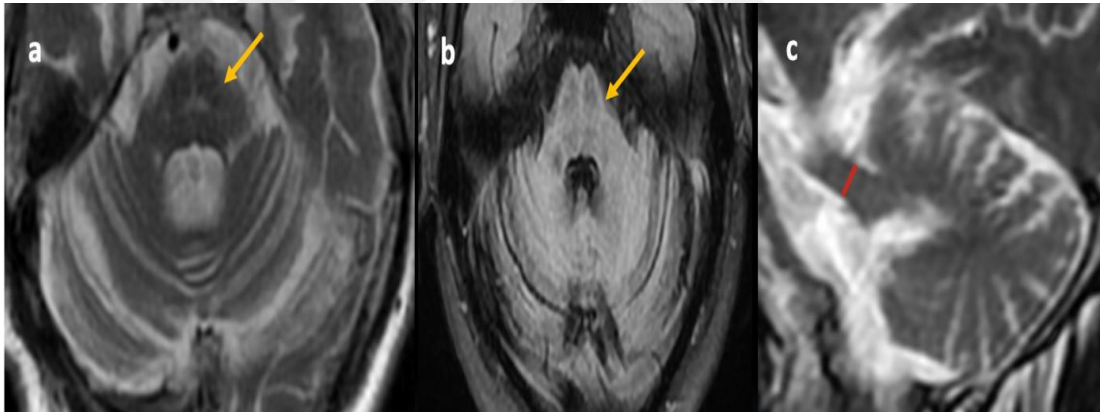


Şekil 2. MSA - P hastasında MRG bulguları: Aksiyal görüntülerde a) T2A b) FLAIR c) SWI sekansta bilateral putaminal atrofi ve hipointensite izlenmektedir (sarı ok). SWI sekansta izlenen hipointensite putaminal demir birikimine bağlı olarak görülmektedir. *Görüntüler Dr. Başak ATALAY'ın arşivinden alınmıştır.*

MSA – C' de pons, medulla ve serebellar atrofi ön plandadır. Orta serebellar pedinkül normalden küçük olup T2A ve FLAIR serilerde hiperintens olarak izlenebilir. Aksiyal T2A ve FLAIR sekansta ponsta haç şeklinde 'Hot cross bun sign' olarak adlandırılan lineer sinyal artışları görülebilir (Şekil 4) (27,28,31).



Şekil 3. MSA - P hastasında putaminal rim işareti: 1,5 T MR incelemede aksiyal görüntülerde a) T2A b) FLAIR sekansta bilateral putaminal hiperintensite izlenmektedir (sarı ok). *Görüntüler Dr. Başak ATALAY'ın arşivinden alınmıştır.*

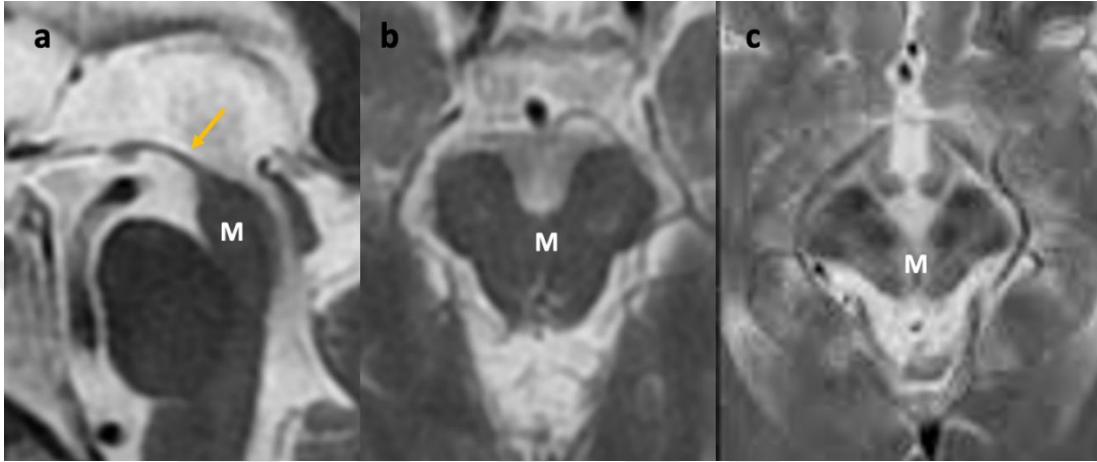


Şekil 4. MSA - C hastasında MRG bulguları: a) Aksiyal T2A b) Aksiyal FLAIR sekansta ponsta lineer sinyal artışı ile karakterize 'hot cross bun sign' (sarı ok) izlenmekte. Serebellar atrofiye sekonder serebellar folya geniş görünümündedir. c) Sagittal T2A sekansta orta serebellar pedinkülde incelme mevcuttur (kırmızı çizgi). *Görüntüler Dr. Başak ATALAY'ın arşivinden alınmıştır.*

2.3.3 Progresif Supranükleer Palsi

PSP'de MRG bulguları mezensefalon atrofişi ile karakterizedir. Mezensefalon atrofişi, komşu sisternalarda genişleme, süperior serebellar pedinkülde incelme ve sinyal değişiklikleri izlenebilir. Pons atrofişi olmaksızın mezensefalon atrofişi ve interpedinküler sisternanın genişlemesi, mezensefalon süperior kenarının

konkavlaşması ile sagittal planda oluşan görünüm ‘Hummingbird işareti’ ya da ‘Penguin işareti’; tektum ve serebral pedinküllerin kısmi korunması ve tegmentumun selektif atrofisi ile aksiyal planda oluşan görünüm ‘Mickey Mouse işareti’; tegmentumun lateral konkavitesinin artışı ile aksiyal planda oluşan görünüm ‘Morning glory işareti’ olarak adlandırılmaktadır (Şekil 5) (32,33).

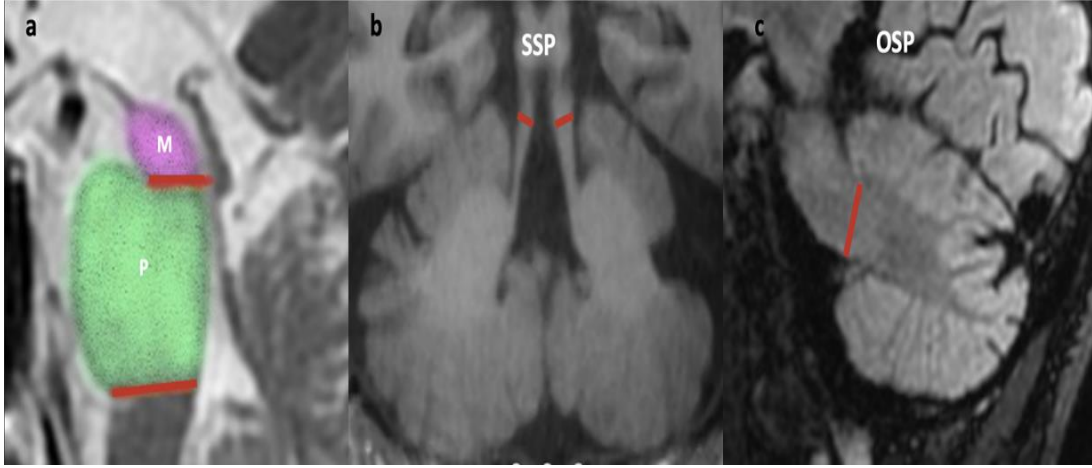


Şekil 5. PSP hastasında MRG bulguları: a) Sagittal T2A serilerde mezensefalonda (M) atrofi, süperior kenarının konkavlaşması ve interpedinküler sisternanın genişlemesine sekonder ‘Hummingbird’ ya da ‘Penguin’ işareti (sarı ok), b) Aksiyal T2A serilerde mezensefalonda (M) tektum ve serebellar pedinküllerin kısmi korunması ve tegmentumun selektif atrofisine sekonder oluşan ‘Mickey Mouse işareti’, c) Aksiyal T2A serilerde mezensefalonda (M) tegmentumun lateral konkavitesinin artışına sekonder oluşan ‘Morning glory işareti’ izlenmektedir. *Görüntüler Dr. Başak ATALAY’ın arşivinden alınmıştır.*

PSP’nin diğer parkinsonizm sebeplerinden ayırımında ‘Manyetik Rezonans Parkinsonizm İndeksi’ (MRPI) kullanılmaktadır (Tablo 4) (Şekil 6). 13,6 ve üzerindeki değerler PSP için anlamlıdır (34).

Tablo 4. Manyetik Rezonans Parkinsonizm İndeksi formülü (34)

MRPI : (P / M) x (OSP / SSP) >13.6 olması PSP için anlamlıdır	
◦	OSP: Orta serebellar pedinkül kalınlığı - Parasagittal plan
◦	SSP: Süperior serebellar pedinkül kalınlığı - Koronal plan
◦	P: Pons alanı - Midsagittal plan
◦	M: Mezensefalon alanı - Midsagittal plan



Şekil 6: PSP hastasında MRPI formülünün komponentleri: a) Midsagittal planda mezensefalon (M) ve pons (P) alanı, b) Koronal planda süperior serebellar pedinkül (SSP) kalınlığı (kırmızı çizgi), c) Midsagittal planda orta serebellar pedinkül (OSP) kalınlığı (kırmızı çizgi) *Görüntüler Dr. Başak ATALAY'ın arşivinden alınmıştır.*

2.3.4 Kortikobazal Ganglionik Dejenerasyon

KBD özellikle frontoparietal lobları etkileyen asimetrik kortikal atrofi ile karakterizedir. Klinik olarak etkilenen tarafın karşı hemisferinde özellikle santral, presantral ve postsantral giruslarda atrofi görülür (28,29).

2.3.5 Lewy Cisimcikli Demans

LCD için spesifik bir MRG bulgusu bulunmamakla birlikte hipokampus ve medial temporal lobun kısmen korunduğu frontotemporal atrofi ya da diffüz atrofi görülebilir (23).

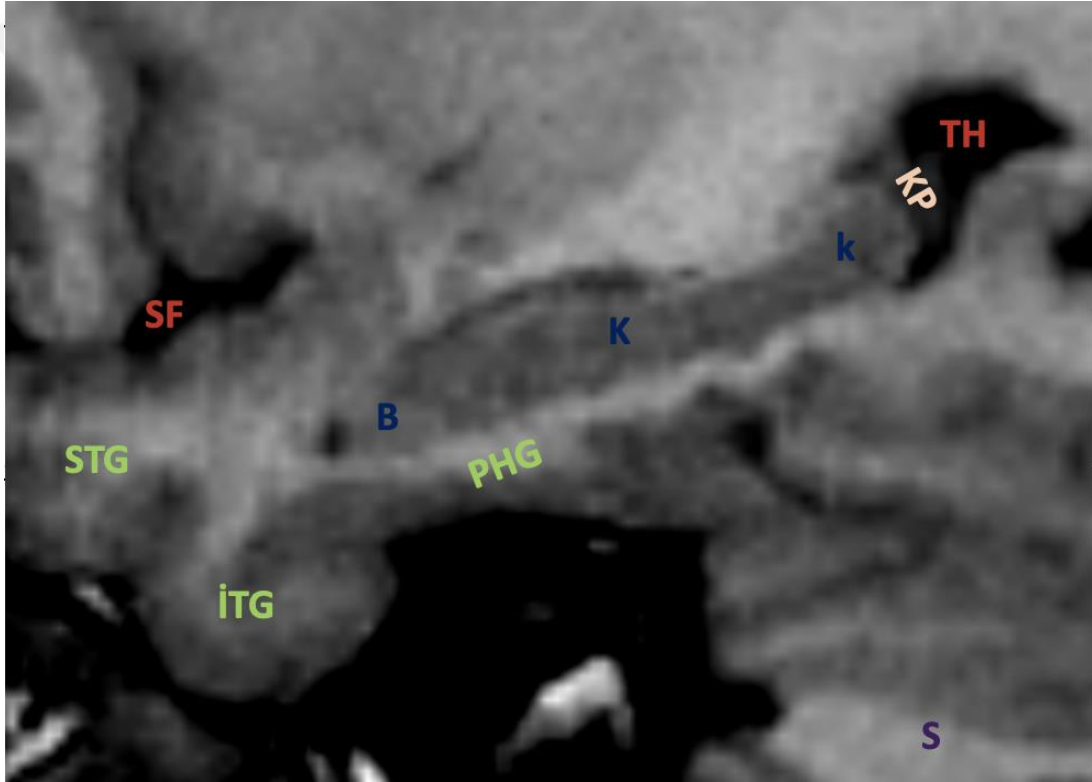
2.4 HİPOKAMPÜS

2.4.1 Hipokampus Anatomisi ve Fonksiyonları

Hipokampus her iki temporal lobun medial kesiminde yer alan ve başlıca hafızadan, navigasyon ve duygulanımdan sorumlu organdır. Hipotalamus, amigdala ve singulat girus ile birlikte limbik sistemi oluştururlar. Denizatına benzerliğinden dolayı, Yunancada ‘at’ anlamına gelen ‘hippos’ ve deniz anlamına gelen ‘kampos’ kelimelerinin birleşiminden ismini almıştır. Dış yüzeyi koç boynuzuna benzetilmiş ve koç başlı bir Mısır tanrısı olan Ammon’un boynuzları anlamına gelen ‘Cornu

Ammonis' olarak da adlandırılmıştır. Hipokampus segmentasyonunda 'Cornu Ammonis'in baş harfleri olan 'CA' harfleri kullanılmaktadır (35,36).

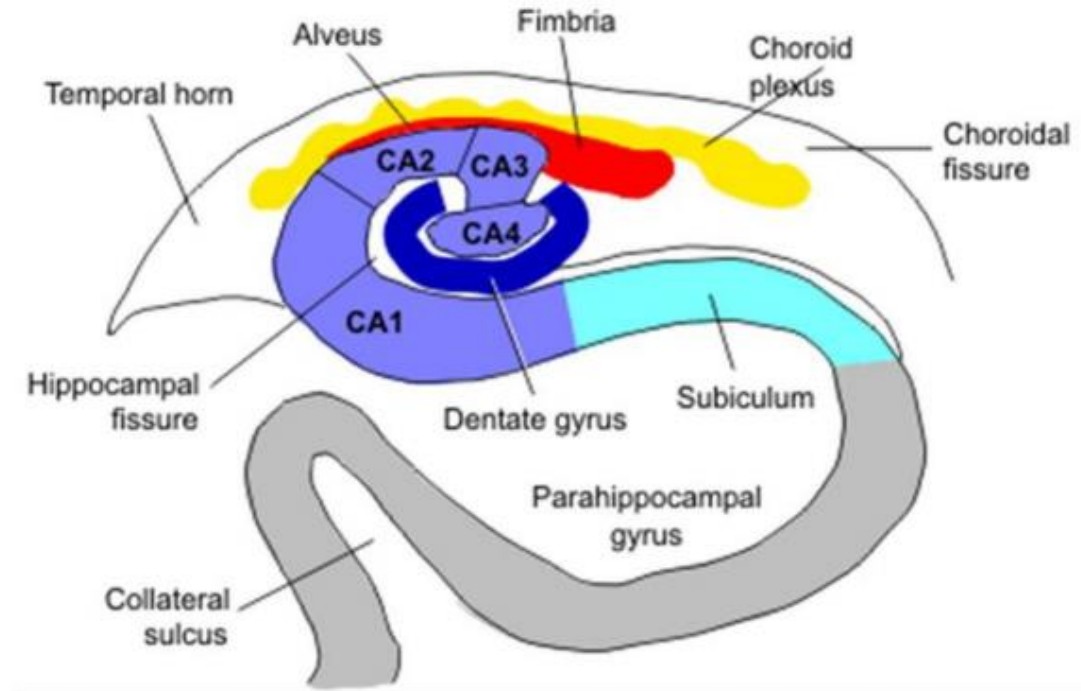
Hipokampus lateral ventrikül temporal hornu medial kesimi boyunca uzanım gösterir. Süperior komşuluğunda singulat girus; inferior komşuluğunda anteriorda paraterminal girus, posteriorda parahipokampal girus bulunmaktadır. Hipokampus anterior baş, gövde ve posterior kuyruk olmak üzere başlıca üç bölümden oluşur (Şekil 7) (37,38). Anterior kısmında birkaç adet izlenen çıkıntı 'hipokampal digitasyon' olarak adlandırılır. Her iki hipokampus birbirleri ile kommisüral yollar aracılığı ile bağlantılıdır (35).



Şekil 7. Hipokampus MRG anatomisi: Sagittal planda FSPGR sekansta hipokampus; baş (B), korpus (K) ve kuyruk (k) bölümünden oluşmaktadır. Lateral ventrikül temporal hornu (TH) medial kesimi boyunca uzanım gösterir. Hipokampus subikulum ile parahipokampal girusa (PHG) bağlanır. Anterior komşuluğunda silvian fissür (SF), süperior temporal girus (STG) ve inferior temporal girus (İTG) bulunmaktadır. KP: Koroid pleksus, S: Serebellum

Hipokampus birbiri ile ilişkili çift tabakalı gri cevherden oluşur: Lateralde piramidal hücre tabakasından oluşan 'Cornu ammonis (CA)' ve medialde moleküler hücre

tabakasından oluşan ‘Dentat girus (DG)’. CA hücre yapısındaki değişikliklere göre CA1, CA2, CA3 ve CA4 olmak üzere dört bölüme ayrılır. CA1 subikulum, CA4 dentat girusa en yakın olan bölümlerdir (Şekil 8). Parahipokampal girusun süperomedial kesimi subikulum olarak adlandırılır ve CA ile entorinal korteks - parahipokampal girus arasındaki bağlantıyı sağlar. CA1 bölgesindeki nöronlar uzaysal öğrenme ve bellekten sorumludur. CA3 ve entorinal korteksten CA1’e gelen bilgiler burada işlenir, daha sonra subikulum ve entorinal korteksten geçerek prefrontal kortekse ulaşır. CA1, kortikal bilgiler ile CA3 ve entorinal korteksten gelen bilgiler arasında uyumsuzluk olup olmadığını kontrol eder. CA3 ten CA1 e gelen schaffer kollateral afferent lifleri CA1 ve CA3 arasındaki bağlantıyı sağlar. Bellek fonksiyonu için sağlıklı CA1, CA3 ve schaffer lifleri gereklidir. Ergenlik dönemi ile birlikte CA1 ve CA3 hücre sayıları giderek artış göstermekte olup uzaysal öğrenme ve bellek becerilerinin ergenlik döneminde geliştiğine işaret eder (35,37–39).



Şekil 8. Hipokampal anatomi (45)

Histolojik olarak hipokampus iç içe geçmiş, birbiri ile ilişkili multipl katmana sahiptir. Ventriküler yüzeyden laterale doğru başlıca alveus, stratum oriens, stratum

piramidalis, stratum lucidum, stratum radiatum, stratum lakünozum ve stratum molekülare olarak adlandırılan tabakalardan oluşur (35).

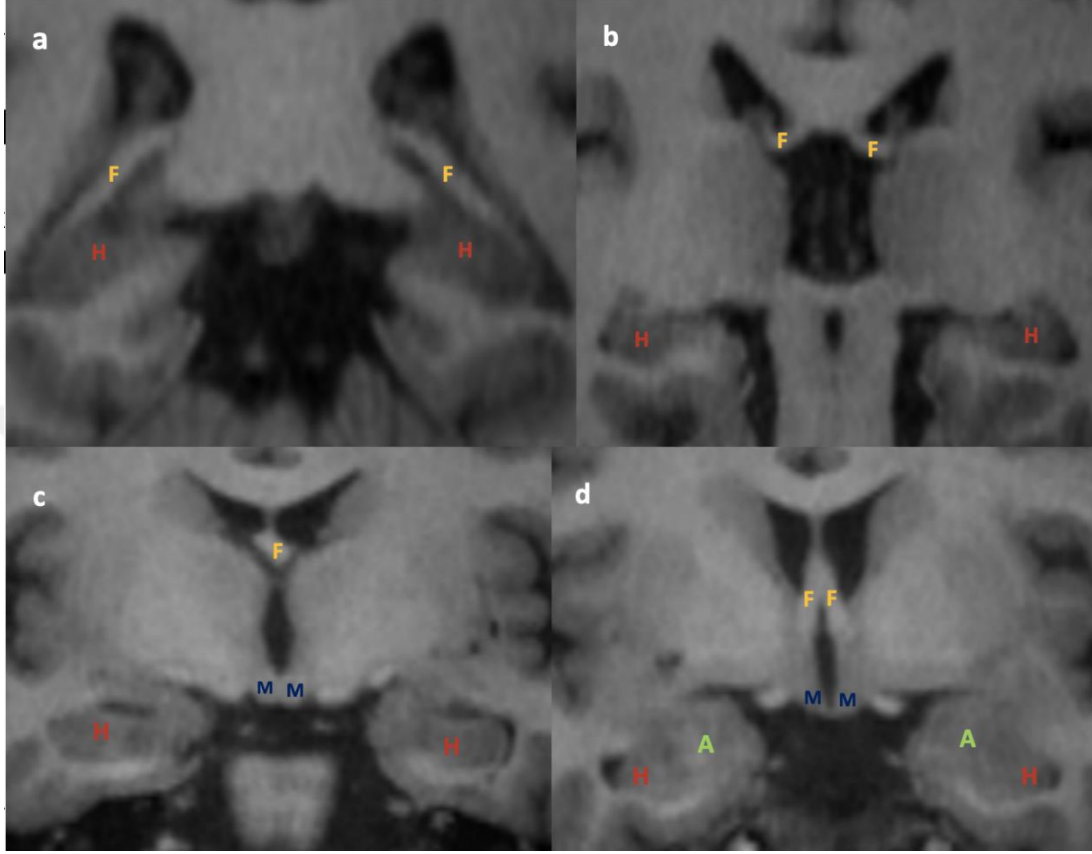
Hipokampüsten kaynaklanan beyaz cevher lifleri süperiorda ventriküler yüzeyde ‘alveus’u oluşturmak için birikirler. Alveustan köken alan fibriller medialde fimbria olarak toplanır ve posteriorda forniks ile birlikte devam eder. Hipokampus başlıca posterior serebral arter ve anterior koroidal arterden beslenir ve zengin bir vaskülarizasyona sahiptir. Hipokampal fissür subikulum ve DG arasında bulunur ve sıklıkla oblitere olduğu için genellikle MRG incelemede vizualize edilemez (37,39).

Hipokampüse uyarıların gelip gittiği pek çok afferent ve efferent yolak bulunmaktadır. Entorinal korteksten gelen duyuşsal uyarılar hipokampüse başlıca perforan yollar, yosunsu mossy lifleri, schaffer kollateral lifleri ve alvear lifler ile iletilirler. Ayrıca hipokampüse forniks aracılığı ile talamus, hipotalamus ve beyin sapından da uyarı girişi olur. Hipokampus parahipokampal girus korteksinden de uyarı alır, bu uyarıları forniks yolu ile corpus mamillare, area septalis ve hipotalamik nükleuslara iletir (35,36).

Forniks duyuş liflerinin hipokampüsten çıkış yeridir ve hipokampusün en büyük efferent yolağıdır. Forniksten çıkan uyarılar önce talamustaki anterior ve dorsolateral talamik nükleusa ve ardından corpus mamillarede ve hipotalamusun ventromedial nükleusunda sonlanırlar. Hipokampusün ayrıca amigdala, singulat girus, prefrontal korteks, entorinal korteks, beyin sapına giden efferent yolları da bulunmaktadır (Şekil 9) (35,36).

Hipokampus özellikle kısa süreli bellek ile ilişkilidir. Sağ hipokampus görsel, sol hipokampus sözel bellek üzerinde etkilidir. Kısa süreli bellek yeni bilgilerin saklanması ifade etmektedir ve uzun süreli anıların kalıcılığından sorumludur. Hipokampus nöral plastisite özelliğinin olması sebebiyle de oldukça önem taşımaktadır. Bu özellik ilk defa hipokampüste saptanmıştır. ‘Long term potentiation’ olarak da adlandırılan nöral plastisitenin bellek oluşumundaki ana mekanizma olduğu düşünülmektedir. Hareketlerin davranış biçimine dönüşmesini sağlayan limbik sistemi etkileyerek davranışların şekillenmesinde ve duygusal tepkilerin oluşması üzerinde rol oynar. Uzaysal navigasyon becerisi hipokampus görevleri arasındadır.

Hipotalamus-hipofiz-adrenal gland aksı üzerindeki etkisi ile endokrin fonksiyonu açıklanmaktadır.



Şekil 9. Limbik sistem yapılarının MRG anatomisi: Amigdala-hipokampus-forniks-mamiller cismin birbirleri ile ilişkisi, koronal planda posteriordan anteriora doğru (a-b-c-d) seri kesitler görülmektedir. Forniks hipokampusün dentat girüsü ile bağlantılıdır (a). Forniks anteriorda mamiller cisim ile devamlılık gösterir (c-d). Hipokampus anteriorda amigdala ile ilişkilidir (d). *H: Hipokampus, F: Forniks, M: Mamiller cisim, A: Amigdala*

Adrenal glanddan salgılanan kortizol beyinde özellikle hipotalamik reseptörlere bağlanır. Fazla miktarda kortizol salındığında hipokampus, hipotalamus üzerinde negatif feedback mekanizması ile kortikotropin salgılatıcı hormon salınımını inhibe eder. Bu sayede hipokampus, amigdalanın tetiklediği stres cevabını, kortizol miktarını belli seviyede tutarak kontrol eder. Deneysel çalışmalarda hipotalamus uyarılması ile ovülasyon inhibisyonu, fornixin kesilmesi ile ACTH salınımında bozukluk saptandığı bildirilmiştir. Hipokampusün ayrıca heyecan, iç organların aktivitesi ve serebral korteks modülasyonunu düzenleyen retiküler aktivite kontrolü

üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir. Hipokampus tüm bu işlevlerini monoaminerjik, kolinerjik ve GABAerjik nörotransmitterler aracılığıyla oluşturulan yollar ile gerçekleştirmektedir (35,36,40).

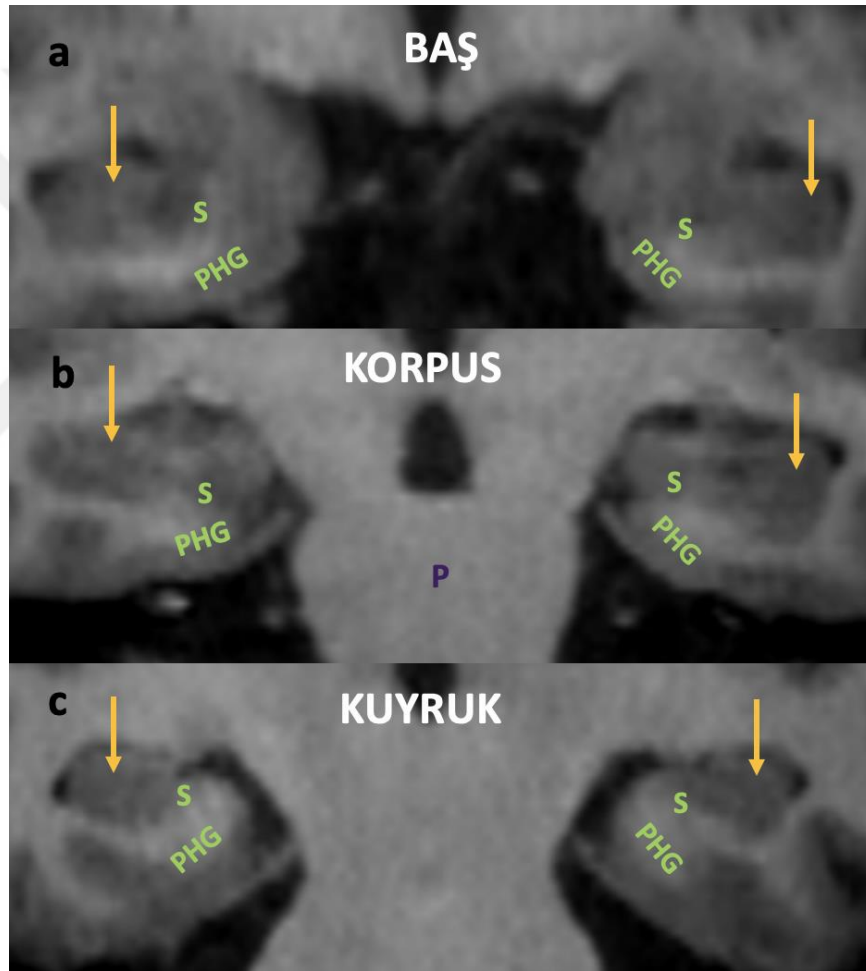
Hipokampusün nöroenez kapasitesi çevresel ve genetik faktörlere bağı olarak değişebilmekte ve erişkin dönemde devam edebilmektedir. Hipokampus volümü de bu faktörlere bağı değişebilmektedir. Çocukluk çağı ve ergenlik döneminde artış gösterirken, erişkin dönemde azalmaktadır (41).

2.4.2 Parkinson Hastalığında Hipokampusün Önemi

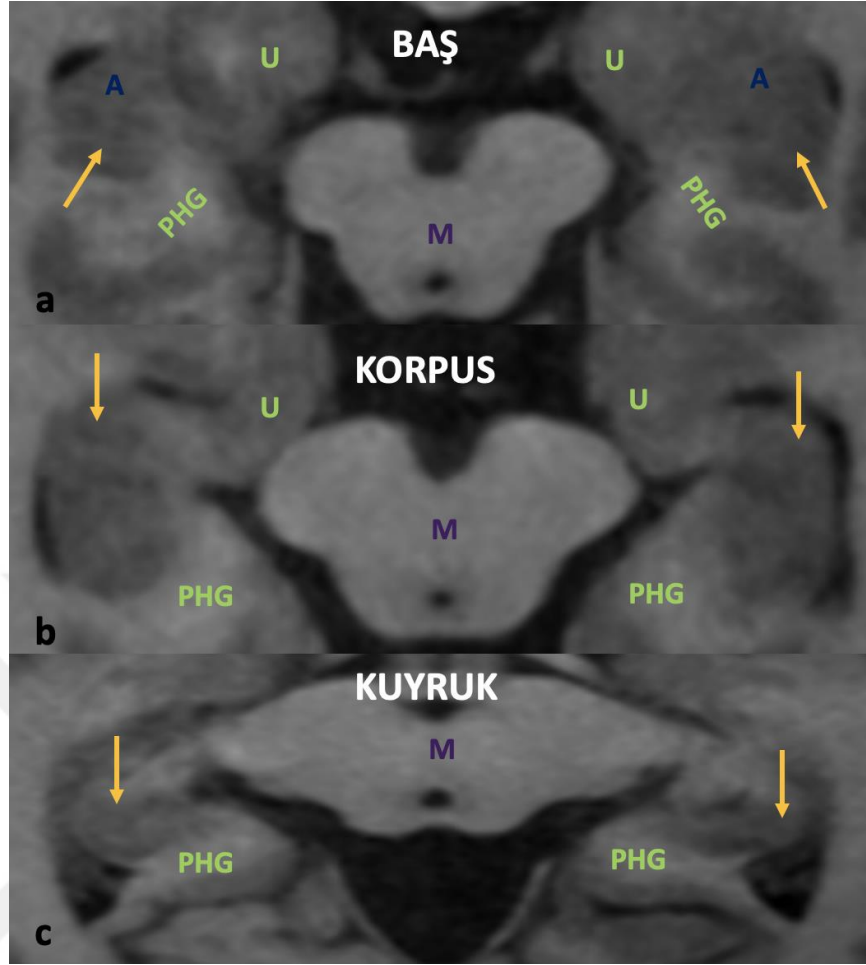
PH motor ve nonmotor bulgularla karakterize bir nörodejeneratif hastalıktır. Nonmotor bulgular motor bulgular ortaya çıkmadan hastalığın erken aşamalarında görölerek hastalığın başlangıç bulgusu olabilirler. Kognitif bozukluk ve demans Parkinson hastalarını etkileyen başlıca nonmotor bozukluklardır. Kognitif bozukluğu olmayan hastaların yaklaşık %80'inde ilerleyen dönemlerde hafif bilişsel bozukluk ve demans gelişimi görülebilmektedir. Parkinson ilişkili demans, Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen demans sebebidir. Parkinson hastalarının %25'inde demans görülmektedir. Hastaların bakım hastası olma ve ölüm riskini artırmaktadır. Parkinson hastalarındaki kognitif bozuklukların patogenezi halen net olarak aydınlatılmamış olsa da PH'de hipokampal atrofi görülebilen bir bulgudur ve kognitif bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Ancak hipokampal atrofi nörodejeneratif hastalıklarda görülebilen bir bulgudur ve PH için spesifik değildir. Hipokampus farklı hücre yapısı ve bölümlerden oluştuğu için total hipokampal atrofının yanı sıra segmental atrofının PH'de görülen kognitif bozukluklar ile ilişkisini daha spesifik olarak ortaya koymayı amaçlayan çalışmalar bulunmaktadır. Özellikle PH'nin kognitif prognozu hakkında bilgi verebilecek, henüz kognitif bozukluklar ortaya çıkmadan volümetrik MRG ölçümleri ile biyobelirteç olarak kullanılabilecek spesifik segmental atrofi varlığının ortaya konulmasıyla PH ilişkili demans daha öngörülebilir bir durum olabilir ve zararlı sonuçları engellenebilir. Kognitif bozukluk olmayan PH'nin, hafif kognitif bozukluğun görüldüğü PH'ye progresyonunda özellikle CA4, parasubikulum, DG ve hipokampal - amigloid tranziyon bölgesinin spesifik atrofisinin önemli belirteçler olabileceği bildirilmiştir (42–44).

2.4.3 Hipokampus MRG: Normal Anatomi, Patolojik Bulgular ve Volümetrik Segmentasyon

MRG, hipokampus anatomi ve patolojilerinin görüntülenmesi için ilk tercih edilen yöntemdir ve diğer modalitelere göre üstündür (Şekil 10-11). Hipokampüste konjenital, enfeksiyöz, inflamatuvar, metabolik, vasküler, tümöral pek çok patoloji bulunmaktadır ancak MRG bulguları özellikle mesial temporal skleroz ve demans için değerlidir. Ayrıca volümetrik MRG ölçümleri ile hipokampus total ve segmental volüm değerlendirmesi yapılabilir, volümetrik ölçümler pek çok nörolojik ve psikiyatrik hastalık için giderek önem kazanmaktadır (39,45).



Şekil 10. Hipokampus koronal MRG anatomisi: Koronal FSPGR sekansta hipokampus (sarı ok) a) Baş kesimi (Yüzeyde birkaç adet hipokampal dijitalasyon izlenmekte) b) Korpus kesimi c) Kuyruk kesimi; Subikulum (S), hipokampusu parahipokampal girusa (PHG) bağlar. Hipokampus posteromedial komşuluğunda PHG bulunmaktadır. P: Pons



Şekil 11. Hipokampus aksiyal MRG anatomisi: Koronal FSPGR sekansta hipokampus (sarı ok) a) Baş kesimi b) Korpus kesimi c) Kuyruk kesimi; Hipokampus baş kesiminin anterior komşuluğunda amigdala (A), posteromedial komşuluğunda parahipokampal girus (PHG) bulunmaktadır. U: Unkus, M: Mezensefalon, A: Amigdala

Mesial temporal skleroz tedaviye yanıtızsız inatçı kompleks parsiyel nöbetlerin sıklıkla görülen bir sebebidir. Hipokampal skleroz olarak da adlandırılır. Başlıca patoloji hipokampal atrofi ve gliozistir. MRG bulguları başlıca hipokampal atrofi ve gliozise sekonder T2A ve FLAIR serilerde artmış sinyal ile karakterizedir. Hipokampüste interdijitasyon kaybı, aynı taraf forniks, mamiller cisim ve temporal lobda atrofi, lateral ventrikül temporal hornunda genişleme izlenebilmektedir. Karşı taraf amigdalada genişleme görülebilir. Alzheimer hastalığı ise günümüzde demansın en sık sebebidir. Nöronlarda senil plakların birikimi ile karakterize progresif nörodejeneratif hastalıktır. Tipik olarak transentorinal bölgede başlayarak

hipokampal korteks ve mesial temporal loba ilerler. MRG incelemede diffüz serebral atrofi izlenmektedir. Hipokampus atrofisi etkilenen hastalarda çok daha hızlı ilerlemektedir (39,45). Hipokampusün en sık görülen patolojilerinde karakteristik klinik ve görüntüleme bulguları Tablo 5’te ayrıntılandırılmıştır.

Tablo 5. Hipokampusün en sık görülen patolojilerinde karakteristik klinik ve görüntüleme bulguları (39)

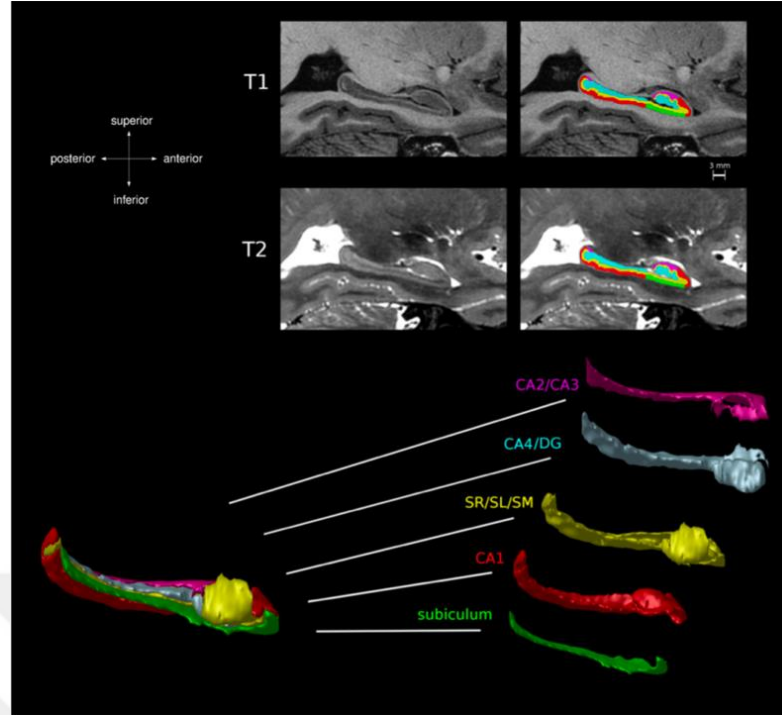
HİPOKAMPAL VARYANTLAR VE PATOLOJİLER	KARAKTERİSTİK KLİNİK ÖZELLİKLER	KARAKTERİSTİK GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ	AYIRICI TANI
SULKAL REMNANT KİSTLERİ	Aseptomatik	Hipokampal foldda BOS ile izointens kist	-
KOROİD FİSSÜR KİSTLERİ	Genellikle aseptomatik, nadiren nöbet ya da büyüdüğünde kitle etkisine bağlı semptomlar	Koroid fissürde BOS ile izointens kist	-
İNKOMPLET HİPOKAMPAL İNVERSİYON	Aseptomatik hastalar ve epileptojenik odak saptanmayan nöbet geçiren hastalarda görülebilir	Genellikle tek taraflı ve solda normal sinyalde globuler ya da piramidal şekilli hipokampus	-
ALZHEİMER HASTALIĞI	Kademeli kognitif gerileme, özellikle kısa dönem bellek bozuklukları ile başlar	Hipokampus ve ilişkili mesiotemporal kortekste kademeli bilateral volüm kaybı	Diğer demans sendromları, frontotemporal demansta asimetrik temporal atrofi
MESİAL TEMPORAL SKLEROZ	Kompleks parsiyel epilepsi	Hipokampüste T2A serilerde sinyal artışı ve volüm kaybı, %15 bilateral görülür	-
LİMBİK ENSEFALİT	Subakut başlangıçlı konfüzyon, nöbet, amnezi, davranışsal değişiklikler	Tek taraflı ya da bilateral mesiotemporal kortikal şişme ve sinyal artışı, difüzyon kısıtlanması ve yamasal kontrast tutulumu görülebilir, atrofi gelişebilir	HSV ensefaliti, nöbet
HERPEKS SİMPLEKS ENSEFALİTİ	Akut başlangıçlı ateş, baş ağrısı, nöbet, halüsinasyon, kişilik değişiklikleri	Tek taraflı mesiotemporal kortikal şişme ve sinyal artışı ile başlangıç, genellikle bilateral yayılır. Difüzyon kısıtlanması, giral kontrastlanma ve peteşial hemoraji görülebilir.	Erken dönemde: Limbik ensefalit, nöbet

HİPOKAMPAL VARYANLAR VE PATOLOJİLER	KARAKTERİSTİK KLİNİK ÖZELLİKLER	KARAKTERİSTİK GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ	AYIRICI TANI
GANGLİOGLİOMA	Kompleks parsiyel epilepsi	Tipik olarak iyi sınırlı, kortikal-kortikosubkortikal yerleşimli, kontrastlanan bir nodülün eşlik ettiği kistik lezyon (%40) şeklinde görülür. Solid, değişken kontrast tutulumları gösteren, T2A serilerde hiperintens lezyon şeklinde de görülebilir. Kalsifikasyon %30 eşlik eder.	DNET
DNET	Kompleks parsiyel epilepsi	Tipik olarak multikistik kortikal-kortikosubkortikal yerleşimli, FLAIR serilerde periferik hiperintensite görülür (Parlak rim işareti). %30'unda kontrastlanma görülür. Kalsifikasyon %20'den azdır.	Ganglioglioma
TRANSİENT GLOBAL AMNEZİ	24 saatten kısa süren retrograd amnezi	Bir ya da daha fazla, tek taraflı ya da multipl, punktat tarzda difüzyon kısıtlayan intrahipokampal odaklar	Akut arteriyel iskemik strokeden daha kapsamlıdır, genellikle diğer vasküler sulama alanlarında enfarktla birlikte
AKUT ARTERİYEL İSKEMİK STROKE	İnfarkt alanının kapsamına ve vasküler sulama alanına bağlıdır	Anterior koroidal arter enfarktlarında hipokampus baş kesimi T2A ve FLAIR sekansta hiperintens görülür ve difüzyon kısıtlar. Posterior serebral arter enfarktlerinde hipokampüste diğer vasküler sulama alanlarının tutulumu ile birlikte görülen değişken tutulumlar olabilir.	-
NÖBET – ANORMALİ İLE TETİKLENEN	Postiktal dönem, status epileptikus	Hipokampüste difüzyon kısıtlanması eşlik eden ya da etmeyen FLAIR hiperintensite	Limbik ensefalit, HSV ensefaliti, enfarkt

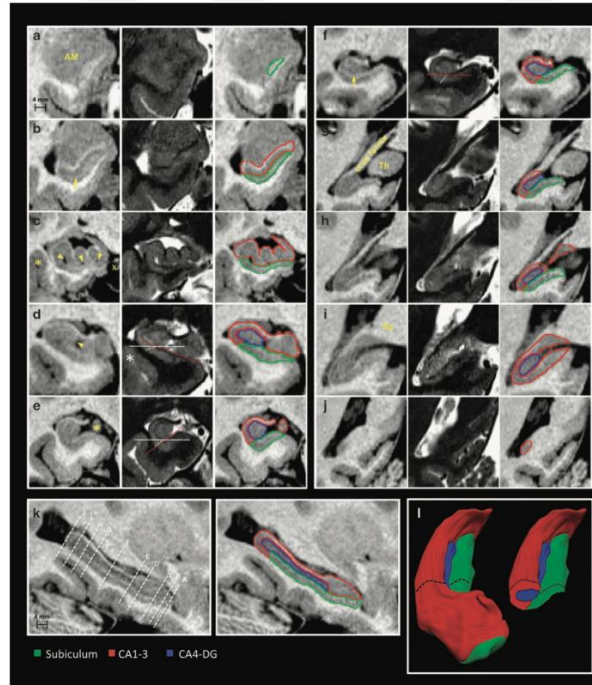
Hipokampüste MRG ile volümetrik ölçümler yapılabilmektedir. Total ve segmental volüm ölçümleri özellikle kognitif bozukluk ve demansla seyreden hastalıklarda kognitif prognozun belirlenmesi, takibi ve tedavi planının şekillendirilmesini sağlamakta; gelişen MRG teknolojileri, otomatik segmentasyon ve volüm ölçümü yapan yazılımların gelişmesiyle giderek daha da değer kazanmaktadır. Literatürde yüksek çözünürlüklü MRG ile hipokampus segmentasyonu yaparak insan hipokampus atlası oluşturmayı amaçlayan çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda hipokampus temel olarak subikulum, CA1, CA2, CA3, CA4, DG olmak üzere segmentasyon yapılmış, bazı çalışmalarda stratum radiatum/stratum lakünozum/stratum molekulare (SR/SL/SM), entorinal korteks, vestigial hipokampal sulkus da segmentasyona dahil edilmiştir. 2013 yılında 3T MR ile Winternburn ve arkadaşları tarafından yayınlanan segmentasyon protokolü diğer protokollere göre hipokampusün tüm bölümlerini segmente ederek hipokampal atlas oluşturabilmiştir (Tablo 6) (46). Bu protokolda hipokampus subikulum, CA1, CA2/CA3, CA4/DG, SR/SL/SM olmak üzere 5 segmente ayrılmıştır. Moleküler benzerlikleri göz önünde bulundurarak, bazı yapılar MRG incelemede birbirinden net olarak ayırt edilemediği ve mevcut anatomik yetersizlikleri minimal düzeyde tutabilmek için SR/SL/SM, CA2/CA3 ile CA4/DG tek birer segment olarak kabul edilmiştir (Şekil 12) (42). 2015 yılında ise Yoskovitz ve arkadaşları 25 sağlıklı denek üzerinde 3T MR ile, meiotemporal lob anatomisi ve yoğun miyelinize moleküler tabakanın morfolojik karakteristik özelliklerini göz önüne alarak CA1/3, CA4/DG ve subikulumdan oluşan hipokampusü üçe ayıran, intra ve inter değerlendirici güvenilirliği yüksek bir segmentasyon protokolü yayınladılar (43) (Şekil 13).

Tablo 6. Yüksek rezolüsyonlu hipokampal segmentasyon protokollerinin özeti (46)
 CA: Cornu ammonis; DG: Dentat girus; sub: Subiculum; ENT: Entorinal korteks;
 SR/SL/SM: Stratum radiatum/stratum laküinosum/stratum molekulare; VHS:
 Vestigial hipokampal sulkus

Protokol	Tarama Detayları	Rezolüsyon	İsimlendirilmiş alt alanlar	Açıklama
Mueller and Weiner (2009)	4 T in vivo	0.4 mm × 0.5 mm × 2 mm	Total, CA1, CA2, CA3/CA4/DG, sub, ENT	Sadece 5 koronal kesit segmente edilmiş
Van Leemput et al. (2009)	3T in vivo	0.38 mm × 0.38 mm × 0.8 mm	Total, CA1, CA2/CA3, CA4/DG, presub, sub, hipokampal fissür, fimbria, hipokampal kuyruk, inferior lateral ventrikül, koroid pleksus	Hipokampal kuyruktaki alt alanlar segmente edilmemiş, sadece sağ hipokampus segmente edilmiş
Winterburn et al. (2013)	3T in vivo	0.3 mm × 0.3 mm × 0.3 mm	Total, CA1, CA2/CA3, CA4/DG, SR/SL/SM, sub	Hipokampusün tamamı segmente edilmiş, 5 tam atlas yayınlandı
Wisse et al. (2012)	7 T in vivo	0.35 mm × 0.35 mm × 0.7 mm	Total, CA1, CA2/CA3, CA4/DG, SR/SL/SM, sub	7T protokolü, atlaslar yayınlanmadı
Yushkevich et al. (2009)	9.4 T sabit	0.2 mm × 0.2 mm × 0.2 mm	Total, CA1, CA2/CA3, DG, DG (SM), SR/SLM/VHS	Sabit (Postmortem hipokampus görüntüleri), hipokampus baş kısmında ayrıntılı alt grup segmentasyonunun olmaması



Şekil 12. Winterburn protokolüne göre hipokampus segmentasyonu (46): Hipokampus subikulum, CA1, CA2/CA3, CA4/DG, SR/SL/SM olmak üzere beş segmente ayrılmıştır.



Şekil 13. Kulaga - Yoskovitz protokolüne göre hipokampus segmentasyonu (48): Hipokampus subikulum, CA1/3 ve CA4/DG olmak üzere üç segmente ayrılmıştır.

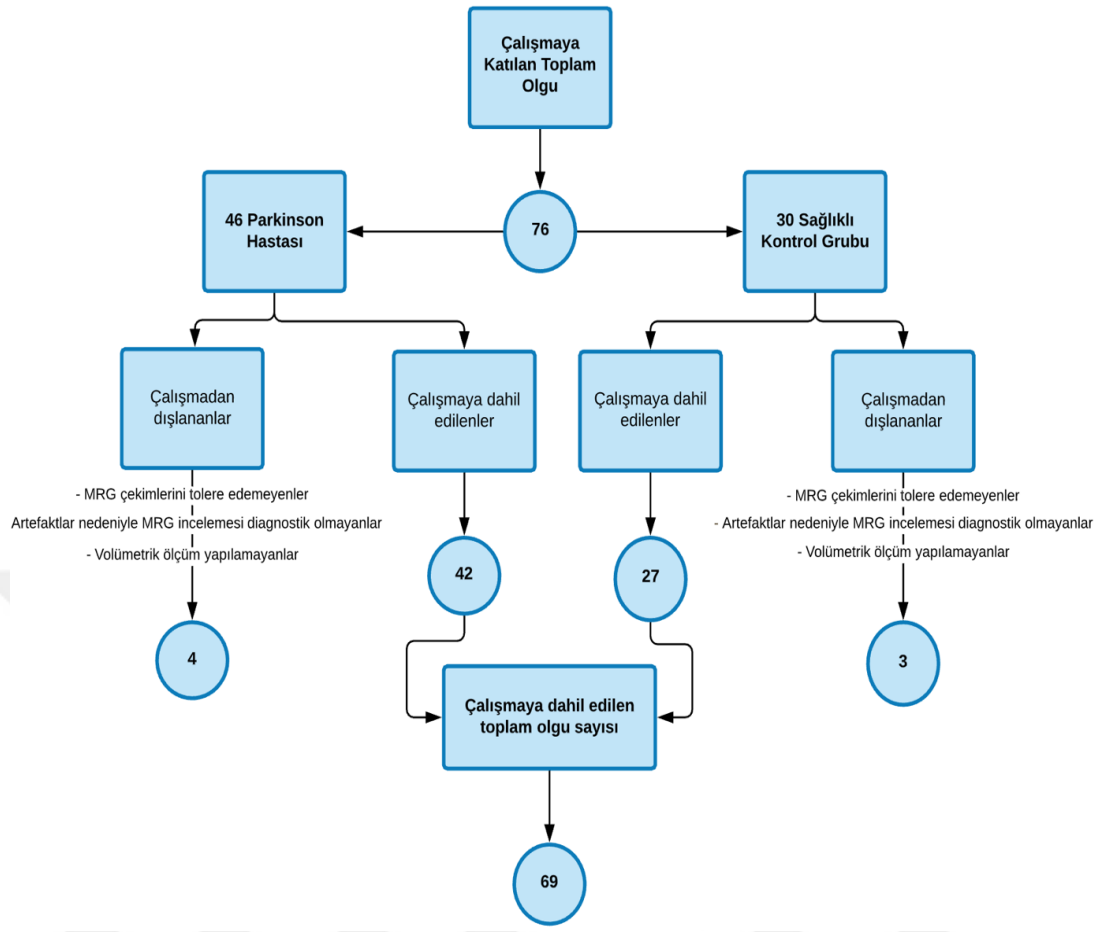
BÖLÜM 3: GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19.02.2020 tarih ve 2019/0510 proje karar numarası ile uygun görülüp onaylanmıştır.

Çalışmamız İMÜ Radyoloji Anabilim dalı tarafından yürütülmüş olup, Nöroloji Anabilim dalı'nın destekleriyle İMÜ Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir.

3.1 HASTA VE KONTROL GRUBU SEÇİMİ

Mart 2020 – Ocak 2021 tarihleri arasında, nöroloji kliniği tarafından PH tanısı almış ve takipte olan 46 Parkinson hastası prospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Parkinson hastalarının klinik tanıları ve takibi, hareket bozuklukları konusunda deneyimli hastanemiz Nöroloji kliniği öğretim üyesi tarafından yapılmaktadır. Nöroloji kliniğine baş ağrısı sebebiyle başvurmuş, nörolojik muayenesi normal olan, bilinen nörolojik hastalığı olmayan, baş ağrısı sebebiyle kranial MRG tetkikine yönlendirilen, Parkinson hasta grubu ile benzer yaş grubunda olması planlanan, gönüllü onam belgesini imzalayan 30 olgunun sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya katılan tüm olgular bilgilendirildikten sonra aydınlatılmış gönüllü onam formu imzalatılmıştır. MRG çekimlerini tolere edemeyen, MRG incelemesi artefaktlar nedeniyle diagnostik olmayan ya da volümetrik ölçümleri yapılamayan olgular hasta grubu ve kontrol grubundan dışlanmıştır. Sonuç olarak 27'si erkek, 15'i kadın toplam 42 Parkinson hastası ve 17'si erkek, 10'u kadın toplam 27 kontrol grubu olmak üzere toplam 69 olgu çalışmamıza dahil edilmiştir (Şekil 14).



Şekil 14. Çalışmaya katılan olguların dahil edilen ve dışlanan hasta sayılarına göre gruplanması

Olguların çalışmaya dahil olma kriterleri:

Hasta grubu için;

- 1- 35-90 yaş aralığında olmak
- 2- Nörolojik testlerle Parkinson hastalığı tanısı almış olmak
- 3- Parkinson dışında herhangi bir nörolojik hastalığa sahip olmamak
- 4- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamış olmak

Kontrol grubu için;

- 1- 35-90 yaş aralığında olmak
- 2- Herhangi bir nörolojik hastalığa sahip olmamak
- 3- Nörolojik muayenesi normal olan kişiler

- 4- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamış olmak

Olguların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:**Hasta grubu için;**

- 1- 35 yaşının altında, 90 yaş üzerinde olmak
- 2- Bilinen Parkinson dışı nörolojik hastalığı olanlar
- 3- Beyin pili bulunan Parkinson hastaları
- 4- Bilinen malignitesi olanlar
- 5- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamamış olmak
- 6- MRG çekimlerini tolere edememek
- 7- MRG incelemenin artefaktlar nedeniyle suboptimal olması ve volümetrik ölçümlerin yapılamaması

Kontrol grubu için;

- 1- 35 yaşının altında, 90 yaş üzerinde olmak
- 2- Herhangi bilinen nörolojik hastalığa ya da nörolojik şikayete sahip olmak
- 3- Ailesinde bilinen nörolojik hastalık öyküsü bulunanlar
- 4- Bilinen malignitesi olanlar
- 5- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamamış olmak
- 6- MRG çekimlerini tolere edememek
- 7- MRG incelemenin artefaktlar nedeniyle suboptimal olması ve volümetrik ölçümlerin yapılamaması

3.2 MRG PROTOKOLÜ

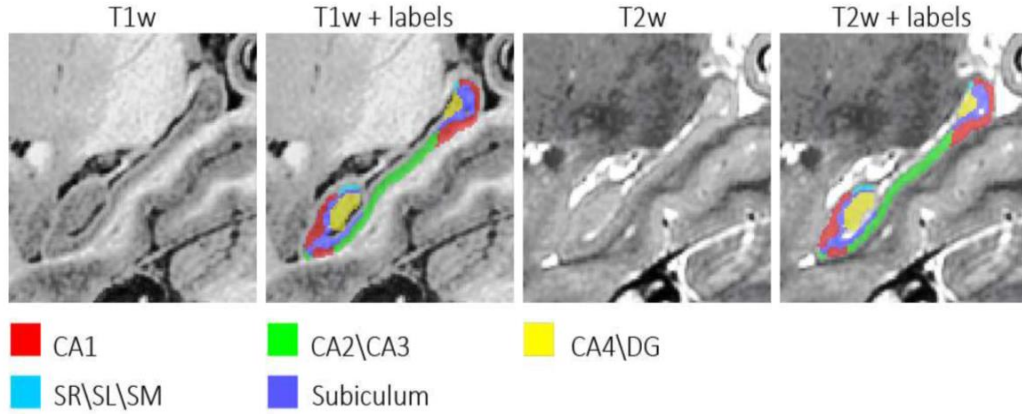
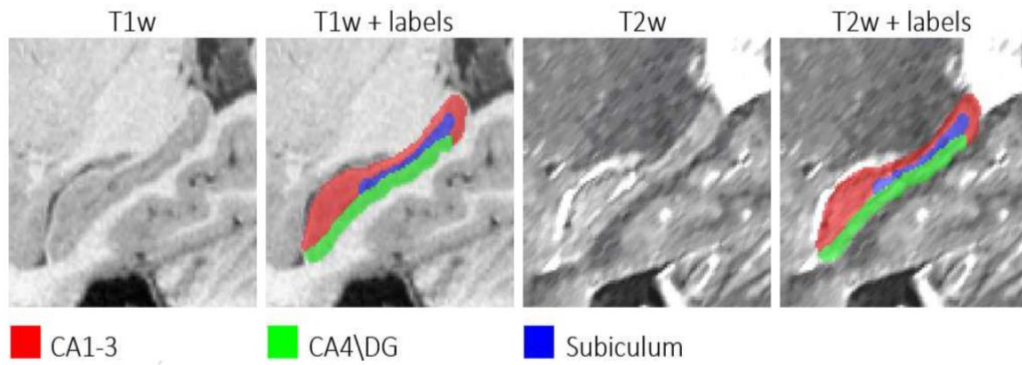
Çalışmaya katılan tüm olguların MRG çekimleri General Elektrik Optima™ MR 450w 1.5T cihazında gerçekleştirilmiştir. Çekimler rutin kranial MRG protokollerine ek olarak hipokampus sagittal düzlemine göre ayarlanan ve tüm beyni içine alan 3D T1A FSPGR sekansı (TR/TE: 5412/1.94; flip angle 15°; matriks: 192x256; FOV, 250 mm; sagittal kesit sayısı 284; kesit kalınlığı 1 mm) eklenerek oluşturulan Parkinson protokolü ile yapılmıştır. Sagittal 3D T1A FSPGR sekans görüntüleri üzerinden aksiyal ve koronal multiplanar reformat görüntüler elde edilmiştir.

3.3 HIPOKAMPÜS SEGMENTASYONU VE VOLÜM ÖLÇÜMÜ

Hipokampüse yönelik oluşturulan sagittal, koronal ve aksiyal 3D T1A FSPGR sekans görüntülerini işlemek, hipokampus segmentasyonu ve volümetrik ölçümleri yapmak için MR beyin volümetrik ölçümlerini otomatik yapan ücretsiz çevrimiçi sistem ‘Volbrain (v1.0, <https://volbrain.upv.es>)’ kullanıldı. Bu sistemde HIPS adı verilen, hipokampal segmentasyon ve volümetrik ölçümlerini sağlayan metot ile hipokampus total ve segmental volüm ölçümlerini elde ettik. Hipokampusu CA1, CA2/CA3, CA4/DG, SR/SL/SM ve subikulum olmak üzere beş segmente ayıran ‘Winterburn’ ve CA1/3, CA4/DG ve subikulum olmak üzere üç segmente ayıran ‘Kulaga-Yoskovitz’ protokolünü çalışmamızda kullandık.

3.3.1 HIPS

‘HIPS’ hipokampus segmentasyonu yapan yeni bir yöntemdir. Literatürde oluşturulan atlasları temel alarak 5 segmentli ‘Winterburn’ ve 3 segmentli ‘Kulaga – Yoskovitz’ olmak üzere iki farklı segmentasyon seçeneği sunmaktadır. Hipokampusu W protokolüne göre subikulum, CA1, CA/2CA3, CA4/DG ve SR/SL/SM olarak; KY protokolüne göre CA1-3, CA4/DG ve subikulum olarak alt segmentlerine ayırır (Şekil 15). Tam otomatik, halka açık, çevrimiçi bir sistemdir. İnternet tabanlı olması sebebiyle herhangi bir kurulum gerektirmemektedir. Hem standart hem yüksek çözünürlüklü T1A ve T2A görüntüleri kullanarak segmentasyonu mümkün kılmaktadır. Diğer segmentasyon yapan sistemlere göre hata düzeltici ağ kullanması ve yirmi dakikadan kısa bir sürede sonuç vermesi kullanım kolaylığı ve üstünlüğü sağlamaktadır. Segmentasyon ve doğruluk açısından diğer sistemlere göre daha iyi performans gösterdiği kanıtlanmıştır (7).

Winterburn**Kulaga-Yoskovitz**

Şekil 15. HIPS sisteminde W ve KY protokolüne göre hipokampal segmentasyon (7)

3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Ölçümle elde edilen özelliklerin normal dağılıma uyumları Kolmogorov – Smirnov testi ile incelendi ancak birçok ölçüm için en az bir grupta normal dağılımdan sapmalar olduğu belirlendi. Bu nedenle hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında Mann - Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca hasta grubundaki total ve segmental hipokampus volümüne demografik ve klinik verilerin etkisi Mann - Whitney U ve Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi (Nominal ve ordinal değişkenler). Pearson korelasyon testi ile de devamlı değişkenler değerlendirildi. Tek yönlü analizde etkili olduğu bulunan faktörler için lineer regresyon metodu ile multivaryant analiz yapıldı. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $p \leq 0.05$ alındı.

Hesaplamalarda Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 23 programı kullanıldı.

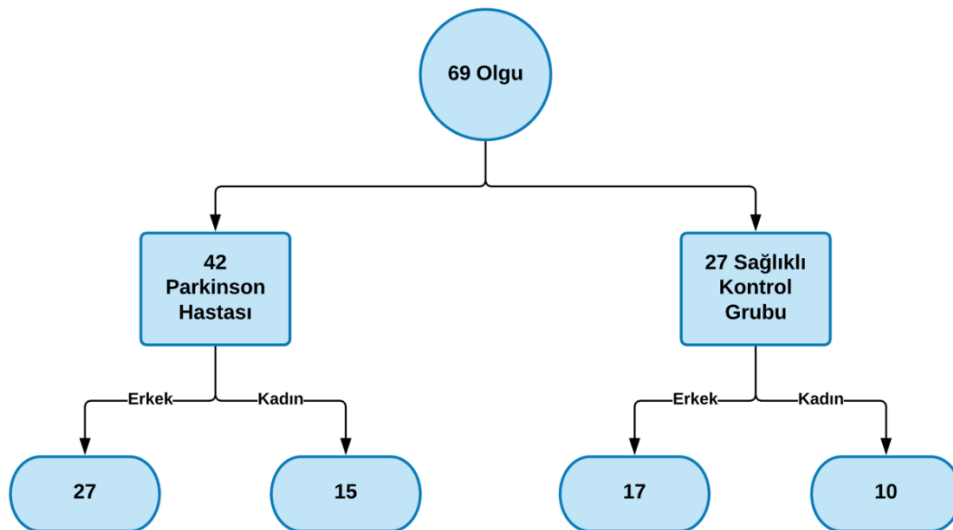
3.5 PARKİNSON HASTALARINDA DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya katılan Parkinson hastalarının total ve segmental hipokampus volümleri ile yaş, cinsiyet, eğitim süresi, el dominansı, sigara – alkol kullanımı, aile hikayesi, kronik hastalık varlığı, hastalık başlangıç bulgusu, ilk tremor varlığı, tremor tarafı, ilk bradikinezi varlığı, bradikinezi tarafı, hastalık yılı, HE skoru, SE skoru, dopamin agonist kullanımı ve tipi, levodopa dozu ve cevabı, depresyon - psikoz - demans varlığı, UPDRS skoru, MMSE skoru (total, saat çizimi, şekil çizimi, kişisel, oryantasyon, kısa bellek, uzun bellek, saat, yapılandırma, yargılama, soyut düşünce, düşünce akışı, akıcılık, dikkat, aritmetik yetenek, iz sürme), NPT skorunun (yönelim, dikkat, verbal sayı, verbal bellek, görsel bellek, soyutlama, hesaplama, yargılama, dil, görsel-uzamsal, yürütücü, mental, planlama, verbal) etkisi Mann - Whitney U ve Kruskal Wallis testi ile teker teker değerlendirildi (Nominal ve ordinal değişkenler). Pearson korelasyon testi ile de devamlı değişkenler değerlendirildi. Tek yönlü analizde etkili olduğu bulunan faktörler için (NPT dikkat, NPT verbal sayı, eğitim durumu) lineer regresyon metodu ile multivaryant analiz yapıldı.

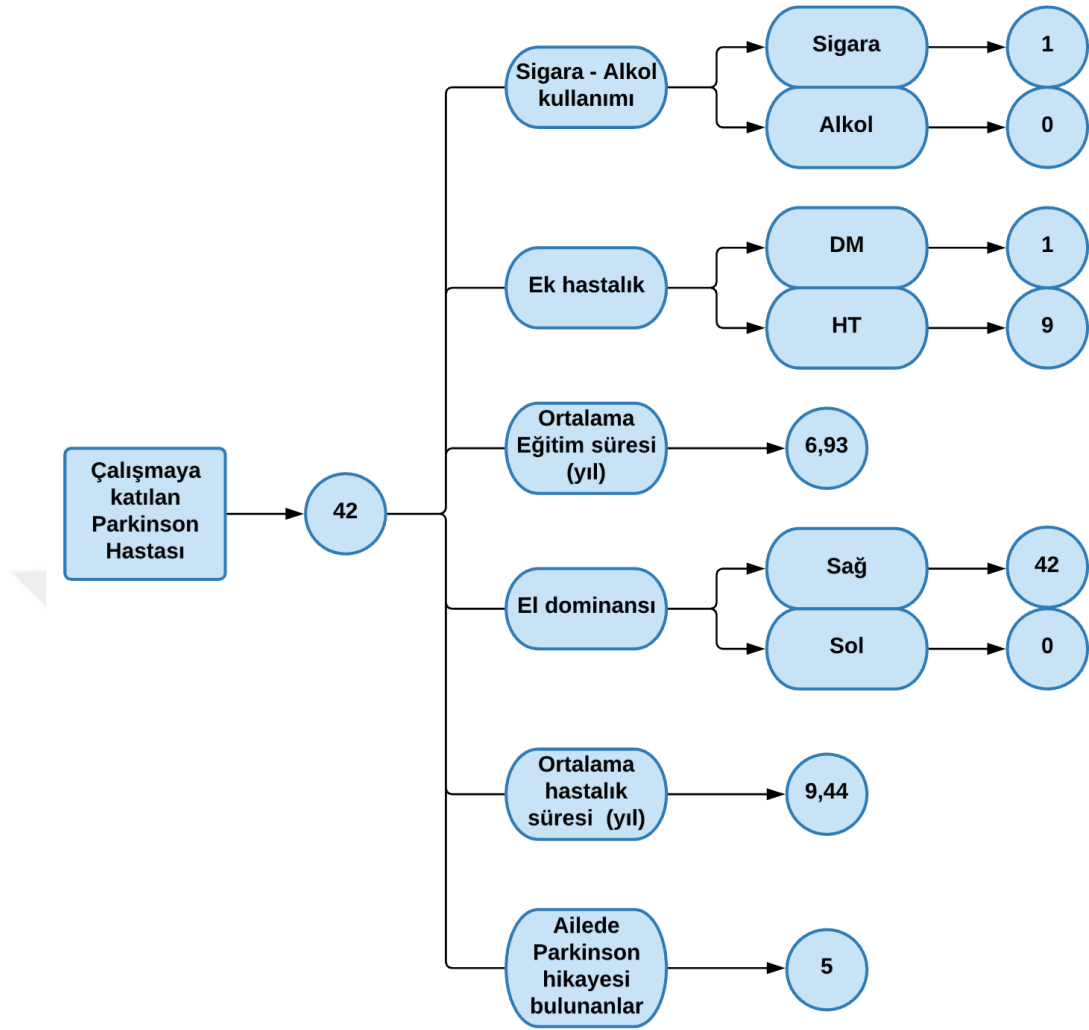
BÖLÜM 4: BULGULAR

Çalışmaya klinik olarak PH tanısı almış 46 Parkinson hastası ve bilinen nörolojik hastalığı ve şikayeti bulunmayan 30 sağlıklı kontrol grubu ile başlanmıştır. Çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılamayan olgular dışlandıktan sonra 27'si erkek (%64), 15'i kadın (%36) toplam 42 Parkinson hastası ve 17'si erkek (%63), 10'u kadın (%37) toplam 27 kontrol grubu olmak üzere toplam 69 olgu çalışmaya dahil edilmiştir (Şekil 16). Parkinson hastalarının en küçüğü 37, en büyüğü 85 yaşında olup yaş ortalaması 60.9 ± 10.7 yaş; kontrol grubu hastalarının en küçüğü 43, en büyüğü 81 yaşında olup yaş ortalaması 53.85 ± 10.07 yaştır.

Çalışmaya dahil edilen Parkinson hastaları için demografik veriler değerlendirildiğinde; Hastaların 1 tanesi (%2,38) sigara kullanmakta olup hiçbir hasta alkol kullanmamaktadır. Ek hastalık olarak hastaların 1 tanesi (%2,38) diabetes mellitus, 9 tanesi (%21,4) hipertansiyon hastasıdır. Tüm hastalarda sağ el dominansı mevcuttur (%100). Hastaların ortalama eğitim süresi 6.93 ± 3.56 yıldır (Şekil 17).



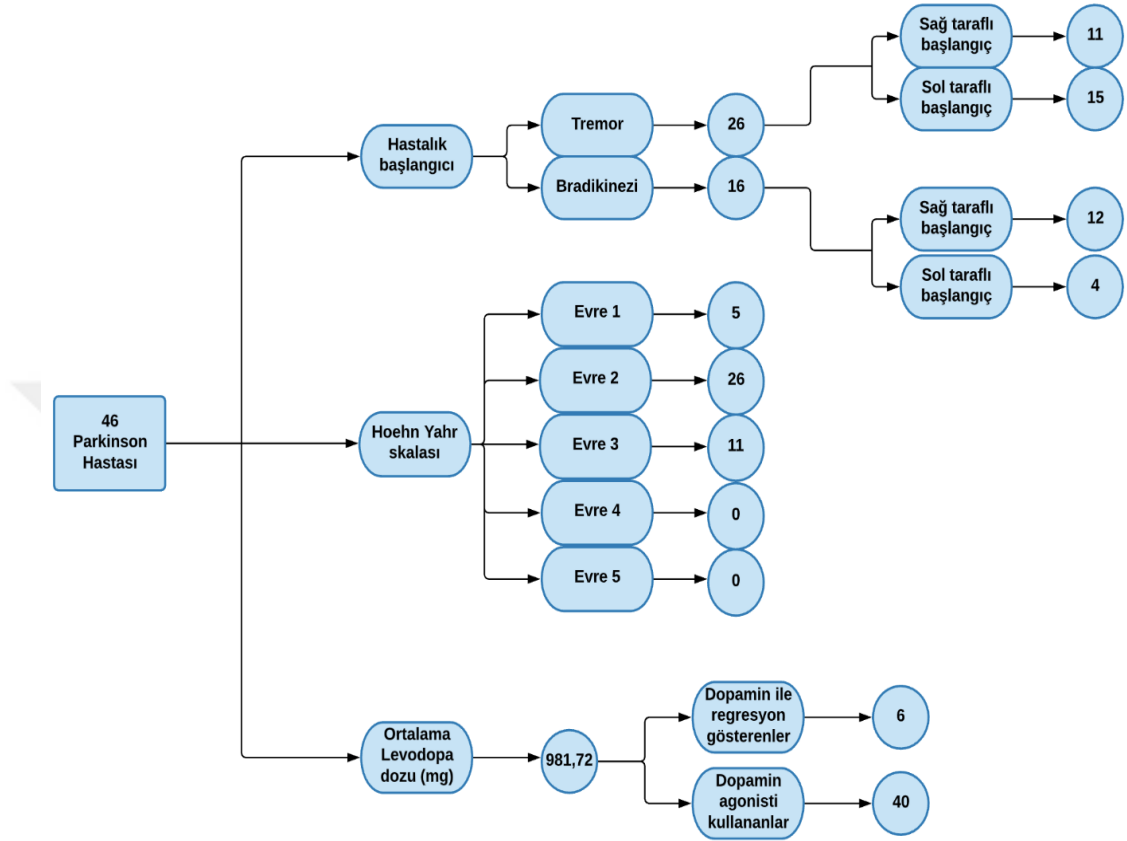
Şekil 16. Çalışmaya dahil olan olguların cinsiyete göre dağılımı



Şekil 17. Çalışmaya katılan Parkinson hastalarının demografik özellikleri

Çalışmaya dahil edilen Parkinson hastaları için klinik veriler değerlendirildiğinde; Ortalama hastalık süresi 9.44 ± 4.33 yıldır. PH, hastaların 26'sında (%61,9) tremor ile, 16'sında (%38,1) bradikinezi ile başlangıç göstermiştir. Hastalığı tremor ile başlayan 26 hastanın 15'inde (%57,7) başlangıç tarafı sol, 11'inde (%42,3) başlangıç tarafı sağ idi. Hastalığı bradikinezi ile başlayan 16 hastanın 12'sinde (%66,7) başlangıç tarafı sağ, 4'ünde (%33,3) başlangıç tarafı soldu. Hastaların 5 tanesinde (%11,9) ailede PH hikayesi mevcuttu. 17 hastada (%42,5) MMSE ve NPT testi ile korelasyonu sağlanmış demans bulguları mevcuttu. HE skoruna göre hastaların 5'inde (%11,9) evre 1 - tek taraflı hastalık, 26'sında (%61,9) evre 2 - bilateral hastalık ve 11'inde (%26,2) evre 3 - hafif-orta dengesizlik ve fonksiyon kaybı mevcuttu. Çalışmaya katılan hiçbir hasta evre 4 ve 5 olan ciddi semptomatik, belirgin özürlü, ciddi fonksiyon kaybı mevcut ve yatağa bağımlı değildi. Hastaların

kullandığı levodopa dozu $981,72 \pm 386,105$ mg olup, hastaların 6'sının (%15) semptomlarında dopamin ile regresyon izlenmekte iken 40'ı (%95,2) dopamin agonisti kullanmaktaydı (Şekil 18).

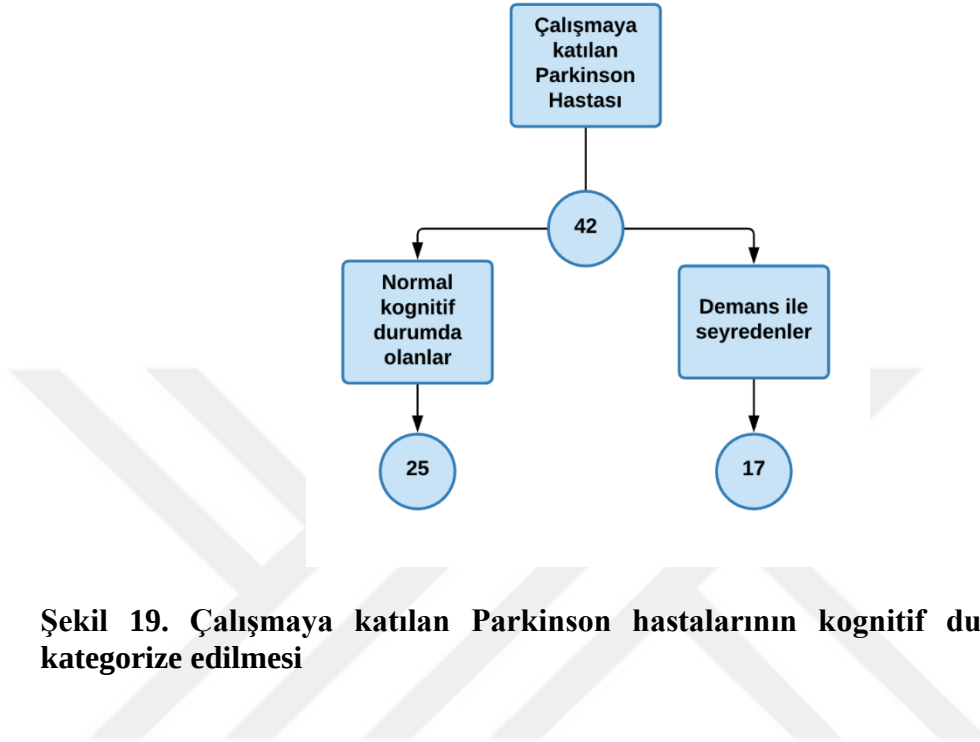


Şekil 18. Çalışmaya katılan Parkinson hastalarının klinik bilgileri

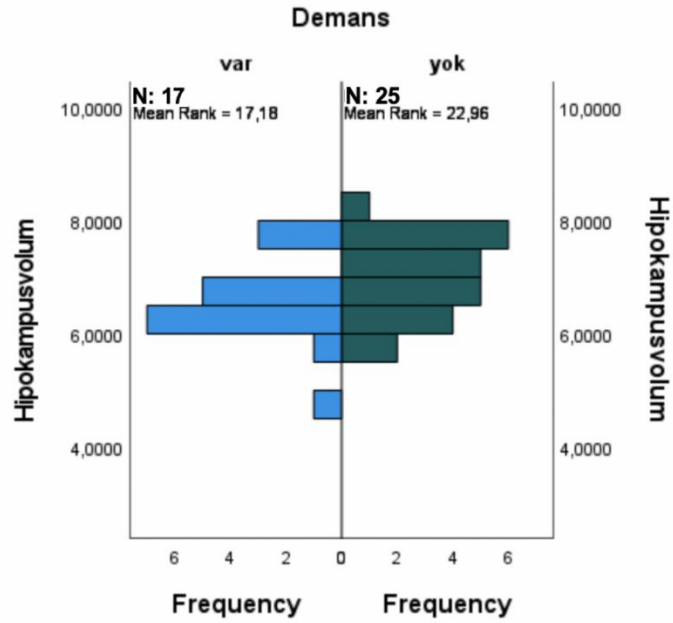
Çalışmaya katılan olgular Parkinson hastası ve kontrol grubu olarak ayrılmıştır. Parkinson hastaları ise normal kognitif durumda olanlar ve demans ile seyredenler olarak ikiye ayrılmıştır (Şekil 19). Çalışmaya katılan Parkinson hastalarının kognitif durumlarına göre hipokampus volümlerinin dağılımını gösteren grafik Şekil 20’de ayrıntılandırılmıştır.

Çalışmamızda FSPGR sekans görüntülerinden faydalananarak ‘HIPS’ otomatik segmentasyon programı ile W ve KY protokolüne göre 5 segment ve 3 segment olarak hipokampus segmentasyonu yapılmış ve volümleri hesaplanmıştır. Sağlıklı kontrol grubu ve Parkinson hastaları için Winterburn ve Kulaga-Yoskovitz protokolüne göre hipokampal segmentasyon, volümetrik ölçümler ve volümlerin

yaşa göre normal dağılımdaki yeri Şekil 21-32’de örneklendirilmiştir. Sağlıklı kontrol ve Parkinson hastasında karşılaştırmalı hipokampus MR görüntüsü Şekil 33’te ayrıntılandırılmıştır.



Şekil 19. Çalışmaya katılan Parkinson hastalarının kognitif duruma göre kategorize edilmesi



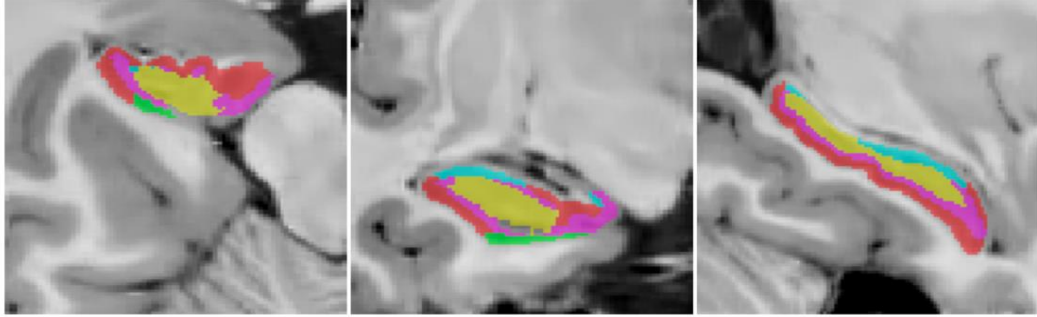
Şekil 20. Çalışmaya katılan Parkinson hastalarının kognitif durumlarına göre hipokampus volümlerinin dağılımı

Segmentation protocol: Winterburn²

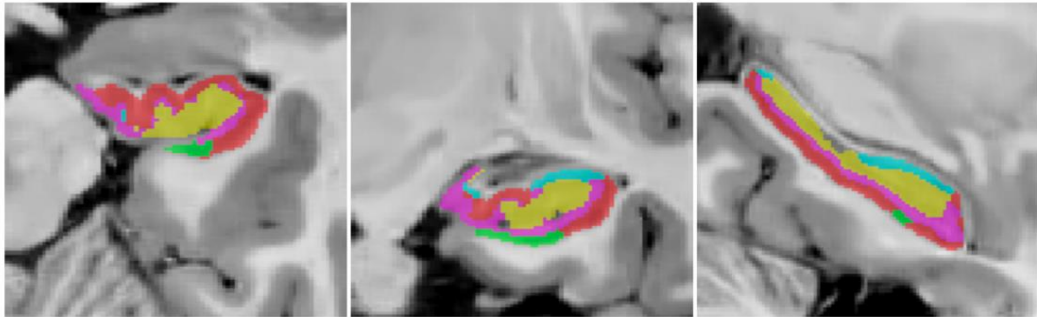
Volumes ³	Total (cm ³ /%)	Right (cm ³ /%)	Left (cm ³ /%)	Asym.(%) ⁴
<i>Hippocampus</i>	5.10 (0.3347) [0.26 - 0.39]	2.60 (0.1707) [0.13 - 0.20]	2.50 (0.1639) [0.13 - 0.20]	4.0495 [-18.41 - 15.27]
<i>CA1</i>	1.95 (0.1283) [0.08 - 0.14]	1.00 (0.0656) [0.04 - 0.07]	0.96 (0.0627) [0.04 - 0.07]	4.4651 [-24.32 - 20.68]
<i>CA2-CA3</i>	0.41 (0.0266) [0.02 - 0.03]	0.22 (0.0144) [0.01 - 0.02]	0.19 (0.0123) [0.01 - 0.02]	15.6513 [-54.57 - 26.13]
<i>CA4-DG</i>	1.17 (0.0771) [0.06 - 0.10]	0.60 (0.0395) [0.03 - 0.05]	0.57 (0.0376) [0.03 - 0.05]	4.8273 [-33.03 - 22.41]
<i>SR-SL-SM</i>	0.89 (0.0584) [0.05 - 0.08]	0.43 (0.0279) [0.02 - 0.04]	0.46 (0.0305) [0.02 - 0.04]	-8.6532 [-26.78 - 32.96]
<i>Subiculum</i>	0.67 (0.0442) [0.03 - 0.05]	0.36 (0.0234) [0.01 - 0.02]	0.32 (0.0209) [0.01 - 0.03]	11.2663 [-18.26 - 31.24]

Şekil 21. Sağlıklı kontrol grubu için W protokolüne göre hipokampus total ve segment volümleri

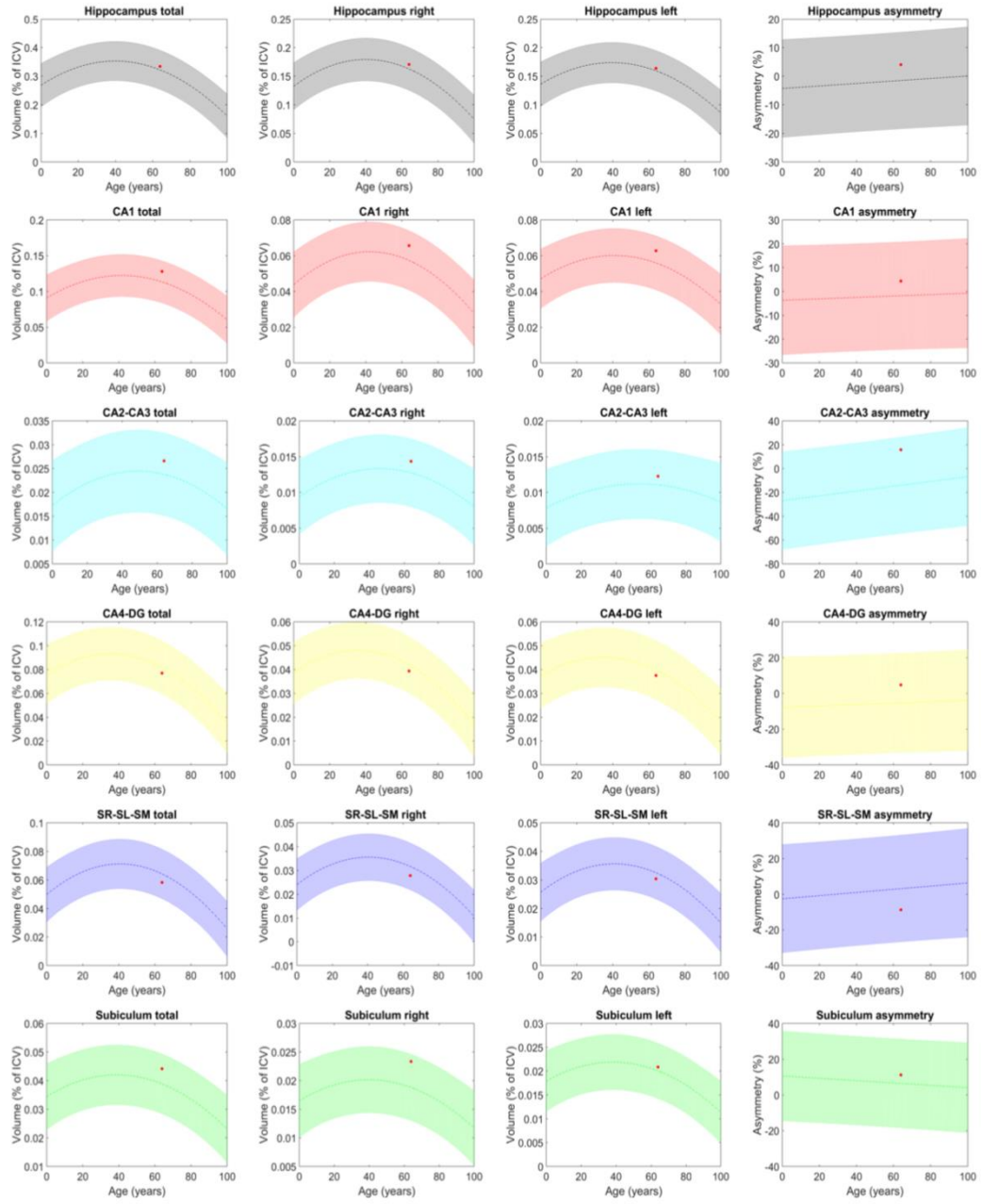
Left hippocampus



Right hippocampus



Şekil 22. Sağlıklı kontrol grubu için W protokolüne göre hipokampal segmentasyon Kırmızı: CA1, Yeşil: CA2/CA3, Sarı: CA4/DG, Mavi: SR/SL/SM, Pembe: Subikulum

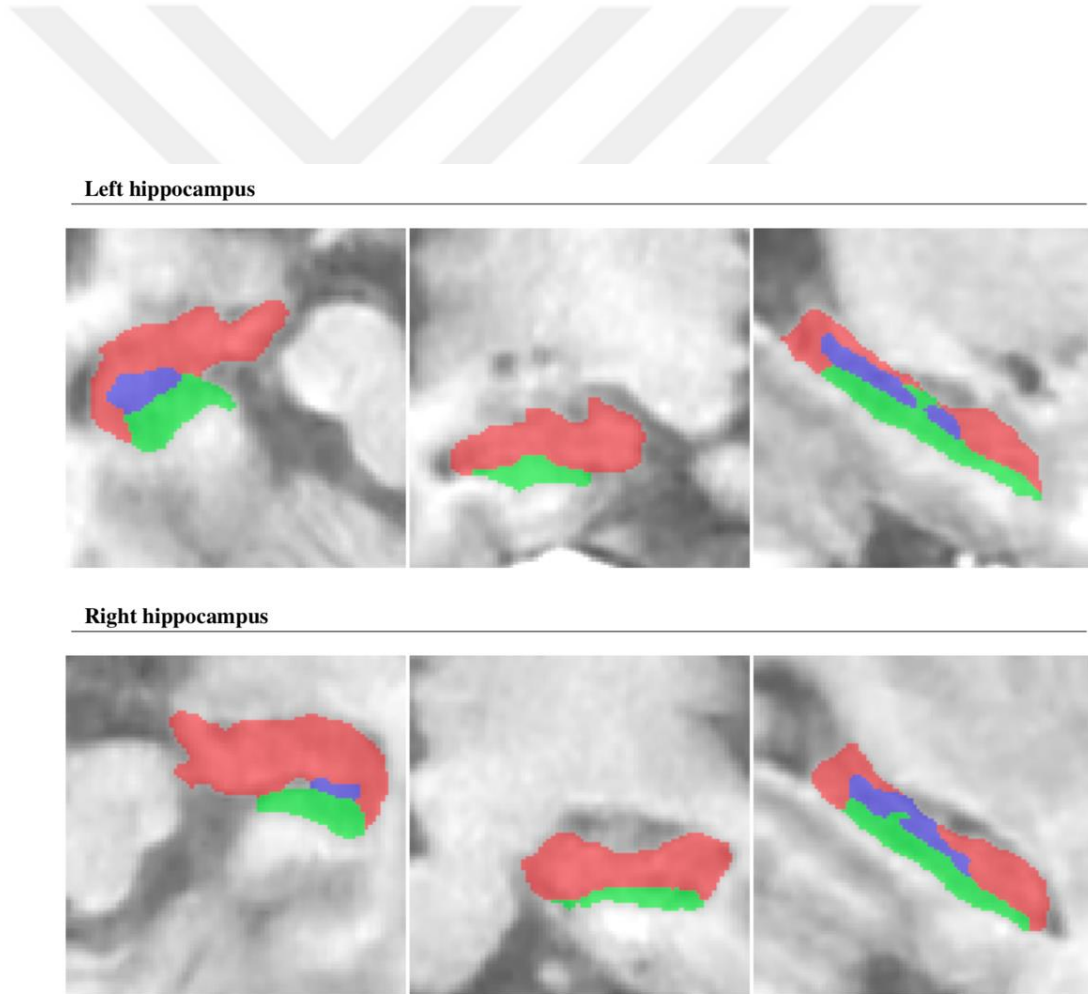


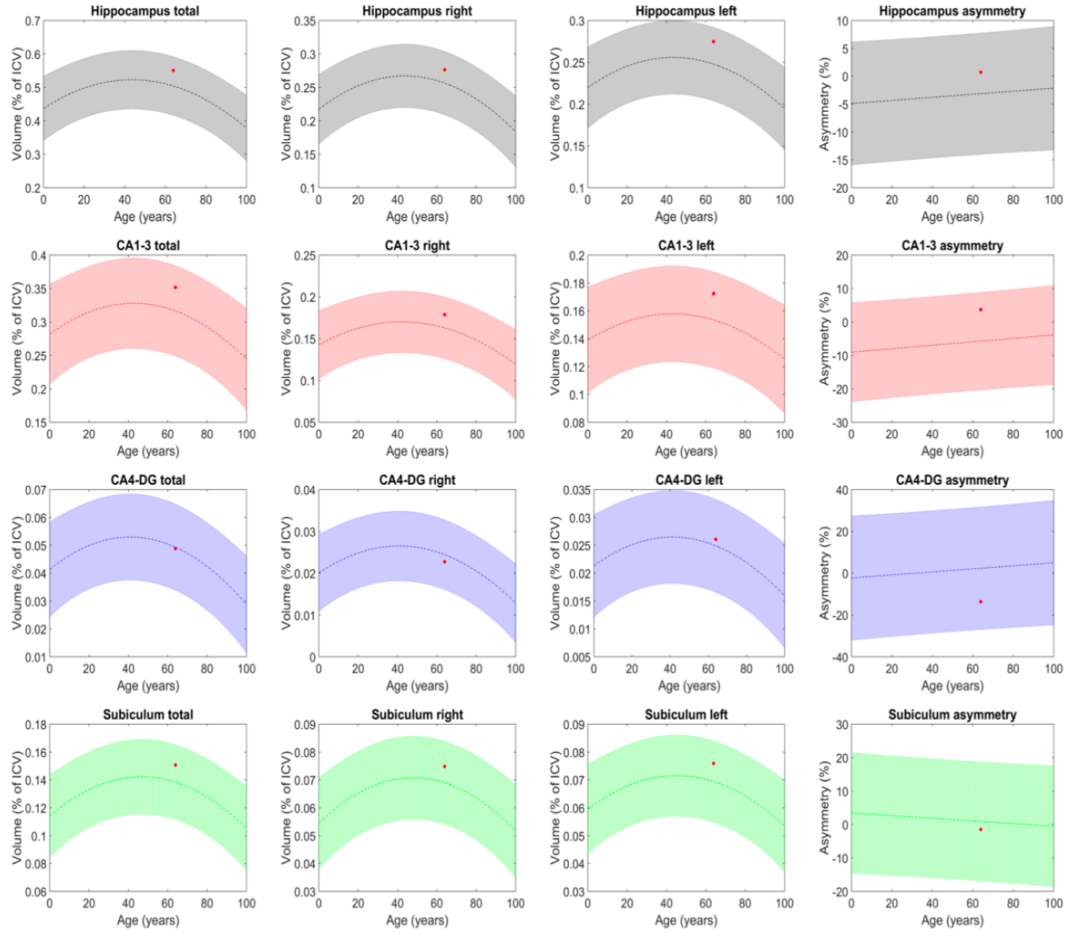
Şekil 23. Sağlıklı kontrol grubu için W protokolüne göre hipokampus volümlerinin normal dağılımdaki yeri

Segmentation protocol: Kulaga-Yoskovitz²

Volumes ³	Total (cm ³ /%)	Right (cm ³ /%)	Left (cm ³ /%)	Asym.(%) ⁴
<i>Hippocampus</i>	8.40 (0.5514) [0.42 - 0.59]	4.22 (0.2768) [0.21 - 0.30]	4.18 (0.2746) [0.20 - 0.29]	0.7733 [-14.03 - 7.70]
<i>CA1-3</i>	5.35 (0.3516) [0.25 - 0.38]	2.73 (0.1791) [0.13 - 0.20]	2.63 (0.1725) [0.12 - 0.19]	3.7427 [-20.35 - 8.78]
<i>CA4-DG</i>	0.74 (0.0489) [0.03 - 0.07]	0.35 (0.0228) [0.02 - 0.03]	0.40 (0.0261) [0.02 - 0.03]	-13.6332 [-26.99 - 31.58]
<i>Subiculum</i>	2.30 (0.1509) [0.11 - 0.17]	1.14 (0.0749) [0.05 - 0.08]	1.16 (0.0760) [0.06 - 0.08]	-1.4755 [-16.81 - 18.69]

Şekil 24. Sağlıklı kontrol grubu için KY protokolüne göre hipokampus total ve segment volümleri





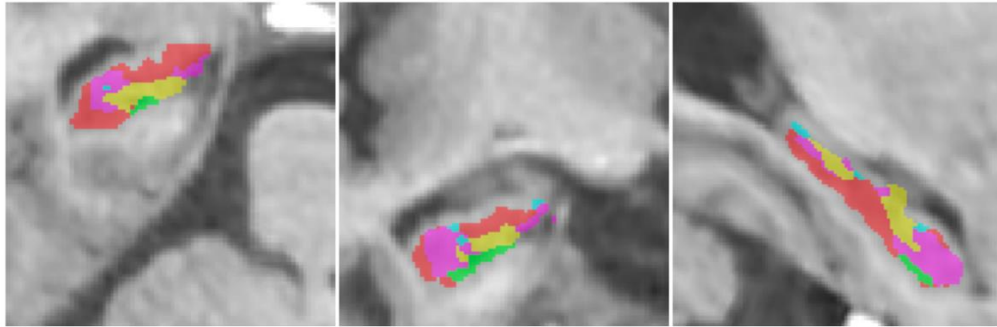
Şekil 26. Sağlıklı kontrol grubu için KY protokolüne göre hipokampus volümlerinin normal dağılımdaki yeri

Segmentation protocol: Winterburn²

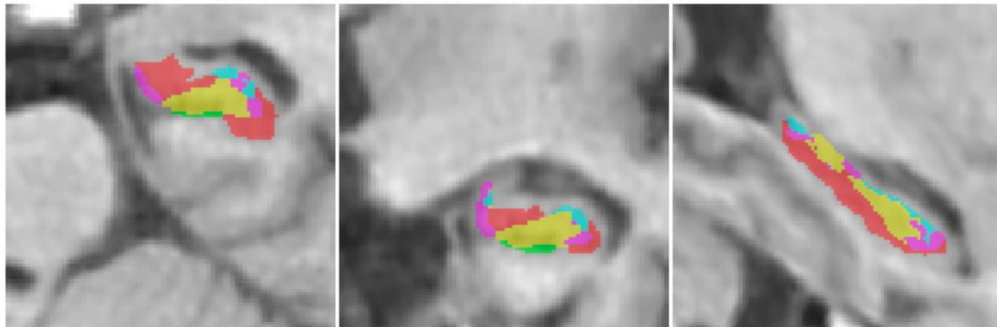
Volumes ³	Total (cm ³ /%)	Right (cm ³ /%)	Left (cm ³ /%)	Asym.(%) ⁴
<i>Hippocampus</i>	2.48 (0.1843) [0.18 - 0.32]	1.19 (0.0887) [0.08 - 0.16]	1.29 (0.0956) [0.09 - 0.16]	-7.4688 [-17.62 - 16.32]
<i>CA1</i>	1.00 (0.0745) [0.06 - 0.12]	0.48 (0.0358) [0.03 - 0.06]	0.52 (0.0387) [0.03 - 0.06]	-7.7467 [-23.87 - 21.48]
<i>CA2-CA3</i>	0.18 (0.0133) [0.01 - 0.03]	0.10 (0.0077) [0.01 - 0.02]	0.08 (0.0056) [0.01 - 0.02]	31.3492 [-50.65 - 30.66]
<i>CA4-DG</i>	0.48 (0.0360) [0.04 - 0.08]	0.27 (0.0204) [0.02 - 0.04]	0.21 (0.0156) [0.02 - 0.04]	26.8668 [-32.40 - 23.45]
<i>SR-SL-SM</i>	0.44 (0.0326) [0.03 - 0.06]	0.16 (0.0116) [0.01 - 0.03]	0.28 (0.0210) [0.02 - 0.03]	-57.5586 [-25.15 - 35.05]
<i>Subiculum</i>	0.38 (0.0280) [0.02 - 0.04]	0.18 (0.0132) [0.01 - 0.02]	0.20 (0.0148) [0.01 - 0.02]	-10.9725 [-19.83 - 30.04]

Şekil 27. Parkinson hasta grubu için W protokolüne göre hipokampus total ve segment volümleri

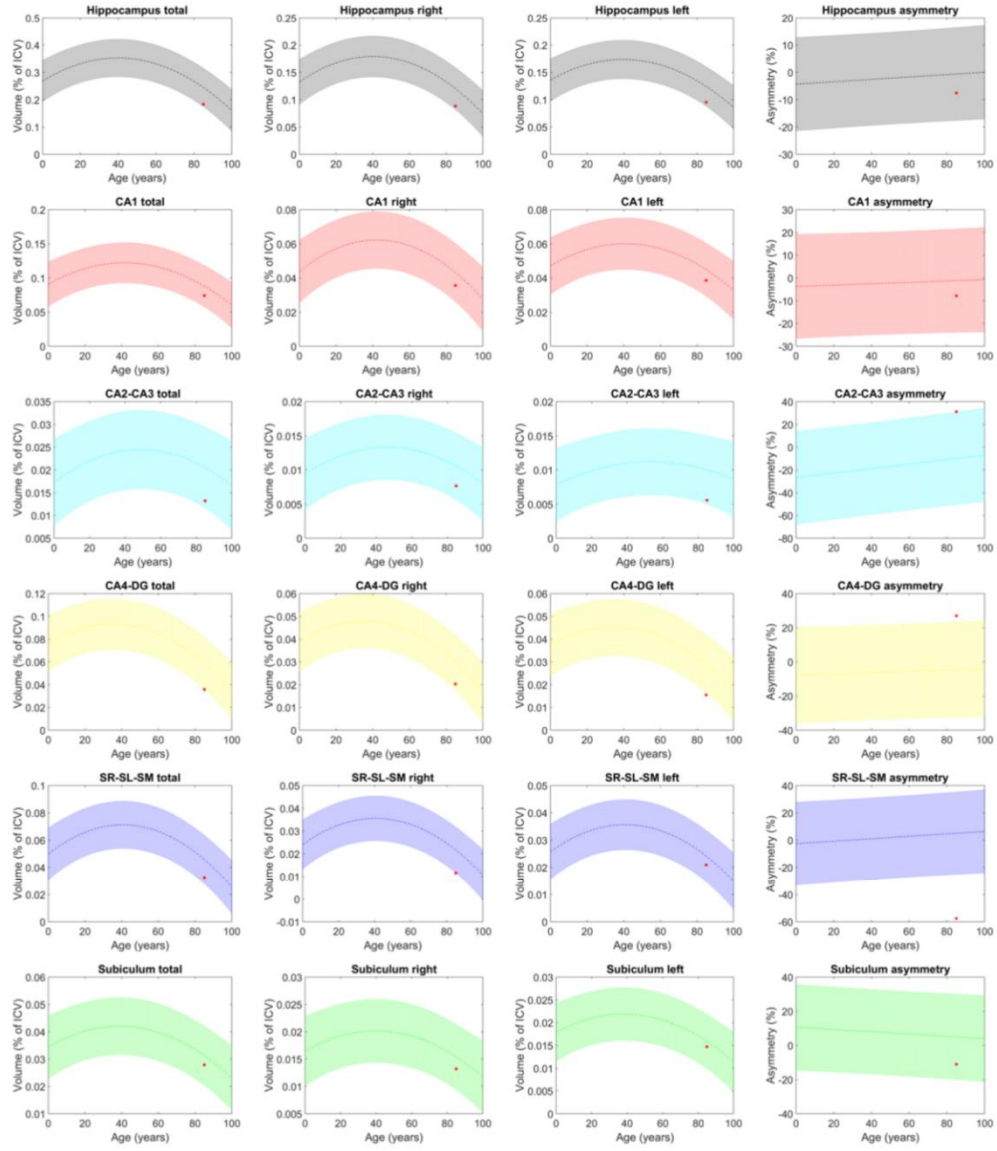
Left hippocampus



Right hippocampus



Şekil 28. Parkinson hasta grubu için W protokolüne göre hipokampal segmentasyon Kırmızı: CA1, Yeşil: CA2/CA3, Sarı: CA4/DG, Mavi: SR/SL/SM, Pembe: Subikulum

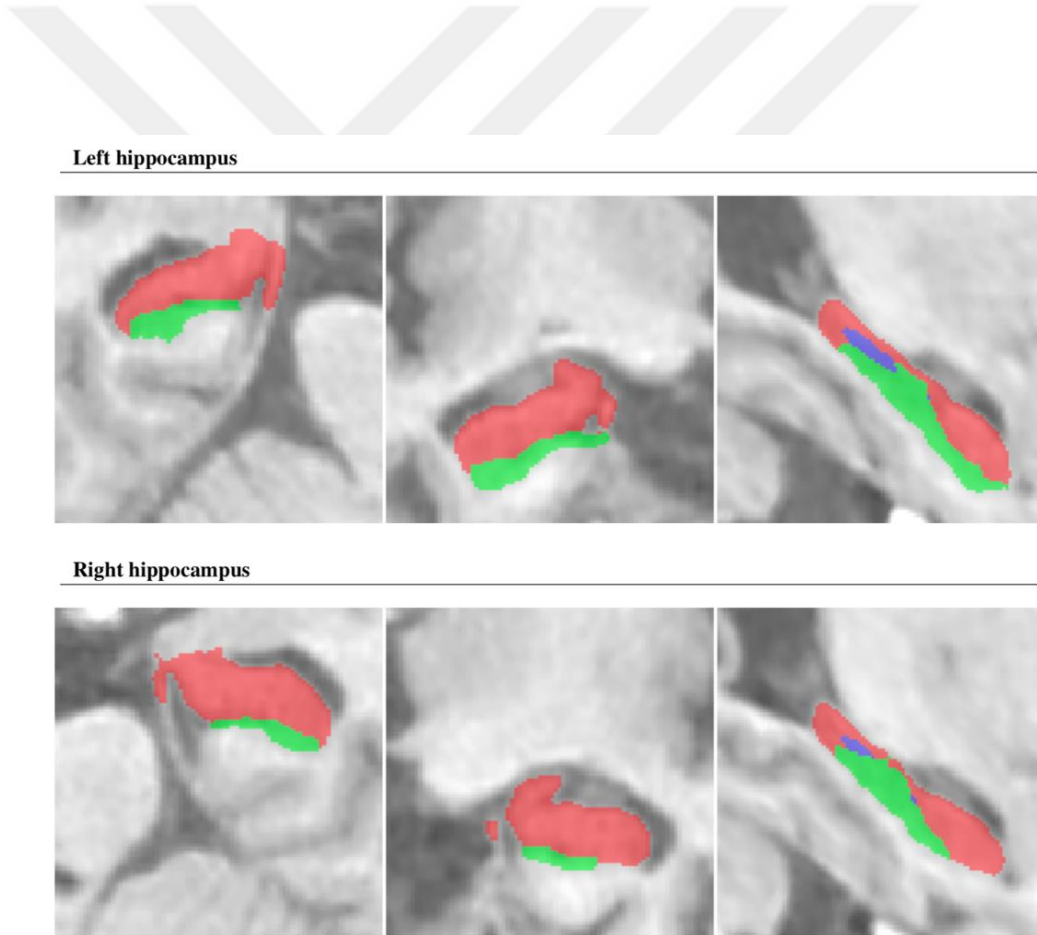


Şekil 29. Parkinson hasta grubu için W protokolüne göre hipokampus volümlerinin normal dağılımdaki yeri

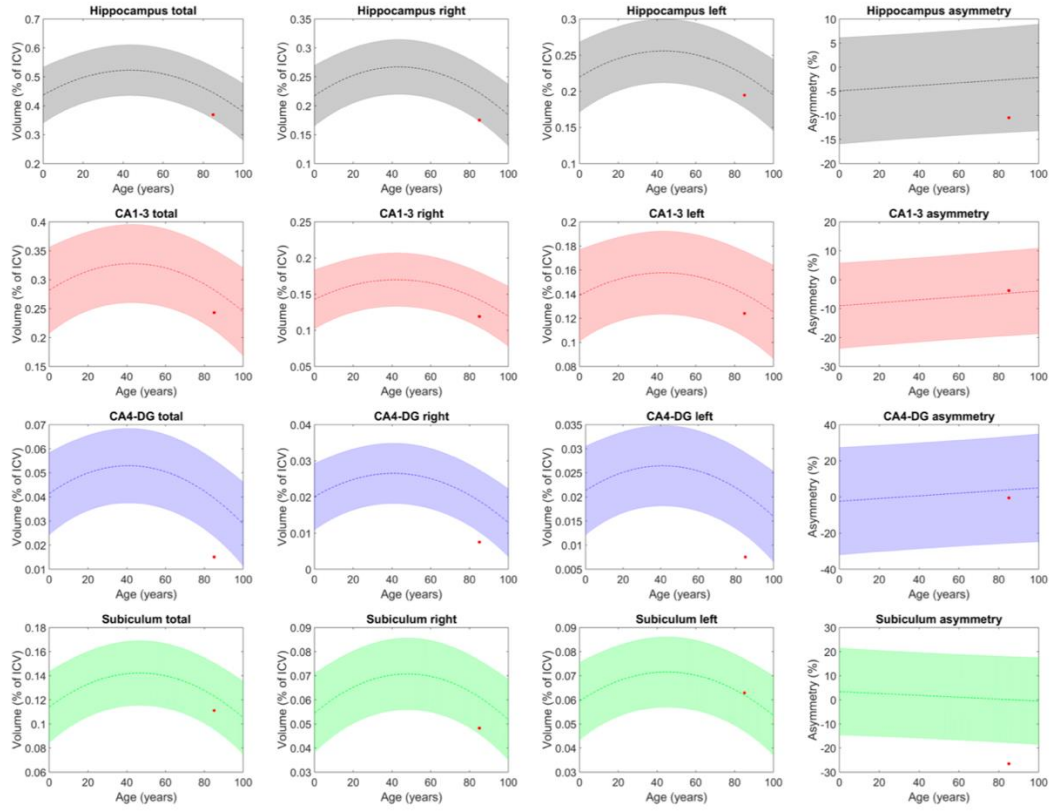
Segmentation protocol: Kulaga-Yoskovitz²

Volumes ³	Total (cm ³ /%)	Right (cm ³ /%)	Left (cm ³ /%)	Asym.(%) ⁴
<i>Hippocampus</i>	4.99 (0.3701) [0.36 - 0.54]	2.36 (0.1754) [0.18 - 0.27]	2.62 (0.1947) [0.18 - 0.27]	-10.4199 [-13.54 - 8.36]
<i>CA1-3</i>	3.28 (0.2436) [0.22 - 0.35]	1.61 (0.1195) [0.11 - 0.18]	1.67 (0.1241) [0.11 - 0.18]	-3.7252 [-19.38 - 9.97]
<i>CA4-DG</i>	0.20 (0.0152) [0.02 - 0.06]	0.10 (0.0076) [0.01 - 0.03]	0.10 (0.0076) [0.01 - 0.03]	-0.4346 [-25.67 - 33.34]
<i>Subiculum</i>	1.50 (0.1113) [0.10 - 0.15]	0.65 (0.0483) [0.05 - 0.08]	0.85 (0.0630) [0.05 - 0.08]	-26.4254 [-17.78 - 17.99]

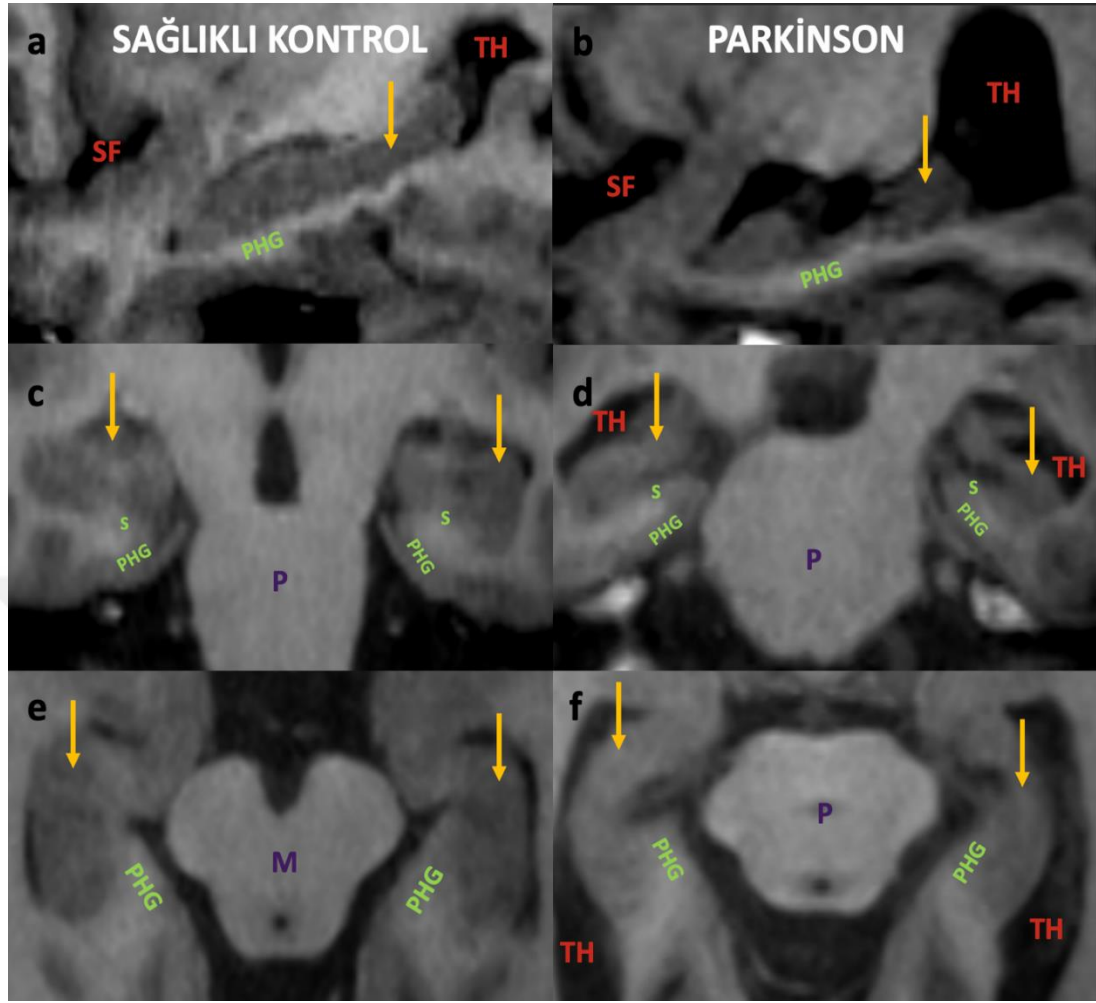
Şekil 30. Parkinson hasta grubu için KY protokolüne göre hipokampus total ve segment volümleri



Şekil 31. Parkinson hasta grubu için KY protokolüne göre hipokampal segmentasyon Kırmızı: CA1, Yeşil: CA2/CA3, Sarı: CA4/DG, Mavi: SR/SL/SM, Pembe: Subikulum



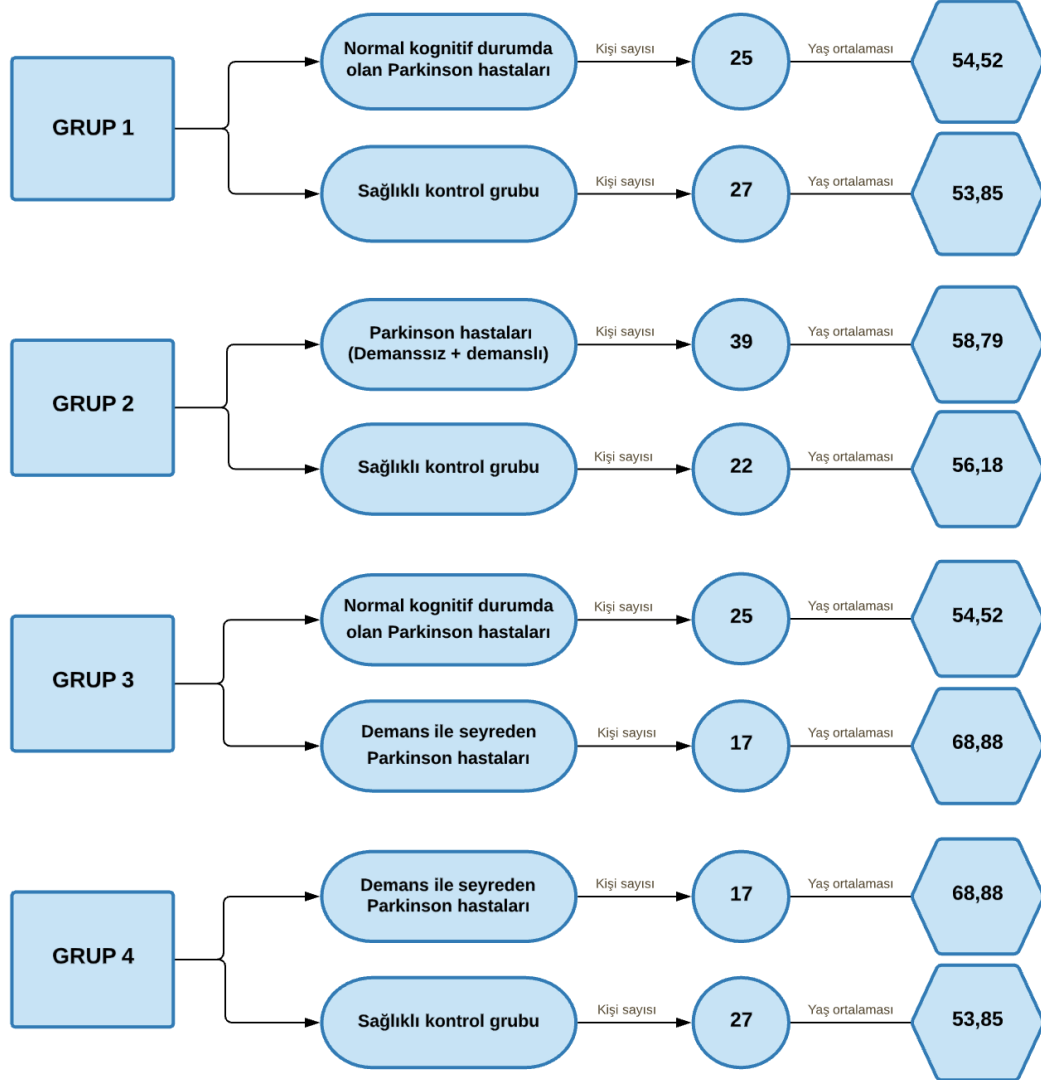
Şekil 32. Parkinson hasta grubu için KY protokolüne göre hipokampus volümlerinin normal dağılımdaki yeri



Şekil 33. Sağlıklı kontrol ve Parkinson hastasında hipokampus MR görüntüsü:
a) Sagittal b) Koronal c) Aksiyal FSPGR sekansta hipokampus (sarı ok) izlenmekte. Sağlıklı kontrol grubuna göre Parkinson hastalarında hipokampus volümünün azaldığı, atrofi, dejenerasyon ve interdijitasyon kaybı olduğu görülmektedir. Ayrıca subikulum (S) ve parahipokampal girusun (PHG) da Parkinson hastalarında atrofik olduğu dikkati çekmektedir. Hipokampus ve serebral hemisfer atrofisine sekonder Parkinson hastalarında lateral ventrikül temporal hornunda (TH) ve silvian fissürde (SF) genişleme izlenmektedir.

Parkinson hastaları normal kognitif durumda olan ve demansla seyredenler olarak gruplandırıldıktan sonra kontrol grubu ile birlikte kendi içinde ve birbirleri ile karşılaştırılarak değerlendirildi. *Grup 1:* Normal kognitif durumda olan Ph ile sağlıklı kontrol grubu, *Grup 2:* Normal kognitif durumda olan ve demans ile seyreden Ph ile sağlıklı kontrol grubu, *Grup 3:* Normal kognitif durumda olan ve demans ile seyreden Ph *Grup 4:* Demans ile seyreden Ph ve sağlıklı kontrol grubunu

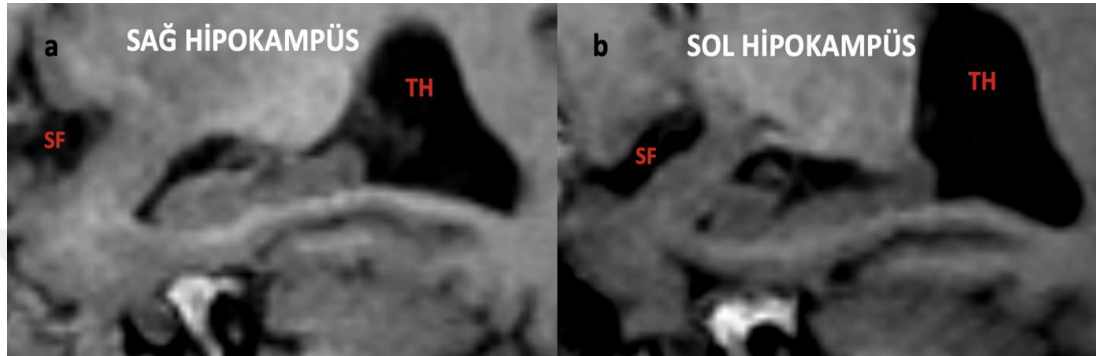
içermekte olup hem W hem KY protokolüne göre total ve segmental volümleri arasındaki ilişki Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma gruplarında çalışmaya katılan olgu sayıları ve yaş ortalamaları Şekil 34’te ayrıntılandırılmıştır.



Şekil 34. Çalışma gruplarında çalışmaya katılan olgu sayıları ve yaş ortalamaları

Hipokampus volümü yaş ile beraber fizyolojik olarak azalmaktadır ve demans bulguları özellikle ileri yaşlarda görülmektedir. Gruplar oluşturulurken yaş faktörünün etkisini ortadan kaldırmak ve gruplarda yaş ortalamalarının eşitlenmesini sağlamak için çalışma gruplarında bazı olgular çalışmadan dışlanmıştır. Grup 1 ve 2’de yaş ortalamaları benzer olup, yaş ortalaması arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Grup 3 ve 4’te demans ile seyreden Ph’nda daha ileri yaşta oldukları

kontrol grubuna göre her iki çalışma grubunda yaş ortalaması daha yüksektir, ayrıca bu gruplar için yapılan analizlerde hipokampus total ve alt segment volumlerinde en önemli belirleyici faktör yaş olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda sol hipokampus total ve segmental volüm değerleri genel olarak sağa göre daha düşük olarak saptanmıştır (Şekil 35).



Şekil 35. Parkinson hastasında sağ ve sol hipokampus MR görüntüsü: a) Sağ b) Sol hipokampusun sagittal FSPGR sekansında sol hipokampus volümü sağa göre daha çok azalmış olarak izlenmektedir. Her iki görüntüde hipokampus ve serebral hemisfer atrofisine sekonder Parkinson hastalarında lateral ventrikül temporal hornunda (TH) ve silvian fissürde (SF) genişleme dikkati çekmektedir.

Grup 1’de normal kognitif durumda olan Ph ile sağlıklı kontrol grubunun hipokampal volümleri karşılaştırıldığında; W protokolüne göre Parkinson hastalarında SR/SL/SM sağ, sol ve total volümleri ile subikulum sağ, sol ve total volümleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Tablo 7). KY protokolüne göre volümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Grup 2’de normal kognitif durumda olan ve demans ile seyreden Ph’nin dahil olduğu hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun hipokampal volümleri karşılaştırıldığında; W protokolüne göre Ph’de SR/SL/SM sağ ve total volümleri, subikulum sağ, sol ve total volümleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Tablo 8). KY protokolüne göre volümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Grup 3’te normal kognitif durumda olan Ph ve demans ile seyreden Ph’nin hipokampal volümleri hasta grubu içinde karşılaştırıldığında iki grup arasında yaş

Tablo 7. Grup 1 - Normal kognitif durumda olan Ph ile sağlıklı kontrol grubu verileri

İstatiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilen hipokampus volümleri için mean (Minimum ve maksimum değerleri), p değeri ve Mann Whitney U değeri tabloda yer almaktadır.

Hipokampus Volüm	Normal kognitif durumda olan Ph (n:25) Cm3 Mean (Min-Maks)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n:27) Cm3 Mean (Min-Maks)	P Değeri	Mann Whitney U Değeri
SR/SL/SM Total	0,686 (0,478 – 1,018)	0,799 (0,416 – 1,070)	0,007	190,000
SR/SL/SM Sağ	0,343 (0,176 – 0,539)	0,408 (0,388 – 0,507)	0,018	208,000
SR/SL/SM Sol	0,343 (0,227 – 0,539)	0,391 (0,140 – 0,586)	0,049	230,000
Subikulum Total	0,473 (0,040 – 0,620)	0,615 (0,381 – 1,016)	0,000	102,000
Subikulum Sağ	0,240 (0,149 – 0,324)	0,296 (0,171 – 0,536)	0,003	173,000
Subikulum Sol	0,253 (0,131 – 0,379)	0,319 (0,178 – 0,845)	0,001	160,000

ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmakta olup; bu durum demans grubunun yaş ortalamasının beklenen şekilde yüksek olmasına bağlanmıştır. Demans ile seyreden Ph'de W protokolüne göre sağ, sol ve total hipokampus volümleri, CA1 sağ, sol ve total volümleri, CA2/3 sağ ve total volümleri, CA4/DG sağ ve total volümleri; KY protokolüne göre CA1/3 sağ ve total volümleri normal kognitif durumda olan Ph'ye göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bulguların demans grubundaki hastaların ileri yaşta olmasından kaynaklandığı görülmektedir.

Grup 4'te demans ile seyreden Ph ve sağlıklı kontrol grubunun hipokampal volümleri karşılaştırıldığında; demans grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre yüksek

Tablo 8. Grup 2 - Normal kognitif durumda olan ve demans ile seyreden Ph ile sağlıklı kontrol grubu verileri

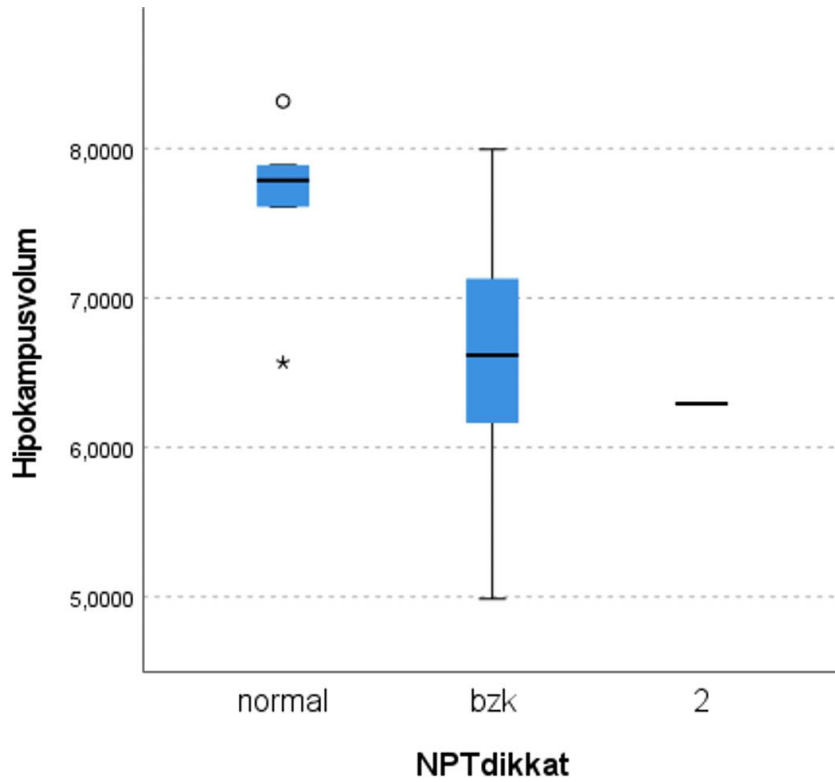
İstatiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilen hipokampus volümleri için mean (Minimum ve maksimum değerleri), p değeri ve Mann Whitney U değeri tabloda yer almaktadır.

Hipokampus Volüm	Parkinson Hastaları (Demanssız + Demanslı) (n:39) Cm3 Mean (Min-Maks)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n:22) Cm3 Mean (Min-Maks)	P Değeri	Mann Whitney U Değeri
SR/SL/SM	0,703	0,798		
Total	(0,478 – 1,041)	(0,416 – 0,1,070)	0,024	279,000
SR/SL/SM	0,355	0,410		
Sağ	(0,176 – 0,539)	(0,143 – 0,571)	0,025	280,000
Subikulum	0,494	0,630		
Total	(0,040 – 0,891)	(0,380 – 1,016)	0,000	155,000
Subikulum	0,246	0,303		
Sağ	(0,149 – 0,376)	(0,171 – 0,536)	0,003	229,000
Subikulum	0,261	0,327		
Sol	(0,131 – 0,515)	(0,178 – 0,845)	0,003	234,000

olduğu için iki grup arasında yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Yaş faktörünün etkisini azaltmak adına Grup 1 ve 2 oluşturulmuş olup hipokampus segment ve total volümlerinin PH ve demans ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmaya katılan Parkinson hastalarının demografik ve klinik verilerinin hipokampus volümleri üzerine etkisi değerlendirildiğinde; tekli analiz sonrası total hipokampus volümü üzerine etkisi olan faktörler KY protokolüne göre eğitim durumu, NPT dikkat, NPT verbal sayı; W protokolüne göre yaş, HE skoru, SE skoru, MMSE total ve NPT idi. KY protokolüne göre NPT dikkat, NPT verbal sayı ve eğitim durumu için; W protokolüne göre yaş, HE skoru, SE skoru, MMSE total, NPT

faktörleri için lineer regresyon metodu ile multivaryant analiz yapıldı. KY protokolüne göre; NPT dikkat ve NPT verbal sayı için $p \leq 0.05$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Total hipokampus volümü düşük olan olgularda NPT testinde dikkat ve verbal sayı işlevlerinde bozulma izlenmektedir (Şekil 36). Yaş ise total hipokampus volümünü etkileyen en önemli faktör olarak tespit edildi.

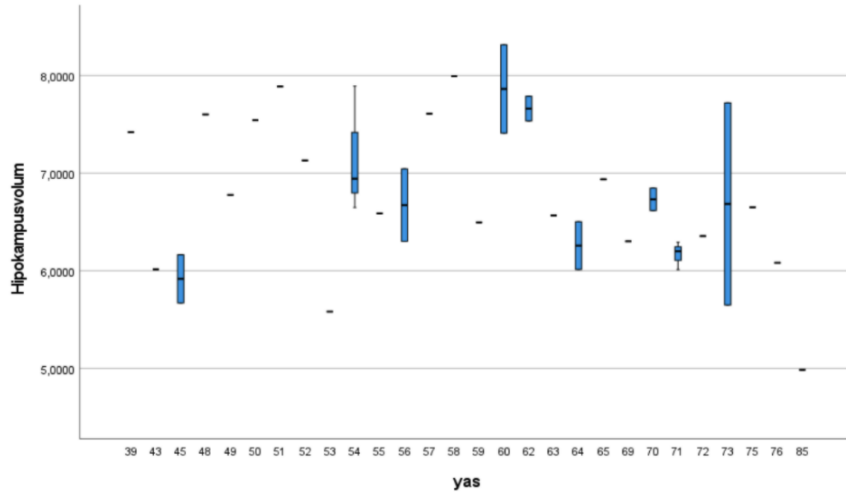


Şekil 36. Total hipokampus volümü ve NPT dikkat arasındaki ilişkiyi gösteren grafik

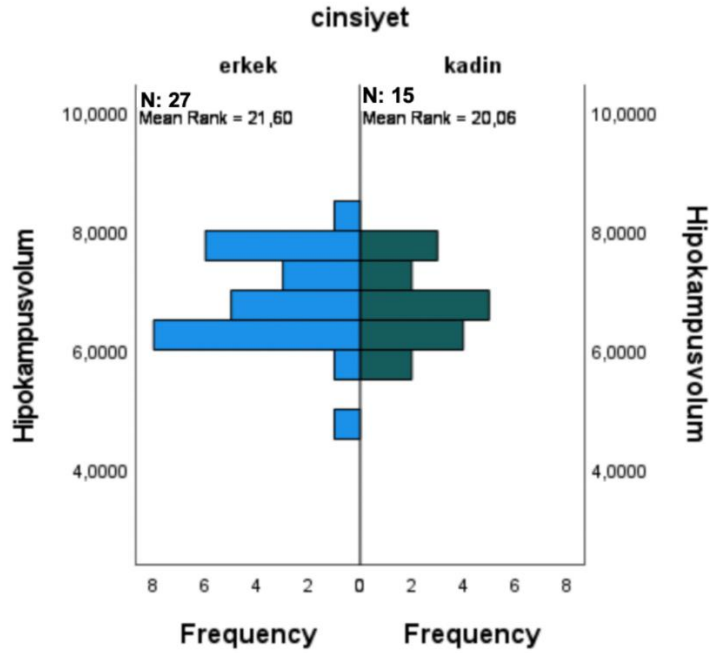
W protokolüne göre yapılan ölçümlerde; CA1 volümü için yaş, hastalık yılı, SE skoru, levodopa dozu, MMSE total ve NPT faktörleri tek yönlü analizde etkiliyken multivaryant regresyon analizine göre yaş en önemli faktör olarak tespit edilmiştir. CA2/3 volümü için HE skoru, SE skoru, MMSE total ve NPT faktörleri tek yönlü analizde etkiliyken multivaryant regresyon analizinde etkili olmadıkları gösterilmiştir. CA4 volümü için yaş, cinsiyet, SE skoru, MMSE total ve NPT faktörleri tek yönlü analizde etkiliyken multivaryant regresyon analizinde etkili olmadıkları gösterilmiştir. KY protokolüne göre yapılan ölçümlerde CA1/3 volümü için yaş, eğitim süresi, aile hikayesi, MMSE total ve NPT verbal faktörleri tek yönlü

analizde etkili bulunmuş olup multivaryant regresyon analizinde etkili olmadıkları gösterilmiştir.

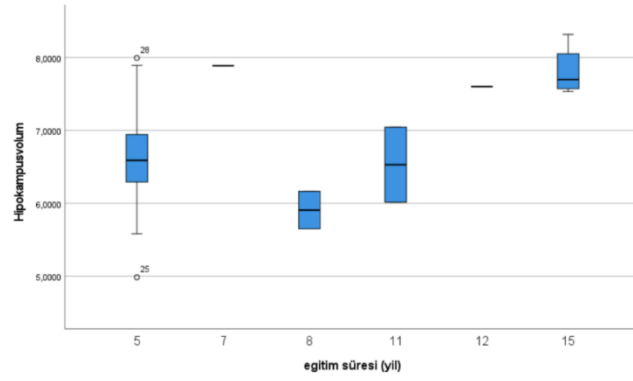
Çalışmaya katılan Parkinson hastalarının yaş, cinsiyet, eğitim süresi, hastalık yılı ve HE skoruna göre total hipokampus volümlerinin dağılımını gösteren grafikler Şekil 37-41’de ayrıntılandırılmıştır.



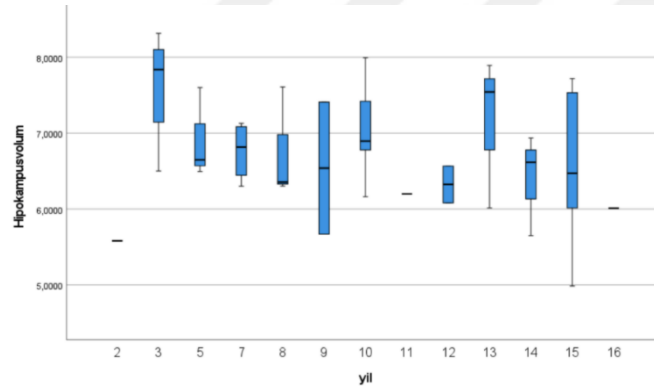
Şekil 37. Çalışmaya katılan Parkinson hastalarında yaşa göre total hipokampus volümünün dağılımını gösteren grafik



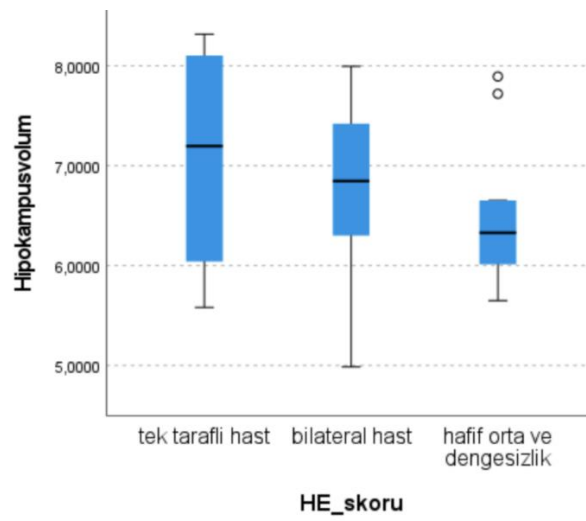
Şekil 38. Çalışmaya katılan Parkinson hastalarında cinsiyete göre total hipokampus volümünün dağılımını gösteren grafik



Şekil 39. Çalışmaya katılan Parkinson hastalarında eğitim süresine göre total hipokampus volümünün dağılımını gösteren grafik



Şekil 40. Çalışmaya katılan Parkinson hastalarında hastalık yılına göre total hipokampus volümünün dağılımını gösteren grafik



Şekil 41. Çalışmaya katılan Parkinson hastalarında HE skoruna göre total hipokampus volümünün dağılımını gösteren grafik

BÖLÜM 5: TARTIŞMA ve SONUÇ

PH'de hipokampus segmental atrofisinin hastalığın kognitif prognozu açısından yol gösterici olabileceğini ve volümetrik MRG ölçümlerinin PH tanısı almış kişilerde kognitif bozukluk ve demans gelişimini öngörebilecek bir marker olarak kullanılabileceğini düşündük. Bu amaçla çalışmamızda Parkinson hastaları ve kontrol grubunun hipokampus total ve segmental volümlerini MRG ile karşılaştırdık. Normal kognitif durumda olan Ph ile benzer yaş ortalamasına sahip sağlıklı kontrol grubunda hipokampus volümleri karşılaştırıldığında Ph'de SR/SL/SM sağ, sol ve total volümleri ile subikulum sağ, sol ve total volümleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Normal kognitif durumda ve demans ile seyreden Ph ile benzer yaş ortalamasına sahip sağlıklı kontrol grubunda hipokampus volümleri karşılaştırıldığında Ph'nda SR/SL/SM sağ ve total volümleri ile subikulum sağ, sol ve total volümleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Subikulum başlıca hipokampus CA1 segmenti ile entorinal korteks arasındaki bağlantıyı sağlar. Bunun yanında pek çok kortikal ve subkortikal bağlantısı bulunmaktadır. Etkileşimde olduğu alanların yanı sıra pek çok farklı fonksiyonel ve elektrofizyolojik özelliğe sahiptir. Geniş bağlantıları ve yapısal özellikleri sayesinde beyindeki pek çok farklı alanı etkileyebilir. Özellikle spasyal navigasyon, anımsatıcı süreçler ve strese karşı verilen cevabın kontrolü üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. Subikulumun dorsal ve ventral bölgesi farklı fonksiyonlara sahip olup dorsal bölgesi uzay, bellek ve hareket ile ilgili bilgileri işleme; ventral bölgesi hipokampal formasyonun hipotalamus-hipofiz-adrenal aks üzerindeki regülatuar inhibitör etkisinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (49). Stratum radiatum septal lifler, komissural lifler ve CA3 ile CA1'i bağlayan Schaffer kollateral liflerini içerir. Ayrıca burada basket hücreleri, radial trilaminar hücreler gibi yüzeyde bulunan ve bağlantıyı sağlayan nöronlar mevcuttur. Stratum lakünozum, Schaffer kollateral liflerini ve entorinal kortekse uzanım gösteren perforan lifler barındırır. Stratum molekülare en dıştaki tabakadır. Burada perforan lifler ile piramidal hücrelerin apikal dendritleri bulunur. Stratum lakünozum ve molekülare çok ince oldukları için çoğu

zaman ‘Stratum lakünozum-molekölare’ adıyla tek tabaka olarak değerdendirilirler. Bu tabakada bulunan inhibitör internöronlar, CA1 piramidal hücrelerdeki ileri beslemeli inhibisyona katkıda bulunabilir (35,50). Literatürde PH’de CA1 bölgesinin etkilenen bölgelerden biri olduğu ile sonuçlanmış çalışmalar bulunmaktadır (42,51,52). Çalışmamızda gruplar arasında CA1 volümü açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamış olmakla birlikte PH’de subikulum ve SR/SL/SM volümleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. PH’de subikulum ve SR/SL/SM’de izlenen atrofinin, bu bölgelerin CA1 üzerindeki etkileri ya da bağlantıları sebebiyle kognitif bozukluklara yol açabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ayrıca demans ile seyreden ve normal kognitif durumda olan Ph ile sağlıklı kontrol grubunun hipokampal volümlerini karşılaştırdık. Ancak demans daha çok ilerleyen yaşlarda görülen bir antitedir ve bizim çalışmamıza katılan demanslı Ph’nın yaş ortalaması da beklendiğı üzere kontrol grubu ve normal kognitif durumda olan Ph’ndan büyüktü. Bu gruplar arasında ortalama yaş için istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Demans ile seyreden Ph’nda sağ, sol ve total hipokampus volümleri, CA1 sağ, sol ve total volümleri, CA2/3 sağ ve total volümleri, CA4/DG sağ ve total volümleri ile CA1/3 sağ ve total volümleri normal kognitif durumda olan Ph’na göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Demans ile seyreden Ph’nda sağ, sol ve total hipokampus volümleri, sağ CA2/3 volümü, CA4/DG sağ, sol ve total volümleri, SR/SL/SM sol ve total volümleri, subikulum sağ, sol ve total volümleri ile sağ hipokampus total volümü, sağ CA1/3 volümü sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Demans grubunda yaş ortalamasının yüksek olması ve hipokampus volümünün yaş ile beraber fizyolojik olarak azalması sebebiyle etkilenen bölgelerdeki atrofinin ilerlemiş yaşa bağlı ya da PH etkisiyle olup olmadığı net olarak aydınlatılamamıştır.

Çalışmaya katılan Parkinson hastalarının total hipokampus volümü ile yaş, cinsiyet, eğitim süresi, el dominansı, sigara – alkol kullanımı, aile hikayesi, kronik hastalık varlığı, hastalık başlangıç bulgusu, ilk tremor varlığı, tremor tarafı, ilk bradikinezi varlığı, bradikinezi tarafı, hastalık yılı, HE-SE skoru, dopamin agonist kullanımı ve tipi, levodopa dozu ve cevabı, depresyon - psikoz - demans varlığı, UPDRS skoru, MMSE skoru, NPT skorunun etkisi değerdendirildi. Total hipokampus volümü ile NPT’nin dikkat ve verbal sayı komponentlerinin ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı

bulundu. Total hipokampus volümü düşük olan olgularda dikkat ve verbal sayı işlevlerinde bozulma izlenmektedir. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sol total ve segmental hipokampus volümleri sağa göre genel olarak düşük saptanmıştır. Bu durum Brück ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonuçlarıyla benzer şekilde Parkinson hastalarında verbal bellekte bozulmanın daha ön planda olmasıyla ilişkilendirilebilir (53). Bunların yanısıra hipokampus segmental volümleri için de aynı parametrelerin etkisi değerlendirilmiş olup segmental volümler üzerine istatistiksel olarak anlamlı faktör bulunmamıştır. Yaş ise total ve segmental hipokampus volümünü etkileyen en önemli faktör olarak tespit edildi.

Literatürde Parkinson hastalarında hipokampus volümlerini değerlendiren çalışmalara bakıldığında, Foo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kognitif bozukluğu olmayan Ph ile hafif kognitif bozukluğu olan Ph'nın başlangıç hipokampus segmental volümleri karşılaştırılmış ve 18 ay boyunca takip edilmişlerdir. Hafif kognitif bozukluğu olan hastalarda başlangıçta sol fimbria, sağ CA1 ve sağ hipokampal - amigloid tranzisyon bölgesi volümleri ve kognitif skorları, kognitif bozukluğu olmayan Ph'na göre düşük olarak bulunmuştur. 18 ay boyunca olan izlemlerde kognitif olarak stabil seyreden hastalara göre kognitif bozukluğu olmayan PH'den hafif kognitif bozukluğun görüldüğü PH'ye dönüşen hastalarda, epizodik bellek bozuklukları ile birlikte CA2-3 volümünde azalma görülmüştür. Kognitif bozukluğu olmayan PH'nin, hafif kognitif bozukluğun görüldüğü PH'ye progresyonunda özellikle başlangıç sağ CA4, sol parasubikulum, DG ve sol hipokampal - amigloid tranzisyon bölgesinin spesifik atrofisinin önemli belirteçler olabileceği bildirilmiştir (42). Camicoli ve arkadaşlarının benzer yaş gruplarındaki kognitif bozukluğu olmayan Ph, hafif bilişsel bozukluk ya da demans ile seyreden Ph, Alzheimer hastaları ve kontrol grubunda hipokampus volümlerini karşılaştırarak demans ile hipokampal atrofi ilişkisini araştırdıkları çalışmada, hipokampus volümlerini en düşükten en büyüğe doğru Alzheimer hastalığı, hafif bilişsel bozukluk ya da demans ile seyreden Ph, kognitif bozukluğu olmayan Ph ve kontrol grubu şeklinde sıralamışlardır. Demans ile seyreden durumlarda ilerleyici hipokampal volüm kaybı olabileceğini, PH'de volümetrik MRG incelemenin demans gelişimi için erken bir marker sağlayabileceğini bildirmişlerdir (43). Brück ve arkadaşlarının erken dönem demanssız PH'de kognitif bozukluk ile hipokampal ve prefrontal atrofi

ilişkisini araştırdığı çalışmada sağlıklı kontrol grubu ile Ph'nin hipokampus volümleri karşılaştırılmıştır. Sağlıklı kontrol grubuna göre Ph'nda sağ ve sol prefrontal korteks ile hipokampus atrofi görülmüştür. Sol hipokampus atrofisinin hastalarda verbal bellekte bozukluk ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (53). Yıldız ve arkadaşlarının PH'de bozulmuş kognitif durumla hipokampal atrofi ilişkisini değerlendirdikleri çalışmalarında Ph ve sağlıklı kontrol grubunun hipokampal volümleri karşılaştırılmıştır. Ph, kognitif bozukluğu olmayanlar ve hafif kognitif bozukluğu olanlar olmak üzere iki grupta incelenmiştir. Ph ve kontrol grubu arasında hipokampus volümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak hafif kognitif bozukluğu olan Ph'nda sağ ve sol hipokampus volümlerindeki azalmalar kelime akıcılığı ve kognitif durumdaki bozulmalar ile ilişkilendirilmiştir (5). Uribe ve arkadaşlarının yaşlanma ve PH'nin bölgesel hipokampal atrofisinin farklı progresyonu üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmada, normal kognitif durumda olan Ph, hafif bilişsel bozukluk ile seyreden Ph ve sağlıklı kontrol grubunun hipokampal volümleri iki farklı zaman aralığında değerlendirilmiştir. Sağ CA1 volümünde hem PH subgruplarında hem kontrol grubunda zamanla azalma izlenmiştir. Sağ total hipokampus volümünde her iki Parkinson grubunda zaman etkisi görülürken, kontrol grubunda değişiklik saptanmamıştır. Normal kognitif durumda olan Ph'nda sol hipokampal kuyruk ve sağ parasubikulum volümlerinde zaman etkisi görülmüştür. İlk zaman aralığında ölçülen spesifik hipokampal segment volümlerinin ilerleyen zamanlarda bellek fonksiyonlarını ölçen testin skorlarında olacak değişikliklerin %60'ını öngörebildiği ayrıca bazı hipokampal segmentlerdeki değişikliklerin hafıza kaybı için öngörücü olabileceği bildirilmiştir. Ph'nda CA1 volümünde oluşan değişiklikler normal yaşlanma süreci ile benzer bulunmakla beraber, Ph'nda sağ hemisfer atrofi ile birlikte hipokampus anterior ve posterior segment volümlerinde daha fazla düşüş olduğu bildirilmiştir. Total hipokampal volümlere göre segment volüm analizlerinin verbal bellek performansını değerlendirmek için daha kullanışlı olacağı düşünülmektedir (51). Beyer ve arkadaşlarının yeni tanı PH'de verbal belleğin hipokampal yapısal değişikliklerle ilişkisini araştırdıkları çalışmada sağlıklı kontrol grubu, kognitif bozukluğu olmayan Ph ve hafif kognitif bozukluğu olan Ph'nin verbal bellek işlevini ölçen testler ile segmente hipokampusün üç boyutlu haritalama yöntemi ile elde edilen ölçümlerinin

ilişkisi araştırılmıştır. Hafif kognitif bozukluğu olan Ph'nda, normal kognitif durumda olan Ph'na göre başlangıçta CA1'de azalmış volüm ve bununla korele dikkat skorlarının bulunduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca tüm Ph'nda bellek fonksiyon testlerindeki bozukluklarla subikulum ve CA1 atrofisinin ilişkili olabileceğini düşünmektedirler (52). Bizim çalışmamızda subikulum ve SR/SL/SM volümleri kontrol grubuna göre hasta gruplarında anlamlı olarak az bulundu. Bulgularımıza göre CA1 volümlerinde fark olmamakla birlikte subikulum ve SR/SL/SM volümlerinin hipokampüsün diğer segmentler ile olan bağlantı yollarını ya da direk segmentleri etkileyerek bellek üstüne etkisi olabileceğini düşünmekteyiz. PH tanısı konulan kişilerde kognitif bozukluk ya da demans gelişimini öngörmek ve klinik testlere destek olmak için hipokampüsün volümetrik değerlendirilmesinin kullanılmasını öneriyoruz. Kognitif bozukluk ya da demans gelişecek PH için marker olarak kullanılabilecek hipokampüs total - segmental volümü hakkında fikir birliğine varılamamış olmakla birlikte PH'de kognitif prognoz göstergesi olarak volümetrik hipokampüs MRG incelemesi önem taşımaktadır. Gelişen MRG teknolojileri ve segmentasyon programları ile birlikte daha doğru ölçümler ve daha stabil sonuçlara ulaşılabilecektir. Geniş katılımlı, çok merkezli çalışmalar ve metaanalizlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Tüm dünyayı etkisi altına alan ve Mart 2020 tarihinden itibaren ülkemizin de muzdarip olduğu COVID – 19 pandemisi nedeniyle kronik hastaların düzenli hastane takiplerinde oluşan aksaklıklar ve kontrol grubu hastaların ise hastane başvurusunda gerçekleşen azalma prospektif olarak planlanmış çalışmamızda hasta ve kontrol grubu sayısı açısından bir limitasyona yol açmıştır. Çalışmamızdaki tüm kognitif bozukluğu bulunan hastalar demans ile seyretmekteydi. Hafif kognitif bozukluk ile seyreden Ph'nın bulunmaması normal kognitif durumdan demansa geçiş arasında bulunan verileri değerlendirememize neden olmuştur. Normal kognitif durumda olan Ph'nda takipte hafif kognitif bozukluk ya da demans gelişebilir. Bu durumu ön görmek ya da değerlendirmek için, başlangıç volümlerinde izlenen değişiklikler ile kognitif fonksiyon arasındaki ilişkinin takipte değerlendirilmesi gerekmektedir. Bizim hastalarımızın takip MRG değerlendirmelerinin olmaması limitasyonlarımızdan bir diğerydi. Hipokampüs volümlerinin otomatik segmentasyon programları ile değerlendirilmesi nedeni ile volümetrik MR

sekanslarına ihtiyaç duyulması MRG çekim sürelerinin uzamasına ve hasta kaynaklı hareket artefaktlarına yol açmaktadır. Hipokampus volümünün normal yaşlanmayla beraber azalması ve demansın daha çok ileri yaşlarda görülmesi sebebiyle PH'de hipokampal volüm ilişkisinin araştırıldığı, karşılaştırma yapılan gruplarda yaş ortalamasının daha benzer olduğu daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç olarak Parkinson hastalarında ilerleyen dönemlerde kognitif bozukluk - demans gelişimini öngörebilmek için volümetrik hipokampus MRG incelemesi faydalıdır. Hipokampus segment volümlerinin incelenmesi kognitif bozulma için daha spesifik bilgi verebilir. PH ile kontrol grubu arasında kognitif durumdan bağımsız olarak subikulum ve SR/SL/SM volümleri farklı olup, belirgin radyolojik bulgusu olmayan PH'de tanıyı destekleyecek kantitatif değerler elde edilebilir. Ancak hipokampusün segment volümleri PH'de kognitif duruma göre istatistiksel farklılık göstermemektedir. PH'de kognitif bozukluk olmadan da hipokampus volümlerinde kontrol gruplarına göre fark olması nörodejeneratif zemine bağlanabilir. Sonuç olarak Parkinson hastalarında ilerleyen dönemlerde kognitif bozukluk - demans gelişimini öngörebilmek için takip volümetrik değerleri içeren daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Esmail S. The Diagnosis and Management of Parkinson's Disease. *Sch J Appl Sci.* 2018;1(9):13–9.
2. Wang N, Zhang L, Yang HG, Luo XG, Fan GG. Do multiple system atrophy and Parkinson's disease show distinct patterns of volumetric alterations across hippocampal subfields? An exploratory study. *Eur Radiol.* 2019;29(9):4948–56.
3. Tanik N, Serin HI, Celikbilek A, Inan LE, Gundogdu F. Associations of olfactory bulb and depth of olfactory sulcus with basal ganglia and hippocampus in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2016;620:111–4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2016.03.050>
4. Wang EW, Du G, Lewis MM, Lee EY, De Jesus S, Kanekar S, et al. Multimodal MRI evaluation of parkinsonian limbic pathologies. *Neurobiol Aging.* 2019;76:194–200. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.01.004>
5. Yıldız D, Özbek SE, Zarifoğlu M, Hakyemez B, Bakar M, Karlı N, et al. Impaired cognitive performance and hippocampal atrophy in Parkinson disease. *Turkish Journal of Medical Sciences.* (2015) 45: 1173-1177. doi: 10.3906/sag-1408-68
6. Olfati N, Shoeibi A, Litvan I. Progress in the treatment of Parkinson-Plus syndromes. *Parkinsonism and Related Disorders.* 2019. Vol. 59. 101–110 p. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.10.006>
7. Romero JE, Coupé P, Manjón J V. HIPS: A new hippocampus subfield segmentation method. *Neuroimage.* 2017;163:286–95. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.049>
8. Pagano G, Niccolini F, Politis M. Imaging in Parkinson's disease. *Clin Med (Northfield Il).* 2016;16(4):371–5.
9. DeMaagd G, Philip A. Parkinson's Disease and its Management. *Pharm Ther.* 2015;40(8):504–32.

10. Özekmekçi S. Parkinson Hastalığının Ayırıcı Tanısı. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji Sempozyum Dizisi, No42. 2005;255–62.
11. Oktay C. Parkinsonizm alt gruplarının ayırıcı tanısında mezensefalon indekslerinin taniya katkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı 2018.
12. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med*. 2020;36(1):1–12.
13. Akbayır E, Şen M, Ay U, Şenyer S, Tüzün E, Küçükali Cİ. Parkinson Hastalığının Etiyopatogenezi Etiopathogenesis of Parkinson's Disease. *Deney Tıp Araştırma Enstitüsü Derg*. 2017;7(13):1–23.
14. Ertan S. Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji Sempozyum Dizisi, No42. 2005;249–54.
15. Apaydın H. Parkinson Hastalığı Etiyopatogenezi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji Sempozyum Dizisi, No42. 2005;263–8.
16. Stoker TB, Greenland JC. Parkinson's Disease Pathogenesis and Clinical Aspects Cover. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. 2018. 109–129 p.
17. Jankovic J. Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):368–76.
18. Marsili L, Rizzo G, Colosimo C. Diagnostic criteria for Parkinson's disease: From James Parkinson to the concept of prodromal disease. *Front Neurol*. 2018;9:1–10.
19. Gibb W, Less A. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:745–52.

20. Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (HBD BPHDÖ). International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) 2016;738–50.
21. Modestino EJ, Reinhofer A, Blum K, Amenechi C, O'Toole P. Hoehn and Yahr staging of Parkinson ' s disease in relation to neuropsychological measures. *Front Biosci.* 2018;23:1370–9.
22. Gürvit İH, Baran B. Demanslar ve Kognitif Bozukluklarda Ölçekler, Scales in Demantia and Cognitive Disorders. *Nöropsikiyatri Arşivi.* 2007;44:58–65.
23. Çakmur R. Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberi. Türk Nöroloji Derneği ve Türkiye Parkinson Hastalığı Derneği Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Çalışma Grubu.
24. Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol.* 2009;8(3):270–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70042-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70042-0)
25. Boeve BF. Corticobasal Degeneration. *Atypical Parkinsonian Disorders.* 2007. 309–334 p.
26. Outeiro TF, Koss DJ, Erskine D, Walker L, Kurzawa-Akanbi M, Burn D, et al. Dementia with Lewy bodies: An update and outlook. *Mol Neurodegener.* 2019;14(1):1–18.
27. Heim B, Krismer F, De Marzi R, Seppi K. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2017;124(8):915–64.
28. Meijer FJA, Goraj B, Bloem BR, Esselink RAJ. How i do it: Clinical application of brain mri in the diagnostic work-up of parkinsonism. *J Parkinsons Dis.* 2017;7(2):211–7.
29. Tsochatzis T, Velonakis G, Toulas P, Papathanasiou MA, Karavasilis E, Pantoleon V, et al. Role of MRI in the differential diagnosis of Parkinson Disease and Parkinson Plus Syndromes. *Eur Soc Radiol ECR* 2019. C-2501 ECR:1–20.

30. Schwarz ST, Afzal M, Morgan PS, Bajaj N, Gowland PA, Auer DP. 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. *PLoS One*. 9(4):1–8.
31. Watanabe H, Riku Y, Hara K, Kawabata K, Nakamura T, Ito M, et al. Clinical and Imaging Features of Multiple System Atrophy: Challenges for an Early and Clinically Definitive Diagnosis. *J Mov Disord*. 2018;11(3):107–20.
32. Jalal MJA, Menon MK. “Humming Bird Sign”, “Mickey Mouse Sign”, and “Morning Glory Sign” in progressive supranuclear palsy. A Case Report with review of literature. *Menoufia Medical Journal*. Vol. 30. 2017. p. 325–6.
33. Righini A, Antonini A, De Notaris R, Bianchini E, Meucci N, Sacilotto G, et al. MR imaging of the superior profile of the midbrain: Differential diagnosis between progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. *Am J Neuroradiol*. 2004;25(6):927–32.
34. Morelli M, Arabia G, Salsone M, Novellino F, Giofre L, Paletta R, et al. Accuracy of Magnetic Resonance Parkinsonism Index for Differentiation of Progressive Supranuclear Palsy from Probable or Possible Parkinson Disease. *Mov Disord*. 2011;26(3):527–33.
35. İzci Y, Erbaş YC. Hipokampus: Yapısı ve Fonksiyonları. *Türk Nöroşirürji Derg*. 2015;25(3):287–95.
36. Anand K, Dhikav V. Hippocampus in health and disease: An overview. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012;15(4):239–46.
37. Hayman LA, Fuller N, Pfleger MJ, Meyers A, Jackson F. The Hippocampus : Normal Anatomy and Pathology Dentate gyrus. *Am J Roentgenol*. 1998;171(October):1139–46.
38. Özdemir M, Soysal H, Eraslan Ö, Dilli A. Normative hippocampal volumetric measurements using magnetic resonance imaging. *Turkish J Med Sci*. 2019;49(5):1464–70.

39. Dekeyzer S, De Kock I, Nikoubashman O, Vanden Bossche S, Van Eetvelde R, De Groote J, et al. “Unforgettable” – a pictorial essay on anatomy and pathology of the hippocampus. *Insights Imaging*. 2017;8(2):199–212.
40. Wible CG. Hippocampal physiology, structure and function and the neuroscience of schizophrenia: A unified account of declarative memory deficits, working memory deficits and schizophrenic symptoms. *Behav Sci (Basel)*. 2013;3(2):298–315.
41. Hannula DE, Duff MC. *The Hippocampus from Cells to Systems: Structure, Connectivity, and Functional Contributions to Memory and Flexible Cognition*. 2017. 1–51 p.
42. Foo H, Mak E, Chander RJ, Ng A, Au WL, Sitoh YY, et al. Associations of hippocampal subfields in the progression of cognitive decline related to Parkinson’s disease. *NeuroImage Clin*. 2016;14:37–42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2016.12.008>
43. Camicioli R, Moore MM, Kinney A, Corbridge E, Glassberg K, Kaye JA. Parkinson’s disease is associated with hippocampal atrophy. *Mov Disord*. 2003;18(7):784–90.
44. Saad Yousaf M, Daniyal U. Dementia in Parkinson’s disease – a comprehensive review. *J Park Restless Legs Syndr*. 2012;2(1):6–10.
45. Patwari S, Asia C, Yeshwantpur H, Chadaga H. Hippocampus Hitched - exemplifying the anatomy and pathology , a pictorial essay. *Eur Soc Radiol ECR 2017*. 2017;C-2009 ECR(April).
46. Winterburn JL, Pruessner JC, Chavez S, Schira MM, Lobaugh NJ, Voineskos AN, et al. A novel in vivo atlas of human hippocampal subfields using high-resolution 3T magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2013;74:254–65.
47. Yushkevicha PA, Avantsa BB, Plutab J, Dasa S, Minkoffb D, Mechanic-Hamilton D, et al. A High-Resolution Computational Atlas of the Human Hippocampus from Postmortem Magnetic Resonance Imaging at 9.4 Tesla. *Neuroimage*. 2009;44(2):385–398.

48. Kulaga-yoskovitz J, Bernhardt BC, Hong S, Mansi T, Bernasconi N. Multi-contrast submillimetric 3Tesla hippocampal subfield segmentation protocol and dataset. *Sci Data*. 2015;2(150059):1–9.
49. Mara SO. The subiculum: what it does, what it might do, and what neuroanatomy has yet to tell us. *Anat Soc Gt Britain Irel*. 2005;207:271–82.
50. Lacaille J, Schwartzkroin PA. Stratum Lacunosum-Molecular Interneurons of Hippocampal CA1 Region. II. Intracellular and Intradendritic Recordings of Local Circuit Synaptic Interactions. *J Neurosci*. 2015;8(4)(May 1988):1411–24.
51. Uribe C, Segura B, Baggio HC, Campabadal A, Abos A, Compta Y, et al. Differential Progression of Regional Hippocampal Atrophy in Aging and Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2018;10(325):1–9.
52. Beyer MK, Bronnick KS, Hwang KS, Bergsland N, Tysnes OB, Larsen JP, et al. Verbal memory is associated with structural hippocampal changes in newly diagnosed Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:23–8.
53. Brück A, T K, Kaasinen V, Vahlberg T, Rinne JO. Hippocampal and prefrontal atrophy in patients with early non-demented Parkinson's disease is related to cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1467–9.

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: 19.02.2020		
KONU: Etik Kurulu Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Parkinson Hastaları ile Sağlıklı Kontrol Grubunun Hipokampus Volümlerinin MRG ile 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		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm. Dr. Başak Atalay		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Radyoloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARI 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		☐		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	☒		
	ÇOK MERKEZLİ	☐		
	ULUSAL	☐		
	ULUSLARARASI	☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			
	OLGU RAPOR FORMU			
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019/0510	Tarih: 19.02.2020	
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.				

İmza: Dr. Şükrü Sadık ÖNER

