



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**PARKİNSON HASTALIĞI'NDA  
SANAL GERÇEKLİK UYGULAMASININ  
MOTOR VE KOGNİTİF SEMPTOMLAR ÜZERİNE  
ETKİLERİNİN KLİNİK VE REST-FMRI İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

FARZİN HAJEBRAHİMİ

FİZYOTERAPİ REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. LÜTFÜ HANOĞLU

İSTANBUL – 2020

## TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi

Programın Seviyesi : Yüksek Lisans ( ) Doktora (X)

Anabilim Dalı : Fizyoterapi ve Rehabilitasyon

Tez Sahibi : Farzin HAJEBRAHIMI

Tez Başlığı : Parkinson Hastalığı'nda Sanal Gerçeklik Uygulamasının Motor ve Kognitif Semptomlar Üzerine Etkilerinin Klinik ve rest-fMRI ile Değerlendirilmesi

Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Güney Yerleşkesi

Sınav Tarihi : 24.07.2020

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

### Danışman

### Kurumu

### İmza

Prof.Dr. Lütfü HANOĞLU

İstanbul Medipol Üniversitesi

### Sınav Jüri Üyeleri

Prof.Dr. Hanefi ÖZBEK

İstanbul Medipol Üniversitesi

Doç.Dr. Devrim TARAKCI

İstanbul Medipol Üniversitesi

Dr.Öğr.Üyesi Yonca Z. YAZGAN

İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa

Prof.Dr. Ela TARAKCI

İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Doktora Tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun ...../...../ ..... tarih ve ...../..... - ..... sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür Vekili**

## BEYAN

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



Farzin Hajebrahimi

İTHAF

Babamın şiirlerine ve annemin umutlarına...





## TEŞEKKÜRLER

Tez çalışmamın başından beri bana her konuda destek sağlayan, araştırmamın a'sının ne olduğu defalarca baştan öğreten, değerli tecrübeler kazanmama imkan sağlayan, her soruma sabırla yanıt veren ve yanıtıyla önüme yeni bir dünya açan, her zaman ulaşılabilen ve yanında çok keyif alarak çalıştığım, danışmanım olduğunu her daim aklıma getirdiğimde iftihar edip daha da çok çalışmam gerektiğini düşündürün çok değerli tez danışmanım ve hocam Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu'na,

Akademik hayata adım atmamı sağlayan, önümdeki kapıları açan ve her daim ilerlememi destekleyen Anabilim Dalı Başkanım ve çok kıymetli hocam Prof. Dr. Candan Algun' a,

Her zaman desteğini ve çok iyi niyetlerini hissettiren ve daima beni ilime teşvik eden saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hanefi Özbek' e,

Mütevazi ve yardımsever yaklaşımıyla her noktada tecrübelerini ve bilgilerini paylaşan çok değerli hocam Prof. Dr. Ela Tarakcı'ya

Elini her zaman sırtımda hissettiğim, en kritik anlarda yanımda gördüğüm, her zaman her konuda danıştığım çok değerli abim, dostum ve hocam Doç. Dr. Devrim Tarakcı' ya,

fMRI çekimini ve analizini bana öğreten ve her takıldığım noktada çok önemli destek sağlayan Prof. Dr. Zübeyir Bayraktaroğlu'na,

fMRI analiz konusunda olmazsa olmaz yardımlarıyla hiç usanmadan yanımda olan, iyi insan ve değerli arkadaşım Dr. Halil Aziz Velioglu' na,

Bilimsel yaklaşımlarıyla yol gösteren ve her zaman fikirlerini paylaşan Prof. Dr. Bahar Güntekin'e,

Çalışmamıza katılımcı sağlamamız için oldukça büyük destek sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Nesrin Helvacı Yılmaz' a,

Katılımlarıyla çalışmamızı mümkün kılan değerli katılımcılarımıza  
ve Medipol Mega Üniversite Hastanesi Nöroloji Polikliniği asistanlarına,

Her zaman bana yürek olan, teşvik eden ve güven veren canım  
abilerim Farzam ve Hadi' ye,

Hayatımın birinci ve en büyük öğretmenleri olan babam ve anneme,  
ve

Her şey için Miray' a

Teşekkürü vazife bilirim.



# İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU .....	i
BEYAN .....	ii
İTHAF .....	iii
TEŞEKKÜRLER .....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER/RESİMLER LİSTESİ .....	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xii
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT .....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ .....	3
4. GENEL BİLGİLER .....	6
4.1. Parkinson Hastalığı.....	6
4.1.1. Kısa Tarihçesi.....	6
4.1.2. Tanım ve Epidemiyolojisi.....	6
4.1.3. Patofizyolojisi.....	7
4.1.4. Risk Faktörleri.....	10
4.1.5. Koruyucu Faktörler.....	10
4.2. Klinik Özellikler .....	11
4.2.1. Motor Olmayan Semptomlar.....	12
4.3. Tanı Kriterleri.....	14
4.4. Parkinson Hastalığında Tedavi Yöntemleri .....	14
4.4.1. Farmakolojik Tedavi.....	15
4.4.2. Farmakolojik Olmayan Tedaviler.....	17
4.5. Parkinson Hastalığında Değerlendirme Yöntemleri.....	26
4.5.1. Nörolojik Değerlendirme .....	26

4.5.2.	Motor ve Motor olmayan Semptomların Değerlendirilmesi.....	27
4.5.3.	Kognitif Değerlendirme .....	28
4.5.4.	Nörogörüntüleme .....	30
5.	MATERYAL VE METOD .....	43
5.1.	Amaç .....	43
5.2.	Çalışmanın Yapıldığı yer .....	43
5.3.	Çalışmanın Süresi .....	43
5.4.	Katılımcılar.....	43
5.4.1.	Çalışma Tasarımı .....	44
5.4.2.	Dahil Edilme Kriterleri .....	46
5.4.3.	Dışlama Kriterleri .....	46
5.5.	Veri Toplama Araçları .....	46
5.5.1.	Demografik Verilerin Kaydedilmesi .....	46
5.5.2.	Motor Semptomların Değerlendirmesi .....	47
5.5.3.	Motor Olmayan Semptomların Değerlendirilmesi .....	48
5.5.4.	Nörogörüntüleme .....	54
5.6.	Tedaviler .....	60
5.6.1.	Sanal Gerçeklik Uygulaması.....	60
5.6.2.	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon .....	61
5.6.3.	Farmakolojik Tedavi.....	62
5.6.4.	Tedavileri iletme stratejisi.....	64
5.7.	İstatistiksel Analiz .....	64
6.	BULGULAR.....	65
6.1.	Demografik Veri Bulguları .....	65
6.2.	Motor Değerlendirme Bulguları .....	66

6.2.1.	Motor değerlendirme testlerinin tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme verilerinin grup içi karşılaştırılması .....	66
6.2.2.	Motor değerlendirme testlerinin gruplar arası karşılaştırılması .....	67
6.3.	Kognitif Durum ve Duygu Durumu Değerlendirme Bulguları .....	68
6.3.1.	Kognitif durum ve duygu durumunun tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme verilerinin grup içi karşılaştırılması .....	68
6.3.2.	Kognitif durum ve duygu durumunun gruplar arası karşılaştırılması ..	69
6.4.	Nöropsikolojik Test Bataryası Bulguları .....	70
6.4.1.	Nöropsikolojik test bataryasının tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme verilerinin grup içi karşılaştırılması .....	70
6.4.2.	Nöropsikolojik test bataryasının gruplar arası karşılaştırılması .....	72
6.5.	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları (fMRI).....	75
6.5.1.	fMRI verilerinin tedavi öncesi ve sonrası grup içi karşılaştırılması.....	75
6.5.2.	fMRI verilerinin tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası karşılaştırılması .....	76
7.	TARTIŞMA .....	81
7.1.	Limitasyonlar.....	118
8.	SONUÇ.....	119
9.	KAYNAKLAR .....	120
10.	EKLER .....	153
11.	ETİK KURUL ONAYI .....	190
12.	ÖZGEÇMİŞ .....	193

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

PH: Parkinson Hastalığı

SG: Sanal Gerçeklik

EG: Exergaming

SN: substantia nigra

SNpc: pars compacta

GABA:  $\gamma$ -aminobutirik asit

PİYG: postüral instabilite ve yürüyüş güçlükleri

REM: Rapid Eye Movement

PD-MCI: Parkinson tipi Hafif Kognitif Bozukluk

DBS: derin beyin stimülasyonu

BDNF: brain-derived neurotrophic factor

MRI: manyetik rezonans görüntüleme

fMRI: fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

EEG: elektroensefalografi

PET: pozitron emisyon tomografisi

TMS: transkranyal manyetik stimülasyon

NW: Nintendo Wii

UPDRS: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

MDS: Hareket Bozukluğu Derneği

ICF: International Classification of Functioning Disability and Health

PDA-39: Parkinson Hastalığı Anketi

FAR: Fonksiyonel Aksiyal Rotasyon Testi

PDD: Parkinson Hastalığı Demans

MoCA: Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği

MMDT: Mini-Mental Durum Testi

NPE: Nöropsikiyatrik Envanter

GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği

SPECT: foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi

BOLD: blood oxygenation level-dependent

rs-fMRI: dinlenme durumu fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

RSN: Resting State Network  
ROI: Region of Interest  
ICA: Independent Component Analysis  
DMN: Default Mode Network  
SMN: Sensorimotor Network  
CEN: Central Executive Network  
SN: Saliience Network  
DAN: Dorsal Attention Network  
AN: Auditory Network  
VN: Visual Network  
UPDRS-III: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği III Motor Alt Ölçeği  
BDÖ: Berg Denge Ölçeği  
ZKYT: Zamanlı Kalk ve Yürü Testi  
6DYT: 6 Dakika Yürüme Testi  
AÖDGÖ: Aktiviteye Özgü Denge Güvenlilik Ölçeği  
WMS: Wechsler bellek skalasının  
SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi  
EPI: echo planar görüntüleme  
GLM: General Linear Model  
SPSS: Statistical Package for Social Science  
Mİ: Motor imgeleme  
EİT: eylem izleme tedavisi  
ÖBT: öz belirleme teorisi  
SMA: Supleментар Motor Alan  
ICN: Intrinsic Connectivity Network  
ALFF: The amplitude of low-frequency fluctuation

## ŞEKİLLER/RESİMLER LİSTESİ

Resim 4.1. Seed-based connectivity: a) Seed-to-seed b)Seed-to-voxel approach.....	34
Resim 4.2. Independent component analysis (ICA).....	35
Resim 4.3. Dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallık ağları.....	37
Şekil 5.1. Çalışmanın akış diyagramı.....	45
Resim 5.1. Örnek bir hastanın rs-fMRI verisinin ICA bileşeninin zaman serisi, güç spektrumu ve mekansal dağılımı.....	58
Resim 5.2. Gruplar içi analiz için kullanılan GLM detayı (SG grubu).....	59
Resim 5.3. Gruplar arası analiz için kullanılan GLM detayı.....	59
Resim 6.1. Lateral Oksipital Korteksin Superior Kısmı.....	75
Resim 6.2. Lateral Oksipital Korteksin Superior parçasının atlas maske uygulanması	75
Resim 6.3. Lateral Oksipital Korteksin Superior Kısmı.....	77
Resim 6.4. Lateral Oksipital Korteksin Superior Kısmının Lateral Oksipital Korteksin Superior Kısmı atlas maske uygulaması.....	77
Resim 6.5. Lateral Oksipital Korteksin Superior Kısmına Yeo 2011 Network atlas uygulaması.....	78
Resim 6.6. Lingual Gyrus .....	79
Resim 6.7. Lingual Gyrus atlas maske uygulaması.....	79
Resim 6.8 Singulat Gyrus.....	80
Resim 6.9. Singulat Gyrus' un anterior kısmına atlas maske uygulaması.....	80



## TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1. PH'de, motor ve kognitif semptomlar ile ilgili hastalığa bağlı rs-fMRI değişiklikleri.....	41
Tablo 6.1. Yaş dağılımı.....	66
Tablo 6.2. Cinsiyet, dominant el, eğitim seviyesi dağılımı.....	66
Tablo 6.3. Motor değerlendirme testlerinin Sanal Gerçeklik grubundaki tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırma bulguları.....	67
Tablo 6.4. Motor değerlendirme testlerinin Egzersiz grubundaki tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırma bulguları.....	67
Tablo 6.5. Motor değerlendirme testlerinin gruplar arasındaki karşılaştırma bulguları	68
Tablo 6.6. Kognitif durum ve duygu durumu değerlendirme testlerinin Sanal Gerçeklik grubundaki tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırma bulguları.....	69
Tablo 6.7. Kognitif durum ve duygu durumu değerlendirme testlerinin Egzersiz grubundaki tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırma bulguları.....	69
Tablo 6.8. Kognitif durum ve duygu durumunun gruplar arasındaki karşılaştırma bulguları.....	70

Tablo 6.9. Nöropsikolojik test bataryasının Sanal Gerçeklik grubundaki tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırma bulguları..... 71

Tablo 6.10. Nöropsikolojik test bataryasının Egzersiz grubundaki tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırma bulguları..... 72

Tablo 6.11. Nöropsikolojik test bataryasının gruplar arasındaki karşılaştırma bulguları..... 73



## 1. ÖZET

### **PARKİNSON HASTALIĞI'NDA SANAL GERÇEKLİK UYGULAMASININ MOTOR VE KOGNİTİF SEMPTOMLAR ÜZERİNE ETKİLERİNİN KLİNİK VE REST-FMRI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Parkinson Hastalığı (PH) en yaygın nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Substantia nigra pars compacta' daki dopaminerjik nöronların fonksiyonel ve yapısal kaybı esas olarak bazal gangliyon devrelerinde uyarma ve inhibisyon dengesini değiştirir ve temel PH semptomlarına yol açmaktadır. Sanal Gerçeklik (SG) gibi son bilgisayar teknolojileri, görsel ve işitsel geribildirimler kullanarak motor ve kognitif alanlardaki problemlerin hedef alınabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmadaki amacımız, SG'nin PH'deki motor ve kognitif semptomlar ve dinlenme durum ağları (RSN) üzerindeki etkilerini araştırmaktır. 24 PH'li birey çalışmaya dahil edildi. Bireyler SG Grubu (n=11) ve Egzersiz Grubu (n=13) olarak iki gruba ayrıldı. Tüm bireylere farmakolojik tedavilerine ilaveten, 4 hafta boyunca haftada 3 gün, toplam 12 seans SG ve egzersiz tedavisi uygulandı. Bireyler, motor ve kognitif fonksiyon, duygu durumu, yaşam kalitesi ve RSN açısından tedaviden bir hafta önce ve iki hafta sonra değerlendirildi. Hem SG hem egzersiz grubunda tedavi sonrasında motor durum, denge, mobilite ve fiziksel kapasitede anlamlı fark bulundu ( $p<0.0.5$ ). SG grubunda genel kognitif durum, dikkat, görsel anlık ve uzun süreli bellek, sözel anlık bellek, dil, vizyospasyal beceriler ve yaşam kalitesinde anlamlı fark bulundu ( $p<0.0.5$ ). Egzersiz grubunda dikkat, yürütücü işlevler ve sözel uzun süreli bellekte anlamlı fark bulundu ( $p<0.0.5$ ). Gruplar arasında görsel uzun süreli bellekte ve dil becerilerinde SG grubu lehine anlamlı fark bulundu ( $p<0.0.5$ ). SG grubunda Lateral Oksipital Korteksin Superioru'nda (LOC-S) anlamlı artış bulundu ( $p<0.0.5$ ). Gruplar arasında LOC-S'de SG grubu, Lingual Gyrus'ta egzersiz grubu lehine anlamlı artış bulundu ( $p<0.0.5$ ). Sonuç olarak, hem SG ve hem egzersiz uygulamasının PH'nin klinik bulguları ve RSN'ler üzerine olumlu etkileri bulunmuştur. İlaç tedavisine ilaveten uygulanan SG ve egzersiz tedavisinin etkili bir tedavi olasılığı oluşturabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Dinlenme Durum Ağları, Egzersiz, fMRI, Parkinson Hastalığı, Sanal Gerçeklik

## **2. ABSTRACT**

### **USING CLINICAL TESTS AND REST-FMRI TO EVALUATE THE EFFECTS OF VIRTUAL REALITY PRACTICE ON MOTOR AND COGNITIVE SYMPTOMS IN PARKINSON'S DISEASE**

Parkinson's Disease (PD) is one of the most common neurodegenerative diseases. The functional and structural loss of dopaminergic neurons in Substantia nigra pars compacta mainly changes the balance of excitation and inhibition in the basal ganglia circuits and leads to basic PD symptoms. Latest computer technologies such as Virtual Reality (VR) suggest that problems in the motor and cognition can be addressed by using visual and audio feedback. Our aim in this study is to investigate the effects of VR on motor and cognitive symptoms and resting state networks (RSN) in PD. 24 PD individuals were included in the study. Individuals were divided into two groups as VR Group (n = 11) and Exercise Group (n = 13). In addition to their pharmacological treatments, all individuals received 3 sessions of VR and exercise training 3 days a week for 4 weeks. Individuals were evaluated one week before and two weeks after treatment in terms of motor and cognitive function, mood, quality of life and RSN. There was a significant difference in motor status, balance, mobility and physical capacity after treatment in both VR and exercise groups ( $p < 0.05$ ). There was a significant difference in general cognition, attention, instantaneous and long-term visual memory, instantaneous verbal memory, language, visuospatial skills and quality of life in VR group ( $p < 0.05$ ). There was a significant difference in attention, executive functions and verbal long-term memory in the exercise group ( $p < 0.05$ ). There was a significant difference in long-term memory visual and language skills between the groups in favor of VR group ( $p < 0.05$ ). There was a significant increase in the Lateral Occipital Cortex Superior (LOC-S) in the VR group ( $p < 0.05$ ). There was a significant increase in LOC-S among the groups in favor of VR group and Lingual Gyrus in favor of exercise group ( $p < 0.05$ ). As a result, both VR and exercise training have positive effects on the clinical findings and RSN of PD. It can be inferred that the therapeutic approach involving VR and exercise therapy in addition to drug therapy may create an effective treatment in PD.

**Keywords:** Exercise, fMRI, Parkinson's Disease, Resting State Networks, Virtual Reality

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson Hastalığı (PH) en yaygın nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Substantia nigra pars compacta' daki dopaminerjik nöronların fonksiyonel ve yapısal kaybı esas olarak bazal gangliyon devrelerinde uyarma ve inhibisyon dengesini değiştirir ve temel PH semptomlarına yol açmaktadır[1].

PH öncelikle bir hareket bozukluğudur ve hastaları bağımlı kılan ve yaşam kalitelerini düşüren kognitif bozukluk dahil motor ve motor olmayan semptomlarla karakterizedir[2].

Farmakolojik olmayan tedaviler, multidisipliner yaklaşımın kabul edilmiş bir parçasıdır ve PH' de onaylanmış farmakolojik tedavi protokollerine tamamlayıcı bir yöntemdir[3]. Fizyoterapi, PH' de fonksiyonellik, yürüme, denge ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkileri olan en iyi yöntemlerden biridir[3]. Ancak, farmakolojik tedavilerin kognitif işlevler üzerindeki etkilerinin sınırlı olduğu gösterilmiştir. İleri seviyedeki Parkinson hastalarında polifarmasi problemleriyle karşılaşmaktadır, bu nedenle farmakolojik olmayan tedavilere ihtiyaç giderek artmaktadır[4].

Geleneksel egzersiz tedavisinin olumlu etkilerinin yanı sıra, birçok hasta tedaviye katılım konusunda motivasyonunu kaybedebilir ve egzersizlere iyi uyum sağlayamayabilir. Benzer şekilde, hastalar sadece kognitif tedavi seanslarına da katılmak istemeyebilir. Bu nedenle, yüksek etkileşimli ve motivasyonel ortamlar sağlayan müdahaleler hastaların çoğu tarafından tercih edilmektedir[5]. Teknolojik yaklaşımlar yoluyla yapılan egzersizlerin, hastalara gerçek hayat senaryoları sağlamalarından ve hastaları motive edici, eğlenceli ve bireysel olarak uyarlanmış durumlarda egzersiz yapmaya teşvik etmelerinden dolayı tedaviye olan bu uyumu geliştirebildiği düşünülmektedir[6].

Sanal Gerçeklik (SG) gibi son bilgisayar teknolojileri, görsel ve işitsel geri bildirimler kullanarak hem motor hem de kognitif alanlardaki problemlerin hedef alınabileceğini düşündürmektedir[7]. Benzer şekilde, Nintendo Wii gibi ticari SG sistemleri aracılığıyla bilgisayar tabanlı oyunların (yani Exergaming - EG), tedavi yaklaşımlarında faydalı olmak adına kognitif fonksiyonların farklı yönlerini hedef

alabileceği öngörülmektedir[8]. Fiziksel ve kognitif tedavinin kombinasyonu PH' de daha faydalı olabilirken, en uygulanabilir yöntemlerden birinin EG olduğu düşünülmektedir ve muhtemelen geleneksel rehabilitasyon yöntemlerine göre potansiyel avantajlara sahip olabilmektedir[5,9].

Motor ve kognitif fonksiyonlarda görev alan beyin nöral ağları, kompensatuar nedenlerden dolayı, PH' de değişmektedir. PH' nin nörodejeneratif doğasına rağmen, nörorehabilitasyondan sonra beyindeki nöral bağlantısalılık değişebilmektedir. Egzersiz tedavisinin beyin plastisitesi üzerindeki olumlu etkilerine rağmen, kombine motor ve kognitif rehabilitasyonun beyin fonksiyonel bağlantısalılığı üzerinde daha etkili olduğu bildirilmektedir[10,11]. Bu nedenle, beyin nöral ağlarının analizi, nörorehabilitasyonun etkinliğini anlamak için yararlı ve umut verici bir yöntem olabilmektedir[12–14].

SG teknolojisinin kullanımındaki artışa rağmen, nörobiyolojik mekanizmalarını da araştırarak, hem motor hem de kognitif semptomlara odaklanan etkilerini aynı anda ele alan az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu tez çalışmanın amacı, SG temelli EG' nin PH' deki motor ve kognitif semptomlar üzerindeki sinerjik terapötik etkilerini ve aynı zamanda nöroplastisite üzerindeki olası etkilerini araştırmaktır.

Çalışmanın hipotezleri:

**H1-0:** SG uygulaması, PH' nin motor ve kognitif semptomlarında gerçek zamanlı geri bildirim sağlayarak, motivasyonu ve tedaviye olan uyumu artırarak ve hastaları zihinsel olarak tedavi sürecine dahil ederek geleneksel egzersiz tedavisine göre daha etkili değildir.

**H1:** SG uygulaması, PH' nin motor ve kognitif semptomlardaki gelişmeler açısından gerçek zamanlı geri bildirim sağlayarak, motivasyonu ve tedaviye olan uyumu artırarak ve hastaları zihinsel olarak da tedavi sürecine dahil ederek geleneksel egzersiz tedavisine göre daha etkilidir.

**H2-0:** SG uygulaması egzersiz tedavisine kıyasen, değişen dinlenim durum ağlarının bağlantısallığının iyileştirilmesinde dopaminerjik tedavinin olumlu etkilerine tamamlayıcı bir tedavi olarak daha etkili değildir ve kognitif fonksiyonlardaki iyileştirmelere paralel olarak bozulmuş fonksiyonel bağlantısallığı yeniden kuramayabilir.

**H2:** SG uygulaması egzersiz tedavisine kıyasen, değişen dinlenim durum ağlarının bağlantısallığının iyileştirilmesinde dopaminerjik tedavinin olumlu etkilerine tamamlayıcı bir tedavi olarak daha etkilidir ve kognitif fonksiyonlardaki iyileştirmelere paralel olarak bozulmuş fonksiyonel bağlantısallığı yeniden kurabilir.



## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Parkinson Hastalığı

Nörolojik bozukluklar dünya çapında engelliliğin sebebi olarak gösterilen kaynakların başında yer almaktadır. Engellilik sebebi olarak belirtilen tüm nörolojik bozukluklar içinde Parkinson Hastalığı (PH) prevalansı diğer nörolojik bozukluklardan daha hızlı artmaktadır.

PH en sık görülen parkinsonizm türüdür. Parkinsonizm; rijidite, yavaşlık ve tremor gibi PH benzeri hareket problemleri olan bir grup nörolojik bozukluğu yansıtan bir terim olarak bilinmektedir. Daha az görülen parkinsonizmler ise, diğer nörodejeneratif hastalıklar (örn., multiple sistem atrofisi, progresif supranükleer palsi), ilaca bağlı parkinsonizm ve vasküler parkinsonizmi içermektedir[1].

#### 4.1.1. Kısa Tarihçesi

İlk olarak 1817'de James Parkinson tarafından "The Shaking Palsy" adlı yazısıyla tanımlanmış ve daha sonra Jean-Martin Charcot ile karakterize edilmiştir ve PH hakkındaki bilgimiz artmaya devam etmektedir.

#### 4.1.2. Tanım ve Epidemiyolojisi

Parkinson Hastalığı, Alzheimer Hastalığı'ndan sonra en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır[2]. Parkinson Hastalığı dopaminerjik nöronların kaybından ve Substantia Nigra' da alfa-sinüklein içeren Lewy cisimciklerinin oluşumundan kaynaklanan, hem motor hem de motor olmayan bozukluklarla karakterize belirgin derecede progresif bir nörodejeneratif hastalık olarak tanımlanmaktadır[2].

Dünya çapında Parkinson hastalığı insidans tahminleri yılda 100.000 kişi başına 5 ila >35 yeni vaka arasında değişmektedir[15]. Klinik tanıların patolojik validasyonu ile yapılan popülasyon temelli bir çalışmada, PH insidansı 100.000 kişi-yıl başına 21 vaka olarak bildirilmiştir[16]. Parkinson hastalığı 50 yaşından önce nadirdir, ancak insidans altıncı on yıldan dokuzuncu on yıla kadar 5-10 kat artmaktadır[15–17].



Global prevalans, 80 yaş üzeri bireylerde, yaşla birlikte keskin bir şekilde  $>3\%$ 'e yükselmektedir[18]. Mortalite, hastalığın başlamasından sonraki ilk on yılda artmamaktadır, ancak daha sonra artış gösterip, genel popülasyona kıyasla iki katına çıkmaktadır[19]. Sağlık hizmetlerindeki ilerlemeler, daha uzun hayatta kalmaya sebep olmuştur ve yapılan 20 yıllık bir çalışmada PH' nin artan prevalansı ile ilişkili bulunmuştur[20]. 2005-2030 yılları arasında PH olan kişilerin sayısının iki katına çıkması beklenmektedir[21]. Birçok popülasyonda PH erkeklerde kadınlardan iki kat daha yaygın gözükmektedir[17]. Hastalığın erkek cinsiyette daha yaygın görülmesinde kadın cinsiyet hormonlarının koruyucu etkisinin, cinsiyete bağlı genetik mekanizmanın veya çevresel risk faktörlerine maruziyette cinsiyete özgü farklılıkların etkili olduğu düşünülmektedir.

#### **4.1.3. Patofizyolojisi**

Parkinson Hastalığı' nın patolojik özellikleri, substantia nigra (SN) pars compacta (SNpc) 'da dopaminerjik nöronların kaybı ve Lewy cisimciklerinde bulunan  $\alpha$ -sinükleinin birikmesidir. Hastalara ilk tanı konulduğunda, SNpc' deki dopaminerjik nöronların önemli bir kısmının kaybolduğu ve nörodejenerasyonun diğer merkezi sinir sistemi bölgelerine yayıldığı görülmektedir[2].

##### **4.1.3.1. Nöropatoloji**

Parkinson Hastalığı' nın karakteristik özellikleri, substantia nigra' nın spesifik alanlarında nöron kaybı ve yaygın hücre içi protein ( $\alpha$ -sinüklein) birikimi olarak belirtilmektedir. Substantia nigra' da pigmentli dopaminerjik nöronların kaybı ve  $\alpha$ -sinükleinin nöronlarda birikmesi PH' ye özgü olmasa da, bu iki ana nöropatoloji birlikte, idiyopatik PH' nin kesin tanısı için spesifik olarak bildirilmiştir[22,23]. Beynin gros makroskopik atrofisi PH' nin bir özelliği değildir, fakat nöronal dejenerasyon sadece belirli beyin bölgelerindeki belirli nöron tiplerinde meydana gelmektedir. Hastalığın erken evrelerinde, dopaminerjik nöronların kaybı ventrolateral substantia nigra ile sınırlıdır ve midbrain' de diğer dopaminerjik nöronlar göreceli olarak korunmaktadır. Yapılan son klinikopatolojik çalışmalardaki sonuçlara göre, bu dopaminerjik nöronların erken kaybı, ilgili bölgedeki dejenerasyonun motor semptomların ortaya çıkmasından önce başladığını düşündürmektedir[24,25]. Diğer

önemli nöropatoloji, birkaç farklı beyin bölgesindeki bazı nöronların sitoplazmasında  $\alpha$ -sinükleinin anormal birikmesidir. Lewy cisimleri, büyük ölçüde kümeleşmiş  $\alpha$ -sinükleinden oluşmaktadır. Lewy patolojisi başlangıçta kolinerjik ve monoaminerjik beyin sapı nöronlarında ve koku alma sisteminin nöronlarında görülmektedir, ancak hastalık ilerledikçe limbik ve neokortikal beyin bölgelerinde de bulunmaktadır[26].

#### **4.1.3.2. Mitokondriyal disfonksiyon**

Mitokondriyal disfonksiyon PH 'nin patogenezinde anahtar bir unsur olarak tanımlanmaktadır. Ortaya çıkan kısır döngüde,  $\alpha$ -sinükleinin birikimi ve mitokondriyal disfonksiyonun birbirini alevlendirmekte olduğu ve bu hücrel değişikliklerin PH 'deki dejeneren nöronlarda birlikte gözlenme sebebi açıklanmaktadır.

#### **4.1.3.3. Oksidatif stres**

Mitokondriyal disfonksiyonun bir sonucu olarak oksidatif stresin PH olan hastaların beyin dokusunda arttığına dair kanıtlar mevcuttur, ancak nöronların ölümü sırasında erken mi yoksa geç mi ortaya çıktığı halen tartışılmaktadır[27]. Nigral dopaminerjik nöronların, çeşitli nedenlerden dolayı, metabolik ve oksidatif strese karşı savunmasız oldukları ileri sürülmüştür. Nigral dopaminerjik nöronlar, 4,5 metreye kadar uzayabilen miyelinsiz aksonlara ve nigral dopaminerjik nöron başına 1–2,4 milyon olduğu tahmin edilen çok sayıda sinapsa sahiptir. Tüm bu özellikler nigral dopaminerjik nöronların işlevlerini sürdürebilmesi için büyük enerji gerektirmektedir[28].

#### **4.1.3.4. Nöroinflamasyon**

Nöroinflamasyonun PH' nin belirgin bir özelliği olduğu, çok sayıda post-mortem, beyin görüntüleme ve sıvı biomarker çalışmasında bildirilmektedir. Nöroinflamasyon hastalığın ilk tetikleyicisi olmamasına rağmen, patogenezin için önemli bir katkıda bulunmaktadır[29].

#### **4.1.3.5. Motor devre patofizyolojisi**

Bazal gangliyonlar, eylemlerin ve hedefe yönelik davranışların kontrolünde önemli işlevlere sahip olan paralel, ancak anatomik olarak ayrı olan talamo-kortiko-bazal gangliyon devrelerinin bir parçasıdır. Bu devreler anatomik olarak, kortikal

girdinin daha az subkortikal çıkış nöronlarına ve tekrar kortekse doğru güçlü bir şekilde konverjansı ile karakterizedir ve bu da 'filtre benzeri' bir işleve sahip olduğunu göstermektedir.

İlgili frontal kortikal bölgeleri, talamus ve bazal gangliyonların alt bölgeleri arasında bağlantı kurarak limbik, prefrontal-asosyatif, okülomotor ve motor fonksiyonlarını organize etmek için işlevsel olarak benzer ancak topografik olarak farklı bir organizasyona sahip dört devre tanımlanmaktadır[30].

Parkinsonizm, direkt ve indirekt yollar üzerine etki ederek, striatumun motor bölgesinde dopaminerjik iletimin azalmasından kaynaklanmaktadır ve talamokortikal projeksiyonların  $\gamma$ -aminobutirik asit (GABA) -erjik inhibisyonunun artmasına neden olmaktadır. Bu ateşleme oranı modeli, 1990' ların başında PH için stereotaktik cerrahinin yeniden doğuşu için bir gerekçe sağlamıştır, çünkü akinezi artık işlev kaybı semptomu olarak değil, bazal gangliyonların artan inhibitör aktivitesinin fizyolojik sonucu olarak kabul edilmektedir. Bu model, motor kortikal bölgeler ile subtalamik çekirdek arasında bir monosinaptik bağlantı olan "hiperdirekt" yol gibi ek bağlantılarla iyileştirilmiştir ve algımızı subtalamik çekirdeğin pasif bir röle çekirdeğinden bazal gangliyonların ikinci girdi yapısı olduğuna doğru değiştirmiştir. Hiperdirekt yol, indirekt yol aktivitesini ve böylece bazal gangliyonların "frenleme" fonksiyonunu güçlendirerek, kortikal düzeyde en uygun cevabın seçilmesi için daha fazla zaman tanımakta ve prematüre yanıtların önlenmesinde rol oynayabilmektedir[30]. Motor devre; primer motor korteks, suplementar motor alan, singulat motor korteks ve premotor korteksten gelen ve striatal medium spiny nöronların dendritlerinde sonlanan, kortikostriatal projeksiyonlardan oluşmaktadır. Hiperdirekt yol, motor korteksten subtalamik çekirdeğe doğrudan glutamaterjik bağlantıya sahiptir. Globus pallidus internus ve substantia nigra pars reticulata, bazal gangliyonların iki ana çıkış çekirdeğidir ve beyin sapı ve ventrolateral talamusa yansıtılmaktadır. Bu çıkış çekirdeklerine yönelik striatal projeksiyonlar "direkt" ve "indirekt" yollara ayrılmaktadır. "Direkt" yol, dopamin D1 reseptörlerini eksprese eden medium spiny nöronlar ile globus pallidus internus'taki GABAerjik nöronlar ve substantia nigra pars reticulata arasındaki monosinaptik bir bağlantıdır. "İndirekt" yol, globus pallidus eksternus'a yansıyan D2 reseptörlerini eksprese eden ve glutamaterjik bir aktarma

(relay) olarak subtalamik çekirdek yoluyla globus pallidus internusa ulaşan medium spiny nöronlardan kaynaklanmaktadır. Bu iki yol boyunca, striatal dopaminerjik tonus bazal gangliyonların GABAerjik çıktı aktivitesini düzenlemektedir.

Nigrostriatal dopamin eksikliğinin direkt ve indirekt yollar üzerinde zıt etkileri bulunmaktadır. D1 aracılı direkt yol aktivitesinin azalmasına rağmen, D2 aracılı indirekt yol aktivitesi artmaktadır. Böylece GABAerjik bazal gangliyon çıkış nöronlarının ateşleme hızında güçlü bir artış meydana gelmektedir ve talamokortikal ve beyin sapı bölgelerinin akışı daha fazla şekilde inhibe edilmektedir[30]. Yine de ateşleme oranındaki değişiklikler hiperkinetik veya hipokinetik hareket bozukluklarının patofizyolojisini tam olarak açıklayamamaktadır. Parkinsonizm, bu aktarmalarda olan değişiklikler ile ilişkili olmaktadır. Hareket bozukluklarının bilgi işlemedeki daha da kompleks değişikliklerle karakterize olduğu gösterilmektedir[30]. Ek olarak, serebellar aktivitedeki değişiklikler ve bazal gangliyonlar ile serebellum arasındaki etkileşim, PH' de tremor patofizyolojisi için önemli olabilmektedir. Denge ve yürüyüş bozuklukları, muhtemelen orta beyin lokomotor bölgesine (pedunculopontin ve cuneiform çekirdekleri) olan projeksiyonlar yoluyla gerçekleşen anormal bazal gangliyon çıktısını içerebilmektedir[31,32].

#### **4.1.4. Risk Faktörleri**

Parkinson Hastalığı' nın potansiyel risk faktörleri arasında yaş, çevresel toksinler, ilaçlar, pestisitler, beyindeki mikro travmalar, fokal serebrovasküler hasar ve genomik bozukluklar bulunmaktadır[33]. Yaş, PH için en büyük risk faktörü olarak bilinmektedir[2]. Aynı zamanda, sigara içme ve kafein tüketimi gibi çevresel etkilerin PH gelişme riskini değiştirdiği varsayılmaktadır[34].

#### **4.1.5. Koruyucu Faktörler**

Sigara ve kafein kullanımı PH' nin koruyucu faktörleri arasında yer almaktadır. Sigara kullanımı PH ile ilgili olarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir ve çoğunlukla tutarlı sonuçlar vermiştir. Epidemiyolojik raporların çoğu, sigara kullanımının PH geliştirme riskini azalttığını gösteren vaka kontrol çalışmaları olup, daha büyük kohort çalışmaları da bu sonuçları desteklemektedir. 44 vaka-kontrol çalışması ve 20 ülkeden

8 kohort çalışması içeren büyük bir meta-analizde, sigara ve PH arasında ters bir korelasyon olduğu görülmektedir[35]. Diğer iki meta-analiz ayrıca sigara içme ile PH arasında ters bir korelasyon olduğunu bildirmekte olup, sigara kullanımının PH' ye karşı koruyucu bir mekanizma olduğunu göstermektedir[36,37]. Ayrıca çalışmalarda, paket/yıl, sigara içme/yıl oranları ve PH riski arasında ters bir korelasyon olduğu bildirilmektedir[35–37]. Benzer şekilde kafeinin PH gelişimi üzerindeki etkisini araştıran birçok çalışmada, kahve içenlerde PH gelişme riskinin azaldığını bildirmiştir [34].

#### **4.2. Klinik Özellikler**

Parkinson Hastalığı bir dizi motor ve motor olmayan özellik içermektedir. Bu özelliklerin hastalarda görülme sıklığı ve biçimi ise hastadan hastaya farklılık göstermektedir. bununla birlikte, tüm hastalar PH tanısı için kriterleri karşılamak üzere temel klinik özellikleri göstermeli ve dopaminerjik tedaviye yanıt vermelidir[2].

Motor olmayan semptomlar gastrointestinal ve genitoüriner sistemler gibi birçok organ sistemini etkilemekte ve heterojen olarak bilinmektedir. Hastalar kabızlık, sık ve acil şekilde idrara çıkma ihtiyacı, uyku bozuklukları, ağrı, ortostatik hipotansiyon, hiposmi, cinsel işlev bozukluğu ve yorgunluk gibi proaktif olan ve motor olmayan semptomları dile getirmeye sosyokültürel yapının da etkisiyle gönüllü olmamaktadır. Bu durumdan dolayı hekimler de muayene süresi içerisinde motor semptomlara odaklanmakta ve proaktif olan ancak oldukça önemli olan motor olmayan semptomlar göz ardı edilmektedir. Motor Semptomlar

Parkinson Hastalığı' nın kardinal motor semptomları arasında tremor, bradikinezi/diskinezi/hipokinezi/akinezi, rijidite (genellikle asimetric) ve postüral instabilite yer almaktadır. Diğer motor özellikleri arasında postural anormallikler (kamptokormi ve Pisa sendromu), yürüyüş bozuklukları ve “donma”, mikrografi, konuşma bozuklukları, hipomimi ve göz kırpması ve göz hareketlerinin değişimi yer almaktadır. Diskineziler dopaminerjik tedavi ile ortaya çıkan istemsiz dans benzeri koreoatetoid hareketler olarak tanımlanmaktadır. Diskineziler genellikle PH ilaçları başlatıldıktan yıllar sonra ortaya çıkmaktadır ve semptom başlangıcında tanı için sınırlı yararlar bulunmaktadır[38].

Motor semptomların levodopaya yanıt verebilirliği PH' nin önemli ve tanısal bir özelliği olarak bilinmektedir[2,39].

Parkinson hastaları arasındaki klinik tablo, oldukça heterojen olup, "tremor-dominant", "postüral instabilite ve yürüyüş güçlükleri" (PIYG) gibi farklı motor alt tiplerinin tanımlanmasına izin verebilir[40].

PH alt tiplerini tanımlama, etiyolojik veya prognostik yönlere ve tedaviye yanıt ile olan ilişkilere dayanmaktadır. Örneğin, tremor-dominant PH, PIYG' ye kıyasla daha yavaş bir ilerleme ve daha az özürllük ile ilişkilendirilmektedir[40].

Parkinson hastaları özellikle hastalığın ileri evrelerinde dengeyi sağlamak için kullanılan stratejilerle bile, postüral fiksasyon ve vücut sallanmasında bozukluklar göstermektedir. Hastalar, baş ve gövdenin fleksiyon postürünü benimseme eğilimindedirler ve stabilite sınırlarını korumak için postüral ayarlamalar yapamazlar. Hastalar sıklıkla otomatisitenin, adım sayısının ve adım uzunluğunun azalması, ağırlık merkezinin sınırlı olması ve yürüyüşün çift destek fazında geçirilen zamanın artması gibi yürüme işlev bozuklukları gösterir. Ayrıca, engelleri geçmekte ve eksternal pertürbasyonlarda konservatif bir strateji benimserler. Bu tür işlev bozuklukları bu popülasyonu, yaşlarıyla eşleşen sağlıklı kişilere göre daha yüksek düşme riskine maruz bırakmaktadır. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte, postural reflekslerin değiştirilmesi ve donma, hipofoni, dizartri ve disfaji dahil üzere aksiyal belirtilerde bozulma ortaya çıkmaktadır. 20 yıllık takipli, çok merkezli, ve 136 hastadan 30 hastanın hayatta kaldığı bir çalışmada, hayatta kalan hastaların %87' sinin düşme ve %81' inin donma yaşadığı gösterilmiştir. Bu progresif değişiklikler PH' nin ilerleyen evrelerindeki ana problemlerden birini oluşturmaktadır[41,42].

#### **4.2.1. Motor Olmayan Semptomlar**

Parkinson Hastalığı, tarihsel olarak bir hareket bozukluğu olarak tanımlansa da, motor olmayan semptomlar klinik tablonun önemli bir yönü olarak bilinmektedir[2]. PH teşhisi alan bireylerde, tipik olarak hareket semptomları

başlamadan yıllar önce motor olmayan semptomların kademeli gelişimi görülmektedir. Motor olmayan semptomlar gastrointestinal ve genitoüriner sistemler gibi birçok organ sistemini etkilemektedir ve heterojen olarak bilinmektedir. Bu prodromal motor dışı özellikler arasında Rapid Eye Movement (Hızlı Göz Hareketleri - REM) uyku davranış bozukluğu, koku kaybı, kabızlık, idrar disfonksiyonu, ortostatik hipotansiyon, aşırı gündüz uykululuk ve depresyon bulunmaktadır. Ancak hastalar bu semptomlar özel olarak sorgulanmadığı sürece genellikle utandıkları ve sosyokültürel yapılarından dolayı proaktif olan bu semptomlardan bahsetmezler[2]. Bu semptomlar PH' ye özgü değildir, ancak PH ile birlikte ortaya çıktıklarında PH tanı riskini arttırmaktadırlar[43,44].

Motor olmayan semptomlar disfaji, otonomik disfonksiyon, gastrointestinal, uyku, duyuşsal, bilişsel ve nöropsikiyatrik rahatsızlıklara kadar değişmektedir. Hastaların yaşam kaliteleri ve bağımsız fonksiyonellikleri üzerinde oldukça etkili olan bu motor olmayan semptomlar, hastalar tarafından yetersiz belirtilmeye ve doktorlar tarafından yetersiz araştırılmaya eğilimlidir. Ancak uygun ve detaylı şekilde değerlendirilirse, hastaların çoğunluğu tarafından belirtilmektedir. “Prodromal / premotor” semptomlar, hiposmi, depresyon, kabızlık ve REM uyku davranış bozukluğu, görsel-algısal değişiklikler, anksiyete ve diğer otonom rahatsızlıklar gibi semptomları içermekte ve motor semptomların teşhisi ve ortaya çıkmasından 10 yıl önce bile ortaya çıkabilmektedir[45–47].

Kognitif bozukluk, Parkinson Hastalığı' nda sık görülen ve motor olmayan bir semptomdur. En yaygın olarak bozulan kognitif fonksiyonlar, epizodik bellek, dikkat ve görsel-uzaysal becerilerdir. PH' deki kognitif bozukluk semptomlar, şiddet ve progresyonun açısından heterojen olabilmektedir. Hafif değişikliklerden hafif kognitif bozukluğa (Mild Cognitive Impairment - PD-MCI) ve demansta olduğu gibi (Parkinson's disease dementia - PDD) daha ciddi defisitlere değişiklik gösterebilmektedir. Ayrıca hastalığın erken veya daha ileri aşamalarında mevcut olabilmektedir. PH' de görülen kognitif semptomlar, dopaminerjik, kolinerjik, noradrenerjik, serotonerjik sistemlerde ve diğer nörotransmitter sistemlerindeki nörokimyasal değişiklikleri ve Lewy cisimcikleri, Lewy nöritleri ve birlikte var olan

Alzheimer patolojisi (amiloid ve tau) ve serebrovasküler hastalık gibi patolojik değişiklikleri yansıtabilmektedir[48]. Kognitif fonksiyonlardaki bozukluklara ilaveten yorgunluk, apati ve depresyon gibi motor olmayan özellikler de yaygın olarak görülmektedir ve hastaların yaşam kalitesini ve fonksiyonelliğini etkilemektedir[48].

#### **4.3. Tanı Kriterleri**

Parkinson Hastalığı tanısı öncelikle öykü ve fizik muayeneye dayanır. Hastalık öyküsü, motor ve motor olmayan semptomları değerlendirmektedir. Aile öyküsünde PH' ye sahip birinci derece akrabaların bulunması, PH tanı olasılığını artırmaktadır. Bradikinezi ile istirahat tremoru ve/veya rijidite olması parkinsonizm belirtileridir ve bireylerde parkinsonizm olması PH tanı kriterlerinden birisidir[38].

Klinik olarak PH tanısı kesin olmasına rağmen, patolojik olarak netlik kazanmamış olan Parkinson Hastalığı tanısının konulabilmesi için için (yani klinik olarak kesin olup, ancak patolojik olarak değil) bireylerin ayrıca 4 destekleyici kriterin en az ikisini karşılamaları gerekmektedir: (1) istirahat tremoru, (2) dopaminerjik tedavi ile dramatik bir iyileşme, (3) levodopa kaynaklı diskinezilerin varlığı veya (4) ya koku kaybı ya da iyot-123-metayodobenzilguanidin miyokard sintigrafide kardiyak sempatik denervasyon (sağlam postganglionik sempatik nöron fonksiyonuna bağlı olan kardiyak norepinefrin alımını değerlendiren bir görüntüleme testi [Parkinson hastalığında azalır])[38]. Diskineziler dopaminerjik tedavi ile ortaya çıkan istemsiz dans benzeri koreoatetoid hareketler olarak tanımlanmaktadır. Diskineziler genellikle Parkinson hastalığı ilaçları başlatıldıktan yıllar sonra ortaya çıkmaktadır ve semptom başlangıcında tanı için sınırlı yararlar bulunmaktadır[38].

#### **4.4. Parkinson Hastalığında Tedavi Yöntemleri**

Parkinson Hastalığı' nın tedavisi semptomatik olup ağırlıklı olarak dopaminerjik yola odaklanmaktadır; Halihazırda hastalığı modifiye edici tedavi bulunmamaktadır[2] ve hiçbir farmakolojik tedavi Parkinson hastalığının ilerlemesini engelleyememekte veya geciktirememektedir[49].



Normal dopamin seviyesini korumak için tedavi yaklaşımları ilaç, cerrahi müdahale ve hücre tedavisini içermektedir. Sağlık sektörü ve cerrahi yöntemlerdeki gelişmeler sayesinde Parkinson hastaları daha uzun süre yaşayabilmektedir. Ancak, artan PH yaşı ve süresi ile, düşme, kırıklar vb. riski artmakta olup diğer motor olmayan semptomlar da ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, terapatik ihtiyaç sadece PH motor komplikasyonlarını tedavi etmek ile sınırlı kalmayıp, aynı zamanda motor olmayan semptomları, özellikle kognitif defisitleri de hedef almaktadır[50,51].

PH' nin ilerlemesiyle birlikte, hastaların yaşam kalitesinin ve günlük yaşam aktivitelerindeki işlevselliğinin bozulmasından kaynaklı, nöroprotektif ilaçların geliştirilmesi, karşılanmamış olan önemli bir tıbbi ihtiyaçtır. Bu nedenle, yeni terapatik hedeflerin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Halen semptomları kontrol etmek için farklı ilaçlar ve tedaviler mevcut olsa da, PH patofizyolojisi için standardize edilmiş bir tedavi mevcut değildir. Hastaların semptomlarına ve ihtiyaçlarına bağlı olarak tedavilerin geliştirilmesi, farklı ilaçlardan rehabilitasyona ve hatta cerrahiye kadar değişmektedir. PH, farklı klinik subtipler içermektedir. Bu nedenle, hem motor hem de motor olmayan semptomların düzeyine göre farklı subtipleri tanımlamak ve semptomlara göre belirlenen terapatik yaklaşımlar öne sürülmektedir[52].

Parkinson hastalığı, hızla ve yavaş ilerleyen formlara sahip heterojen bir hastalıktır. Tedavi, farmakolojik yaklaşımları (tipik olarak diğer ilaçlarla beraber veya başka ilaçlar verilmeden reçete edilen levodopa) ve farmakolojik olmayan yaklaşımları (egzersiz, fizyoterapi, ergoterapi ve konuşma terapisi gibi) içermektedir. Derin beyin stimülasyonu ve levodopa-carbidopa enteral suspension gibi yaklaşımlar da bireylere yardımcı olabilmektedir[1].

#### **4.4.1. Farmakolojik Tedavi**

Parkinson Hastalığı için en yaygın tedavi, Substantia Nigra' daki dopamin eksikliğini tedavi eden ilaçlardır. Bu ilaçlar, dopamin seviyesini artırarak, dopamin rolünü taklit ederek veya dopamin oksidatif metabolizmasını inhibe ederek (ve bu da reaktif oksijen türlerinin oluşumuna yol açar) PH semptomlarını geçici olarak

hafifletebilmektedir. Nöronal hücre ölümüne yol açan protein kümeleşme oluşumu PH tedavisi için bir diğer önemli hedefdir.

Levodopa, PH tedavisinde altın standarttır ve motor semptomlar için en etkili ilaç olarak tanımlanmaktadır. Levodopa kan-beyin bariyerini geçebilmekte ve Substantia Nigra Pars Compacta' nın geri kalan dopaminerjik nöronlarında dopamin'e dönüştürülmektedir. Levodopa, dopaminin hazır metabolik öncüsüdür. Dopaminerjik nöronlarda, dopa-dekarboksilaz levodopayı dopamine dönüştürmektedir. Oral olarak alınan levodopa, merkezi sinir sistemine ulaşmadan önce periferik bölgelerde dekarboksilatlanır. Bu nedenle levodopa, Dopa dekarboksilazın periferik inhibitörleri olan ancak kan beyin bariyerinden geçmeyen karbidopa veya benserazid ile kombinasyon halinde mevcuttur. Dekarboksilaz periferik inhibitörleri varlığında değişmemiş levodopa, merkezi sinir sistemine nüfuz edebilir ve dopaminin öncüsü olarak kullanılır. Özetle Levodopa kan-beyin bariyerini geçebilmekte ve Substantia Nigra Pars Compacta' nın geri kalan dopaminerjik nöronlarında dopamin'e dönüştürülmektedir. Levodopa semptomlarda önemli bir iyileşme sağlamaktadır ve PH tanısına yardımcı olmak için kullanılabilir[2].

PH' nin farmakolojik tedavisinde Ropinirol ve/veya Rotigotin gibi dopamin agonistleri de kullanılmaktadır. Diskinezi tedavisi için Amantadin ve/veya Klozapin de önerilmektedir[49]. Genel olarak bu tedaviler, striatumdaki dopaminerjik aktiviteyi geri kazanabilir ve PH' nin motor semptomlarında azalma ve/veya iyileşmelere sebep olabilir.

PH' nin farmakolojik tedavisi için önerilen bu ilaçlar, birçok hasta için özellikle kısıtlayıcı olan motor olmayan semptomların çoğunu tedavi etmemektedir. Bazı durumlarda tedaviler postüral hipotansiyon ve nöropsikiyatrik problemler gibi motor olmayan semptomların bazılarını şiddetlendirebilir. Bu tedaviler, özellikle erken evrelerde PH' nin motor özelliklerinde dramatik iyileşmelere neden olsa da, örneğin levodopanın uzun süreli kullanımı, ileri PH' de klinik tablonun önemli bir bölümünü oluşturan olumsuz etkilere neden olmaktadır. Ayrıca, Dopaminin Striatum' a sürekli non-fizyolojik verilmesinin problemlili diskinezilere sebep olduğu

düşünülmekte ve ilacın düzensiz emilimi ve levodopanin beyine değişken geğişi nedeniyle hastaların motor fonksiyonlarında önemli dalgalanmalar (ON-OFF fenomeni) meydana gelebilmektedir. Bu ilaçlar ayrıca, halüsinasyonlar ve dürtü kontrol bozukluğu da dahil olmak üzere ortaya çıkabilecek nöropsikiyatrik yan etkilerin temeli olduğu düşünölen striatumun dışındaki bölgelere verilmesinden kaynaklanan hedef-dışı etkilere de neden olmaktadır[33,51].

Motor olmayan semptomları tedavi etmek için kullanılan ilaçların çoğu, dopamin dışındaki nörotransmitterler ile çalışmaktadır. Motor olmayan semptomların semptomatik tedavisi, genel popöasyonlarda Parkinson olmayan hastalıklarda yapıldığı gibi yapılmaktadır, ancak kanıtlar farklılık göstermektedir[1].

#### **4.4.2. Farmakolojik Olmayan Tedaviler**

Farmakolojik olmayan tedaviler arasında cerrahi tedavi ve fizyoterapi yer almaktadır. Erken evre PH' de cerrahi tedavi (derin beyin stimöasyonu - DBS) genellikle önerilmemektedir. Ancak, Hoehn ve Yahr evre II (off döneminde ölçölen) ve ortalama hastalık süresini 2 yılı geçmeyen Parkinson hastalarında bilateral subtalamik çekirdekte DBS' yi test etmek için tasarlanmış pilot çalışmaları, DBS' nin erken PH evrelerinde (en azından hastalık başlangıcında genç yaşta olan hastalarda) güvenli olduğunu ileri sürmektedir.

Hastalar erken PH evrelerinde prematüre postöral veya yürüyüş anormallikleri gösterdiğinde bile, fizyoterapi tüm PH evrelerinde yardımcı bir tedavi olarak düşünölmelidir. Farmakolojik tedavinin yürüyüş bozuklukları ve postöral instabilite üzerindeki yaygın olarak kabul edilen zayıf etkisi düşünöldüğünde bu durum özellikle önem kazanmaktadır[53].

Optimal medikal tedaviye rağmen, Parkinson hastalığı olan çoğu hasta çok çeşitli motor ve motor olmayan semptomlar yaşamaya devam etmektedir. Tüm bu semptomlar hastaların günlük yaşam aktivitelerini ve yaşam kalitesini etkilemektedir. İlaç veya cerrahiye yetersiz yanıt veren motor semptomlara örnek olarak konuşma

bozuklukları, postüral stabilite ve donma gösterilebilmektedir. Mevcut medikal tedavi ile yetersiz kontrol edilen motor olmayan semptomların (örn., kognitif bozukluk, depresyon ve psikoz) ortaya çıkması ile disabilite de meydana gelebilmektedir. Bu durum, sadece ileri hastalık aşamalarında değil, PH' nin erken aşamasında bile tedavi zorlukları yaratmaktadır. Bu nedenle, farmakolojik olmayan tedavilerin, tedavi edilmesi zor olan motor veya motor olmayan semptomların semptomatik olarak giderilmesini sağlayabileceği düşünülmektedir[3].

#### **4.4.2.1. Fizyoterapi ve Rehabilitasyon**

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon PH tedavisindeki multidisipliner tedavinin bir parçası ve PH' deki onay almış farmakolojik tedaviye tamamlayıcı en iyi yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir[3].

Rehabilitasyon programları ve farmakolojik tedavinin Parkinson hastalarının motor defisitlerin iyileştirilmesinde ve fonksiyonellik, yürüme, denge ve sağlık durumu ile ilgili yaşam kalitesi üzerine pozitif etkileri olduğu düşünülmektedir[3]. Ayrıca, fizyoterapinin Parkinson hastalarında özellikle erken evrelerde, günlük yaşam aktiviteleri performansının iyileştirilmesinde faydalı olduğu ve daha önce değerlendirilmiş spesifik defisitlere yanıt vermek için spesifik ve yapılandırılmış egzersizlerin uygulanması gerektiği bilimsel çalışmalarda bildirilmektedir[54].

Fizyoterapistin temel amacı, hastanın fonksiyonel kapasitesini en üst düzeye çıkarmak ve gelecekteki rehabilitasyon programlarını hastanın ev ortamına uyarlamasının yanı sıra ikincil komplikasyonları en aza indirmektir. Yürüme ve dengenin işlevsel olarak iyileştirilmesine odaklanarak, çok faktörlü protokoller tasarlanmasının gereği çalışmalarda vurgulanmakta ve bu protokollerdeki fizyoterapi aksiyal mobilite defisitlerinin düzeltilmesinde ve düşmeleri önlemede anahtar rol oynamaktadır[42]. Yapılan bir çalışmada, Tomlinson ve ark. PH' nin tedavisinde kısa süreli fizyoterapinin etkinliğini vurgulamıştır ve yapılandırılmış ve hastalığın semptomlarına ve bireye özgü spesifik tekniklerle ilgili kanıtlara ihtiyaç duyulduğunu ortaya koymuştur[55]. Özellikle aerobik eğitiminin, yürüyüş eğitiminin ve denge çalışmalarının etkinliği daha da belirlenmiş ve umut vaat eden fizyoterapi müdahaleleri geliştirilmiştir[3].

Konvansiyonel fizyoterapi, hastanın bağımsızlığını, güvenliğini ve iyileşmesini optimize etmek için, ipucu verici stratejiler, kognitif hareket stratejileri ve egzersizden faydalanarak; transferler, postür, üst ekstremitte fonksiyonu, denge (ve düşmeler), yürüyüş, fiziksel kapasite ve (in)aktivite üzerine odaklanan bir dizi teknikten oluşmaktadır. Bunlara ilaveten tüm vücut vibrasyonu, tetik nokta masajı, ipucu verme (cueing), dans, aerobik egzersizler ve Tai Chi de tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. Çeşitli rehabilitasyon uygulamalarının PH' de semptomların azaltılmasındaki başarısına rağmen, herhangi bir yaklaşımın üstünlüğü saptanmamıştır. Hastaların semptomlarından kaynaklı inaktif hale gelmeleri sebebiyle egzersizin önemli bir role sahip olduğu görülmekte ve optimal performansın kazanılması ve günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlığın sağlanması için, hastaların düzenli egzersiz yapmalarının gerekli olduğu belirtilmektedir. Egzersiz programlarına katılan Parkinson hastalarının, fiziksel olarak inaktif hastalara göre yaşam kalitesi, yürüme yeteneği, postüral denge, kuvvet seviyesi ve esneklik bakımından daha iyi bir duruma sahip oldukları gösterilmektedir[56].

Prefrontal kognitif devreler, motor öğrenmenin erken fazlarında yer aldığı için, PH' de egzersizin diğer önemli bir bileşeni de kognitif katılım olarak bilinmektedir. Bu bilişsel katılım, (1) feedback (örneğin sözel veya proprioseptif), (2) işaretleme (dikkat), (3) ikili görevler (dikkat) ve (4) motivasyon ile kolaylaştırılabilir. Yapılan bir çalışmada, entegre bir bilişsel rehabilitasyon programının Parkinson hastalarında anlamlı fonksiyonel serebral değişiklikler üretebildiği bildirilmiştir[57].

#### **4.4.2.1.1. Egzersiz ve nöroplastisite ilişkisi**

Beyin, egzersiz dahil farklı deneyimlerle değişmektedir. Bu fenomene egzersize bağlı nöroplastisite (Exercise-Induced Neuroplasticity) denilmektedir. Egzersizin, öğrenme ve hafıza gibi kognitif fonksiyonları geliştirdiği gösterilmektedir[58]. Ayrıca yaşlanmaya ve PH gibi diğer nöropsikiyatrik hastalıklara karşı nöroprotektif etkilere sahip olduğu bildirilmektedir[59]. Ek olarak, egzersizin ruh halini yükselttiği ve antidepresan ve anti-anksiyete etkileri yoluyla ruh hali düzenlemesine yardımcı olduğu gösterilmektedir[59].

Normal yürüyüş sırasında Parkinson hastaları daha yüksek prefrontal aktivasyon seviyelerine sahip olmakta, daha zor görevler sırasında prefrontal aktivasyon azalmaktadır. Böylece hastalar zorlu yürüyüş koşullarında daha düşük performans sergilemektedir. Egzersiz prefrontal korteksin aktivasyonunu, nöral kontrol etkinliğini ve kapasiteyi arttırarak, yani görev zorluğu arttıkça prefrontal korteksi aktive etme kabiliyetini genişleterek etkileyebilmektedir. PH' de dorsal bazal ganglionlarda dopamin kaybı, motor hareketlerin otomatik kontrolünün azalmasına ve kognitif (frontal korteks) kontrolün artmasına sebep olmaktadır. Sonuç olarak, hastaların motor veya kognitif görevleri yürütmek için daha büyük bir kognitif yükü sürdürmeleri gerekmektedir[57].

Yapılan çalışmalarda egzersizin PH riskini azalttığı gösterilmektedir[60]. Orta-yüksek yoğunlukta yapılan egzersizler, Parkinson hastalarının kognisyonuna en yararlı sonuçları ürettiği gibi görünmektedir ve kognisyondaki bu iyileşme cinsiyetler arasında farklılık göstermektedir[61,62]. Egzersizin faydaları, dopaminerjik nöronların restorasyonu ile değil, mevcut dopamin nöronlarının fonksiyonunun artması ve PH' deki bazı motor bozuklukların yanı sıra, striatumdaki dopamin salınımının düzenlenmesinin altında yatan glutamat fonksiyonunun modüle edilmesi yolu ile, dopaminerjik kaybın etkisini gidererek ortaya çıkmaktadır. Egzersiz ile nöroplastisite arasında ise, birbirini karşılıklı olarak besleyen ve düzenleyen bir ilişki olduğu çalışmalarda gösterilmiştir[63,64].

Nöroprotektif mekanizmalar yoluyla, PH' nin tedavisinin temel bir parçası olarak fiziksel egzersizin rolünü vurgulayan araştırmaların sayısı artmaktadır. Nöroplastisite, merkezi sinir sisteminin iç ve dış uyaranlara tepki olarak kendini adapte etme kabiliyeti olarak tanımlanabilmektedir. Yani, nöronlar nöroplastisite yöntemi ile, çevreleriyle başa çıkmak için yapılarını ve işlevlerini değiştirebilmektedir[65,66]. Nöroplastisiteyi değerlendirmek için birkaç farklı teknik vardır, bazı yöntemler nörokimyasal süreçleri ve diğerleri beyin fonksiyonlarını ve/veya beyin yapılarını ölçer, ancak analiz seçiminin eldeki araştırma sorusuna göre düzenlenmesi gerekmektedir. Nöroplastisite ölçümleri şunları içerebilir: kan veya serumda brain-derived neurotrophic factor (BDNF) seviyesi[67–69], beyin yapısı (manyetik rezonans

görüntüleme (MRI)[70] ve beyin fonksiyonu (fonksiyonel MRI (fMRI))[11,71], elektroensefalografi (EEG)[72], pozitron emisyon tomografisi (PET)[73] ve transkranyal manyetik stimülasyon (TMS)[74].

Düzenli aerobik egzersiz programının İnme, Multipl Skleroz ve PH' de BDNF seviyesini artırdığı bir meta-analiz çalışmasında gösterilmektedir[75]. Hirsch et al. Parkinson hastalarında yapılan egzersiz çalışmalarını gözden geçirmiştir ve 4-8 hafta boyunca yaşa bağlı maksimum kalp atış hızının % 60-75 olduğu 20-24 dakikalık koşu bandı veya 45-60 dakika boyunca bisiklet seansının egzersize bağlı nöroplastisite ile sonuçlandığını bildirmiştir. PH hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla yapılan klinik çalışmalar, sadece nörodejenerasyonun değil, aynı zamanda kompensatuvar beyin mekanizmalarının da PH' nin başlangıcını ve seyrini belirlediğini kanıtlamıştır[76].

MRI çalışmaları, hem presemptomatik hem de semptomatik hastalık aşamalarında, putamen ve globus pallidus'deki gri madde hacmindeki artışın, kronik dopaminerjik disfonksiyona olan uzun süreli adaptasyonun göstergesi olduğunu bildirmektedir. fMRI çalışmaları ise, sağlıklı kontrollere kıyasla PH hastalarında motor bir görevi başarılı bir şekilde öğrenirken ve/veya yerine getirirken kortikal ve serebellar beyin bölgelerinin fonksiyonel olarak daha fazla kullanıldığını göstermekte; böylece potansiyel olarak bu yapıların kompensatuvar rolünün anlaşılması da sağlanmaktadır[77].

PH' de kortikomotor uyarılabilirliğin azalması, gri madde hacminin artışı ve kortikal-subkortikal bölgelerin arasındaki bağlantısallığın artışı egzersiz sonrası nöroplastisitenin kanıtı olarak gösterilmektedir[78]. Yapılan bir çalışmada, çeşitli fiziksel egzersiz formlarının, çeşitli nöroplastisite belirteçlerinde değişikliklere yol açabileceği, ayrıca beyin fonksiyonunun ve yapısının, bir egzersiz uygulamasından sonra pozitif yönde değiştirilebileceği bildirilmektedir. Fakat, PH' li bireylerde egzersize bağlı nöroplastisite için genel kanıt düzeyi çok düşüktür. Bu alandaki sonuçlar olumlu yönde olsa da, araştırmacıların daha titiz bir metodoloji kullanarak daha kaliteli çalışmalar yapmasına ihtiyaç duyulmaktadır[65]. Sonuç olarak egzersiz müdahalelerinin PH hastalarının beyinde hem fonksiyonel hem de yapısal

değişiklikleri arttırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu tür egzersize bağlı nöroplastik değişikliklerin potansiyel lokalizasyonu sadece hastalık patolojisinden etkilenen ağları değil (yani, kortiko-basal ganglia-thalamo-kortikal döngü içindeki alanlar), aynı zamanda serebellum gibi motor fonksiyonu modüle eden alternatif ağları da içermektedir[77].

Parkinson Hastalığı' nın, motor ve kognitif disfonksiyonlar ile karakterize olduğunu düşünerek, PH rehabilitasyonunda motor ve kognitif yaklaşımlar arasındaki etkileşimin çok önemli olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Rehabilitasyon, farmakolojik tedaviyi tamamlayıcı niteliktedir ve nöroplastik etkilere yol açma yoluyla, PH bozukluklarını azaltmada etkilidir. Motor davranış, hareketin motor, kognitif ve motivasyonel yönlerinin altında yatan kortikal ve subkortikal alanlar arasında karmaşık bir entegrasyondan kaynaklanmaktadır. Bu alanlar arasındaki yakın etkileşim, PH' de işlevsiz hale gelmiş olan alışılmış otomatik eylemleri öğrenmeyi, kontrol etmeyi ve ifade etmeyi mümkün kılmaktadır[59].

#### **4.4.2.2. Teknolojik Yaklaşımlar**

Teknolojik gelişmeler, tedavide olan etkinliği ve verimliliği artırmak için farmakolojik olmayan tedavilere entegre edilmeye başlanmıştır[3]. Ortaya çıkan teknolojiler (örneğin sanal gerçeklik dansı) fiziksel olarak aktif bir yaşam tarzına daha iyi ve uzun vadeli bir uyum sağlamak için araçlar sunulabileceğini düşündürmektedir[79]. Ayrıca, farklı modaliteler (hareket, konuşma, kognisyon) için olan bilgisayar tabanlı egzersizler, umut verici ve hızla büyüyen bir alan olarak tanımlanmaktadır[80].

Geleneksel fizyoterapinin olumlu etkilerine rağmen, birçok hasta motivasyonunu kaybedebilir ve egzersizlere düzenli ve motive şekilde katılım göstermeyebilir. Benzer şekilde, hastalar sadece kognitif tedavilerinden oluşan seanslara da katılmak istemeyebilirler. Bu nedenle, yüksek etkileşimli ve motivasyonel ortamlar sağlayan müdahaleler hastaların çoğu tarafından tercih edilebilmektedir. Teknolojiler aracılığıyla yapılan egzersizler, hastalara gerçek hayat senaryoları sağladıkları ve hastaları motive edici, eğlenceli ve kişisel olarak uyarlanmış



durumlarda egzersiz yapmaya teşvik ettikleri için bu uyumu geliştirebilmektedirler[6,80,81].

Son gelişen bilgisayar teknolojileri, görsel ve işitsel geri bildirim kullanarak hem motor hem de kognitif alanlardaki problemleri ele alabilmektedir. Benzer şekilde, Nintendo Wii ve Microsoft Kinect gibi sistemler aracılığıyla bilgisayar tabanlı oyunlar, tedavi yaklaşımlarında yardımcı olmak için kognitif işlevlerin farklı yönlerini tedaviye dahil edebilmeyi sağlamaktadır[7,8].

#### **4.4.2.2.1. Sanal Gerçeklik**

Sanal gerçeklik (SG) uygulaması, katılımcıların birden fazla duyuşal yöntemle bir ortamda sanal görüntüler ve nesnelere gerçek zamanlı olarak etkileşime girmesini sağlayan bilgisayarlı bir simülasyon sistemi olarak tanımlanmaktadır. SG, dijital olarak üç boyutlu bir ortam sağlayan, kişilerin etkileşime girmesine, duyuşal girdiler sağlamasına ve değişiklikleri izlemesine olanak tanıyan yeni bir teknolojidir. SG tamamen immersif (yüksek daldırma seviyesi) veya immersif olmayan ortamlarda (düşük daldırma seviyesi) sunulabilmektedir[82]. İmmersiyon, immersif bir görüntü cihazı (örn. başa takılan ekran) ve etkileşimli bir cihaz ile (örn. Joystick, eldiven) sanal dünyada bir olma hissini sağlamaktadır[82]. SG, sağlık ve eğitimde hem rehabilitasyon hem de eğitim amacıyla kullanılmaktadır[83–85]. SG teknolojileri, nörokognitif hastalıkların bireyler, aileler ve toplum üzerindeki olumsuz etkilerini en aza indirmek için yenilikçi bir rehabilitasyon yaklaşımı olarak öne sürülmektedir[86].

SG teknolojisindeki son gelişmeler ile, PH rehabilitasyonunda yeni ve umut verici bir araç olarak bilinen bilgisayar-tabanlı interaktif egzersizler ve oyunların entegrasyonu (exergaming-EG) hakkında, artan bir eğilim bulunmaktadır. Bu tür tedavi, kullanıcıların yüksek amplitüdümlü hareketleri ve zorlayıcı denge ve fonksiyonel aktiviteleri gerçekleştirmesine ve motive edici ve kontrollü bir SG ortamında performans hakkında biofeedback almasına olanak sağlamaktadır. Bazı araştırmacılar özelleştirilmiş bir SG iş istasyonu (workstation) kullanmaktadır[87] veya müdahale için hem ticari bir SG dans sistemi hem de Balance Master kullanmaktadır[88,89]. Ev-temelli egzersizler için kolay kurulum veya uygulama sırasında daha az gözetim gibi

avantajlara sahip olan ticari SG sistemleri, klinik çalışmaların çoğunda yaygın olarak kullanılmaktadır[56].

Yedi çalışmadan oluşan bir Cochrane incelemesinin mevcut bulgularına dayanarak, 4-12 haftalık SG teknolojisi destekli egzersiz uygulaması, adım uzunluğunu uzun vadede arttırmıştır ve aktif kontrol tedavilerine kıyasla denge, yürüyüş, günlük yaşamın fonksiyonel aktiviteleri, yaşam kalitesi ve kognitif fonksiyonlar üzerinde benzer kısa ve uzun vadeli etkiler üretmiştir[6]. Mevcut çalışmalar tarafından olumsuz etkiler bildirilmemesine rağmen, SG egzersizlerinin doğru seçimi ve ilerlemesi katılımcıların kognitif olarak aşırı yüklenmesini, telafi edici hareketlere bağlı kalmayı, ve özellikle evde veya en az gözetimli tedavi sırasında yaralanma ve düşme gibi olayların meydana gelmesini engellemelidir[90].

Gerçek dünyadaki durumları ve kognitif ve motor görevleri güvenli bir ortamda simüle edebilme yeteneği nedeniyle, SG içinde yapılan görevlerinin tamamlanması Parkinson' lu hastalar için ödüllendirici bir tedavi şeklidir. SG tedavisinin diğer faydalı kazançları ise, sağladığı artırılmış gerçeklik yoluyla anında alınan geri bildirimdir ve hastanın yaşadığı duyuları değiştirebilmektedir[91].

#### **4.4.2.2.2. Exergaming**

Fiziksel ve kognitif tedavinin kombinasyonunun PH' de daha faydalı olabileceği göz önünde bulundurulacak olursa[92], en iyi müdahale yöntemlerinden biri EG' dir ve bu yöntem geleneksel rehabilitasyon yöntemlerine kıyasla potansiyel avantajlara sahip olabilmektedir[5,9].

Kombine kognitif ve motor tedavinin, sadece kognitif ya da sadece motor tedaviye göre daha iyi bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir. EG, PH rehabilitasyonu için büyük potansiyel göstermektedir. Zira hem kognitif hem de fiziksel tedavinin birleştirmesinin en iyi yöntemlerinden biri, kullanıcının kognitif egzersizler yaparken fiziksel hareketler yapmasını gerektiren video oyunlarının kullanılmasıdır. Egzersiz ve oyunların bir parçası olan EG' ler, oyun oynamanın motivasyonel yönlerini egzersizin fiziksel faydalarıyla birleştirmeyi amaçlamaktadır. EG' nin kullanıcıların özel ihtiyaçlarına ve fiziksel ve kognitif yeteneklerine uyum

sağlaması, genellikle alternatif rehabilitasyon yöntemlerine göre önemli avantajlar olarak belirtilmektedir[93]. Ek olarak, Wii Denge cihazı veya Microsoft Kinect gibi geleneksel EG platformlarından duyuşal geri bildirim onaylanmış güvenilirliği, son yıllarda çok sayıda yayın tarafından desteklenmektedir[9,94].

Nintendo Wii (NW), en sık kullanılan EG araçlarından biridir ve klinik denge, motor ve kognisyonun iyileştirilmesinde geleneksel fizyoterapiye benzer veya fizyoterapiye kıyasla daha iyi olduğu gösterilmiştir[81]. Bin otuz-bir katılımcının datasından oluşan bir sistematik derleme ve meta-analizde, SG uygulamasının motor fonksiyon, denge ve koordinasyon, kognitif işlev, mental sağlık, yaşam kalitesi ve günlük yaşam aktivitelerini anlamlı ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu çalışmada çeşitli EG sistemleri kullanılmıştır. Derlemeye göre analiz edilen çalışmaların yarısında NW kullanıldığı ve NW' nin en popüler EG olduğu, uygulama süresinin ise 4 haftadan 12 haftaya kadar değişebildiği bildirilmektedir[91].

SG oyun konsolları arasında, immersif olmayan, kullanımı kolay olan ve başlangıçta eğlence için geliştirilen SG tedavi türü olan NW öne çıkmaktadır[95]. Parkinson hastalarında NW' nin denge ve yaşam kalitesi üzerine etkisini araştıran bir diğer sistematik derlemede, NW uygulamasının yaygın olarak geleneksel fizyoterapi ile birlikte kullanıldığı ve her iki tedavinin de statik ve dinamik dengeyi ve yaşam kalitesi skorlarını iyileştirdiği bildirilmektedir[81].

Sonuç olarak, EG, PH rehabilitasyonunda güvenli, uygulanabilir ve etkili bir yaklaşım olarak tanımlanmaktadır ve bazı durumlarda geleneksel rehabilitasyon ve egzersizden daha etkili bulunmaktadır[80,96,97]. EG ayrıca geleneksel rehabilitasyon yöntemlerinin sınırlamaları olan ev rehabilitasyonu ve uzaktan izleme senaryosu olanağını da sağlamaktadır. Ancak hangi EG platformunun bu noktada daha iyi performans gösterdiğine dair çelişkili kanıtlar bulunmaktadır[9].

#### **4.5. Parkinson Hastalığında Değerlendirme Yöntemleri**

Hastaların sağlık durumunun ve hastalık durumunun ciddiyetinin ölçülmesi, bir hastalığın seyirindeki değişikliklerin veya tedavi etkilerinin zamanla izlenmesinde hayati bir araçtır. PH' nin değerlendirilmesi için iki tür ölçüm kullanılmaktadır. Birinci ölçüm türü subjektif, çıkarımsal, puanlayıcıya dayalı görüşme ve muayeneye veya hastanın kendi değerlendirmesine dayanmaktadır. Derecelendirme ölçekleri ve anketlerden oluşmaktadır. Bu değerlendirmeler genellikle sıralı ölçekte puanlanan kavramsal, gözlemlenemeyen faktörlerin (örn. Semptomlar) tahminlerini sağlamaktadır. İkinci ölçüm türü, objektiftir ve patolojik olayların fiziksel özelliklerini yakalayan teknoloji tabanlı cihazlara (örneğin, tremor sıklığını ve şiddetini ölçen sensörler) dayanmaktadır. Bu enstrümantal değerlendirmeler, bir birimin var olduğu aralık ölçeğinde gerçek sayılarla değerlendirmeler yapmaktadır. Her iki değerlendirme kategorisinde de çok çeşitli araçlar bulunmaktadır. Değerlendirme yöntemlerinden hiçbirinin klinik kara verme yerine geçemeyeceği bilinmesi gereken ana noktalardan birisidir. Ayrıca, PH' deki subjektif ve objektif önlemler birbirini tamamlar, ve her yöntemin güçlü ve zayıf yönleri bulunmaktadır[98].

##### **4.5.1. Nörolojik Değerlendirme**

Parkinson Hastalığı tanısı koyma süreci genellikle medikal özgeçmiş ve fiziksel muayene ile başlamaktadır. Medikal özgeçmiş genellikle hastanın yaşadığı semptomları ve semptomların ne kadar süredir var olduğunu anlamak ve yakın akrabaların sağlık geçmişini öğrenmek ve hastalıkla bağlantısını kurabilmek için yazılı ve sözlü sorulardan oluşmaktadır. Medikal özgeçmiş, kişinin semptomlarının bir kısmına, tedavinin yan etkisi olarak neden olabilecek herhangi bir ilaç kullanımı olasılığını da kaydetmektedir. Fiziksel muayene sırasında hekim hastanın vücudunu hastalık belirtileri açısından inceler. Bu muayene görsel inceleme, palpasyon, oskültasyon ve perküsyon içerir. PH için fizik muayene genellikle bir nörolog tarafından yapılır ve nörolojik muayene olarak da adlandırılabilir. Nörolojik muayene sırasında, denge ve koordinasyon değerlendirilirken hastadan oturması, ayakta durması, yürümesi ve kollarını uzatması istenebilir. Muayene sırasında hastanın eşi, akrabası veya bakım veren kişi de gerekebilir. PH tanısı, çoğunlukla nörolog

hekimin bir hastada birincil motor semptomları tanımladığında konulur. Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (UPDRS) olarak adlandırılan PH tanı kriterleri, nörolog hekimin tremor, rijidite, denge bozuklukları, donma atakları, postür, el yazısında olan değişiklikler, yutma güçlüğü, ve azalmış yüz ifadesini değerlendirmesini önermektedir[99]. Bu birincil motor semptomlara ek olarak, PH tanısı için semptom özgeçmiş, kabızlık, sık ve acil şekilde idrara çıkma ihtiyacı, uyku bozuklukları, ağrı, ortostatik hipotansiyon, hiposmi, cinsel işlev bozukluğu ve yorgunluk gibi motor olmayan semptomlarının varlığının araştırmasını da içermektedir. Ek olarak, PH' li birçok hasta depresyon veya anksiyete gibi duygudurum bozuklukları, bellek zorlukları, muhakeme etme hızında yavaşlama veya zihinde karışıklık gibi kognitif değişiklikler de yaşamakta ve bu durumlar değerlendirmenin bir parçası olarak bilinmektedir[100].

#### **4.5.2. Motor ve Motor olmayan Semptomların Değerlendirilmesi**

Parkinson Hastalığı' nda Motor ve motor olmayan semptomların değerlendirilmesinde İşlevsellik, Yetiyitimi ve Sağlığın Uluslararası Sınıflandırması (International Classification of Functioning Disability and Health - ICF) alanlarının objektif ölçümlerinin kullanılması şiddetle tavsiye edilmektedir. Değişiklikleri değerlendirmek, tedavileri uygun şekilde değiştirmek ve hastalar, aile ve hekimlerle açık, güncel iletişime izin vermek için, muayenelerin ilk seansta yapılması, düzenli aralıklarla yeniden tekrarlanması gerekmektedir.

PH'nin genel klinik değerlendirmesinde, Hoehn ve Yahr ölçeği, hastalığın şiddetini tanımlamak için en yaygın olarak kullanılan ölçek olarak bilinmektedir. Bu ölçek klinik özelliklere ve fonksiyonel yetersizliğe dayanmaktadır. Tek taraflı veya iki taraflı tutulum ile ilgili olarak değerlendirme yapmakta ve postüral stabilitede etkilenim olup olmadığını belirlemektedir[100].

Hareket Bozukluğu Derneği Sponsorlu-Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (MDS-UPDRS), PH' nin klinik değerlendirmesinde en yaygın kullanılan ölçektir. Ölçek, hastalıkla ilişkili motor ve motor olmayan semptomları değerlendirmekte ve günlük yaşamın motor/motor olmayan deneyimlerini ve

komplasyonlarını da içermektedir[99]. Buna ilaveten, klinisyen muayenesinden ve aynı zamanda hasta/bakım veren yanıtından bilgi edinmektedir. Hoehn ve Yahr ölçeği ile yüksek korelasyon değerine sahipken, hem hastalığın erken evrelerinde hem de hastalık ilerledikçe fonksiyon ve disabilite değişimini tespit etmek açısından duyarlıdır.

Parkinson Hastalığı şüphesi olan bir hastanın klinik muayenesini tamamlarken, fonksiyonel aktivite değerlendirmesi ile birlikte subjektif ve yaşam kalitesi anketleri, tedavinin planlamasında ve tedavi hedeflerinin belirlenmesinde oldukça değerli bilgiler sağlayabilmektedir. Parkinson Hastalığı Anketi (PDA-39), hastalığın işlevi nasıl etkilediğini değerlendiren bir ankettir. Bu anket Parkinson hastalarında sağlık durumunu değerlendirmek için en sık kullanılan araçtır ve hastalığın tüm aşamaları için önerilmektedir. Bu bağlamda kullanılan diğer ölçekler arasında, Parkinson Hastalığı Anketi (PDQ-8), Yürürken Donma Ölçeği, Parkinson Yorgunluk Ölçeği, 6 dk yürüme testi, 10 m yürüme testi, mini-BESTest, Fonksiyonel Yürüme Değerlendirme Anketi, beş kez otur-kalk testi, 9 delikli Peg Testi, Aktiviteye Özgü Denge Güven Ölçeği, Fonksiyonel Uzanma Testi, Fonksiyonel Aksiyal Rotasyon Testi (FAR) gibi birçok değerlendirme ölçeği yer almaktadır[100].

#### **4.5.3. Kognitif Değerlendirme**

Kognitif bozukluk, PH' de sıklıkla kötü sonuçlar ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkili sık görülen motor olmayan bir semptomdur. PH'de olan kognitif bozukluk, semptomlar, şiddeti ve ilerleme açısından heterojen olabilmektedir, hafif değişikliklerden hafif kognitif bozukluğa (PD-MCI), ve demans (PDD) gibi daha ciddi defisitlere kadar değişebilmektedir ve hastalığın erken veya daha ileri aşamalarında görülebilmektedir[101,102]. PH' de kognisyonun klinik değerlendirmesi rutin sorgulamayla başlar. Bu sorgulama gayri resmi ve klinikte yatak başı (bedside) değerlendirme yöntemi ile veya global tarama, derecelendirme ölçekleri veya nöropsikolojik testlerle yapılabilmektedir. Kognitif düşüş hasta veya yakını tarafından bildirilebilir ya da klinisyen tarafından gözlemlenebilir[103].

Global kognitif tarama ölçekleri veya gecikmeli hatırlama, fonemik ve semantik akıcılık, saat çizimi ve diğer varyasyonlar gibi yatak başında da uygulanabilen testler kullanılabilir. Global kognitif tarama ölçekleri arasında Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği (MoCA), Mini-Mental Durum Testi (MMDT), Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition ve Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale yer almaktadır. Ancak, nöropsikolojik değerlendirme resmi kognitif değerlendirme için altın standart olarak bilinmektedir. Parkinson tipi Hafif Kognitif Bozukluk (PD-MCI) ve Parkinson tipi demans (PDD) tanısı için kognitif semptomlarla ilişkili fonksiyonel bozukluğun değerlendirilmesi temel bir bileşendir.

Penn Günlük Aktiviteler Anketi hasta ve bakım veren versiyonları, Parkinson Hastalığı-Kognitif Fonksiyonel Değerlendirme Ölçeği, Fonksiyonel Değerlendirme Anketi gibi birkaç ölçek PH' deki fonksiyonel bozukluğu değerlendirebilmektedir. Serebrovasküler hastalık ve B12 eksikliği gibi kognitif değişikliklere katkıda bulunan diğer durumlar, uygun olduğunda dikkate alınmalı ve değerlendirilmelidir[104–106].

PH'de ruh hali (depresyon, anksiyete), uyku bozuklukları, apati, yorgunluk, psikoz ve ortostatik hipotansiyon gibi durumlar hakkında bilgi almak da önemlidir, zira bu özellikler PH' de sıklıkla görülmekte ve çoğunlukla kognitif bozukluk ile ilişkili olabilmektedir[107–109].

Kapsamlı nöropsikolojik testlerin yerini almasa da, Movement Disorder Society tarafından PH' de kullanılmak üzere 3 global tarama ölçeği önerilmektedir: (1) MoCA, (2) Mattis Demans Derecelendirme Ölçeği İkinci versiyon ve (3) Parkinson Hastalığı-kognitif Değerlendirme Ölçeği[110]. Yıldırım ve Hanoğlu' nun yayınladığı bir makalede, kognitif değerlendirmede kullanılabilen nöropsikolojik testler için, nöropsikolojik bataryası oluşturulurken belli başlı kognitif alanların, o alana özgü testler ile değerlendirmesinde en uygun test olduğunu vurgulanmıştır. Değerlendirilmesi gereken bu alanlar dikkat, yürütücü işlevler, dil, vizyospasyal beceriler, bellek ve sosyal biliş olarak sıralanmıştır. Türkiye' de geçerlik güvenilirliği yapılan testlerin bazıları bu şekilde sıralanmıştır: dikkat için Sayı Dizisi Testi (Wechsler Memory Scale alt testi), görsel menzil için Corsi Blokları Testi, yürütücü

işlevler için İz Sürme Testi ve Wisconsin Kart Sınıflama Testi, planlama için Londra Kulesi ve Saat Çizme Testi, sözel akıcılık için Kelime (Kategori-Fonemik) ve Desen Akıcılığı, çalışma Belleği için Mental Kontrol Testleri ve Harf-Sayı Dizileme, soyutlama için Atasözü Yorumlama ve İkili Benzerlikler, öğrenme ve bellek için Öktem-Sözel Bellek Süreçleri Testi Mantıksal Bellek (Wechsler Memory Scale alt testi); dil İşlevleri için Boston Adlandırma Testi ve Gülhane Afazi Testi, görsel algı ve yapılandırma için Benton Yüz Tanıma Testi ve Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi, sosyal kognisyon için Gözlerden Zihin Okuma Testi ve Pot Kırmayı Fark Etme Testi, anksiyete, duygu durum ve davranış değerlendirmesi için Nöropsikiyatrik Envanter (NPE), Beck Depresyon Ölçeği, Beck Anksiyete Ölçeği ve Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ)[111].

#### **4.5.4. Nörogörüntüleme**

##### **4.5.4.1. Biyobelirteç**

Parkinson Hastalığı' nın teşhisi, dopaminerjik hücrelere olan ilk hasar ve klinik semptomların başlangıcı arasındaki uzun gecikme nedeniyle çoğunlukla erken evrelerinde mümkün olmamaktadır. Bu nedenle, PH' yi diğer koşullardan ayırabilecek, ilerlemesini izleyebilecek ve/veya terapötik bir müdahaleye olumlu bir yanıt verebilecek güvenilir moleküler biyobelirteçler bulmak çok önemlidir. PH biyobelirteçleri klinik, görüntüleme, biyokimyasal ve genetik olmak üzere dört ana tipe ayrılmaktadır[33]. Günümüzde, nörogörüntüleme (yapısal ve fonksiyonel MRI; nükleer tıp), EEG, BDNF ve diğer biyobelirteçler PH' nin kognitif bozukluğu ile ilgili araştırmalarda rol oynamaktadır, ancak henüz PH' nin kognitif bozukluğunun klinik veya tanısal değerlendirmesine dahil edilmemektedir[112,113].

Nörogörüntüleme teknikleri ve modaliteleri yüksek çözünürlüklü veriler üretebilmekte ve günümüzde PH' nin klinik tanısının desteklenmesi ve doğrulanması için yaygın olarak kullanılmaktadır. MRI, parkinsonian nörodejeneratif süreç ile ilgili olan moleküler hedeflerin yollarını noninvaziv olarak izleyebilmektedir. Son yıllarda MRI, tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve PET gibi nörogörüntüleme teknikleri PH' nin objektif değerlendirilmesi anlayışımızda önemli



ilerlemeler sağlamıştır. MRI, beynin yapısal ve fonksiyonel organizasyonu hakkında bilgi verirken, SPECT ve PET beyindeki moleküler değişiklikleri tespit edebilmektedir[114]. Farklı MRI yöntemleri ve analizleri kullanılmaktadır ve bunlar volumetrik MRI, yapısal bağlantısallık (Diffusion-weighted imaging ve diffusion tensor imaging-DTI) ve fonksiyonel bağlantısallığı içermektedir. Konvansiyonel MRI, subkortikal vasküler patolojiyi ya ikincil parkinsonizmin diğer nedenlerinin varlığını dışlamak ve PH' yi atipik parkinsonizmlerden ayırt etmek için tanı aşamasında kullanılmaktadır[115]. Fakat, beyin ağları içinde ve birbirinin arasında fonksiyonel bir dengesizlik olduğu için, MRI' da saptanan beynin yapısal hasarı bu hastalarda motor ve kognitif bozuklukları açıklamak için yeterli olmamaktadır.

#### **4.5.4.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRI) idiyopatik PH olan hastalarda dinlenme durumunda ve çeşitli görevler sırasında aktivasyondaki anormal beyin bağlantı modellerini incelemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. fMRI beyindeki kan akışındaki dalgalanmaları ve kandaki oksijenasyon seviyesine bağlı sinyalleri (blood oxygenation level-dependent-BOLD) tespit edebilmektedir ve kanın paramanyetik özelliklerini kullanarak nöronal aktivasyonu ölçebilmektedir[116]. PH' deki fMRI çalışmaları, hem motor hem de motor olmayan semptomlar dahil olmak üzere hastalığın birçok yönünün daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır. Klinik uygulamada henüz erken bir aşamada olsa da, fMRI ölçümleri PH' deki birçok klinik uygulama için umut vadetmektedir. Bu ilerlemeler erken tespit, klinik durumun gelecekteki değişimi öngörmek ve beyin fizyolojisinde nöroterapatik ajanların ve nörorehabilitatif stratejilerle ilgili değişikliklerin bir belirteci olarak sıralanabilmektedir.

PH altında yatan nörodejenerasyon sürecini araştıran çalışmalarda, ileri MRI teknikleri giderek daha önemli bir rol oynamaktadır ve PH' nin fizyopatolojisinin aydınlatılmasında büyük bir role sahiptir[117,118]. fMRI, PH' deki birçok klinik semptom ile ilişkili hasara karşı beyin adaptasyonu ve plastisite mekanizmalarına ilişkin görüşler sağlamakta ve bu hastalıktaki patolojik değişikliklerin fonksiyonel

önemini anlama yeteneğimizi daha da genişletmektedir. fMRI, aynı zamanda PH' deki kognitif defisitlerin nöral temellerini de incelemektedir. Geleneksel olarak, olaya ilişkin fMRI, belirli kognitif işlevleri incelemek ve normal kognisyonun fizyolojik temelleri, dopaminerjik sistem ve frontostriatal devreler hakkında bilgi sağlama amacıyla uygulanmaktadır. Daha yakın zamanlarda, dinlenme durumu fMRI (rs-fMRI) kullanılarak fonksiyonel bağlantı teknikleri geliştirilmiştir[119].

#### **4.5.4.3. Fonksiyonel Bağlantısallık**

Fonksiyonel bağlantısallık, anatomik olarak ayrı olan beyin bölgeleri arasındaki nöronal aktivite paternlerinin zamansal tutarlılığı olarak tanımlanmaktadır. Aynı zamanda fonksiyonel bağlantısallığın bu bölgeler aralarındaki işlevsel iletişime dayalı olduğu ve onu ifade ettiği düşünülmektedir. BOLD sinyali, bilgi işleme sırasında ortaya çıkan nöronal aktivite ile MRI sinyal gücü arasında bir bağlantı sağlamaktadır. BOLD sinyalinin nöronların ateşlenmesini yansıttığına dayanarak, BOLD sinyalinin, sinirsel aktiviteden ziyade sinaptik aktivite ile daha fazla ilişkili olduğu ve sinaptik düzeyde nöronal bilgilerin işlenmesi hakkında bilgi sağladığı öne sürülmektedir[120].

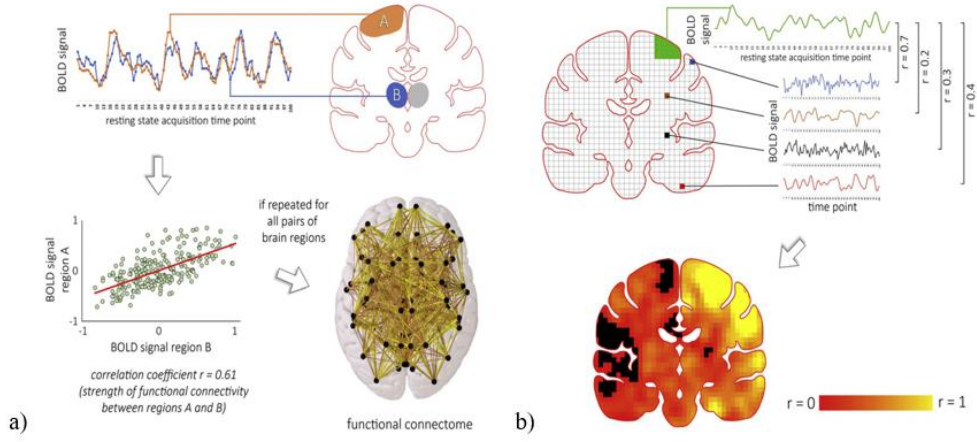
Fonksiyonel bağlantısallığın bir diğer tanımı ise, farklı noktaların karşılık gelen BOLD sinyal varyasyonları arasındaki zamansal bağımlılık olarak açıklanmaktadır. Bu yaklaşım, belirli iki bölgedeki sinyal varyasyonunun zamansal olarak tutarlı olması durumunda, bu bölgelerin fonksiyonel bir devrenin bir parçası olduğu kanaatindedir, ancak bu aralarında doğrudan yapısal bağlantıların varlığı anlamına gelmemektedir[121]. Tüm beyin farklı bölgelere ayrılırsa, onların ilgili sinyal zaman-serileri çıkarılır ve buna karşılık gelen ikili korelasyonlar hesaplanır. Bu hesaplamayla birlikte beyindeki tüm fonksiyonel bağlantılar kümesi tarif edilerek fonksiyonel bağlantı (functional connectome) karakterize edilir.

Aktivasyon çalışmalarının aksine, fMRI fonksiyonel bağlantı değerlendirmesi herhangi bir eksplisit kognitif görev olmadan, yani dinlenme durumunda yapılmaktadır. Dinlenme durumu fMRI' da (rs-fMRI), beynin fonksiyonel görüntüleri birkaç dakika boyunca elde edilirken, katılımcıya genellikle belirli bir şey düşünmeme, hareket etmeme ve uykuya dalmama talimatı verilmektedir[119].

#### 4.5.4.4. Dinlenme Durum Ağları

Yakın zamandaki araştırmacılar, hem sağlıklı hem de patolojik beyinde dinlenme halindeki BOLD sinyalinin spontan osilasyonlarını değerlendirmiştir ve dinlenme durum ağları (Resting State Networks-RSN) adı verilen, tutarlı, "intrinsik", dinlenme durumunda uzamsal olarak dağıtılmış ama işlevsel olarak bağlantı olan ağların varlığı ortaya çıkmıştır. Olaya ilişkin fMRI ile karşılaştırıldığında, rs-fMRI aynı anda farklı ağların incelenmesine izin vererek hastalıkla ilişkili bağlantı bozukluklarını tespit etme şansını artırmaktadır. Dinlenme durumu sırasında, genellikle farklı beyin bōlgelerinin birlikte aktivasyonu (co-activity) mevcuttur ve bu da "dinlenme-durum" işlevsel ağları olarak tanımlanmaktadır[122].

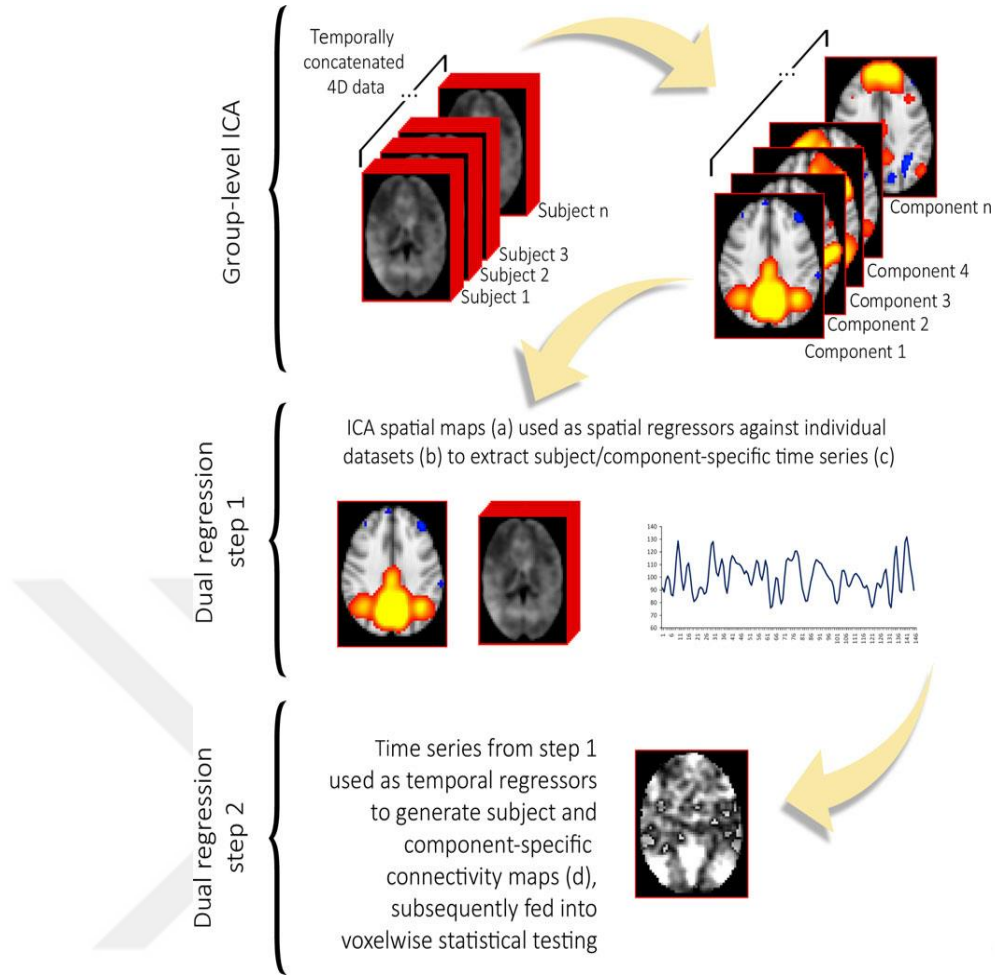
Dinlenme durumu BOLD sinyallerinin spontan dalgalanmaları genellikle 0.01 ve 0.08 Hz frekans bandı arasında olan dūřuk frekanslı salınımlardır. Yapılan alışmalar, bu dūřuk frekanslı zamansal bileşenlerin beynin fizyolojisi ve metabolizmasının kendiliğinden dalgalanmasını yansıttığını gōstermektedir[122]. RSN' leri incelemek için çeşitli analitik yaklaşımlar uygulanmaktadır. Tohum temelli yaklaşım (seed-based), önceden seçilmiş bir tohum veya ilgi bōlgesi (Region of Interest-ROI) ile diğer beyin vokselleri arasındaki fonksiyonel bağlantıyı araştırmak için kullanılan yaygın bir yōntemdir. Bu nedenle, tohum temelli çalışmalar, önceden belirlenmiş bir tohumun ortalama BOLD zaman-serisi ile tōm beynin diğer voksellerinin BOLD zaman-serileri arasındaki fonksiyonel bağlantı hakkında bilgi sağlamaktadır. Bu yōntem önceden belli olan bir hipotez ve uygun ROI' lerin titiz bir seçimini gerektirmektedir[122]. Bu ROI tek bir vokselden ( boyutlu bir diğital gōrüntünün temel birimi veya bir pikselin üç boyutlu analogu) veya birkaç vokselden oluşan ayrı bir bōlgeden oluşabilmektedir. Bu durumda, dahil edilen tōm vokseller arasındaki ortalama sinyal varyasyonu ROI zaman serisi olarak kullanılır. Tohumdan-tohuma (seed to seed) yaklaşımında ise, bir tohum bōlgesindeki sinyal diğer tohum bōlgelerindeki sinyal ile ilişkilendirilmektedir. Öte yandan, bu tohum zaman serileri tōm beyin voksellerinin zaman serisi ile ilişkilendirilir ise, bir beyin bağlantısallık haritası elde edilir. Bu elde edilen harita gōrüntüsündeki her nokta, ROI ile olan fonksiyonel korelasyonun gōcünü gōstermekte ve tohumdan voksele yaklaşımı (seed-to-voxel) olarak isimlendirilmektedir[119].



Resim 4.1. Seed-based connectivity: a) Seed-to-seed b)Seed-to-voxel approach [119].

Son yıllardaki çalışmalar “dinlenim” sırasında spontan nöral salınımların tutarlı modellerinin gözlemlendiğini göstermiştir. Bu salınımların analizi, büyük ölçekli intrinsik ağlar (intrinsic connectivity networks-ICN) halinde düzenlenmiş, korelasyonlu ve anti-korelasyon aktivitesi olan bölgeleri ortaya çıkarmaktadır. Bu ağlar yüksek tekrar edilebilirlik güvenilirliği ile ve olaya ilişkin ağlarla yüksek ilişki ile çok güçlü bir bağlantı modeli göstermektedir. Birlikte ele alındığında, bu veriler, görevsiz (task-free) veya “dinlenim” durumu tekniklerinin, beyin intrinsik bağlantı mimarisini potansiyel klinik uygulamalarla araştırmak için yararlı bir araç olduğunu göstermektedir[123].

Bağımsız bileşen analizi (Independent Component Analysis-ICA), fonksiyonel bağlantı ağlarını fMRI verilerinden izole etmek için en yaygın olarak kullanılan veri güdümlü bir yöntemdir ve önceden belli olan bir varsayım gerektirmemektedir. Bu yöntem, BOLD sinyallerinin tüm beyin vokselleri arasındaki tutarlılığının uzamsal dağılımını değerlendirmek amacıyla uygulanabilmektedir[124].



Resim 4.2. Independent component analysis (ICA ) [116].

En çok bildirilen ve incelenen RSN' ler bu şekildedir[120]:

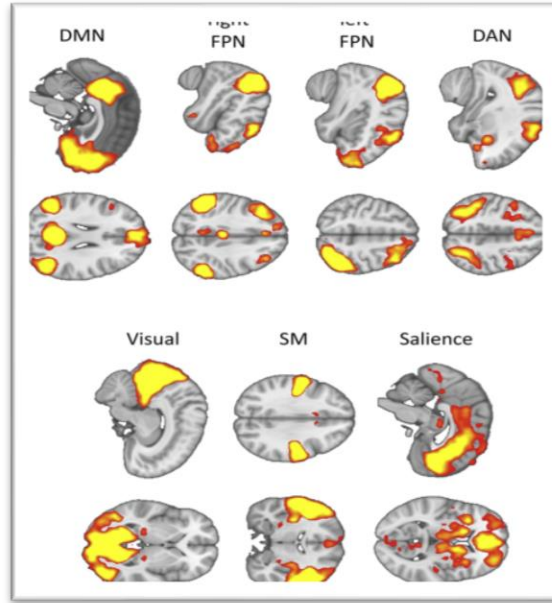
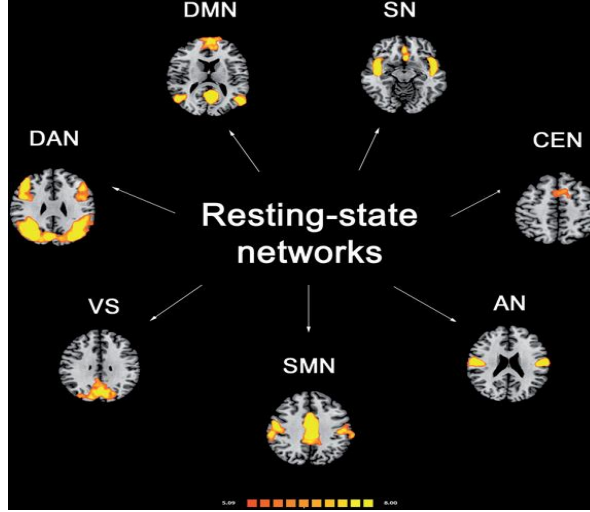
- Default Mode Network (Olağan Durum Ağı - DMN): İçgözlem (introspection), zihin gezintisi (mind-wandering), aktif epizodik bellek durumlarıyla ilgilidir. Belirli hedefe yönelik davranışlar sırasında devre dışı kalır. Özellikle precuneus, posterior cingulate, bilateral inferior-lateral-parietal ve ventromedial frontal korteksleri kapsar.
- Sensorimotor Network (Sensorimotor Ağ - SMN): Duyusal girdinin tespiti ve işlenmesinde ve motor fonksiyonların hazırlanması ve yürütülmesinde merkezi bir role sahiptir. Primer sensorimotor korteks, suplementar motor alan (SMA) ve ikincil somatosensoriyel korteksleri içerir.
- Central Executive Network (Yürütücü Kontrol Ağı - CEN): yürütücü kontrol ve çalışma belleğinin işlevinde yer alır. Anterior singulat ve para-singulat korteksleri dahil mesiofrontal alanlarda çalışır.

- Salience Network (Duyarlılık Ağı - SN): Davranışsal olarak duyarlılık olaylarını tespit eder ve bunlara yanıt verir. Esas olarak dorsal anterior singulat korteks ve bilateral insulayı kapsar.
- Dorsal Attention Network (Dorsal Dikkat Ağı - DAN): Gönüllü (yukarıdan aşağıya, top-down) yönlendirme ve seçici dikkat ile ilgilidir. İntraparietal sulkus ve frontal göz alanları dahil olmak üzere superior frontal ve superior parietal alanlar en çok dahil edilen kortikal bölgelerdir.
- Auditory Network (İşitsel Ağ - AN): Sağ ve sol primer işitsel korteks, Heschl gyrus, lateral superior temporal gyrus ve posterior insular korteks ile ilişkilidir.
- Visual Network (Görsel İşlem Ağı - VN): Bu ağ ve fonksiyonda yer alan kortikal alanlar esas olarak lateral ve superior oksipital gyrusun yanı sıra lingual gyrustur.

Parkinson hastalarında bu ağlarda fonksiyonel bir reorganizasyon varlığını göstermiştir, ancak her ağın diğerleriyle nasıl etkileşime girdiği de araştırılmıştır. Özellikle, RSN' ler arasında spesifik fonksiyonel birleştirme/ayırma modelleri (coupling/decoupling) gösterilmiştir. Bu nörokognitif ağlar olarak adlandırılan ağlar için (DMN, CEN, SN, DAN) çok önemli olmaktadır[125–127].

rs-fMRI verileri için bir başka analitik yöntem graf teori analizidir. Bu yaklaşımla anatomik beyin bölgeleri düğümler (nodes) olarak kabul edilir. Kenarlarla birbirine bağlanır ve bu nodlar arasındaki BOLD dalgalanmalarının zamansal korelasyonu ile ölçülen bağlantıyı temsil eder[128,129].

Günümüzde fMRI, PH' deki birçok klinik semptomla ilişkili hasara beyin adaptasyon mekanizmalarına ilişkin içgörü sağlamak ve bu hastalarda farmakolojik ve nörorehabilitasyon tedavisi etkilerinde dahil olan nöral plastisite mekanizmalarını anlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır[116].



Resim 4.3. Dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallık ağları[119,120].

#### 4.5.4.5. Parkinson Hastalığında rs-fMRI Çalışmaları

Serebello-talamokortikal devrenin fonksiyonel değişimi, Parkinson hastalarında majör motor semptomların önemli bir özelliğidir. Birçok çalışma, sağlıklı hastalara kıyasla Parkinson hastalarında bu ağın fonksiyonel bağlantısallığının hem artışı hem de azaldığını göstermiştir[116]. Meta-analitik sonuçlar Parkinson hastalarında posterior putamende azalan bağlantısallığın en tutarlı dinlenme durumu

fonksiyonel değişim olduğunu göstermiştir ve bu da daha kötü bir motor bozukluk ile ilişkilidir[130].

Birçok çalışma Levodopa' nın Parkinson hastalarının klinik durumunu iyileştirdiğini ve aynı zamanda motor becerilerin altında yatan kortiko-striatal fonksiyonel bağlantısallığın uzaysal yeniden haritalama (re-map) potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir[131–134]. Özellikle, önceki çalışmalar L-dopa' nın suplementar motor alanı, sol dorsolateral prefrontal korteks ve putamen arasındaki azalmış fonksiyonel bağlantıyı arttırdığını ve artmış serebellar bağlantısallığı kısmen normalleştirdiğini ileri sürmüştür[135].

Parkinson hastalarında görülen azalmış frontostriatal ve artmış serebellar fonksiyonel bağlantısallık, daha kötü bir UPDRS-III skoru ile ilişkili bulunmuştur ve bu da L-dopa' nın modülatör etkisi ile klinik semptomların hafifletilmesi arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir[135]. Son kanıtlar, L-dopa'nın Parkinson hastalarında frontostriatal ağın fonksiyonel bağlantısallığını artırma potansiyeline sahip olduğunu gösteren önceki bulguları desteklemektedir[134].

Özellikle Parkinson hastalarında rs-fMRI çalışmaları, muhtemelen hastalığın farklı aşamalarında oldukları için heterojen fonksiyonel bağlantısallık değişiklikleri göstermiştir. Drug-naïve erken Parkinson hastalarında zaten serebello-talamokortikal ağda fonksiyonel bağlantısallığın değişmiş olduğu görülmüştür[129,136,137]. Önemli olarak, son kanıtlar erken PH vakalarında sensorimotor korteksin ve posterior putamen ile sensorimotor korteks arasında fonksiyonel bağlantısallığın arttığını göstermektedir[136].

Hastalığın seyri boyunca, PH' deki parkinsonian semptomların kötüleşmesine, anterior putamen ve orta beyin arasındaki fonksiyonel bağlantısallığın azalması ve serebellum ile sensorimotor korteks arasındaki artan fonksiyonel bağlantısallık eşlik etmektedir[137,138]. Hastalığın orta evresindeki Parkinson hastalarında, serebellum ve bazal ganglionlar arasında artmış fonksiyonel bağlantısallık görünmektedir[139]. İleri seviyedeki Parkinson hastaları, striatum ve orta beyin bölgeleri arasında ek



fonksiyonel ayrışma (decoupling) ve sensorimotor ve görsel ağlar ile anterior putamen ve sensorimotor korteks arasında artan fonksiyonel bağlantısallık ile karakterizedir[140]. Yukarıda adı geçen ağlarda artan işlevsel bağlantısallığın, muhtemelen arka putamenin sensorimotor korteks ile azaltılmış bağlantısallığını kompanse etmek için olduğu öne sürülmüştür[116].

Primer sensorimotor yolların yanı sıra frontoparietal ağlar da PH ile ilişkili fonksiyonel bağlantı değişikliklerine tabidir. OFF döneminde olan Parkinson hastalarında inferior parietal lob ile motor, dorsolateral frontal, singulat, insular alanlar ve talamus arasında artmış fonksiyonel bağlantısallık görülmektedir, ki bunlar L-Dopa alımından sonra kısmen normalleşmektedir[13]. Alt parietal lob, motor öğrenme süreçlerine, duyuşsal algılamaya ve inhibitör fonksiyonlara dahil olması nedeniyle, hareketin kontrolünde önemli bir rol oynamaktadır. Motor performans sırasında, Parkinson hastalarında genellikle sensorimotor entegrasyon alanının fonksiyonel aktivitesi arttırılmaktadır. Böylece duyuşsal feedback' e ve yürütücü kognitif kontrole daha fazla ihtiyaç duyulduğu gösterilmektedir[141].

fMRI çalışmaları, PH' li hastalarda DMN, dorsal dikkat, frontoparietal, salience ve associative visual ağlar gibi ana kognitif işlevlerin altında yatan tüm dinlenme durumu fonksiyonel ağlarının değiştiğini göstermektedir[116,123,142,143]. Ayrıca, bellek ve viziyoşpasyal defisiti olan PH hastalarında temporal, parietal ve oksipital bölgeler gibi belirli beyin bölgelerinin fonksiyonel bağlantısallığında da bozulma bulunmuştur[123].

Yakın zamanda yapılan bir meta analizde, kognitif bozukluğu olan PH hastaları ile yapılan onyeddi çalışma dahil edilmiştir Bu meta analiz, 222 MCI olan PH hastası, 68 PDD hastası, 289 kognitif olarak sağlıklı olan PH hastası ve 353 sağlıklı kontrolden oluşmaktadır. Kognitif bozukluğu olan PH hastalarında, ağırlıklı olarak DMN' nin bir parçası olan belirli beyin bölgelerinde daha az bağlantısallık görülmüştür. Parkinson Hastalığı' ndaki kognitif bozukluk, kognisyon ile ilgili ağlarda (özellikle DMN) daha az bağlantısallık ile ilişkilidir. Fonksiyonel bağlantısallıktaki spesifik değişiklikler,

Parkinson hastalarında kognitif düşüşe katkıda bulunabilecek bir biyobelirteç olarak görülmektedir[144].

DMN genellikle epizodik bellek, empati, zihin teorisi ve karar vermeyi destekleyen kognitif bir ağ olarak kabul edilmektedir. Nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıklarda yapılan çeşitli çalışmalar, hastalığın erken evrelerinden itibaren bu ağda fonksiyonel bozulma meydana geldiğini göstermiştir[145]. Önemli olarak, erken Parkinson hastalarında, DMN' nin bozulmuş olan fonksiyonel bağlantısallığının, hastalığın ilerlemesi ile kognitif düşüşün öngörüsü olduğu bulunmuştur[126,146]. MCI ve/veya demansı olan Parkinson hastalarında DMN değişiklikleri kötüleşmektedir [147–149] ve bu durum PDD hastalarında yapılan üç yıllık takipte progresif kognitif düşüş ile ilişkili bulunmuştur[150]. İlginç bir şekilde, bir çalışma kognitif olarak bozulmamış Parkinson hastalarının kortikal, limbik ve bazal ganglia-talamik alanlarında daha fazla bağlantısallık (hyperconnectivity) göstermiştir. Bu durum ise kognitif düşüşten önce meydana gelen kompensatuar bir mekanizma olarak öne sürülmektedir[151].

Kognitif defisiti olan Parkinson hastalarında sık görülen diğer bir rs-fMRI değişimi, yürütücü işlev bozuklukları ile ilişkili frontoparietal ağın fonksiyonel bağlantısallığının bozulmasıdır[142,152]. MCI hastalarında, frontoparietal ağın bozulması genellikle DMN ile olan fonksiyonel bir ayrışma (decoupling) ile ilişkilidir[126,153]. Bu bulgular, DMN ve yürütücü-dikkat ağı gibi kognitif ağlardaki değişikliklerin, Parkinson hastalarında kognitif bozuklukların gelişimini ön görebileceğini düşündürmektedir[116].

Tablo 4.1. PH'de, motor ve kognitif semptomlar ile ilgili hastalığa bağlı rs-fMRI değişiklikleri

PH Motor fenomenoloji	fMRI sonuçları (↓↑ bağlantısallık)	Yorumlama
İlk motor semptomları olan erken PH	↑ sensorimotor network	Başlangıçtaki muhtemel kompensatuar mekanizmalar
Orta ila ileri seviye PH (motor semptomların giderek kötüleşmesi)	↑ bazal ganglionlar ve motor alanlar arasında	Motor bozukluğu ile ilişkili olan hastalık-kaynaklı fonksiyonel değişiklikler
	↓ frontostriatal bölgeler (özellikle posterior putamen)	
	↓ striatum ve midbrain arasında	Frontostriatal yetersizliğin olası kompensatuar mekanizmaları. Hipotez: motor fonksiyonlarının duysal feedback ve yürütücü kontrolüne olan artan dayanması
	↑ serebellar bölgeler (sensorimotor korteks ve bazal ganglionlar ile)	
L-dopa etkisi	↑ visual bölgeler (sensorimotor bölgeler ile)	L - dopa motor semptomları hafifletir ve yukarıda belirtilen fonksiyonel bağlantı sallık değişikliklerini kısmen normalleştirir
	↑ inferior parietal lob (motor, dorsolateral frontal, singulat, insular bölgeler ve talamuslar ile)	
	↑ anterior putamen ve motor/frontal bölgeler arasında	
	↑ frontostriatal bölgeler	
	↓ serebellar bölgeler	

Tablo 4.1. PH'de, motor ve kognitif semptomlar ile ilgili hastalığa bağlı rs-fMRI değişiklikleri (Devamı)

PH Kognitif Bozukluk	fMRI sonuçları (↓↑ bağlantısallık)	Yorumlama
Global kognitif düşüş	↓ DMN	Erken Parkinson hastalarında, hastalığın ilerlemesi ile bilişsel düşüşün öngörüsüdür
Yürütücü işlevler disfonksiyonları	↓ executive-attentive ağın dahil olması, semptomlara özgü fonksiyonel beyin değişikliklerini düşündürmektedir. /frontoparietal network ↓ DMN	The involvement of the executive-attentive network suggests symptom-specific functional brain changes

## **5. MATERYAL VE METOD**

### **5.1. Amaç**

Bu çalışmanın primer amacı, sanal gerçeklik uygulamasının Parkinson Hastalığı' nda (PH) motor ve kognitif semptomlar üzerine tedavi edici etkilerini araştırmaktır. Bu çalışmanın sekonder amacı ise, bu etkinin yol açtığı nöroplastik değişikliklerin fonksiyonel beyin ağları üzerinden araştırılmasıdır.

Bu amaçlar çerçevesinde çalışmanın alt hedefleri aşağıdaki şekildedir:

1. PH' de Sanal gerçeklik ve fizyoterapi uygulamalarının arasında motor ve kognitif etkileri açısından olası farklılıkların ortaya konulması.
2. Bu farklılıkların fonksiyonel beyin ağları üzerinde olası etkilerinin ortaya konulması.

### **5.2. Çalışmanın Yapıldığı Yer**

Bu çalışma İstanbul Medipol Mega Üniversite Hastanesi Nöroloji Polikliniği' nde gerçekleştirildi. İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' ndan 28.06.2018 tarihinde 10840098-604.01.01-E.20325 sayı no ile onay alındı.

### **5.3. Çalışmanın Süresi**

Bu çalışma Haziran 2018 - Şubat 2020 tarihleri arasında yapıldı.

### **5.4. Katılımcılar**

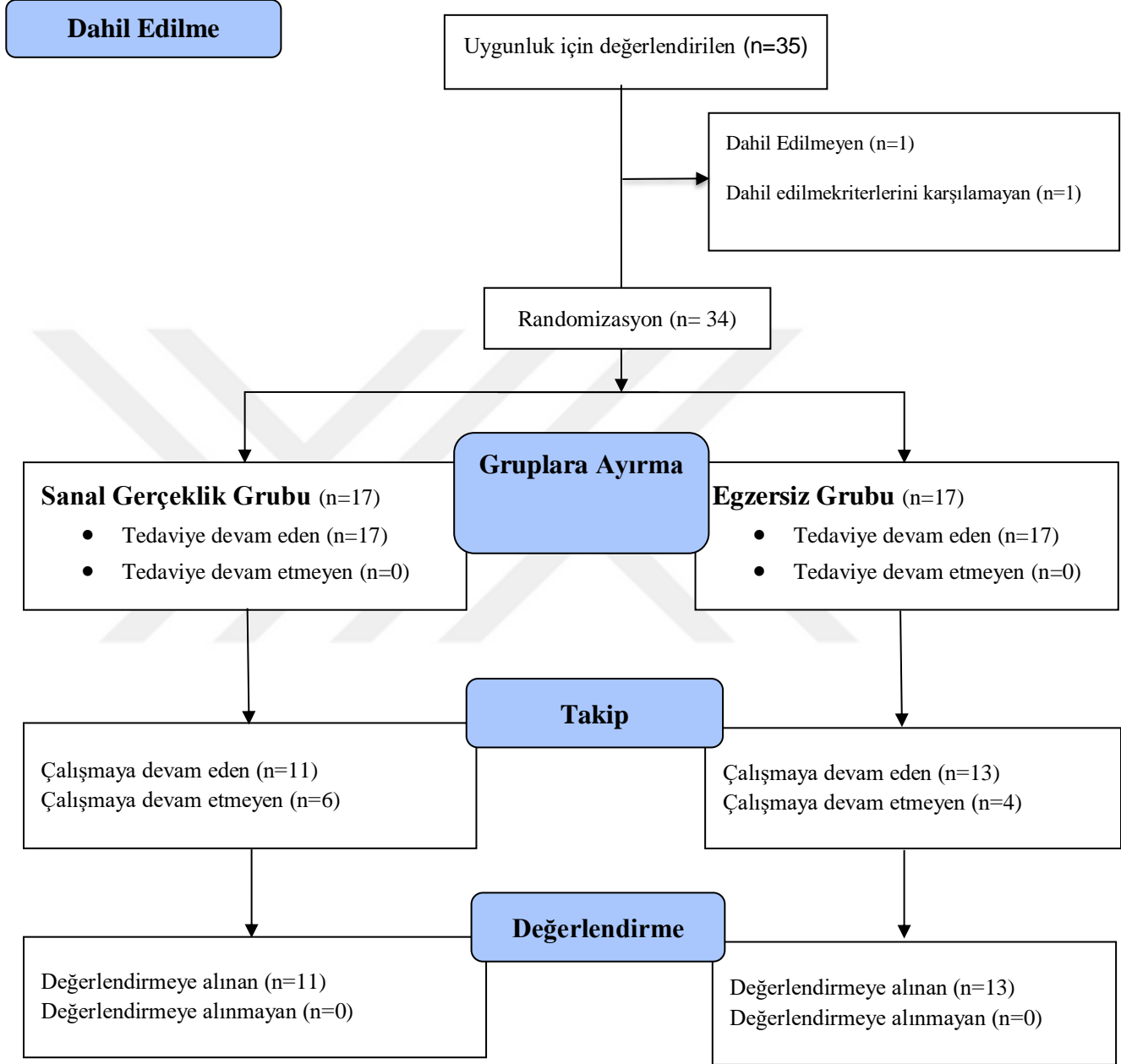
İstanbul Medipol Mega Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Polikliniği' ne başvuran 50 yaş ve üzeri, gönüllü olur formunu imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul eden PH tanısı almış olan 34 birey çalışmaya dahil edildi. Çalışma sürecine devam etmeyen hastalar çalışmadan çıkarıldı ve değerlendirmeler çalışmaya dahil edilen bireyler üzerinden yapıldı.

#### 5.4.1. Çalışma Tasarımı

Bu çalışmada, iki kollu randomize kontrollü açık etiketli çalışma tasarımı yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilmeden önce her katılımcıdan sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş olur alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan tüm hastalar çalışmaya alınmıştır. Katılımcılar iki çalışma grubundan birine atanmıştır: (1) Sanal Gerçeklik-Exergaming (SG-EG) sistemini kullanarak yürüyüş ve denge eğitimi alacak deneysel SG grubu, (2) Parkinson hastaları için mevcut fizyoterapi kılavuzları ile uyumlu şekilde yürüyüş ve denge eğitimi içeren aktif kontrol egzersiz terapi grubu.

Tüm katılımcılar uzman nörolog tarafından verilen/uygulanan rutin medikal tedavilerine devam etmiştir ve doktorları tarafından düzenlenmiş tedavilerine müdahale edildi. Hastaların almakta oldukları günlük toplam dopa ve eşdeğer dopa agonist dozları Fenelon vd. (2000)'da önerildiği şekilde hesaplanmıştır[154]. Yine hastaların kullanmakta oldukları antidepresan, antipsikotik ve anti-demans ilaçlar ve değerlendirmeye alındıkları esnadaki kullanım dozları kaydedilmiştir. Bütün katılımcılar çalışma protokolü boyunca aynı ilaç dozajını sürdürdüler ve ilaçları bu dönemde değiştirilmedi.

Tüm katılımcılar uzman nörolog tarafından verilen standart ilaç tedavisine ilaveten 4 hafta boyunca haftada 3 gün, günde 60 dakikalık seans şeklinde toplam 12 seans tedaviye alınmıştır. Tüm değerlendirmeler çalışma protokolünden bir hafta önce (T0) ve iki hafta sonra (T1), hastaların "ON" dönemlerinde yapılmıştır. Bu çalışmanın birincil değerlendirme parametresi klinik motor işlevler ve kognisyondur. Diğer değerlendirmeler ve rs-fMRI ikincil değerlendirme parametresi olarak ele alınmıştır. Çalışmanın akış diyagramı şekil 5.1' de verilmiştir.



Şekil 5.1. Çalışmanın akış diyagramı

#### **5.4.2. Dahil Edilme Kriterleri**

- 50 yaş ve üzeri olmak
- Brain Bank kriterleri çerçevesinde deneyimli nöroloji uzmanı muayenesi ile Parkinson Hastalığı tanısı almış olmak
- En az son 1 aydır sabit bir anti-parkinsoniyen tedaviyi sürdürüyor olmak (ya da tedavinin değişmemiş olması)
- Parkinson Demansı tanısı almamış olmak

#### **5.4.3. Dışlama Kriterleri**

- Stabil olmayan medikal durum hikayesine sahip olmak
- Daha önce kafa travması, inme atağı geçirmiş olan, ya da toksik maddeye maruz kalmış olmak
- Nörolojik muayenelerinde Parkinson plus sendromlarını ima edecek; piramidal, serebellar muayene bulguları, bakış paralizisi, otonomik disfonksiyon saptanmış olmak

### **5.5. Veri Toplama Araçları**

#### **5.5.1. Demografik Verilerin Kaydedilmesi**

İstanbul Medipol Üniversitesi Mega Hastanesi Nöroloji Polikliniği epikriz raporları incelendi. Nörolog tarafından verilen ek bilgiler dikkate alınmıştır. Hastadan alınan detaylı anamnez formları kullanarak demografik veriler kaydedildi.



## 5.5.2. Motor Semptomların Değerlendirmesi

- Motor durumun değerlendirilmesi
  - Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği III Motor Alt Ölçeği (UPDRS-III)
- Denge
  - Berg Denge Ölçeği (BDÖ)
- Düşme durumları
  - Aktiviteye Özgü Denge Güvenlilik Ölçeği (AÖDGÖ)
- Mobilite
  - Zamanlı Kalk ve Yürü Testi (ZKYT)
- Fonksiyonel kapasite
  - 6 Dakika Yürüme Testi (6DYT)

### 5.5.2.1. Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği III Motor Alt Ölçeği (UPDRS-III)

Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği PH' de en çok kullanılan değerlendirme ölçeğidir ve PH' deki disabiliteyi ölçmek için önerilen derecelendirme ölçeği olarak Hareket Bozukluğu Derneği tarafından onaylanmıştır. UPDRS' nin üçüncü kısmı motor becerileri değerlendirmektedir[155].

### 5.5.2.2. Berg Denge Ölçeği (BDÖ)

BDÖ, her biri 0 ile 4 arasında derecelendirilen, 0'ın “görevi yerine getiremediğini” ve 4 “görevi tamamen yerine getirebildiğini” ifade ettiği, aşamalı olarak daha zorlaşan 14 denge ve postüral kontrol görevinden oluşmaktadır. Maksimum puan 56 ve düşme riski kesme değeri 45'tir[156].

### **5.5.2.3. Aktiviteye Özgü Denge Güvenlilik Ölçeği (AÖDGÖ)**

Aktiviteye Özgü Denge Güvenlilik Ölçeği (AÖDGÖ) toplum içinde yaşayan yaşlı bireylerde iç ve dış mekan aktiviteleri için subjektif denge güvenini ölçmek üzere 16 sorudan oluşmaktadır. Puanlar, her soru için % 0 (güven yok) ile % 100 (tam güven) arasında değişir. Yüksek puanlar daha fazla güveni gösterir[157].

### **5.5.2.4. Zamanlı Kalk ve Yürü Testi (ZKYT)**

Sürekli Kalk ve Yürü Testi (ZKYT), bireyin oturduğu bir sandalye konumundan kalkması, 3m yürümesi, dönmesi, sandalyeye doğru geri yürümesi ve oturması yeteneğinin zamanlanmış fiziksel bir performans ölçümüdür. Bu testin sadece birkaç dakika gerektirdiğinden, yönetimi kolay olduğundan ve az ekipman gerektirdiğinden dolayı tedavi ortamında faydalıdır. Önemli olarak, ZKYT fonksiyonel mobilite, yürüme hızı ve yaşlı erişkinlerde düşme ile yüksek oranda ilişkilidir[158].

### **5.5.2.5. 6 Dakika Yürüme Testi (6DYT)**

6DYT bir hastanın 6 dakika içinde yürüyebileceği maksimum mesafeyi (metre cinsinden) ölçer. Test, her metrede işaretlenmiş düz bir yüzey üzerinde 30 m uzunluğunda kapalı bir koridor boyunca gerçekleştirilir; testin başlangıcı ve bitişi bir koni ile işaretlenir[159].

## **5.5.3. Motor Olmayan Semptomların Değerlendirilmesi**

### **5.5.3.1. Kognitif Durum ve Duygu Durumu Değerlendirmesi**

- Kognitif Durum
  - Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MoCA)
  - Mini-Mental Durum Testi (MMDT)
- Davranışsal problemler
  - Parkinson Hastalığı Anketi (PHA-39)

- Yaşam kalitesi
  - Parkinson Hastalığına Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği-39 (PDQ-39)

#### **5.5.3.1.1. Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MoCA)**

MoCA, farklı alanların değerlendirilmesi yoluyla hafif kognitif bozulmayı tespit etmek için tasarlanmıştır ve görsel-uzamsal ve yürütücü işlevler, adlandırma, bellek, dikkat, dil, soyutlama ve oryantasyon gibi domainlerden oluşmaktadır. 30 puan üzerinden değerlendirilmektedir[160].

#### **5.5.3.1.2. Mini-Mental Durum Testi (MMDT)**

MMDT bir kognitif test olarak yaşlılar arasında yaygın olarak kullanılmaktadır ve ; oryantasyon, dikkat, bellek, dil ve vizyospasyal becerilerin testlerini içerir. MMDT 30 puan üzerinden değerlendirilmektedir[161].

#### **5.5.3.1.3. Parkinson Hastalığı Anketi (PHA-39)**

PHA-39, sekiz alanı kapsayan 39 maddeden oluşmaktadır: mobilite, günlük yaşam aktiviteleri, duygusal iyilik hali, stigma, sosyal destek, kognisyon, iletişim ve vücut rahatsızlığı. Toplam puan 0 ila 100 arasındadır ve daha düşük puanlar daha iyi sağlık durumu algısını göstermektedir[162].

#### **5.5.3.2. Nöropsikolojik Test Bataryası**

- Kişisel ve Güncel Bilgiler
  - Kişisel Aktüel Bilgiler
  - Oryantasyon
- Dikkat
  - Sayı Menzili
    - İleri Sayı Menzili
    - Geri Sayı Menzili
  - Mental Kontrol
    - Mental Kontrol I: 1'lik dizi
    - Mental Kontrol II: Haftanın günleri tersten sayma
    - Mental Kontrol III: Aylar tersten sayma

- Mental Kontrol IV: 3' lük dizi (1, 4, 7,...)
- Mental Kontrol V: 100' den geriye 7 çıkararak sayma
- Yürütücü İşlevler
  - Stroop Testi
  - Sözel Akıcılık
    - Sözel Akıcılık Meyve-İsim çiftleri
    - Semantik Akıcılık için Hayvan Listesi Testi
    - Fonemik Akıcılık için KAS testi
  - Soyut Düşünme (Atasözleri)
  - Benzerlikler
  - Saat Çizme Testi
- Bellek
  - Görsel Bellek
    - Görsel Anlık Hatırlama
    - Görsel Uzun Süreli Hatırlama
    - Görsel Bellek Tanıma
  - Mantıksal Bellek
    - Mantıksal Anlık Hatırlama
    - Mantıksal Uzun Süreli Hatırlama
  - Sözel Bellek Süreçleri Testi
    - SBST Uzun Süreli Hatırlama
    - SBST Tanıma
- Dil
  - Boston Adlandırma Testi
- Görsel Mekansal İşlevler
  - Benton Yüz Tanıma Testi
  - Çizgi Yönü Belirleme Testi

#### **5.5.3.2.1. Kişisel Aktüel Bilgiler ve Oryantasyon**

Kişinin kendi durumu hakkında genel bilgiler ve ayrıca zaman ve mekan ile ilgili bilgileri içeren aktüel bilgiler ve oryantasyon sorularından oluşmaktadır. Aktüel bilgiler 6 ve oryantasyon 6 sorudan oluşmaktadır. Toplam 12 soru bulunmaktadır.

#### **5.5.3.2.2. Sayı Menzili**

Wechsler bellek skalasının (WMS) bir alt ölçeğidir ve ileri sayı menzili geri sayı menziline dönüşmektedir. Her iki durumda da sayıların hatırlanması için ölçülmektedir. Rakam dizileri iki basamak uzunluğundan başlayarak sunulur ve her artan liste uzunluğunda iki deneme yapılır. Denemelerde arka arkaya hata yapıldığında veya ileri sayı menzili için 9, geri sayı menzili için 8 rakam olan maksimum sayı uzunluğuna ulaşıldığında test sonlandırılır[163].

#### **5.5.3.2.3. Mental Kontrol**

Mental Kontrol I, 1'lik dizilerden (20, 19, 18...); Mental Kontrol II, Haftanın günleri tersten saymadan; Mental Kontrol III, Ayları tersten saymaktan; Mental Kontrol IV, 3' lük dizilerden ve 3'er ekleyerek ilerlemeden (1, 4, 7,...) ve Mental Kontrol V, 100'den geriye 7'şer çıkararak saymaktan oluşmaktadır.

#### **5.5.3.2.4. Stroop Testi**

Stroop testi, nöropsikolojik değerlendirmede yaygın olarak kullanılan sözel işleme hızı ve yanıt inhibisyonunun bir ölçüsüdür ve üç süreli denemeden oluşur. İlk iki deneme, katılımcıların kırmızı, yeşil ve mavi renklerinde olan renkli bloklarının rengini söylemesi istenilir. İkinci testte renkleri ve yazıları rastgele yazılan yeşil-kırmızı-mavi kelimelerinin sadece yazısının okunması istenilir. Üçüncü testte ise aynı dizinin de bu sefer yazılarına dikkat etmeksizin sadece renklerinin söylenmesi istenilir. Her bir testte süre tutulur ve yanlışlar, spontan düzeltmeler not edilir. Ayrıca Renk-Kelime denemesindeki performans hızı, Renk Adlandırma denemesindeki hızdan çıkarılır ve süre farkı not edilir[164].

#### **5.5.3.2.5. Sözel Akıcılık**

Sözel akıcılık testleri Meyve-isim testi, Semantik akıcılık için hayvan isimleri Testi ve Fonemik akıcılık için KAS testinden oluşmaktadır. Meyve-İsim çiftlerinde bir dakika boyunca sırayla bir meyve ve ardından bir isim söylenmesi istenilir ve sonunda söylenen meyve-isim çift sayısı not edilir. Semantik akıcılık testinde bir dakika boyunca tüm hayvan isimleri istenilir ve söylenen kelime sayısı kaydedilir. Kategorik

akıcılık testinde ise (KAS) bir dakikalık süre boyunca “K”, “A” ve “S” harfleriyle başlayan kelimelerin söylenmesi istenilir ve kelime sayısı not edilir[165].

#### **5.5.3.2.6. Soyut Düşünme (Atasözleri)**

Bu test en yaygın olarak kullanılmaktadır ve bireyden bir atasözünü yorumlaması istenilir. Bu yöntemle söylenen cümlede kelimelerin somut anlamda mı yoksa mecaz anlamda mı kullanıldığını hastanın anlayıp anlamadığını değerlendirmek için test edilmektedir[166].

#### **5.5.3.2.7. Benzerlikler**

Bu testte ikili eşleşmeler şeklinde verilen kelimeler arasında benzerliğin olup olmadığı sorgulanmaktadır. Hastaya “Balta - Testere”, “Batı – Kuzey”, “Odun-İspirto” gibi 10 çift kelime verilip iki kelimenin ortaklığının ne olduğu sorulmaktadır. Genel benzerlik dışında somut olan başka bir benzerliğin söylenmesi ile soyutlama yeteneğindeki problem tespit edilmektedir. 10 puan üzerinden değerlendirilmektedir[166].

#### **5.5.3.2.8. Saat Çizme Testi**

Saat çizme testinde bireyden bir saat çizmesi istenilir. Bireyin rakamları 12-6-3-9 şeklinde sırayla yazması, daha sonra diğer rakamları yerleştirilmesi ve akrep ile yelkovanı saatin 11:10’ u gösterecek şekilde çizmesi istenilir. Saat çiziminde görsel motor beceri, soyut düşünme ve planlama test edilmektedir[167].

#### **5.5.3.2.9. Görsel Bellek**

Görsel Bellek Testi’ nde bireyin görsel algılaması, öğrenmesi, motor yetenekleri, kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe aktarımı ve görsel öğenin uzun süreli bellekte tutulması test edilmektedir. A ve B kartlarında geometrik desenler bireye 10 saniye, C kartındaki desen ise 20 saniye süreyle gösterilir. A ve B kartında birer desen var iken C deseninde iki desen yer almaktadır. Bireyden bu gösterilen deseni zihninde tutması ve sonrasında kağıda çizmesi istenilir. Böylece anlık bellek

test edilir. Yaklaşık 30 dakika sonra bu desenleri tekrar çizmesi istenilir ve böylece uzun süreli bellek de test edilir. Testin son aşaması olarak da her bir doğru deseni birbirine benzeyen çoktan seçmeli seçenekler arasından ayırt etmesi istenilir[168].

#### **5.5.3.2.10. Mantıksal Bellek**

Bu testte iki kısa hikaye bulunmaktadır. Bireyden hikayeyi bir kez dinledikten sonra akılda kalan kısımlarını söylemesi istenilir ve böylece anlık bellek değerlendirilir. Yaklaşık 30 dakika sonra bireyden aklında kalan hikaye unsurlarını tekrar söylemesi istenilir ve böylece uzun süreli bellek değerlendirilir. Belirtilen unsurların sayısı not edilir[168].

#### **5.5.3.2.11. Sözel Bellek Süreçleri Testi**

Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST) anlık ve uzun süreli olarak yapılmaktadır. Bireye 15 kelimedenden oluşan bir kelime listesi her bir kelime üzerinde 1 saniye durulacak şekilde okunur ve ardından kişiden aklında kalan kelimeleri söylemesi istenilir. Bireyden alınan ilk cevaplar anlık bellek cevaplarını, söylenen kelime sayısı SBST anlık bellek puanını oluşturur. Sonrasına bu işlem 10 tekrar olacak şekilde yapılır ve her seferinde her tekrardan sonra bireyin aklında kalan sözcük sayısı not edilir. Yaklaşık 30 dakika sonra kelimeleri tekrar etmeden kişiden aklında kalan kelimeleri tekrar söylemesi istenilir ve böylece uzun süreli bellek değerlendirilir. 10 deneme sonunda bireyin söylediği kelime sayılarının toplamı, toplam öğrenme puanı olarak belirlenir[169].

#### **5.5.3.2.12. Boston Adlandırma Testi**

Boston Adlandırma Testi dil becerileri değerlendirmektedir. Test 31 adet siyah beyaz nesne çiziminden oluşmaktadır ve her sayfada bireye gösterilerek çizimlerdeki nesnelere adlandırılması istenilir. Cevaplanan adlandırmalara göre, “kendiliğinden adlandırılan”, “semantik ipucu ile adlandırılan”, “fonemik ipucu ile adlandırılan”, “hiç adlandıramadı” ve “sadece işlevini söyledi” alt başlıklarından oluşmaktadır. Sadece kendiliğinden adlandırılan kategoriye puan verilmektedir ve toplam kelime sayısı test skoru olarak not edilir[170].

#### **5.5.3.2.13. Benton Yüz Tanıma Testi**

Zaman değerlendirmelerine bağlı olarak Benton Yüz Tanıma Testi' nin iki versiyonu kullanılabilir. Kısa Form 27 puan ve 13 maddeden, Uzun Form ise 54 puan ve 22 maddeden oluşmaktadır. Kısa formdan elde edilen skor, genel skora yönelik normalize edilir. Her ögede, bireylere bir fotoğraf sunulur ve eşzamanlı olarak sunulan çoktan seçmeli altı farklı yüz arasından hedef kişiyi seçmeleri istenilir. Bir sonraki aşamada ise gösterilen kişinin fotoğrafının, çoktan seçmeli olarak sunulan 6 fotoğraf arasından 3 farklı perspektiften çekilmiş olanları bulması istenilir. Kullanılan siyah beyaz fotoğraflar, saçları ve kıyafetleri gölgeli, tanıdık olmayan erkek ve kadın yüzlerinden oluşur[171].

#### **5.5.3.2.14. Çizgi Yönü Belirleme Testi**

Çizgi Yönü Belirleme Testi vizyospasyal fonksiyonu değerlendirmek için en sık kullanılan testlerden biridir. Bu testte bireye, tam veya yarım çizilen 30 çift açılı çizgi sunulur ve bunları 11 referans çizgisi ile eşleştirip numara söylemesi istenilir[172].

### **5.5.4. Nörogörüntüleme**

#### **5.5.4.1. fMRI Protokolü**

rs-fMRI çekimleri tedavi öncesinde ve sonrasında motor ve kognitif değerlendirmeler sırasında yapılmıştır. fMRI çekimleri hastaların "ON" döneminde yapılmıştır.

Anatomik ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (rs-fMRI) kayıtları, İstanbul Medipol Mega Üniversite Hastanesi' nde (Bağcılar, İstanbul), 32 kanallı baş coil ile, paralel çekim kullanarak, 3T Philips Ingenia CX MR cihazı ile alınmıştır. Katılımcılar MR ortamının doğası ve tehlikeleri hakkında bilgilendirilmiştir ve uygun davranmaları konusunda detaylı talimatlar ve yönergeler verilmiştir. Anatomik görüntüler için, tüm kafa ve boynu içine alan T1-ağırlıklı görüntüleme sekansı ile yüksek çözünürlüklü (1 x 1 x 1 mm izotropik) sagittal 190 kesit alınmıştır (TR/TE: 7.7/3.7 ms;, FA: 8°; FOV: 256 x 256). Fonksiyonel dinlenme durumu verisi single-shot echo planar görüntüleme (EPI) sekansı ile 4 mm kalınlığında 35 kesitten oluşan 300



dinamik çekim alınmıştır (TR/TE: 2230/30 ms, FA: 77°; matris: 80x80) ve 11 dakika sürmüştür. Fonksiyonel çekim öncesinde manyetik alanda doku inhomojenitelerinden kaynaklanan sinyal bozulmalarını analiz aşamasında düzeltmek amacıyla manyetik alan haritaları kaydedilmiştir. Katılımcılardan fonksiyonel çekimler sırasında gözlerini açık tutarak bir noktaya bakışlarını sabitlemeleri istenmiştir. Çekimlerin diğer aşamalarında katılımcıların gözlerini kapatarak dinlenmeleri sağlanmıştır. fMRI çekimleri hazırlık aşamaları ile birlikte 30 dakikada tamamlanmıştır.

rs-fMRI verilerinin analiz için işlenmesi önemlidir. Geleneksel olaya ilişkin fMRI yaklaşımlarının aksine, rs-fMRI analizleri beklenen bir BOLD sinyal varyasyonu modeline dayanmamaktadır. Dolayısı ile, Nöral sinyali, nöral olmayan (gürültü) kaynaklarından ayırmak zorlaşmaktadır ve bu durum, mevcut fMRI sekanslarının gürültüye karşı oldukça hassas olduğunu dikkate alan önemli bir sorun olarak bilinmektedir[173]. Farklı gürültü kaynakları arasında kafa hareketi en çok problemlidir. Özellikle hareket bozukluğu olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda (PH gibi), bu konuya özellikle dikkat edilmelidir. Kafa hareketi, ilgi sinyali (Signal of Interest) etkileyen sinyal intensitesinde değişikliklere neden olmaktadır ve hatalı fonksiyonel bağlantısal tahminine yol açabilmektedir. Hareket artefaktlarının fMRI görüntüleri üzerindeki etkisi uzun zamandır bilinmektedir, ancak son çalışmalar az miktarda kafa hareketinin bile rs-fMRI bağlantısal analizlerini önemli ölçüde etkileyebileceğini göstermektedir[174]. Çekim sırasındaki kafa hareketinin özellikle, fonksiyonel bağlantısal üzerindeki etkisi, değerlendirilen bölgelerin anatomik mesafesine bağlı olmaktadır. Daha büyük kafa hareketi, büyük-ölçekli intrinsik bağlantısal ağlarının uzak nodlarında olduğu gibi, anatomik olarak uzak bölgeler arasındaki tahmin edilen işlevsel bağlantısal azaltabilmekte, daha yakın yapıların arasında hesaplanan fonksiyonel bağlantısal ise arttırmaktadır[119]. Parkinson hastaları MR çekimi sırasında kontrollerden daha fazla kafa hareketi eğilimi gösterdiğinden, Parkinson hastalarının rs-fMRI araştırmalarında, bu durum önemli bir limitasyon olarak bilinmektedir.

Çalışmamızda, ön-işleme aşamalarındaki handikapları ve çekim sırasındaki kafa hareketlerini azaltmak adına bazı önlemler uygulandı. Bireyleri çekime hazırlarken, kişinin kafasını baş coili içerisinde sabitlemek için sünger pedler

kullanıldı ve hastalardan mümkün olduğu kadarıyla sabit kalmaları istendi. MR çekiminin başlangıcında bireylerin yüksek duyarlılıkları ve canlılığından faydalanmak adına, dinlenme durum fonksiyonel sekansı çekimin başında yapılacak şekilde planladı. Hastalardan bu süreçte herhangi bir şeyi düşünmemeleri, sadece düşüncelerin rahatça zihinlerine gelip gitmesine izin vermeleri, dua okumamaları, sayı saymamaları ve/veya herhangi bir ritmik aktivite yapmamaları istendi. Dinlenme durumu sekansından sonra, rahatsızlık hissini azaltmak için hastalara gözlerini kapatıp dinlenebilecekleri yönergesi verildi. Bu aşamada gözlerin açık veya kapalı olması anatomik çekimi etkilemeyeceği için çekimle alakalı handikaplar oluşmadı. Uygulanan MR çekim sekansları bu şekildedir:

- a) Survey
- b) Resting State
- c) Fieldmap
- d) T1W
- e) T2W

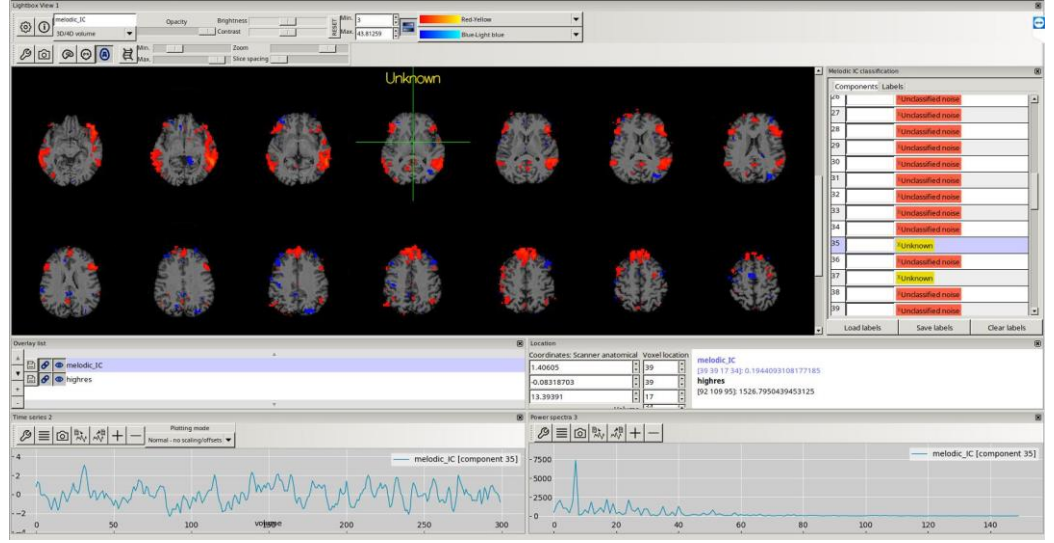
#### **5.5.4.2. fMRI Veri Analizi**

##### **5.5.4.2.1. fMRI veri analizi**

Bu çalışmada dinlenme durumu ağlarının analizi ve verilerin ön işleme aşamalarında FMRIB FSL yazılım paketinde yer alan araçlar kullanılmıştır. fMRI verileri analize hazırlanmıştır. MR cihazından alınan DICOM formatındaki anatomik ve fonksiyonel imgeler, sıkıştırılmış NIFTI formatında 3 ve 4 boyutlu imgelere dönüştürülmüştür. Anatomik kafa görüntülerinde sinyal inhomojenitesine bağlı yoğunluk farklılıkları düzeltildikten sonra beyin dokusunun ayrıştırılması için FSL BET aracı kullanılmıştır. Analize hazırlık için ön işleme aşamasında MCFLIRT algoritması ile MR kaydı sırasında ortaya çıkan kafa hareketleri düzeltilmiştir.

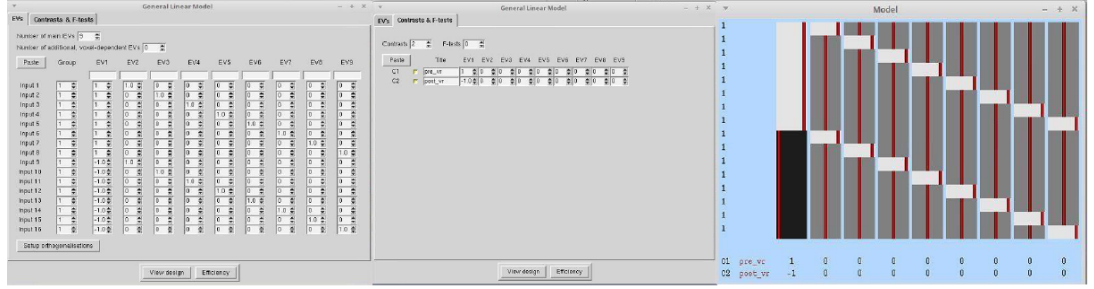
Denekler arası ve grup karşılaştırmaları için, anatomik ve fonksiyonel veriler MNI152 standart kafa modeline göre uzamsal olarak normalize edilmiştir. Fonksiyonel görüntülerin uzamsal normalizasyonu üç aşamada gerçekleştirilmiştir. Fonksiyonel beyin görüntüleri ilk olarak deneklerin kendi yüksek çözünürlüklü anatomik görüntüleri ile beyin sınırları eşleştirme (boundary-based registration) yöntemi kullanılarak eşleştirilmiştir. İkinci aşamada deneklerin yüksek çözünürlüklü anatomik görüntüleri standart MNI152 beyin görüntüsü ile daha serbest bir dönüşüm (12 DOF ve doğrusal olmayan dönüşümler) kullanılarak eşleştirilmiştir. Üçüncü aşamada ise bu iki dönüşümden elde edilen dönüşüm matrisleri kullanılarak tek seferde düşük çözünürlüklü fonksiyonel görüntü standart MNI152 beyin görüntüsü ile eşleştirilmiştir. Fonksiyonel verilerde doku inhomojenitelerinden kaynaklanan sinyal kayıpları ve voksel yer değiştirmeleri fonksiyonel kayıt öncesinde alınan manyetik alan haritaları kullanılarak düzeltilmiştir.

Fonksiyonel verilerin hareket, fizyolojik (kalp, solunum vb.) ve diğer gürültülerden temizlenmesi amacıyla FEAT arayüzünde bulunan MELODIC aracı ile, her bir denegın verisi üzerinde Bağımsız Bileşen Analizi (Independent Component Analysis – ICA) gerçekleştirilmiştir. Bileşenlerin uzamsal dağılımı, frekans spektrumu ve zamansal değişimi değerlendirilerek sinyal gürültüsü ile uyumlu olanlar işaretlenerek fonksiyonel veriden çıkartılmıştır. Ön işleme (preprocessing) aşamaları tamamlanan veriler üzerinde MELODIC aracı ile grup ICA analizi yapılmıştır. Bu analizde veriler zaman alanında ardışık hale getirilerek tüm denekler ve gruplar için tek seferde bağımsız bileşenler hesaplanarak hasta grubundaki geniş-ölçekli işlevsel bağlantısallık haritaları saptanmıştır. Grup ICA analizi sonrasında FSL dual regresyon aracı kullanılarak, grup için ortak ICA bileşenlerinden deneklerin kendi uzamsal bileşen haritaları ve bu bileşenlere ait zaman dizileri ve bağlantısallık değerleri elde edilmiştir.

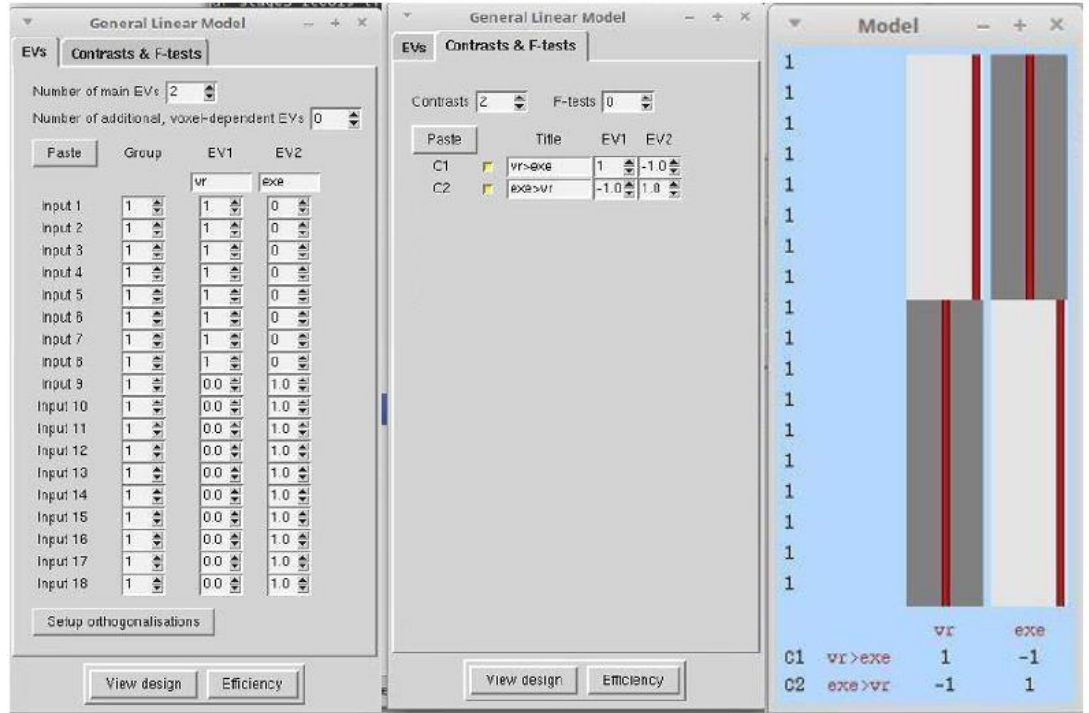


Resim 5.1. Örnek bir hastanın rs-fMRI verisinin ICA bileşeninin zaman serisi, güç spektrumu ve mekansal dağılımı

İstatistiksel karşılaştırmalar için 2 grubun tedavi öncesi ve sonrası durumları arasındaki farkın karşılaştırıldığı bir GLM (General Linear Model) tasarım matrisi oluşturulmuştur ve denekler arası kontrastlar belirlenmiştir. ICA ile elde edilen uzamsal haritaların sınırları içerisinde gruplar arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları saptamak için, FSL randomize aracı ile parametrik olmayan permütasyon testleri (5000 permütasyon) uygulanmıştır. Çoklu karşılaştırmalar için TFCE (threshold-free cluster enhanced) tekniği kullanılarak düzeltme yapıldıktan sonra, elde edilen ICA haritalarının anatomik özelliklerini belirlemek için FSL içerisinde var olan kortikal ve subkortikal atlaslar kullanılmıştır.



Resim 5.2. Gruplar içi analiz için kullanılan GLM detayı (SG grubu)



Resim 5.3. Gruplar arası analiz için kullanılan GLM detayı

## 5.6. Tedaviler

### 5.6.1. Sanal Gerçeklik Uygulaması

Birinci gruptaki bireylere uzman nörolog tarafından verilen standart ilaç tedavisine ilaveten 4 hafta boyunca haftada 3 gün, günde 60 dakikalık seans şeklinde (toplamda 12 seans) Sanal Gerçeklik (SG) uygulaması yapıldı.

SG Uygulaması Nintendo Wii cihazıyla yapıldı ve statik denge, dinamik denge ve yürüme içeren Nintendo Wii oyunları hastalara uygulanmıştır[96,97,175,176].

SG egzersizleri için Wii Fit Plus oyun sistemi ve Wii Fit balance board kullanılmıştır. Wii Fit Balance Board, egzersiz sırasında basınç merkezindeki (Center of Pressure) değişiklikleri izleyebilen bir sistemdir. Hastaların karşısında sanal bir ortam görüntülenmiştir ve avatar teknolojisiyle, görüntüler bir projektör aracılığıyla ekrana yansıtılmıştır (3m mesafeden 1x1,6m boyutlarında). ve bu yolla anlık görsel ve işitsel geri bildirim sağlanmıştır. Hastalar sanal karakteri taklit ederek gerçek zamanlı geri bildirim doğrultusunda (performans bilgisi) kendi hareketlerini ayarlayabilmiştir. Kişi ve avatar hareketi arasında <20 ms ihmal edilebilir bir gecikme vardır. Her oyunun sonunda Wii Fit sistemi toplam skoru ekrana yansıtılmıştır. Her seanstaki Wii Fit Plus oyunlarının temel seçim kriterleri olarak, hastalar tarafından uygulanabilecekleri ve güvenilirliği esas alınmıştır[176]. Her Wii Fit egzersiz seansında hastaya yoga, güçlendirme ve denge oyunları oynatılmıştır.

Her seanstaki sanal gerçeklik protokolünün aşamaları aşağıdaki şekildedir:

- **Yoga oyunları (10 dakika):** Germe egzersizlerine odaklanmıştır. Sun Salutation, Chair Pose ve Tree Pose gibi oyunlar içermiştir. Egzersiz sırasında hastanın kan basıncının yükselmesini önlemek ve dengede tutmak amacıyla hastaya doğal solunum vurgulanmıştır.
- **Güçlendirme oyunları (15 dakika):** Güçlendirme egzersizlerine odaklanmıştır. Single Leg Extension, Torso Twist, Lung ve Side Lung gibi oyunları içermiştir. Her aktivite 10-15 tekrardan oluşmuştur ve 3 set halinde uygulanmıştır. Katılımcılar 1 kg dan başlayan ve her bacak için kademeli olarak 2 kg'a çıkarılan ayak bileği ağırlıkları kullanmıştır. Egzersiz sırasında

hastanın kan basıncının yükselmesini önlemek ve dengede tutmak amacıyla hastaya doğal solunum vurgulanmıştır.

- **Denge oyunları (35 dakika):** Statik ve dinamik denge egzersizlerine odaklanmıştır. Bu oyunlar sırasında hastaların kütle merkezlerini olabildiğince çabuk ve doğru bir şekilde değiştirmeye uyum sağlamaları hedeflenmiştir. Denge oyunları Soccer Heading, Marble Balance, Ski Slalom ve Balance Bubble gibi oyunları içermiştir.

### 5.6.2. Fizyoterapi ve Rehabilitasyon

Egzersiz grubundaki bireylere uzman nörolog tarafından verilen standart ilaç tedavisine ilaveten 4 hafta boyunca haftada 3 gün, günde 60 dakikalık seans şeklinde toplam 12 seans, alt ekstremitte hareketlerine ağırlık veren çeşitli egzersiz türlerinden oluşan denge ve yürüme egzersizleri verilmiştir. Tüm katılımcılar Parkinson Hastalarında Klinik Uygulama Kılavuzları' nın önerilerine dayanılarak tedavi görmüştür ve Avrupa Fizyoterapi Kılavuzu' na dayanan egzersizler esas alınmıştır (European Physiotherapy Guideline for Parkinson's Disease)[154]. Fizyoterapi programı, güç, esneklik, transferler, denge ve koordinasyonun iyileştirilmesi ve duyuşsal uyarım parametrelerini içermektedir. Her seanstaki fizyoterapi protokolünün aşamaları aşağıdaki şekildedir:

- **Germe Egzersizleri (10 dakika):** Üst ve alt ekstremitelere odaklanarak hafif eklem fleksiyon ve ekstansiyonu ve ayakta durma pozisyonunda gövde rotasyonu olarak uygulanmıştır.
- **Güçlendirme Egzersizleri (15 dakika):** Postür, denge ve yürüyüş için önemli olan alt ekstremitte kaslarına odaklanmıştır. Aşağıdaki egzersizler katılımcılara ayakta duruş pozisyonunda verilmiştir.
  - Bir bacağı öne/yana doğru sallama
  - Basamak çıkma/inme
  - Çok yönlü bacak kaldırma
  - Topuk ve ayak parmakları üzerinde yürüme
  - Çömelme (squat)

Her aktivite 10-15 tekrardan oluşmuştur ve 3 set halinde uygulanmıştır. Katılımcılar 1 kg' dan başlayan ve her bacak için kademeli olarak 2 kg' a kadar çıkarılan ayak bileği ağırlıkları kullanmıştır. Egzersiz sırasında hastanın kan basıncının yükselmesini önlemek ve dengede tutmak amacıyla hastaya doğal solunum vurgulanmıştır.

- **Denge Egzersizleri (35 dakika):** Statik ve dinamik denge eğitimi ve duyuşal bütünleme eğitiminin kombinasyonu olarak verilmiştir.

-Statik ve dinamik denge egzersizleri:

- Parmak ucunda dengede durma
- Ayaklar bitişik durma
- Tandem pozisyonunda durma
- Yavaş ve hızlı ağırlık aktarma
- Topları yakalama ve fırlatma
- Ayakta duruş pozisyonunda çok yönlü adım atma

-Duyuşal bütünleme eğitimi:

- Gözler açık ve kapalı iken tek ve çift ayak üzerinde durmak
- Gözler açık ve kapalı iken yumuşak zemin üzerinde durmak

### 5.6.3. Farmakolojik Tedavi

Bütün katılımcılar çalışma protokolü boyunca aynı ilaç dozajını sürdürdüler ve ilaçları bu dönemde değiştirilmedi. Hastaların almakta oldukları günlük toplam dopa ve eşdeğer dopa agonist dozları Fenelon vd. (2000)'da önerdiği şekilde hesaplanmıştır[154]. Yine hastaların kullanmakta oldukları antidepresan, antipsikotik ve anti-demans ilaçlar ve değerlendirmeye alındıkları esnadaki kullanım dozları kaydedilmiştir.

Erken PH için uygun farmakolojik tedavi seçimi, hastanın başlangıç yaşı, yaşam tarzı, fenomenoloji, motor semptomların şiddeti, kognitif veya davranışsal



anormallikler ve komorbiditeler gibi motor dışı özelliklerin varlığı gibi birçok faktöre bağlı olmaktadır. Fakat, tüm bu değişkenler düşünüldüğünde bile, farmakolojik tedaviye ne zaman başlanması gerektiği sorusu tartışılmaktadır[53]. Bu aşamada iki farklı yaklaşım vardır. Birincisi klasik olan “izle ve bekle” stratejisidir, ki bu durumda tedavi, hastanın klinik durumunu farmakolojik tedavinin vazgeçilmez olduğu zamana kadar geciktirmektir. İkincisi ise tanı konulur konulmaz tedavinin başlatılmasıdır. Tedavinin erken başlatılması, hastalığın motor semptomlarının daha etkili bir şekilde kontrol edilmesine ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesine izin vermekte, böylece hastaların verimliliğini koruyarak etkin maliyetli olmaktadır. Erken farmakoterapinin bazal gangliyonlarda nörotransmitter düzeylerini yeniden dengeleyebileceği ve hastalığı modifiye edici etkilere yol açabileceği iddia edilse de, hiçbir çalışma erken tedavinin PH' nin klinik ilerlemesini yavaşlattığını açıkça göstermemektedir. Diğer yandan tedavinin gecikmeli başlaması, antiparkinsonian ilacının yan etkilerini azaltma ve sağlık hizmetleri için daha düşük maliyetleri içeren başka avantajlara sahip olmaktadır[53]. Ne yazık ki, tedavinin gecikmeli başlaması daha büyük bir disabilite ve daha yüksek verimlilik kaybı olasılığı ile ilişkili olmakta, bu durumun ise hem hastalar hem de toplum için uzun vadeli sonuçları bulunmaktadır. Bu nedenle tedavinin birincil amacının hastaların işlevlerinde ve yaşam kalitesinde iyileşme olmasından dolayı, nörologlar arasında tedaviye başlamayı geciktirmenin, başarılı bir strateji olarak kabul edilemeyeceğine dair yaygın bir fikir birliği bulunmaktadır[53]. Tedavimizdeki değerlendirmeler sırasında ve müdahaleler boyunca, bütün hastalar nörolog hekim tarafından verilen ilaç tedavilerine devam ettiler ve bu ilaç dozajında herhangi bir değişiklik olmadı. Tedaviler, değerlendirmeler ve Manyetik Rezonans (MR) çekimlerinin hepsinin hastalığın “ON” döneminde yapılmasının çok önemli olduğunu düşünmekteyiz. Zira süreç boyunca hastalar ilaçtan aldıkları faydadan çok memnun olduklarını sözel olarak belirtmekteydi ve ayrıca klinik gözlemlerde de bu etki bariz bir şekilde gözükmekte idi. Ek olarak, hastaların ilaç tedavilerinden dolayı çalışmamız boyunca herhangi bir dalgalanma gözlemlenmesinin de durumu destekler nitelikte olduğu görülmektedir.

#### **5.6.4. Tedavileri ilerletme stratejisi**

Hem sanal gerçeklik hem fizyoterapi protokolündeki ilerlemeler güçlendirme egzersizlerinde ağırlığın, tekrar sayısının ve egzersizin zorluğunun artırılması (basamak çıkma egzersizi sırasında blokların yüksekliğinin artırılması, adımlama egzersizi sırasında ileri/yana mesafesinin artırılması, çömelme egzersizi sırasında çömelme pozisyonunu daha uzun süre tutmak gibi) olarak planlanmıştır. İlerleme kriterleri hastaların zorluk olmadan aktiviteyi gerçekleştirme kabiliyeti ve algılanan efor ile (Borg skalası algılanan efor <13) belirlenmiştir. SG grubundaki, başlangıç seviyelerde olan hastaların, oyunların daha ileri seviyelerini yapmaları teşvik edilmiştir ve daha çok motor ve kognitif uğraş gerektiren oyunların yapılması gayretlendirilmiştir. Ayrıca, her egzersizin her üç setindeki tekrarların tamamlanması, daha zor egzersizlere ilerlemek için bir kriter olarak kabul edilmiştir.

#### **5.7. İstatistiksel Analiz**

Bu çalışmanın örneklem büyüklüğü, 4 haftalık EG' den sonra motor ve kognisyon üzerine odaklanan önceki çalışmalara dayanılarak tahmin edilmiştir[80,177]. Alfa düzeyi 0.05 düşünülerek, her bir gruptaki 17 denekten oluşan örneklem büyüklüğü %80'den fazla bir güçle sonuçlanmıştır.

İstatistiksel analiz, Windows SPSS (Statistical Package for Social Science) 22.0 sürüm ile kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk Test ile bakıldı. Veriler normal dağılım göstermesine rağmen, birey sayısının 24 olması sebebiyle, nonparametrik testler uygulandı. Bağımlı değişkenlerin analizleri Wilcoxon Signed Rank Test ile gerçekleştirildi. Gruplar arası değişken farkı Mann Whitney-U Testi ile analiz edildi. Değişkenlere uygulanan tüm testler için anlamlılık değeri  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## 6. BULGULAR

Çalışma 24 Parkinson Hastalığı tanılı birey ile gerçekleştirildi. Parkinson Hastalığı tanılı bireyler İstanbul Medipol Üniversitesi Mega Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne başvuran hastalardan seçildi. Bireyler Sanal Gerçeklik Grubu (n=11) ve Egzersiz Grubu (n=13) olarak iki gruba ayrıldı. Tüm bireylere nörolog tarafından takip edilen farmakolojik tedavilerine ek olarak sanal gerçeklik ve egzersiz tedavisi uygulandı. Bireyler, nöropsikiyatrik durum, duyu durumu, Kognitif durum, motor durum, denge, fonksiyonel mobilite, fiziksel kapasite ve düşme korkusu açısından uygulamalar öncesinde ve sonrasında değerlendirildi.

### 6.1. Demografik Veri Bulguları

Sanal Gerçeklik grubundaki (n=11) bireylerin yaş ortalamaları  $66.36 \pm 8.04$ ' tü. Katılımcılar minimum 55, maksimum 79 yaşındaydı. Egzersiz grubundaki bireylerin (n=13) yaş ortalamaları  $65.53 \pm 9.93$ ' tü. Katılımcılar minimum 52, maksimum 81 yaşındaydı. Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktaydı (Tablo 6.1).

Sanal Gerçeklik grubundaki 11 bireyin 2'si kadın, 9'u erkekti. Egzersiz grubundaki 13 bireyin 3'ü kadın, 10'u erkekti. Her iki gruptaki tüm katılımcılar sağ dominanttı. Sanal Gerçeklik grubundaki bireylerin 5'i 1-8 yıl arasında, 3'ü 8-12 yıl arasında, 3'ü 12 yıl ve üzerinde eğitim almış bireylerdi. Egzersiz grubundaki bireylerin 10'u 1-8 yıl arasında, 3'ü 8-12 yıl arasında eğitim almış bireylerdi. Gruplar arasında cinsiyet, dominant el ve eğitim seviyesi açısından istatistiksel olarak fark bulunmamaktaydı (Tablo 6.2).

Tablo 6.1. Yaş dağılımı (yıl)

	Ort ± Ss	Min. – Max.	Z değeri	p değeri
<b>Sanal Gerçeklik Grubu (n=11)</b>	66.36 ± 8.04	55 - 79		
<b>Egzersiz Grubu (n=13)</b>	65.53 ± 9.93	52 - 81	-0.290	0.772

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma

Tablo 6.2. Cinsiyet, dominant el, eğitim seviyesi dağılımı

		Sanal Gerçeklik Grubu (n=11)		Egzersiz Grubu (n=13)		Z değeri	p değeri
		n	%	n	%		
Cinsiyet	Kadın	2	18.2	3	23.1	-0.288	0.773
	Erkek	9	81.8	10	76.9		
Dominant el	Sağ	11	100	13	100	0.000	1.000
	Sol	0	0	0	0		
Eğitim seviyesi (yıl)	1-8 yıl	5	45.5	10	76.9	-1.213	0.225
	8-12 yıl	3	27.3	0	0		
	12 yıl ve üzeri	3	27.3	3	23.1		

## 6.2. Motor Değerlendirme Bulguları

### 6.2.1. Motor değerlendirme testlerinin tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme verilerinin grup içi karşılaştırılması

Motor değerlendirme testlerinin Sanal Gerçeklik grubundaki (n=11) tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme verilerinin karşılaştırma bulguları Tablo 6.3' te gösterilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrasındaki veri karşılaştırmasında Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS), Berg Denge Ölçeği (BDÖ), Zamanlı Kalk ve Yürü Testi (ZKYT) ve 6 dk yürüme Testi (6 DKYT) sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0.05$ ). Aktiviteye Özgü Denge Güvenlik Skalası (AÖDGS) sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Tablo 6.3. Motor değerlendirme testlerinin Sanal Gerçeklik grubundaki tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırma bulguları

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Z değeri	p değeri
	Ort ± Ss	Ort ± Ss		
UPDRS	13,63 ± 7,44	6,90 ± 3,56	-2,807	<b>0,005*</b>
BDÖ	44,63 ± 9,67	51,27 ± 5,93	-2,950	<b>0,003*</b>
ZKYT	14,90 ± 2,86	13,01 ± 2,12	-2,179	<b>0,029*</b>
6DYT	198,90 ± 56,26	283,63 ± 69,06	-2,758	<b>0,006*</b>
AÖDGS	995,90 ± 351,10	1217,27 ± 352,13	-1,867	0,062

UPDRS: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği, BDÖ: Berg Denge Ölçeği, TUG: Zamanlı Kalk ve Yürü Testi, 6DYT: 6 dk Yürüme Testi, AÖDGS: Aktiviteye Özgü Denge Güvenlik Skalası. Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma. \*p<0.05

Motor değerlendirme testlerinin Egzersiz grubundaki (n=13) tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme verilerinin karşılaştırma bulguları Tablo 6.4' te gösterilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrasındaki veri karşılaştırmasında UPDRS, BDÖ, ZKYT ve 6DYT skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0.05). AÖDGS skorunda ise anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 6.4. Motor değerlendirme testlerinin Egzersiz grubundaki tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırma bulguları

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Z değeri	p değeri
	Ort ± Ss	Ort ± Ss		
UPDRS	15.30 ± 8.83	9.53 ± 9.16	-2.436	<b>0.015*</b>
BDÖ	44.23 ± 5.89	53.30 ± 2.46	-3.065	<b>0.002*</b>
ZKYT	16.05 ± 6.95	12.61 ± 5.44	-1.992	<b>0.046*</b>
6DYT	195.15 ± 75.36	242.76 ± 76.35	-2.312	<b>0.021*</b>
AÖDGS	1033.46 ± 335.29	1045.38 ± 402.31	-0.039	0.969

UPDRS: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği, BDÖ: Berg Denge Ölçeği, TUG: Zamanlı Kalk ve Yürü Testi, 6DYT: 6 dk Yürüme Testi, AÖDGS: Aktiviteye Özgü Denge Güvenlik Skalası. Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma. \*p<0.05

## 6.2.2. Motor değerlendirme testlerinin gruplar arası karşılaştırılması

Motor değerlendirme testlerinin tedavi öncesinde ve sonrasındaki gruplar arasındaki karşılaştırma bulguları Tablo 6.5' te gösterilmiştir. UPDRS, BDÖ, ZKYT, 6DYT ve AÖDGS değerlendirmelerinin gruplar arası karşılaştırmasında, tedavi öncesinde, tedavi sonrasında ve fark değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 6.5. Motor değerlendirme testlerinin gruplar arasındaki karşılaştırma bulguları

	Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası			Fark	
	Sanal Gerçeklik Grubu (n=11)	Egzersiz Grubu (n=13)	p değeri	Sanal Gerçeklik Grubu (n=11)	Egzersiz Grubu (n=13)	p değeri	Z değeri	p değeri
	Ort ± Ss	Ort ± Ss		Ort ± Ss	Ort ± Ss			
UPDRS	13.63 ± 7.44	15.30 ± 8.83	0.839	6.90 ± 3.56	9.53 ± 9.16	0.771	-0.029	0.977
BDÖ	44.63 ± 9.67	44.23 ± 5.89	0.597	51.27 ± 5.93	53.30 ± 2.46	0.555	-1.514	0.130
ZKYT	14.90 ± 2.86	16.05 ± 6.95	0.862	13.01 ± 2.12	12.61 ± 5.44	0.622	-0.23	0.839
6DYT	198.90 ± 56.26	195.15 ± 75.36	0.816	283.63 ± 69.06	242.76 ± 76.35	0.283	-1.479	0.139
AÖDGS	995.90 ± 351.10	1033.46 ± 335.29	0.839	1217.27 ± 352.13	1045.38 ± 402.31	0.385	-1.535	0.125

UPDRS: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği, BDÖ: Berg Denge Ölçeği, TUG: Zamanlı Kalk ve Yürü Testi, 6DYT: 6 dk Yürüme Testi, AÖDGS: aktiviteye Özgü Denge Güvenlik Skalası. Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma. \*p<0.05

### 6.3. Kognitif Durum ve Duygu Durumu Değerlendirme Bulguları

#### 6.3.1. Kognitif durum ve duygu durumunun tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme verilerinin grup içi karşılaştırılması

Kognitif durum ve duygu durumu değerlendirme testlerinin Sanal Gerçeklik grubundaki (n=11) tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme verilerinin karşılaştırma bulguları Tablo 6.6'da gösterilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrasındaki veri karşılaştırmasında Montreal Kognitif Değerlendirme Testi (MoCA) ve Parkinson Hastalığı Anketi (PHA-39) skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0.05). Mini-Mental Durum Testi (MMDT) ve Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ) skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 6.6. Kognitif durum ve duygu durumu değerlendirme testlerinin Sanal Gerçeklik grubundaki tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırma bulguları

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Z değeri	p değeri
	Ort ± StS	Ort ± StS		
MMDT	26,36 ± 1.85	26.63 ± 1.62	-0.466	0.641
MoCA	22.27 ± 2.19	24.54 ± 1.50	-2.848	<b>0.004*</b>
GDÖ	7.09 ± 6.13	4.90 ± 3.23	-1.283	0.199
PHA-39	42.72 ± 26.38	24.72 ± 15.81	-2.401	<b>0.016*</b>

MMDT: Mini-Mental Durum Testi, MoCA: Montreal Kognitif Değerlendirme Testi, GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği, PHA-39: Parkinson Hastalığı Anketi. Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma. \*p<0.05

Kognitif durum ve duygu durumu değerlendirme testlerinin Egzersiz grubundaki (n=13) tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme verilerinin karşılaştırma bulguları Tablo 6.7’de gösterilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrasındaki veri karşılaştırmasında MMDT, MoCA, GDÖ ve PHA-39 skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p> 0.05).

Tablo 6.7. Kognitif durum ve duygu durumu değerlendirme testlerinin Egzersiz grubundaki tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırma bulguları

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Z değeri	p değeri
	Ort ± StS	Ort ± StS		
MMDT	25.15 ± 2.79	24.84 ± 3.50	-0.712	0.476
MoCA	22.76 ± 3.39	23.00 ± 4.91	-0.435	0.664
GDÖ	10.46 ± 8.56	9.00 ± 8.55	-0.708	0.479
PHA-39	48.84 ± 24.82	33.00 ± 27.53	-1.922	0.055

MMDT: Mini-Mental Durum Testi, MoCA: Montreal Kognitif Değerlendirme Testi, GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği, PHA-39: Parkinson Hastalığı Anketi. Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma. \*p<0.05

### 6.3.2. Kognitif durum ve duygu durumunun gruplar arası karşılaştırılması

Kognitif durum ve duygu durumunun tedavi öncesinde ve sonrasındaki verilerinin gruplar arasındaki karşılaştırma bulguları Tablo 6.8’ de gösterilmiştir. MMDT, MoCA, GDÖ ve PHA-39 değerlendirmelerinin gruplar arası karşılaştırmasında, tedavi öncesinde, tedavi sonrasında ve fark değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 6.8. Kognitif durum ve duygu durumunun gruplar arasındaki karşılaştırma bulguları

	Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası			Fark	
	Sanal Gerçeklik Grubu (n=11)	Egzersiz Grubu (n=13)	p değeri	Sanal Gerçeklik Grubu (n=11)	Egzersiz Grubu (n=13)	p değeri	Z değeri	p değeri
	Ort ± Ss	Ort ± Ss		Ort ± Ss	Ort ± Ss			
MMDT	26.36 ± 1.85	25.15 ± 2.79	0.292	26.63 ± 1.62	24.84 ± 3.50	0.291	-0.740	0.459
MoCA	22.27 ± 2.19	22.76 ± 3.39	0.430	24.54 ± 1.50	23.00 ± 4.91	0.726	-1.800	0.072
GDÖ	7.09 ± 6.13	10.46 ± 8.56	0.352	4.90 ± 3.23	9.00 ± 8.55	0.293	-0.146	0.884
PHA-39	42.72 ± 26.38	48.84 ± 24.82	0.562	24.72 ± 15.81	33.00 ± 27.53	0.772	-0.406	0.685

MMDT: Mini-Mental Durum Testi, MoCA: Montreal Kognitif Değerlendirme Testi, GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği, PHA-39: Parkinson Hastalığı Anketi. Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma. \*p<0.05

#### 6.4. Nöropsikolojik Test Bataryası Bulguları

##### 6.4.1. Nöropsikolojik test bataryasının tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme verilerinin grup içi karşılaştırılması

Nöropsikolojik test bataryasının Sanal Gerçeklik grubundaki (n=11) tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme verilerinin karşılaştırma bulguları Tablo 6.9' da gösterilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrasındaki veri karşılaştırmasında Mental Kontrol I ve IV, görsel anlık hatırlama, görsel uzun süreli hatırlama, görsel bellek tanıma, Sözel Bellek süreçleri Testi (SBST) anlık hatırlama, Boston adlandırma Testi ve Çizgi Yönü Testi skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0.05). Diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).



Tablo 6.9. Nöropsikolojik test bataryasının Sanal Gerçeklik grubundaki tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırma bulguları

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Z değeri	p değeri
	Ort ± StS	Ort ± StS		
Kişisel Aktüel Bilgiler	5.45 ± 1.03	5.90 ± 0.30	-1.289	0.197
Oryantasyon	4.81 ± 0.60	4.90 ± 0.30	-0.447	0.655
İleri Sayı Menzili	5.27 ± 0.90	5.09 ± 1.04	-0.743	0.458
Geri Sayı Menzili	3.45 ± 1.21	3.36 ± 0.92	-0.378	0.705
Mental Kontrol I	184.70 ± 483.02	14.12 ± 6.84	-2.395	<b>0.017*</b>
Mental Kontrol II	8.64 ± 4.86	6.94 ± 4.24	-1.156	0.248
Mental Kontrol III	29.89 ± 17.27	34.10 ± 29.10	-0.623	0.533
Mental Kontrol IV	27.57 ± 17.20	17.39 ± 11.96	-2.223	<b>0.026*</b>
Mental Kontrol V	74.77 ± 35.28	77.90 ± 44.71	-0.280	0.779
Stroop Süre Farkı	71.95 ± 27.96	57.94 ± 23.81	-1.868	0.062
Sözel Akıcılık Meyve-İsim	7.00 ± 0.89	6.98 ± 1.67	-0.256	0.798
Sözel Akıcılık Kategorik	15.81 ± 5.94	17.00 ± 6.61	-0.970	0.332
Sözel Akıcılık Fonemik	23.81 ± 14.55	24.00 ± 6.38	-1.070	0.285
Soyut Düşünme	2.72 ± 0.64	2.63 ± 1.02	-0.447	0.655
Benzerlikler	9.18 ± 1.07	9.36 ± 1.20	-0.535	0.593
Saat Çizimi	2.27 ± 0.64	3.18 ± 0.98	-1.802	0.072
Görsel Anlık Hatırlama	5.45 ± 3.35	7.36 ± 3.29	-2.007	<b>0.045*</b>
Görsel Uzun Süreli Hatırlama	3.09 ± 2.21	7.00 ± 3.68	-2.814	<b>0.005*</b>
Görsel Bellek Tanıma	1.81 ± 0.87	3.09 ± 0.70	-2.481	<b>0.013*</b>
Mantıksal Anlık Hatırlama	14.63 ± 4.52	13.07 ± 3.51	-1.072	0.284
Mantıksal Uzun Süreli Hatırlama	14.36 ± 4.94	12.51 ± 4.03	-0.920	0.357
SBST Anlık Hatırlama	3.00 ± 1.18	4.18 ± 1.25	-2.140	<b>0.032*</b>
SBST Uzun Süreli Hatırlama	7.09 ± 2.50	6.81 ± 3.99	-0.224	0.823
SBST Tanıma	4.18 ± 1.60	4.27 ± 2.28	-0.955	0.339
SBST Toplam Skor	11.36 ± 2.20	11.54 ± 3.77	-0.894	0.371
Boston Adlandırma Testi	22.81 ± 4.06	25.90 ± 3.75	-2.822	<b>0.005*</b>
Benton Yüz Tanıma Testi	42.72 ± 4.10	41.27 ± 2.14	-1.347	0.178
Çizgi Yönü Belirleme Testi	42.08 ± 10.44	48.79 ± 5.93	-2.408	<b>0.016*</b>

SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi. Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma. \*p<0.05

Nöropsikolojik test bataryasının Egzersiz grubundaki (n=13) tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme verilerinin karşılaştırma bulguları Tablo 6.10' da gösterilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrasındaki veri karşılaştırmasında Mental Kontrol III - IV - V, Sözel akıcılık meyve isim çiftleri, benzerlikler ve SBST uzun süreli hatırlama skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0.05). Diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 6.10. Nöropsikolojik test bataryasının Egzersiz grubundaki tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırma bulguları

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Z değeri	p değeri
	Ort ± StS	Ort ± StS		
Kişisel Aktüel Bilgiler	5.73 ± 0.43	5.61 ± 0.86	-0.175	0.861
Oryantasyon	4.75 ± 0.59	4.38 ± 1.04	-1.473	0.141
İleri Sayı Menzili	5.57 ± 1.11	5.15 ± 0.80	-1.559	0.119
Geri Sayı Menzili	3.41 ± 0.86	3.23 ± 0.83	-0.936	0.349
Mental Kontrol I	35.20 ± 37.90	17.24 ± 7.84	-1.059	0.289
Mental Kontrol II	12.77 ± 15.55	6.74 ± 2.67	-1.924	0.054
Mental Kontrol III	32.4 ± 29.32	21.28 ± 8.71	-3.061	<b>0.002*</b>
Mental Kontrol IV	30.42 ± 12.02	23.22 ± 7.88	-2.237	<b>0.025*</b>
Mental Kontrol V	90.87 ± 47.56	71.96 ± 17.98	-2.068	<b>0.039*</b>
Stroop Süre Farkı	68.25 ± 22.21	65.50 ± 22.16	-0.874	0.382
Sözel Akıcılık Meyve-İsim	5.76 ± 1.92	6.92 ± 1.93	-2.071	<b>0.038*</b>
Sözel Akıcılık Kategorik	15.15 ± 4.21	16.07 ± 3.81	-1.314	0.189
Sözel Akıcılık Fonemik	22.09 ± 12.89	24.56 ± 7.68	-1.469	0.142
Soyut Düşünme	2.66 ± 0.62	2.61 ± 0.65	-0.137	0.891
Benzerlikler	7.72 ± 2.06	8.92 ± 1.32	-2.084	<b>0.037*</b>
Saat Çizimi	3.00 ± 1.52	2.67 ± 1.49	-0.813	0.416
Görsel Anlık Hatırlama	6.61 ± 4.03	8.37 ± 5.83	-1.177	0.239
Görsel Uzun Süreli Hatırlama	6.07 ± 4.62	7.00 ± 4.83	-1.015	0.310
Görsel Bellek Tanıma	1.84 ± 1.67	2.84 ± 1.40	-1.916	0.055
Mantıksal Anlık Hatırlama	12.47 ± 3.61	10.83 ± 4.48	-1.335	0.182
Mantıksal Uzun Süreli Hatırlama	12.36 ± 5.13	11.29 ± 5.66	-0.699	0.484
SBST Anlık Hatırlama	4.23 ± 1.69	4.00 ± 1.35	-0.450	0.653
SBST Uzun Süreli Hatırlama	5.53 ± 3.33	8.07 ± 4.29	-2.504	<b>0.012*</b>
SBST Tanıma	4.15 ± 3.67	3.38 ± 2.02	-0.351	0.726
SBST Toplam Skor	9.69 ± 4.66	11.46 ± 4.23	-1.441	0.150
Boston Adlandırma Testi	25.39 ± 4.76	25.92 ± 5.20	-1.207	0.227
Benton Yüz Tanıma Testi	40.92 ± 3.66	40.07 ± 5.00	-0.895	0.371
Çizgi Yönü Belirleme Testi	41.76 ± 13.94	44.97 ± 11.13	-1.191	0.234

SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi. Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma. \*p<0.05

#### 6.4.2. Nöropsikolojik test bataryasının gruplar arası karşılaştırılması

Nöropsikolojik test bataryasının tedavi öncesinde ve sonrasındaki verilerinin gruplar arasındaki karşılaştırma bulguları Tablo 6.11’ de gösterilmiştir. Tedavi öncesindeki gruplar arası değerlendirmede SBST anlık hatırlama skorunda egzersiz grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Tedavi sonrasındaki gruplar arası değerlendirmede fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Fark verilerinin gruplar arası değerlendirmesinde Görsel uzun süreli hatırlama ve Boston Adlandırma Testi skorlarında Sanal Gerçeklik grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ).

Tablo 6.11. Nöropsikolojik test bataryasının gruplar arasındaki karşılaştırma bulguları

	Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası			Fark	
	Sanal Gerçeklik Grubu (n=11)	Egzersiziz Grubu (n=13)	p değeri	Sanal Gerçeklik Grubu (n=11)	Egzersiziz Grubu (n=13)	p değeri	Z değeri	p değeri
	Ort ± Ss	Ort ± Ss		Ort ± Ss	Ort ± Ss			
Kişisel Aktüel Bilgiler	5,45 ± 1.03	5.73 ± 0.43	0.885	5.90 ± 0.30	5.61 ± 0.86	0.348	-0.634	0.526
Oryantasyon	4.81 ± 0.60	4.75 ± 0.59	0.422	4.90 ± 0.30	4.38 ± 1.04	0.165	-0.876	0.381
İleri Sayı Menzili	5.27 ± 0.90	5.57 ± 1.11	0.437	5.09 ± 1.04	5.15 ± 0.80	1.000	-1.014	0.311
Geri Sayı Menzili	3.45 ± 1.21	3.41 ± 0.86	1.000	3.36 ± 0.92	3.23 ± 0.83	0.665	-0.431	0.677
Mental Kontrol I	184.70 ± 483.02	35.20 ± 37.90	0.683	14.12 ± 6.84	17.24 ± 7.84	0.283	-1.449	0.147
Mental Kontrol II	8.64 ± 4.86	12.77 ± 15.55	0.704	6.94 ± 4.24	6.74 ± 2.67	0.580	-0.407	0.684
Mental Kontrol III	29.89 ± 17.27	32.4 ± 29.32	0.976	34.10 ± 29.10	21.28 ± 8.71	0.308	-1.248	0.212
Mental Kontrol IV	27.57 ± 17.20	30.42 ± 12.02	0.815	17.39 ± 11.96	23.22 ± 7.88	0.190	-0.087	0.931
Mental Kontrol V	74.77 ± 35.28	90.87 ± 47.56	0.652	77.90 ± 44.71	71.96 ± 17.98	0.883	-1.718	0.086
Stroop Süre Farkı	71.95 ± 27.96	68.25 ± 22.21	0.931	57.94 ± 23.81	65.50 ± 22.16	0.706	-0.957	0.339
Sözel Akıcılık Meyve-İsim	7.00 ± 0.89	5.76 ± 1.92	0.065	6.98 ± 1.67	6.92 ± 1.93	0.552	-1.910	0.056
Sözel Akıcılık Kategorik	15.81 ± 5.94	15.15 ± 4.21	0.907	17.00 ± 6.61	16.07 ± 3.81	0.954	-0.059	0.953
Sözel Akıcılık Fonemik	23.81 ± 14.55	22.09 ± 12.89	0.505	24.00 ± 6.38	24.56 ± 7.68	0.908	-0.816	0.414
Soyut Düşünme	2.72 ± 0.64	2.66 ± 0.62	0.567	2.63 ± 1.02	2.61 ± 0.65	0.677	-0.455	0.649
Benzerlikler	9.18 ± 1.07	7.72 ± 2.06	0.059	9.36 ± 1.20	8.92 ± 1.32	0.323	-1.830	0.067
Saat Çizimi	2.27 ± 0.64	3.00 ± 1.52	0.167	3.18 ± 0.98	2.67 ± 1.49	0.480	-1.707	0.088
Görsel Anlık Hatırlama	5.45 ± 3.35	6.61 ± 4.03	0.466	7.36 ± 3.29	8.37 ± 5.83	0.884	-0.847	0.397
Görsel Uzun Süreli Hatırlama	3.09 ± 2.21	6.07 ± 4.62	0.143	7.00 ± 3.68	7.00 ± 4.83	0.907	-2.425	<b>0.015*</b>
Görsel Bellek Tanıma	1.81 ± 0.87	1.84 ± 1.67	0.881	3.09 ± 0.70	2.84 ± 1.40	0.927	-0.416	0.677
Mantıksal Anlık Hatırlama	14.63 ± 4.52	12.47 ± 3.61	0.139	13.07 ± 3.51	10.83 ± 4.48	0.163	-0.058	0.954
Mantıksal Uzun Süreli Hatırlama	14.36 ± 4.94	12.36 ± 5.13	0.296	12.51 ± 4.03	11.29 ± 5.66	0.560	-0.058	0.954

SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi. Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma. \*p<0.05

Tablo 6.11. Nöropsikolojik test bataryasının gruplar arasındaki karşılaştırma bulguları (Devamı)

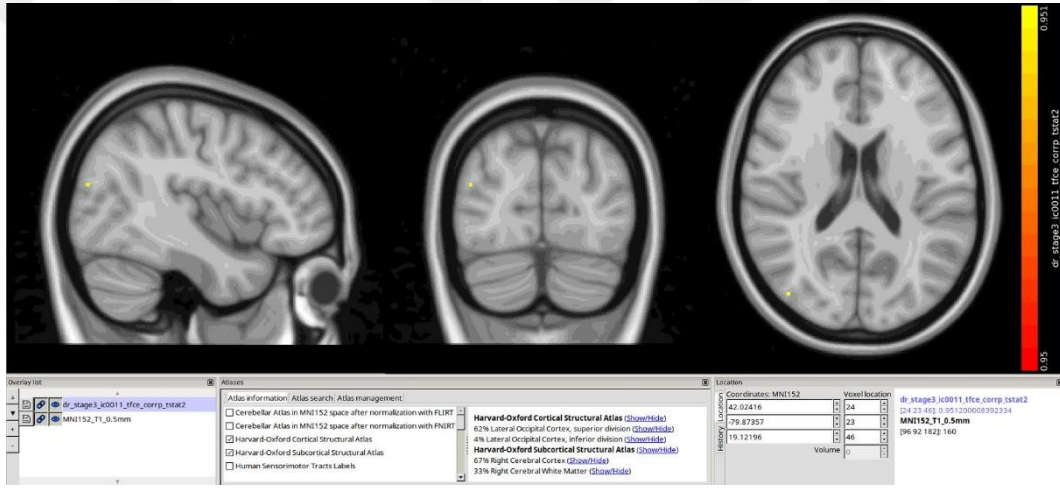
	Tedavi Öncesi		p değeri	Tedavi Sonrası		p değeri	Fark	
	Sanal Gerçeklik Grubu (n=11)	Egzersiz Grubu (n=13)		Sanal Gerçeklik Grubu (n=11)	Egzersiz Grubu (n=13)		Z değeri	p değeri
	Ort ± Ss	Ort ± Ss		Ort ± Ss	Ort ± Ss			
SBST Anlık Hatırlama	3.00 ± 1.18	4.23 ± 1.69	<b>0.017*</b>	4.18 ± 1.25	4.00 ± 1.35	0.633	-1.798	0.072
SBST Uzun Süreli Hatırlama	7.09 ± 2.50	5.53 ± 3.33	0.254	6.81 ± 3.99	8.07 ± 4.29	0.337	-1.264	0.206
SBST Tanıma	4.18 ± 1.60	4.15 ± 3.67	0.539	4.27 ± 2.28	3.38 ± 2.02	0.113	-0.731	0.465
SBST Toplam Skor	11.36 ± 2.20	9.69 ± 4.66	0.641	11.54 ± 3.77	11.46 ± 4.23	0.883	-0.233	0.816
Boston Adlandırma Testi	22.81 ± 4.06	25.39 ± 4.76	0.115	25.90 ± 3.75	25.92 ± 5.20	0.705	-2.536	<b>0.011*</b>
Benton Yüz Tanıma Testi	42.72 ± 4.10	40.92 ± 3.66	0.321	41.27 ± 2.14	40.07 ± 5.00	0.540	-0.498	0.619
Çizgi Yönü Belirleme Testi	42.08 ± 10.44	41.76 ± 13.94	0.727	48.79 ± 5.93	44.97 ± 11.13	0.523	-0.640	0.522

SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi. Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma. \*p<0.05

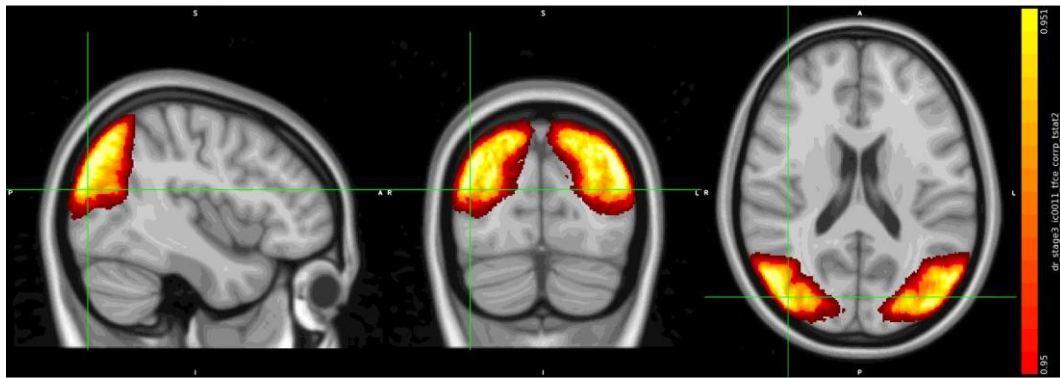
## 6.5. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları (fMRI)

### 6.5.1. fMRI verilerinin tedavi öncesi ve sonrası grup içi karşılaştırılması

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntülerinin tedavi öncesi ve sonrası grup içi karşılaştırmalarında Sanal Gerçeklik grubunda tedavi sonrasında Lateral Oksipital Korteksin Superior Kısımında anlamlı artış bulundu ( $p < 0.05$ ) (Resim 6.1). Anlamlı artışın maske uygulaması Resim 6.2’de gösterilmiştir.



Resim 6.1. Lateral Oksipital Korteksin Superior Kısmı



Resim 6.2. Lateral Oksipital Korteksin Superior parçasının atlas maske uygulanması

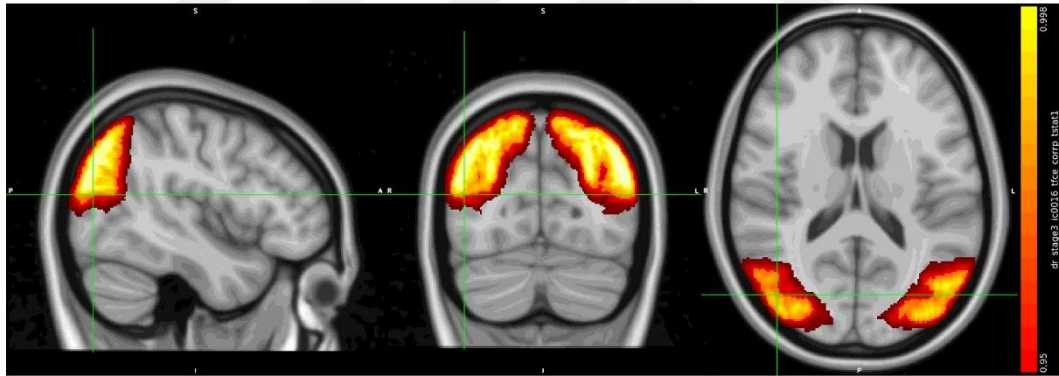
### 6.5.2. fMRI verilerinin tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası karşılaştırılması

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntülerinin tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası karşılaştırmalarında, Tedavi sonrasında Lateral Oksipital Korteksin Superior Kısımında Sanal Gerçeklik grubu lehine anlamlı artış bulundu ( $p<0.05$ ) (Resim 6.3). Tedavi sonrası gruplar arasında karşılaştırmada Sanal Gerçeklik grubu lehine anlamlı artış gösteren bölgenin Lateral Oksipital Korteksin Superior Kısım atlas maske uygulaması Resim 6.4' de, Yeo 2011 network atlas uygulaması Resim 6.5' de gösterilmiştir. Yeo 2011 network atlas uygulamasında anlamlı artış gösteren bölgenin gösrel ağda bulunduğu tespit edildi.

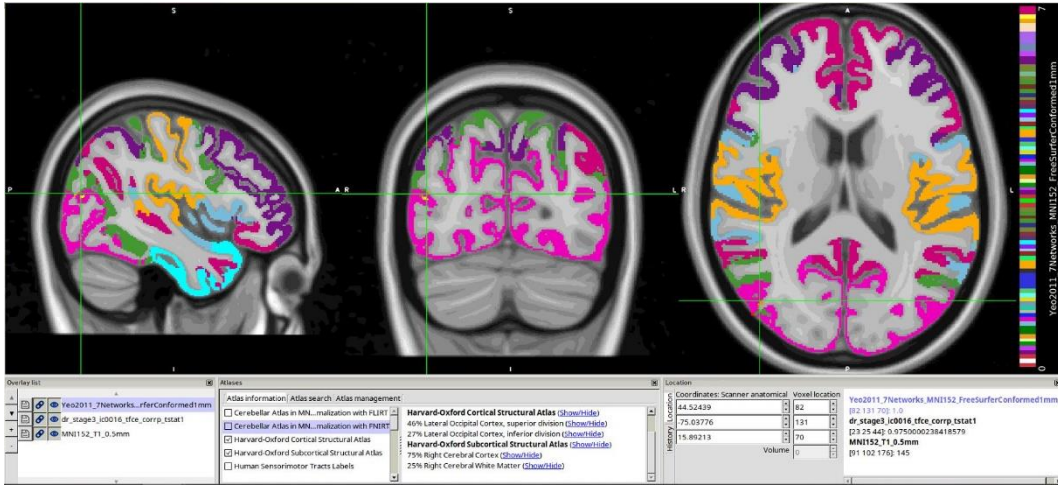




Resim 6.3. Lateral Oksipital Korteksin Superior Kısmı



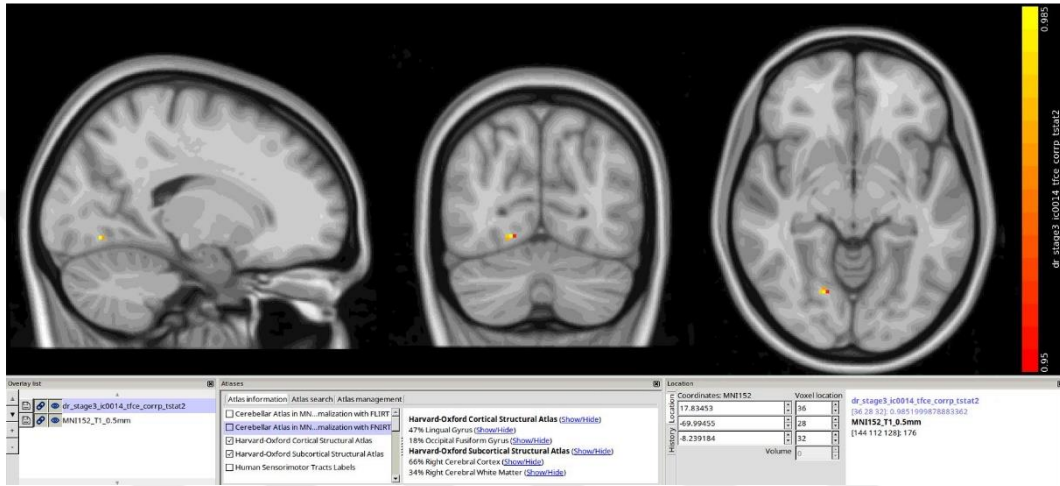
Resim 6.4. Lateral Oksipital Korteksin Superior Kısmı atlas maske uygulaması



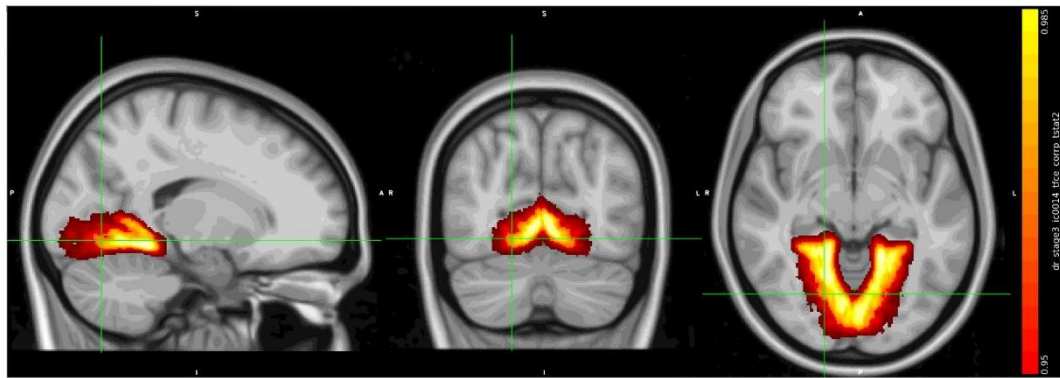
Resim 6.5. Lateral Oksipital Korteksin Superior Kismına Yeo 2011 Network atlas uygulaması



Fonksiyonel manyetik rezonans görüntülerinin tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası karşılaştırmalarında, tedavi sonrasında Lingual Gyrus' ta Egzersiz grubu lehine anlamlı artış bulundu ( $p < 0.05$ ) (Resim 6.6). Lingual Gyrus atlas maske uygulaması Resim 6.7' de gösterilmiştir.

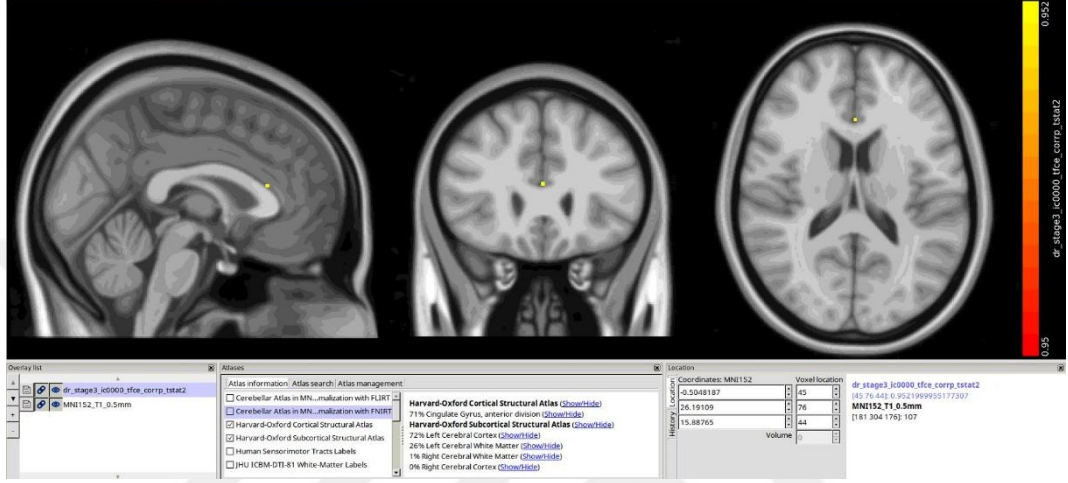


Resim 6.6. Lingual Gyrus

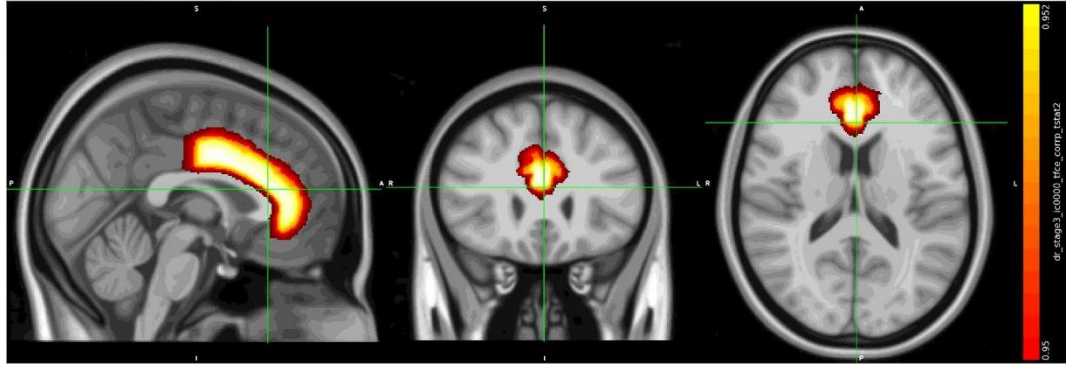


Resim 6.7. Lingual Gyrus atlas maske uygulaması

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntülerinin tedavi öncesi ve sonrası gruplar arası karşılaştırmalarında, tedavi sonrasında Singulat Gyrus' ta Egzersiz grubu lehine anlamlı artış bulundu ( $p<0.05$ ) (Resim 6.8). Singulat Gyrus' un anterior kısmına atlas maske uygulaması Resim 6.9' da gösterilmektedir.



Resim 6.8 Singulat Gyrus



Resim 6.9. Singulat Gyrus' un anterior kısmına atlas maske uygulaması

## 7. TARTIŞMA

Parkinson Hastalığı (PH) en yaygın nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Substantia nigra pars compacta'daki dopaminerjik nöronların fonksiyonel ve yapısal kaybının, esas olarak bazal gangliyon devrelerindeki uyarımı ve inhibisyon dengesini değiştirdiği ve temel PH semptomlarına yol açtığı bilinmektedir. PH öncelikle bir hareket bozukluğudur ve motor ve motor olmayan semptomlarla karakterize olmaktadır. Sanal Gerçeklik (SG) gibi son bilgisayar teknolojileri, hem motor hem de kognitif alanlardaki eksiklikleri hedef alabilmektedir. Bu nedenle, SG uygulaması araştırma ve klinik uygulamada giderek daha popüler hale gelmektedir ve muhtemelen geleneksel tedaviye olası bir alternatif seçenek olarak kullanılabilir.

Bu çalışmanın temel amacı; SG temelli Exergaming'in (EG) PH' nin motor ve kognitif semptomlar üzerine tedavi edici etkilerinin araştırılmasıydı. Ayrıca bu etkinin yol açtığı nöroplastik değişikliklerin fonksiyonel beyin ağları ile ilişkisinin araştırılması diğer amacımızı oluşturmaktaydı. Bu amaç çerçevesinde bu çalışmanın alt hedefleri PH' de Sanal gerçeklik ve fizyoterapi uygulamalarının motor ve kognitif etkileri açısından olası farklılıkların ortaya konulması ve bu farklılıkların fonksiyonel beyin ağları üzerinde olası etkilerinin ortaya konulması idi.

Son yıllarda SG teknolojisinin benimsenmesindeki artışa rağmen, bu teknolojinin olası nörobiyolojik mekanizmalarını araştırarak, hem motor hem de kognitif semptomlara odaklanan etkilerini aynı anda ele alan az sayıda çalışma bulunmaktadır. Özellikle rehabilitasyon süreçlerinde EG ile yapılan birçok çalışma bu tür uygulamaların olası faydalarını vurgulasa da, yapılan birçok çalışmanın nöroplastik araştırmalar bakış açısının eksik olduğu görülmektedir. Bu nedenle, bilginiz dahilinde, bu çalışma PH' de SG' nin motor ve kognitif semptomlar üzerindeki olan etkisinin olası nöral temelini ve klinik ölçümler ile dinlenme durumu ağları (RSN) arasındaki ilişkisini araştıran ilk çalışma olma özelliğine sahiptir ve bu durum tez çalışmasının özgün değerini oluşturmaktadır.

Bu bağlamda iki hipotezimiz vardı. Birinci olarak, SG uygulaması, PH' nin motor ve kognitif semptomlarındaki iyileşmeler açısından geleneksel tedaviye kıyasla daha iyi bir geri bildirim sağlayarak, hastaların motivasyonunu ve tedaviye katılım

isteğini artırarak ve hastaları fiziksel tedavinin yanı sıra zihinsel olarak da tedaviye dahil ederek daha etkili olacaktır. İkinci hipotez ise SG uygulaması, geleneksel fizyoterapiye kıyasla, dopaminerjik tedavinin pozitif etkilerine ilave olarak, değişmiş olan RSN bağlantısallığının iyileştirilmesinde daha etkili bir tamamlayıcı tedavi olacak ve kognitif fonksiyonlardaki gelişmelere paralel olarak bozulmuş olan fonksiyonel bağlantısallığın yeniden kurulmasına destek sağlayacaktır.

Artan kanıtlar biyolojik cinsiyetin PH' nin gelişiminde ve fenotipik ifadesinde önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Yaşlanma, genetik, çevre ve bağışıklık durumu ile birlikte, biyolojik cinsiyetin PH gelişiminde önemli bir faktör olduğu çalışmalarda geniş bir şekilde tartışılmıştır[178]. Beyin yapısı ve işlevindeki cinsiyet farklılıkları, cinsiyet belirleyici genler ve fetal hormonal programlama yoluyla başlar ve beyin-temelli hastalık riski üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Cinsiyete özgü genetik ve hormonal faktörlerin yanı sıra yaşa bağlı fiziksel değişiklikler, PH dahil nörodejeneratif hastalıkların ekspresyonundaki biyolojik farklılıklara da katkıda bulunmaktadır[179]. PH' nin gelişme riski erkeklerde kadınlardan iki kat daha yüksektir, ancak kadınlar daha yüksek mortalite ve hastalığın daha hızlı ilerleme oranına sahiptir. PH' de cinsiyete bağlı farklılıklar, hastalık gelişiminin erkeklerde ve kadınlarda farklı patojenik mekanizmalar içerebileceği fikrini desteklemektedir[178]. Çalışmamızda hem SG hem de egzersiz grubundaki hastalarda erkeklerin sayısı daha fazla idi. Çalışmamızın open-label bir çalışma tasarımına sahip olduğunu göz önünde bulundurarak, hastaların gruplara atanması, cinsiyet farkını dikkate alınmadan yapılmış ve bu duruma rağmen her iki gruptaki cinsiyet dağılımı literatürde görülen kanıtlar doğrultusunda bulunmuştur. Sonucumuz PH' deki cinsiyet oranının çalışma dizaynına bağlı olmaksızın erkeklerde daha yüksek olduğunu kanıtlar niteliktedir.

Uygulanan tedaviler konusunda, özellikle SG uygulaması kavramında zikredilmesi gereken önemli bir konu, literatürdeki isim farklılıklarıdır. Bazı yayınlar sadece tek bir cihaz üzerinden fikir yürütüyor iken, bazı yayınlar SG, EG, Video bazlı egzersizler vb. terimler kullanmaktadır. SG ve sağlıktaki kullanım yeri daldırıcı uygulamalardan, tamamen yansıtılan ekran üzerinden çalışan cihazlara kadar dağılım gösteren çok büyük yelpazeye sahiptir. Çok immersif cihazların video bazlı oyunlara veya EG' lere üstünlüğü söz konusu değildir ve her bir yöntem farklı amaçlara hizmet

etmektedir. Bazı hasta gruplarında ve elbette ki araştırma sorusuna dayanarak tamamen immersif yöntem gerekli ve faydalı iken, diğer durumlarda bu yöntemin sonuca ulaşacağı çok da yararlı olmayacaktır. Bu nedenle çalışmamızdaki literatür taramasında tüm isimler dikkate alınmıştır. Ancak bazı çalışmalarda örn. Nintendo Wii (NW) veya Microsoft Kinect uygulamaları kendi isimleri ile, bazı çalışmalarda EG olarak ve bazı çalışmalarda da SG' nin bir türü olarak bahsedilmektedir. Yine de çalışmamızdaki amacımız, herhangi bir cihazın özelliklerini onaylamak olmayıp, bu tür uygulamaların olası sonuçlarını tartışmaktır. Çalışmamızda kullandığımız yöntemin sınıflanması SG > EG > NW olarak bilinmektedir.

SG nispeten yeni bir teknolojidir ve PH hastalarında sadece belirli sayıda randomize kontrollü çalışma olmasından dolayı klinik uygulamada rutin olarak kullanılmamaktadır. SG' yi geleneksel fizyoterapi ile birlikte veya tek başına kullanmanın birçok faydası vardır. Ticari olarak temin edilebilen SG kaynaklarının kullanımı, hastaların kendi evlerinin konforundan bu hizmete erişmelerine izin vererek, hizmet alabilmek için uzun mesafeleri kat etmelerini azaltabilmektedir[91]. Bunun yanında, SG uygulaması güvenli ve eğlenceli olduğu için de hastalar ve araştırmacılar tarafından dikkat çekmektedir[180]. Diğer yandan, SG rehabilitasyonunun kullanımının inme gibi diğer nörolojik durumlarda, fiziksel veya motor fonksiyon, günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesi dahil olmak üzere, Parkinson hastalarında kullanılanlarla benzer yararlı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir[181–183].

Parkinson hastalarında yapılan birçok SG çalışması özellikle denge, yürüme ve mobilite başlıklarına odaklanmıştır. Daha büyük bir yelpazede yine de genel motor özellikleri değerlendiren çalışmaların sayısı kognitif değerlendirmeye göre daha fazla olarak görülmektedir. Yakın tarihte SG rehabilitasyonunun Parkinson hastalarında denge ve yürüme üzerinde etkisini araştıran bir gözden geçirmede, 655 bireyden oluşan 16 çalışma değerlendirmeye dahil edilmiştir. SG rehabilitasyonunun, geleneksel rehabilitasyondan adım uzunluğu, denge ve mobilite açısından daha iyi performans gösterdiği bildirilmiştir. Dinamik yürüme indeksi ve yürüme hızı üzerinde herhangi bir etki bulunmamıştır. Bu gözden geçirmede 5 çalışmada SG'nin global motor fonksiyon üzerine etkisi incelenmiştir ve bu açıdan her iki tedavi türü arasında

anlamli bir fark bulunmamıştır[184]. Çalışmamızda benzer bir şekilde her iki tedavi türünde de Birleşik Parkinson Değerlendirme Ölçeği (UPDRS) skorunda anlamlı fark görülmüştür ancak gruplar arasında anlamlılık bulunmamıştır. Her iki grupta da tedavilerin titizlikle takip edilmesi ve hastalara özellikle motor semptomlar üzerinde sürekli geribildirim sağlanması, düzeltici uyarılar ve hastaların birebir fizyoterapist eşliğinde seanslara katılımından dolayı, her iki grupta da tedavilerin bu bağlamda başarılı olduğu görüşündeyiz. Öte yandan, aktif kontrol grubumuz olan egzersiz grubundaki tedaviler herhangi bir yanlılık içermeyen yapılmıştır ve bu gruptaki hastaların global motor seviyesinde anlamlı gelişmelerinin de bu yaklaşımı desteklediğine inanmaktayız.

PH' de genel motor fonksiyonların değerlendirilmesi genellikle tüm çalışmalarda ve müdahale türlerinde yer almaktadır. Mirelman et al. SG uygulamasının UPDRS skorunda anlamlı etkisi olduğunu tespit etmiştir[185]. Araştırmacılar PH' de yürüme ve kognitif bozukluklarının, özellikle karmaşık veya çift görevli yürüyüş sırasında hastalarda düşme riskine ve mobilite güçlüklerine yol açabileceğini öne sürmüştür. Bu nedenle, geleneksel yürüme eğitiminin genellikle bu kompleks yürüme aktivitelerini tam olarak ele alamadığını varsayarak, SG' nin, karmaşık ortamlarda zorlu eğitim sağlarken motor öğrenme ilkelerini de içerdiğini vurgulamıştır. 20 hastada, 6 hafta ve 18 seanstan oluşan yürüme bandı ve SG uygulamanın sonucunda fiziksel performans, kompleks zorlu koşullar sırasında yürüme ve hatta kognitif işlevin belirli yönlerinde iyileşmeler gözlemlenmiştir[185]. Ayrıca Herz et al. "Wii-hab" adını verdikleri NW çalışmasında da 12 seanslık SG uygulaması sonrası UPDRS' nin motor alt parametresinde iyileşme gözlemlenmiştir[177]. Önemli bir şekilde UPDRS' deki bu iyileşme tedaviden 1 ay sonra da sürdürülmüştür. Çalışmamızda UPDRS' nin motor kısmı hastaların genel motor durumlarını değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır ve tedavi öncesi gruplar arasında klinik olarak farkın olup olmadığına baktığımız önemli ölçütlerden birisidir. Tedavi öncesi gruplar arasında UPDRS-motor açısından bir fark yok iken, tedavi sonrasında her iki grupta da anlamlı şekilde iyileşme gözlemlenmiş, lakin gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Parkinson hastalarının klinik muayenesinde de önemli ve kardinal bir role sahip olan UPDRS, aslında her iki tedavinin de genel

motor klinik görünümüne iyi gelebileceği ve SG tedavisin de geleneksel egzersizler kadar hastaların motor çıktılarına iyileştirebileceği anlamına gelebileceği düşüncesindeyiz. SG uygulaması, kanıtlanmış bir egzersiz programı kadar hastaların bilinen temel semptomlarına faydalı olabiliyor iken, hastalar SG tedavisini aldıklarında hastalığın nörodejeneratif özelliğini de göz önünde bulundurarak, egzersiz yapan bireylere kıyasen geride kalmayıp, onlarla benzer seviyede iyileşme yaşamaktadır.

Postüral instabilite, dopaminerjik tedaviye düşük yanıt veren[186] PH' nin en zorlu motor semptomlarından biri olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, Parkinson hastaları özellikle SG teknolojisi ile birlikte veya fizyoterapinin tek başına uygulandığı müdahalelerinden yararlanabilirler. Schöneburg et al. tanımlamasına göre denge; sabit duruş sırasında denge, reaktif postural düzeltmeler, beklenen postüral düzeltmeler ve dinamik denge olmak üzere dört postüral kontrol sistemi tarafından yönetilmektedir. Tüm bu sistemlerin Parkinson hastalarında etkilenmesi muhtemeldir, bu da genellikle düşme riskinin artmasına neden olmaktadır[187]. Ferraz et al. tarafından yapılan bir sistematik gözden geçirmede, NW' nin Parkinson hastalarında denge ve mobilityyi iyileştirebileceği sonucuna ihtiyat ile varılmıştır. Ancak bulunan bu sonuçlar, motor tedavinin ilaç tedavisi ile birlikte etkisi olduğu vurgulanmıştır ve gözden geçirmedeki tüm hastaların fonksiyonel değerlendirme sırasında normal ilaç rejimlerini takip ettiği ve egzersiz programının hastaların “ON” döneminde yapıldığı belirtilmiştir[188]. Çalışmamızda benzer bir şekilde hastaların tedavileri ve değerlendirmelerinin “ON” döneminde yapılmasına ve ilaçların tedavi/değerlendirme nedeniyle aksatılmamasına özen gösterilmiştir. Ayrıca Medipol Mega Üniversite Hastanesi’ nde hastalara verilen randevularda da bu önemli hususa dikkat edilmiştir.

Denge PH’de etkilenen en önemli alanlardan birisidir. Yakın tarihli bir gözden geçirme ve meta analizde Santos et al. NW uygulamasının denge ve yaşam kalitesi üzerine olan etkisi üzerine yapılan çalışmaları değerlendirmiştir. Dahil edilen çalışmalarda tedavi süresi 4 ile 12 hafta arasında değişiklik göstermiştir. Dengeyi değerlendiren dört çalışmadan üçü Berg Denge Ölçeği (BDÖ) ile değerlendirilmiş ve iki çalışmada anlamlı iyileşme bildirilmiştir. Sonuç olarak da NW' nin geleneksel fizyoterapiden daha etkili olduğu bulunmuştur. İncelenen sonuçlarda NW' nin

üstünlüğü olmasına rağmen, çalışmalar NW' nin geleneksel fizyoterapi ile birlikte yaygın olarak kullanıldığını ve her iki tedavinin de statik ve dinamik dengeyi ve yaşam kalitesi skorlarının iyileştirilmesini desteklediğini göstermiştir[81]. Yapılan bir diğer çalışmada SG uygulamasının Zamanlı Kalk ve Yürü Testini (ZKYT) iyileştirdiği gösterilmiştir ve kontrol grubundaki 1.2 saniyelik düşüşe kıyasla çalışma grubunda 1.9 saniye düşüş görülmüştür[189]. Esculier et al. tarafından dengeyi araştıran çalışmada, 6 hafta boyunca haftada 3 kez yaklaşık 40 dakikalık ev tabanlı tedavi programı uygulanmıştır. Tüm katılımcılar statik, dinamik ve fonksiyonel denge özelliklerinin çoğunda bir gelişme göstermiştir. Tüm katılımcılarda artan tek ayak duruş süresi, statik denge iyileşmeleri olarak baz alınmıştır ve NW uygulamasının PH' li bireylerde sağlıklı kontrollerine kıyasla daha fazla denge iyileştirme sağladığı gösterilmiştir. Bu durumda, evde yapılırsa dahi, NW' de kullanılan görsel geri bildirim, Parkinson hastalarının statik ve dinamik dengesini iyileştirmek için NW' nin terapötik bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir[189]. Ancak denge eğitimi, fizyoterapist tarafından sürekli geri bildirim ve postüral ayarlamalar gerektirdiğinden, ev ortamında gözetim olmadan yapılması kolay olmamaktadır[190]. Yapılan diğer çalışmalarda SG uygulamasının ZKYT[87,96,191] üzerine etkisi gösterilmiştir. Çalışmamızda SG ve egzersiz gruplarında tedavi sonrası denge parametresinde iyileşme görülmüştür. Hem SG' nin hem egzersiz uygulamalarının denge bazlı olmalarından, SG grubundaki uygulamaların yüksek etkileşimli oyunlar ile yapıldığından ve egzersiz grubundaki uygulamaların birebir fizyoterapist ile yapılmasından dolayı, her iki grupta da anlamlı artışın iki yöntemin de Parkinson hastalarının dengesi üzerine olumlu etkileri olduğunu düşündürmektedir. Ancak gruplar arasında denge açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durumda denge konusunda, SG uygulamalarının en az egzersiz ve fizyoterapi kadar faydalı olduğu sonucunu çıkarmaktayız. Literatürde egzersizin Parkinson hastalarındaki olumlu etkilerine rağmen, bir hastaya sadece SG uygulaması verildiğinde bu hastanın denge konusunda bir kayıp yaşamayacağı ve bir fizyoterapist eşliğinde denge egzersizleri seanslarına katıldığı kadar fayda görebileceği düşüncesindeyiz. Bu durum elbette ki Parkinson hastalarında fizyoterapistlerin eşliğinde egzersiz yapmanın gerekli olmadığı anlamına gelmemekte, bilakis Parkinson hastalarına SG ve EG uygulamalarının rahatlıkla reçetelendirilebileceği düşüncesini doğurmaktadır.



BDÖ ve ZKYT çalışmamızın önemli ölçeklerini oluşturmuştur. Her iki grupta da tedavi sonrasında BDÖ ve ZKYT' de anlamlı fark görülmüştür, ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Dolayısıyla çalışmaların değerlendirme parametrelerini göz önünde bulundurduğumuzda, BDÖ ve ZKYT' nin önemli bir değerlendirme yöntemi olduğunu ve birçok çalışmada yer aldığını görmekteyiz. Çalışmamızın literatürde kanıt olarak sunulan ve gözden geçirmelere dahil olabilen çalışmalarla benzer araç ve gereçler kullandığını düşünmekteyiz. Ancak Santos et al. sonucuna dayanarak her iki tedavinin birlikte kullanımı konusunda düşünce ittifakının olmadığına inanmaktayız. Zira bu çalışmalarda katılımcıların NW ile ilişkili geleneksel fizyoterapi almasının potansiyel bir şüphe faktörü olduğu düşüncesindeyiz. Bu da, klinik çalışmalardaki değişikliklerin geleneksel denge eğitimine veya SG' ye atfedilmesi gerekip gerekmediğini zorlaştırabilmektedir. Ancak çalışmamızda SG alan tüm bireylere, tedavi sonrası ek bir seans olarak egzersiz grubundaki egzersizler öğretilmiş ve evde yapmaları üzere reçetelendirilmiştir. Bu şekilde yapılan iki tür tedavi çeşidinin arasındaki farkın daha anlaşılır olduğunu da düşünmekteyiz.

Parkinson hastaları mobilite ve yürüme bakımından da yaygın şekilde değerlendirilmektedir. Ribas et al. yaptığı bir çalışmada EG' nin Parkinson hastalarında fonksiyonel denge, yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerine olan etkisini BDÖ, Yorgunluk Şiddet Ölçeği, 6 dk Yürüme Testi (6DYT) ve Parkinson Hastalığı anketi (PHA-39) ile araştırmıştır. Çalışma 20 katılımcıdan oluşmuştur ve randomize şekilde deney ve kontrol grubuna ayrılmıştır. Deney grubundaki katılımcılar NW uygulaması alıyor iken, kontrol grubundakilere geleneksel fizyoterapi uygulanmıştır. Sonuç olarak 12 haftalık EG' den sonra denge ve yorgunlukta anlamlı iyileşme görülmüştür, ancak 60 günlük bir takipte bu sonuçlar sürdürülememiştir[97]. Herzet et al. 20 Parkinson hastasında yaptıkları çalışmada, NW ile tedaviden sonra ZKYT' de anlamlı gelişmeler bulmuştur. Aynı şekilde, Loureiro et al. çalışmasında ZKYT iyileşmemiş olsa dahi, başlangıç ve son BDÖ değerlendirmelerini karşılaştırarak istatistiksel olarak anlamlı gelişmeler göstermiştir. Zettergren et al. 8 hafta boyunca haftada iki kez SG uygulamasından sonra ZKYT' de %34 ve yürüyüş hızında %42 iyileşme olduğunu göstermiştir[192]. Badarny et al. hastaların %65' inin SG uygulaması ile yürüyüş hızını ve/veya adım uzunluğunu %10' dan fazla iyileştirdiğini

gözlemlemiştir[193]. Bu bulgular Palacios-Navarro et al. yaptığı çalışmanın sonuçları ile desteklenmektedir ve SG uygulamasının yürüyüş hızında önemli ölçüde artışa neden olduğu, 10 metre yürüme testinde tamamlanma süresinin 12' den 10 saniyeye düştüğü bildirilmiştir[194]. Yine benzer şekilde, de Melo et al. konvansiyonel tedavi ile kıyasen, SG uygulamasının daha hızlı yürüme hızı ve fiziksel uygunluğun bir ölçüsü olan Borg skorunda daha yüksek skora yol açtığını göstermiştir[195]. Diğer sonuçlar ile benzer şekilde, Mirelman et al. SG' nin normal yürüyüş ve engel aşmada yürüyüş hızının ve adım uzunluğunun arttığını göstermiştir[185]. Yapılan diğer çalışmalarda SG uygulamasının, yürüme hızı[87,88,96,176], adım uzunluğu[96] ve 6DYT[196] üzerine etkisi vurgulanmıştır.

Her iki grubumuzdaki hastaların mobilite ve fonksiyonel kapasitesi 6DYT ile değerlendirilmiştir. 6DYT' nin Parkinson hastalarının değerlendirmesinde çok önemli bir yere sahip olduğunu bilmekteyiz. Hem SG grubunda hem egzersiz grubunda hastalarımızın bu testte ilerlediklerini gözlemlemekteyiz. Her iki tedavinin sonucunda hastalar daha uzun mesafeler katedebiliyor iken, gruplar arasında bir fark bulunmamıştır ve bu da aslında SG uygulamasının bir başarısı olarak söylenebilmektedir. Her iki tedavi türünün özelliklerini göz önünde bulundurarak, bireyin daha aktif olması ve fonksiyonel olarak daha ileri mesafeleri katetmesini amaçlayan detaylar, her iki tedavide de bulunmamaktadır. Ancak NW uygulamasında “jogging” gibi oyunlar haricindeki oyunlar NW denge tahtası üzerinde yapılmaktadır. Bu nedenle SG uygulamasının mobilite üzerindeki etkisinin oldukça faydalı olduğu ve klinikte önemli yere sahip olduğu düşüncesindeyiz. Parkinson hastaları egzersiz yapmadıkları müddetce daha çok hareketsiz hale gelebilirler ve bu da semptomlarının artışına ve netice itibariyle daha az yürümelerine sebep olmaktadır. Fakat SG yönteminin hastaların egzersizlere erişimleri olmadığında veya egzersiz yapmak istemediklerinde mobiliteyi iyileştirmesi ve en az kanıtlanmış egzersiz kadar faydalı olması oldukça yararlı bir klinik ve araştırma sonucu olarak sıralanabilmektedir. Çalışma sonuçlarımızda ayrıca, her ne kadar gruplar arasında anlamlı fark olmasa da, SG grubundaki 6DYT' deki iyileşme egzersiz grubuna göre daha fazladır. Bu sonucu hastaların SG seanslarına daha aktif katıldıkları, seyerek takip ettikleri, ileri aşamalara geçme gayretinde oldukları ve yüksek motivasyonun neticesi olarak yorumlamaktayız.

Ayrıca egzersiz grubundaki, “yerinde marş” egzersizine nazaran “jogging” egzersizinin de daha faydalı olduğu sonucunu yine ihtiyat ile öne sürmekteyiz. “Jogging” hastaların en sevdiği ama zorlandıkları oyunlar arasında yer almaktaydı. Ekranda görünen sanal ortam ve etkileşim nedeniyle hastaların yorulma değerini katmadan oyunu bitirmek istemelerinin 6DYT’ de başarılı olmalarına sebep olduğu fikrindeyiz.

Denge değerlendirmesinin önemli bir kısmı da hastalardaki güven hissidir. Esculier et al. çalışmasında Parkinson hastalarında SG uygulamasının, kontrol grubundaki iyileşmeye kıyasla tek bacak duruş süresi, toplum içinde olan denge ve mobilite skorunda anlamlı düzelmeye yol açtığını göstermiştir. SG uygulamasının, Aktiviteye Özgü Denge Güvenlilik Ölçeği’ ni (AÖDGÖ) geliştirdiği gösterilmiştir[88]. Diğer yandan, Loureiro et al. SG uygulamasının Borg ölçeği, BDÖ ve lateral uzanma testini iyileştirdiği göstermiştir[197]. Gandolfi et al. SG ve duyuşal denge bütünleme eğitiminin etkinliğini araştırmıştır ve her iki yöntemin de BDÖ puanlarında anlamlı iyileşmeye yol açtığını göstermiştir[198]. Çalışmamızda AÖDGÖ kullanılan motor ölçeklerin biridir ancak her iki gruptaki katılımcılarda da hastaların kendilerini denge konusunda ne kadar güvende hissettikleri konusunda gruplar içerisinde ve gruplar arasında bir fark bulunmamıştır. Egzersiz grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası AÖDGÖ’ de çok bir fark yokken, SG grubunda tedavi sonrası bu değerde gözle görülür ilerleme gözükmemektedir ancak anlamlı bulunmamıştır. SG uygulamasının motive edici bir ortama sahip olmasından dolayı, hastaların başarılı oldukça kendilerini daha da motive hissedip tedaviyi benimsemelerinden ve daha önemlisi SG’ nin bazı oyunlarında günlük hayattaki ortamlar zihinde canlandırılıp deneyim kazanılıyor olmasından dolayı, hastalar gerçek hayattaki denge ile ilgili konularda kendilerini daha güvende hissetmişlerdir.

Uyarıcı özelliklerinden dolayı, rehabilitasyon süreçlerinde SG kullanımının etkilerini araştırmaya artan bir ilgi bulunmaktadır[199]. SG oyun konsolları arasında, immersif olmayan, kolay kullanımı olan, bir SG terapi türü olan ve başlangıçta aslında eğlence için geliştirilen NW öne çıkmaktadır[5]. Randomize klinik çalışmalar NW ve geleneksel egzersizlerin kombinasyonunun konvansiyonel egzersize kıyasla etkinliğine dair kanıt sunduğunu göstermiştir[79,97]. Ancak bu kombinasyonun, her

tedavinin tek başına uygulandığındaki farkı gösteren yakın zamanda yapılan bir çalışma bulunmaktadır. Santos et al. yaptığı çalışmada, SG ve konvansiyonel tedavinin kombinasyonunu, Parkinson hastalarındaki denge, yürüme, fonksiyonel mobilite ve yaşam kalitesini iyileştirmek için her müdahalenin tek başına yapıldığı kadar etkili bulmuştur. Ancak kombinasyon tedavinin terapatik etkisi diğerlerine göre daha fazla olarak belirtilmiştir. Bu nedenle hem SG hem de egzersizlerin ayrı ayrı Parkinson hastalarının rehabilitasyon sürecinde etkili olduğu kanıtlanmıştır, ancak bu tekniklerin birleştirilmesiyle daha iyi sonuçların elde edilmesinin mümkün olduğu da bildirilmiştir[5]. Çalışmamızda benzer bir şekilde, hem SG uygulamasının hem de egzersiz uygulaması motor bağlamda hastalarda iyileştirmelere sebep olmuştur. Bu doğrultuda kliniklerde uygun olduğu mertebelerde tedavilerin kombine şekilde uygulanması, hastaların uygunluk durumlarına göre bu iki tür tedavinin arasında şift yapılması ve gerektiğinde tedavi seanslarını çaprazlayarak hastaların her iki tedavi türünden de faydalanmalarının sağlamanasının yararlı olacağı düşünmekteyiz. Özellikle Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların klinik tedavisinde, klinisyenin elinde SG ve EG gibi yaklaşımların ve elbette ki mümkün olduğunda birlikte kullanımının, nörorehabilitasyon süreçlerinde başvurulabilecek seçeneklere çok önemli bir kazanım sağlayacağını söyleyebilmekteyiz.

Geleneksel egzersizlerin olumlu etkileri olmasına rağmen, birçok hasta tekrarlayan ve yorucu hareketler nedeniyle bu tedaviye olan ilgisini ve motivasyonunu kaybetmektedir[200,201]. Bu nedenle, daha fazla kognitif ve motor entegrasyonunu teşvik eden müdahaleler, genellikle uzun süreli tedavi gerektiren Parkinson hastaları için daha motive edici olabilmektedir[202]. Pompeu et al. yaptığı diğer bir çalışmada, hastaların SG oyun performansının zaman içinde, yani ilk seanstan son seansa kadar arttığı ve oyunlarda hiçbir olumsuz etkinin bulunmadığı gösterilmiştir[203]. Bu sonucun önemli olduğunu düşünmekteyiz. Seanslarda her hafta ilerledikçe hastalar daha fazla oyunlara adapte olmaya başlamışlardı ve bu da onların oyunları kazanma ve ileriki aşamalara geçmeye niyetli olmalarını sağlamaktaydı. Hem oyunlarda başarılı olmak hem de herhangi bir olumsuz sonuç yaşamamak hastalar tarafından oyunlara daha çok ilgi gösterdiklerine, tedavinin başarısına ve hastaların tedavileri bitirmeleri konusunda büyük desteği oldu. Bu nedenle elde edilen memnuniyet ve başarının, ileri zamanlara taşınabilmesi için, uygulamaların devamlı ve hastaların kendileri tarafından

da yapıldığında (örn. evde) sonuçların uzun vadeye yayılabileceği ve hastaların günlük yaşamlarına yansiyabileceği düşüncesindeyiz.

NW' nin postural denge ve mobilite üzerine olan etkisini araştıran bir sistematik gözden geçirmede, derlenen makalelerdeki Parkinson hastalarında dengeyi artırmak için en çok kullanılan NW oyunları bu şekilde sıralanmıştır: Penguin Slide, Table Tilt, Balance Bubble, Ski Slalom, Ski Jump, Single Leg Extension, Torso Twist, Tilt City ve Soccer Heading. Single Leg Extension ve Torso Twist gibi bazı oyunlar özellikle statik denge için, Table Tilt, Tilt City, Soccer Heading ve Penguin Slide gibi bazıları da dinamik denge için önerilmektedir[188]. Her seansta kaç oyun önerildiği konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır. Diğer yandan NW uygulama süresinin 4 ila 8 hafta arasında değiştiği ve haftada iki veya üç kez yaklaşık 1 saat olduğu bildirilmiştir[188]. Negrini et al. protokolünde, güçlü ve anlamlı bir tedavi iyileşmesi sağlamak için 10 seansın gerekli olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmada PH' deki dengesi iyileşmesi için 10 ve 15 seans NW' nin etkinliğini değerlendirmiştir. Sonuçlara göre 10 veya 15 seanslık tedavilere dahil olan hastalar dengede aynı şekilde ve anlamlı iyileşme göstermiştir[204]. Zettergren et al. yaptığı vaka çalışması aslında NW' nin bir Parkinson hastasının postural dengesinde etkilerini araştıran ilk çalışma olarak bilinmektedir. Bu çalışmada NW, toplam sekiz hafta boyunca haftada iki kez kullanılmıştır ve Penguin Slide, Table Tilt ve Balance Bubble denge oyunları seçilmiştir. Seanslar 40-60 dakika yapılmıştır ve sonuçta hastada ZKYT' de %34 ve BDÖ' de % 25 iyileşme görülmüştür[192].

NW, güvenli olan ve hastalara başka türlü mümkün olmayan aktiviteleri yapmalarını sağlayan kolay derecelendirilebilen bir rehabilitasyon yöntemi olarak da kullanılan bir cihazdır[188] Yapılan araştırmaların sıklıkla bu cihazı kullanmalarının sebebi kliniklerde ve araştırma laboratuvarlarında uygulanan birkaç programdan daha ucuz ve çok daha erişilebilir olmasıdır. NW' nin bir özelliği de hiçbir hastanın NW oyunları ile önceden deneyim sahibi olmasının gerekli olmamasıdır. Ancak tüm hastaların bu oyunlara adapte olmaları beklenmemektedir. Hastaların iyi bir görme ve işitme keskinliğine ve temel eğitim seviyesine sahip olmaları ve ayrıca başka nörolojik veya ortopedik hastalıklara ve demansa sahip olmamaları bu durumda elzem olacaktır. NW görsel, işitsel ve proprioseptif geribildirimini birleştiren zengin duyuşsal ipuçları

ortamı sunmaktadır. Bu uyaranlar Parkinson hastalarında dikkati arttırmak ve oyundaki gerekli hareketlere odaklanmak için daha fazla yol sağlayabilmektedir ve motor, okülomotor, serebellar ve limbik döngüleri kullanarak bu becerileri daha açık hale getirebilmektedir[188]. NW' deki oyunlar, görevleri çözebilmek için dikkat, çalışma belleği ve performans yönetimi gibi kognitif beceriler gerektirmektedir[176]. Kullanıcılar ayrıca puan kazanmaya ve puanlarını geçmeye teşvik eden oyunlardan elde edilen sonuçlardan da motive olmaktadır[189]. NW' nin bir ev ortamında uygulanma olasılığı da bir başka avantaj olarak bilinmektedir[205]. Zalecki et al. Parkinson hastalarının evde yapılan NW seanslarında memnuniyet, keyif ve rahatlık bildirdiğini ve gelecekte bu tür bir yaklaşımlara ihtiyaç duyulabileceğini göstermiştir[205]. Fakat, en iyi sonuçlar için oyunlar bir fizyoterapistin gözetiminde yapılmalıdır. Yani fizyoterapistlerin seanslara aktif olarak katılmaları, somatosensorial stimülasyon, postural düzeltmeler ve sözlü talimatlar vererek, iyi bir oyun performansı için hastaya gerekli hareketler konusunda yardımcı olabilmektedir[176]. Yapılan çalışmalar, Parkinson hastalarının denge kontrolü için daha dikkatli yaklaşımlara ihtiyaç duyduklarını göstermiştir. Bu durumda, dengeyi geliştirmek için zorlayıcı ve mücadele gerektiren tedaviler önerilmektedir. Dolayısıyla NW egzersizleri oldukça zorlayıcı bir yaklaşım olabilmektedir, zira sanal görevler performans, vücut hareketleri ve postüral yanıtlar arasında dikkatin kaydırılmasına olanak sağlamaktadır[188,206]. Tek kör, randomize kontrollü bir çalışmada NW egzersizleri, konvansiyonel tedavi ve kontrol grubu ile tedavi edilen hastaları karşılaştırmıştır[96]. Deney grupları, eğitim sonrası ve 1 aylık takipte kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hareket hızı ve duyuşsal organizasyon testinde anlamlı gelişmeler göstermiştir. Ayrıca NW grubu, hareket hızında geleneksel gruba göre daha fazla gelişme göstermiştir. Ayrıca ZKYT sonuçlarında, her iki deney grubu da eğitimden sonra ve takipte kontrol grubuna kıyasla anlamlı iyileşme göstermiştir. Fakat, ZKYT sonuçlarında NW ile konvansiyonel grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu aşamada muhtemelen geleneksel egzersizler ve NW kombinasyonundan oluşan dördüncü bir grubun daha iyi sonuçlara sebep olup olmayacağını açıklığa kavuşturabilir düşüncesi öne sürülmüştür[96]. Liao et al. göre, SG tabanlı Wii Fit egzersizi, mobilite ve denge kontrolünü iyileştirme konusundaki geleneksel egzersize göre daha etkilidir ve bunun

sebebi de SG'nin tedavi sırasında eksternal işitsel ve görsel bir geri bildirim sağlamasıdır[96].

Parkinson hastalarında uygulanan sanal gerçeklik yaklaşımları ile ilgili literatürde farklı tedavi süreleri görülmektedir. Zimmerman'ın yaptığı ilginç bir çalışmada, Parkinson hastalarında çeşitli kognitif domainleri hedef alan iki gruplu randomize kontrollü bir tasarım uygulanmıştır. 19 bireyden oluşan birinci gruba *CogniPlus* adlı bir kognisyona-özel bilgisayar temelli kognitif tedavi programı uygulanırken, diğer gruptaki 20 bireye NW uygulanmıştır ve hareket kontrollü bilgisayar spor oyunu ve kognisyona-özel olmayan bir müdahale olarak tanımlanmıştır. Tedavinin 5 kognitif domain üzerindeki etkisi, başlangıçta ve tedaviden sonra nöropsikolojik testlerle ölçülmüştür. 4 hafta boyunca Wii ile tedavi edilen Parkinson hastalarının, *CogniPlus* ile eğitilmiş hastalara göre dikkat parametrelerinde daha fazla artış gösterdiği bildirilmiştir. Sonuç olarak, Parkinson hastalarındaki NW gibi kognisyona-özel olmayan ve hareket içeren bir tedavi yaklaşımında, en azından diğer kognisyona-özel tedavi yaklaşımı kadar kognitif işleme sağlandığı bildirilmiştir[80]. Diğer yandan Herz et al. yaptığı çalışmada NW' nin, fonksiyonel hareketleri ve etkileşimli doğası göz önüne alınarak, Parkinson hastalarında motor ve motor olmayan belirtileri iyileştirmede yararlı bir araç olacağı hipotezi kurulmuştur. Erken-orta seviyede olan PH' li yirmi birey open-label olarak çalışmaya dahil olmuştur ve bireylere 4 hafta boyunca haftada 3 seans Wii uygulanmıştır. Daha sonra bireyler, etkilerin devam edip etmediğini görmek için bir ay Wii oynamadıktan sonra yeniden değerlendirilmiştir. Sonuç olarak 4 haftalık bir Wii tedavi sonrası günlük yaşam aktivitelerinde, yaşam kalitesinde (PHA-39), motor fonksiyonlarda (UPDRS-motor) ve duygu durumunda iyileşme görülmüştür. Ayrıca bir ay sonra yapılan takip değerlendirmelerinde yaşam kalitesi ve UPDRS skorları için devam eden iyileşme gösterilmiştir. Böylece, Wii tedavisinin PH' de kısa süreli motor, motor olmayan ve yaşam kalitesi faydaları sağladığı gösterilmiştir[207]. Pilot tek kör randomize kontrollü bir çalışmada, yürüme bandının kognisyon ve motor özellikler üzerinde etkisi araştırılmıştır. 4 hafta ve 12 seanstan oluşan bu çalışmada 9 hasta çalışma grubuna dahil olmuşken, 8 hastaya herhangi bir müdahalede bulunmamıştır. Tedaviden sonra olan değerlendirmede Frontal Davranış Envanteri' nde ve 6DYT' de anlamlı fark bulunmuştur. Buna ek olarak, tedavi grubunda Montreal Bilişsel

Değerlendirme Ölçeği' nde (MoCA) anlamlı bir fark görülmemiştir. Ayrıca gruplar arasında bellek, 10 metre yürüme testi, UPDRS ve Beck Depresyon Ölçeği' nde anlamlı fark bulunmuştur[208].

Literatürdeki çalışmalarda belirtildiği gibi derleme çalışmalarında faydalı ve başarılı tedavilerin 4 ila 12 hafta sürebileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda 4 haftalık bir tedavi uygulanmıştır. 4 haftalık tedavilerin başarılı sonuçlarını göz önünde bulundurduğumuzda, bu sürenin kısa dönem sonuçların elde edilmesi konusunda yeterli olabileceği düşüncesindeyiz. Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası detaylı ve kapsamlı nöropsikolojik değerlendirmeler ve MR çekimleri bulunduğundan dolayı, tedavi süresinin uzaması halinde hastaların değerlendirmelere veyahut tedavilerin son haftalarına katılamama veya katılmak istemeyecekleri düşüncesi ile, bu 4 haftalık tedavi süresinin çalışma tasarımıımıza en uygun süre olabileceğini düşündük. Sonuç olarak elde ettiğimiz klinik bulgularda kısa dönem motor ve kognitif ilerlemeler 4 haftalık bir tedavinin faydalı olabileceğini göstermiştir. Ancak daha uzun tedavi sürelerini içeren ve nöroplastik ölçümleri de değerlendiren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğuna inanmaktayız.

PH' nin kronik ve dejeneratif doğası, uzun süreli bir rehabilitasyon programını gerektirmektedir. Tekrarlayan egzersizler monoton olma eğiliminde olup hastanın tedaviye uyumu üzerinde olumsuz bir etki yaratabilmektedir. Bu nedenle, NW gibi EG ve SG oyunları, uzun rehabilitasyon sürecinde hastaların motivasyonunu ve dolayısıyla tedaviye olan bağlılıklarını artırmak için fizyoterapi ile birlikte yeni bir araç olarak kullanılabilir. Bu durum gerçekleştiğinde, hastalarda oluşabilen olası hareketsizliğin olumsuz sonuçlarının fonksiyonel olarak iyileştirilmesine ve önlenmesine katkıda bulunabilecektir. NW gibi uygulamaların PH' de sınırlı sayıdaki kullanımına rağmen, bu teknolojik araçların ucuz maliyetleri, hazır bulunmaları ve PH ile yaşlanan hasta popülasyonu tarafından iyi tolere edilebileceği düşüncesindeyiz. Belki de kesin olarak söyleyebileceğimiz bir klinik çıktı, bu tür EG' lerin güvenli olması ve herhangi bir yan etkilerinin literatüre yansımaması olabilmektedir. Bu nedenle NW oyun sisteminin PH popülasyonu için yararlı bir terapatik müdahale olduğu düşüncesindeyiz. Ancak her ne kadar da bu cihazın yeni üretimi olmasa da, elde edilen sonuçların farklı ve çeşitli EG ve SG cihazlar ile devam edebileceği ve PH



araştırmalarında önemli bir yer alabileceğine inanmaktayız. Tabi ki her türlü sonucun derlenmiş şekilde kliniğe sunulması ve hastalara gerçek hayatta da fayda sağlaması için, ileride daha büyük kohortlarda yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

PH rehabilitasyonunda spesifik olarak EG yaklaşımını ele alan, 2014 yılında Barry et al. tarafından yayınlanan sistematik bir gözden geçirmede PH' de EG kullanımı ile ilgili toplam 1121 özet bulunmuştur. Bu yayınlardan yedi klinik çalışma seçilmiş ve analiz edilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre hem EG tabanlı PH tedavisinin umut verici geleceği hem de etkinliğini değerlendirmek için titiz klinik çalışmaların eksikliği gösterilmiştir[94]. Barry et al. tarafından yapılan çalışmada sadece yedi çalışma analiz edilebilmiştir ve bunlardan sadece biri randomize kontrollü çalışma olarak nitelendirilmiştir. Daha sonra Barry et al. gözden geçirmenin sonuçları temel alınarak ve dikkate alınarak 2014 yılı sonrası çalışmalarını gözden geçiren yeni ve yakın tarihli bir araştırma daha yapılmıştır. Garcia-Agundez et al. yaptığı sistematik gözden geçirmede, son yıllarda PH rehabilitasyonunda EG aracı olarak Microsoft Kinect kullanımında da artış olduğu gözlemlenmiştir. 109 makaleden 49 makale çalışmaya dahil edilmiştir ve bunlardan 8' i randomize kontrollü çalışma, 11' i pilot çalışma ve 30' u teknik yazı olarak sınıflandırılmıştır. Gözden geçirmenin temel amacı olan randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarına göre, Barry et al. çalışmasından bu yana bu alandaki çalışmaların kalitesi önemli ölçüde artmıştır. Dahil edilen 8 çalışmada kullanılan cihaz türlerinin 3' ü Kinect, 2' si NW, 1' i WiiMote ve 2' si özel tasarlanmış SG cihazı olarak saptanmıştır. Tüm çalışmalarda aktif kontrol gruplarının olduğu belirtilmiştir ve sonuçların bu kontrol gruplarıyla eşit veya onlardan daha iyi olduğu gösterilmiştir. Aktif kontrol gruplarında geleneksel rehabilitasyon tedavisi veya düzenli egzersiz uygulanmıştır. Sonuçların yorumlanmasında literatürde önemli bir çalışma olarak bilinen ve sık sık gözden geçirmelerde yer alan Pompeu et al. çalışması da, kıyaslama amacıyla analize dahil edilmiştir ve neticeten sonuçlar 9 çalışma üzerinden sunulmuştur. 9 randomize kontrollü çalışmadan 7' sinde, deney grubunda motor fonksiyonlarda kontrol grubundan daha iyi sonuçlar bulunmuştur. Ayrıca, çalışmaların hiçbiri EG uygulamasının geleneksel rehabilitasyondan daha kötü olduğunu göstermemiştir. Sonuç olarak klinik araştırmalar EG' nin motor ve kognitif değerlendirmelerde kontrol gruplarından (geleneksel rehabilitasyon veya düzenli

egzersiz) daha iyi veya benzer sonuçlar verdiği gösterilmiştir, böylece EG' nin PH' deki potansiyeli vurgulanmıştır. Pilot çalışmalar, Microsoft Kinect ve NW denge tahtasının güvenliği ve fizibilitesini de belirtmiştir[9]. Genel bir sonuç olarak son kanıtlar, EG tabanlı tedavinin uygulanabilir, güvenilir ve en azından geleneksel PH rehabilitasyonu kadar etkili olduğunu kanıtlanmıştır[9].

Bazı pilot çalışmalar, modüllerini en az denetimli bir ev senaryosuna, örneğin akrabalar tarafından gerçekleştirilebilecek bir denetim seviyesine uyarlama olasılığında bahsetmektedir[194,204]. Bizim düşüncemizce, bu durum değerlendirmeye önemli değeri olan bir teori olabilmektedir. Genellikle klinikteki tedavinin türüne bakmaksızın (egzersiz veya SG uygulaması veya herhangi bir nörorehabilitatif yaklaşım) hastaların tedavi seanslarının bitmesinin ardından, en makbul durumda hastalara bir ev egzersiz programı verilip hastalardan bu egzersizleri düzenli yapmaları istenmektedir. Ancak bu durumun pratikte yapıldığına dair geribildirim alınmamaktadır. Bu nedenle hastalara EG sistemlerinin herhangi bir çeşidinin evde temin edilmesi ve hastaların ve yakınlarının bunları uygulamayı öğrenmesi durumunda, klinikte elde edilen çıktılar birkaç kat daha fazla olacaktır ve pozitif terapatik etkiler uzun vadeye ve hastaların günlük yaşamına yansiyabilecektir. Çalışmamızda hastalara evde kullanım için bir EG cihazı almaları önerilmemiştir, ancak ileride daha büyük randomize kontrollü çalışmaların ardından bu gibi yaklaşımların mümkün olabileceği düşüncesindeyiz.

Yakın tarihli bir pilot çalışma, NW ve Kinect platformları arasında yapılan bir karşılaştırmaya dayanarak NW' nin PH rehabilitasyonunda Kinect' ten daha uygun olabileceğini düşündürmektedir[209]. Ancak bu konudaki sonuçlar kesin olmamaktadır. SG' nin muhtemel problemler ise siber hastalık, kognitif olarak aşırı yüklenme veya PH' nin rehabilitasyonuna uygun olmayan egzersiz seviyeleri olarak ileri sürülmüştür[210]. Çalışmamızda SG uygulama yöntemi seçimi aşamasında bu araştırma da göz önünde bulundurdu. Elde edilen klinik gözleme dayanarak bu seçimin bu aşamadaki çıktılar için faydalı olduğu düşüncesindeyiz. Parkinson hastaları immersiyon arttıkça uygulanan yöntemi algılamakta zorluk yaşayabilmektedir. Bu nedenle SG grubunda olan hastalar için tedavi başlamadan önce alıştırmaya aşamaları yapıldı. Daha çok immersif seviyeye sahip araçların hastalar tarafından kabul

edilmekte zorlandıkları ve hatta bu nedenden dolayı da tedaviyi reddetme ihtimali olduğu düşüncesindeyiz. SG grubuna dahil olan tüm hastalarımız bu egzersiz türünü severek ve ciddiyetle takip etti ve herhangi bir yan etki hastalar ve bizim tarafımızdan bildirilmedi.

Günümüzde Parkinson hastalarında kognitif düşüşü engelleyen veya Parkinson Hastalığı-Hafif Kognitif Bozukluk (PD-MCI) tedavisinde onaylanmış farmakolojik bir yaklaşım bulunmamaktadır[211]. Ancak, son araştırmalar kognitif tedavi yoluyla Parkinson hastalarında kognitif işlevin iyileştirilebileceğini veya stabilize edilebileceğini düşündürmektedir. Bu noktada, PD-MCI veya başlangıç seviyesindeki Parkinson Hastalığı Demans (PDD) hastaları için kognitif tedavinin ideal tipi veya müdahale sıklığı net olmasa da, bazı klinik çalışmalar kognitif tedavinin Parkinson hastalarında yürütücü ve bellek fonksiyonlarını iyileştireceğini göstermektedir[4,212,213]. Yine de literatürde kognitif ve motor tedavinin birlikte uygulanabilmesinin hastalar için iyi bir seçenek olabileceği vurgulanmıştır[92,214]. Yapılan performansın hakkında artırılmış geri bildirim sunarak, motor fonksiyonunun bireyselleştirilmiş tekrarlı uygulamasını mümkün kılarak ve hem motor hem de kognitif süreçleri aynı anda uyararak, SG yeni motor stratejilerini öğrenme ve hastalık sonucunda kaybedilen motor yeteneklerini yeniden öğrenme fırsatları sunabilmektedir[215,216].

Fiziksel tedavi türlerine kognitif unsurların eklenmesinin Parkinson hastaları için yararlı olduğu ileri sürülmektedir. Oyun oynamak genellikle fiziksel ve kognitif kapasite gerektirmektedir. Oyun oynamak ayrıca hem motor hem de kognitif gelişmelere neden olabilmektedir[57]. Oyunun avantajlarına ek olarak, aerobik egzersizler ile hedef odaklı tedavinin birleştirilmesi potansiyel olarak deneyime bağlı nöroplastisiteyi de arttırabilmekte ve motor kontrolün hem kognitif hem de otomatik bileşenlerini geliştirebilmektedir. Netice itibariyle, oyun oynamak egzersize kognitif öğeler eklemek için son derece uygundur[217].

SG uygulaması kognitif gerileme riski yüksek olan bireylerde[218], yaşlı yetişkinlerde anksiyete yönetiminde[219] ve demanslı bireylerde hafıza

rehabilitasyonu için kullanılmıştır[220]. İlginç bir şekilde, SG Alzheimer Hastalığı gibi major nörokognitif hastalıklarda tanı, kognitif tedavi ve bakım veren eğitiminde[221,222], beyin hasarı sonrası yürütücü işlevlerin geliştirilmesinde[223], hafif kognitif bozukluğun[224–226] ve inmenin kognitif rehabilitasyonunda kullanılmıştır[227].

Parkinson hastalarında kognisyonun değerlendirilmesi çok detaylı ve kapsamlı yöntemler ile yapılmaktadır. Bu bağlamda bazı global ölçekler mevcut iken, diğer yandan birkaç testten oluşan ve her birisi çok detaylı kognitif domainleri değerlendiren, bir küme testi olarak “nöropsikolojik testler” gibi bataryalar da mevcuttur. Global ölçekler genel tarama için çok faydalı iken ve hastanın klinik bilgileri hakkında hızlı bilgi sağlayabiliyor iken, kognisyonun farklı domainlerinin detaylı değerlendirilmesinde nöropsikolojik bataryanın önemli role sahip olduğunu bilmekteyiz.

SG’ nin nörokognitif hastalıkların kognitif rehabilitasyon etkisini araştıran ve 22 çalışmadan oluşan bir sistematik gözden geçirmede, en yaygın olarak kullanılan ölçek olarak Mini-Mental Durum Testi (MMDT), hemen ardından ise MoCA bildirilmiştir[219]. Ancak PH konusunda MoCA ve MMDT’ yi karşılaştıran önemli kanıtlar bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada bir grup Parkinson hastasının skoru, MMDT’ de normal iken, katılımcıların MoCA skorları literatürdeki cut-off değerinin altında bulunmuştur. Bu da Parkinson hastalarında kognitif gerilemeyi gözlemlemek için MMDT’ nin hassas olmadığını, bazı limitasyonları olduğunu ve MoCA’ nın bu konuda daha güvenilir bir test olduğunu savunmuştur[228]. Çalışmamızda bu özelliği dikkate alarak, temel tarama ölçeği olarak MoCA testi kullanılmıştır. MMDT’ de yer alan “anlamlı cümle yazma” sorusu, Parkinson hastalarının mikrografi ve tremor vb. özelliklerinden kaynaklanarak neredeyse birçok hastada başarılı bir sonuç vermemektedir ve hastalar bu itemden başarı puanı alamamaktadır. Klinik gözlem olarak da Parkinson hastalarında MoCA’ nın MMDT’ ye göre daha uygulanabilir olduğunu düşüncesindeyiz.

SG müdahaleleri, nörokognitif hastalıkları olan bireylerde kognisyonu (örn. bellek, ikili görev ve görsel dikkat) ve psikolojik fonksiyonelliği (örn. anksiyete azaltılması, daha yüksek iyi hissetme düzeyleri ve başa çıkma stratejilerinin daha fazla kullanımı) geliştirmek için yararlı olarak bulunmuştur[219]. Bu çalışmanın sonucunda, okuyucuya sunulan tavsiyeler arasında dikkat edilmesi gereken önemli öneriler bulunmaktadır. Birincisi bugüne kadar, daha düşük daldırma (immersion) seviyelerine kıyasla, nörokognitif hastalıkları olan bireylerde kognitif ve psikolojik problemlerin tedavisinde daha yüksek daldırma seviyelerinin daha etkili olup olmadığını bilinmemektedir. Bir diğer konu da, SG araştırmalarında gerçek hayattaki durumlara genelleme örnekleri verilmesinin önemli olduğu bildirilmiştir. Bu vesileyle, SG uygulama sonuçlarının nörokognitif hastalıklara sahip bireylerin günlük yaşamı üzerinde etkisi olduğuna dair kanıt sağlamak mümkün olmaktadır[219]. Fiziksel ve kognitif egzersizlerin birlikte yapılması için hastalarımızın daha fazla daldırıcı olan yöntemler ile iyi bir iletişim kuramayacaklarını düşündük ve çalışmamızın gidişatı da bu düşüncüyü destekledi. Tüm katılımcılarımız ilk kez bu tür uygulama ile karşı karşıya geldiler ve ilk seansımızda onlara bu konuda yeterli seviyede alıştırmaya denemeleri uyguladık. Bu nedenle daha immersif seviyeli yöntemlerin birincisi çalışmamızın hedefine uygun olmayacağı ve ikincisi de hastalarımız tarafından benimsenemeyeceği düşüncesindeyiz. Bu yüzden çalışmamız immersif olmayan bir yöntem kullanılarak yürütülmüştür.

SG uygulamasının MoCA' yı önemli ölçüde iyileştirdiği Pompeu et al. çalışmasında gösterilmiştir ancak SG uygulaması ve aktif kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır[176]. Bu çalışmada, motor becerilerin yanı sıra kognitif uyarım içeren görevlerin kompleksliği nedeniyle NW' nin sadece motor uyarıma dayalı olan denge egzersiz eğitimine kıyasla, günlük hayatta artan bağımsızlığa katkıda bulunabilecek motor ve kognitif yeteneklerin gelişmiş entegrasyonunu teşvik edebileceği düşüncesi savunulmuştur. 14 seanslık NW uygulaması sonrası uygulanan oyunların kognitif talepleri, dikkati, çalışma belleğini ve performans yönetimini iyileştirdiği belirtilmiştir. Bazı oyunlarda yanıtların inhibisyonu, karar verme ve strateji değiştirmek gerektiriyor iken, bazı oyunlarda kısa-süreli bellek ve dikkatin üst ve alt ekstremite arasında bölünmesi gerekmektedir.

Ancak bu çalışmanın sonucunda hem NW grubunda ve hem fizyoterapi grubunda MoCA' da anlamlı ilerleme görülmüş ve gruplar arasında bir fark bulunmamıştır. Dolayısıyla araştırmacılar kognisyonda ilerlemeyi her iki grubun da fiziksel özelliklerine atf etmişlerdir[176].

Çalışmamızda SG uygulamasının hastalarda MoCA testinde anlamlı artışa sebep olduğu gözlemlenmiştir, ancak egzersiz tedavisi MoCA da anlamlı ilerleme göstermemiştir. Bu sonucun çalışmamızın önemli bir sonucu olduğu düşüncesindeyiz. Her iki grupta da tedavi öncesi MoCA değerinde anlamlı fark yokken SG uygulaması bu konuda daha yararlı olmuştur ve bu da SG uygulamasının geleneksel egzersiz uygulamasına kıyasen enel kognisyonu iyileştirebileceği sonucu öne sürmüştür. Sonuç olarak SG uygulaması daha çok kognitif girdiler içerdiği için hastaların genel kognisyonuna faydalı olabileceği düşüncesi öne sürülmüştür.

SG uygulaması yaşlılarda, inme geçiren hastalarda ve PH olan bireylerde günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme yeteneğini arttırmak için kullanılmıştır[229]. SG uygulamasının PHA-39 kullanılan çeşitli çalışmalarda yaşam kalitesini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir[87,96,175,176,191]. Ancak Severiano et al. Kısa Form-36 ile değerlendirilen yaşam kalitesinde de anlamlı iyileşme bulmuştur[230]. Pedreria et al. yaptığı 44 katılımcıdan oluşan randomize kontrollü çalışmada, NW grubunun kontrolü olarak, diğer gruba da geleneksel egzersizler verilmiştir. Sonuç olarak NW grubundaki katılımcılar fizyoterapi grubuna kıyasla PHA-39 toplam skorunda daha fazla iyileşme göstermiştir ve NW uygulamasının yaşam kalitesi üzerine daha iyi etkisi olduğu bildirilmiştir[175]. Çalışmamızda benzer şekilde 4 hafta boyunca haftada 3 seanstan oluşan NW uygulamasının yaşam kalitesi üzerine olan etkisi araştırılmıştır. SG grubunda yaşam kalitesi anlamlı bir şekilde iyileşme göstermiştir. Egzersiz grubundaki yaşam kalitesi ölçeğinde iyileşme yönünde ilerleme görülmesine rağmen, sonuç anlamlı bulunmamıştır. SG uygulamasında hastaların tedavileri boyunca oyunlara aktif şekilde katılabilme özelliğinden, hastaların seansları yüksek motivasyon ile takip etmeleri ve hastaların yaptıkları aktivitelerin günlük yaşam aktivitelerine benzerlik göstermesinden dolayı, bu tedavinin geleneksel fizyoterapi yöntemlerine kıyasen yaşam kalitesi üzerine anlamlı

etkileri olabileceği düşüncesindeyiz. Parkinson hastalarının genellikle yaşlanma sürecindeki kayıplardan veya PH' den dolayı daha önce bir fizyoterapi programı tecrübeleri olmuştur. Bu nedenle “yeni” bir tedavi türüne ve tedavi süreçlerinde teknolojik bir yaklaşıma dahil olmalarının da, muhtemelen kendi kendine bir motivasyon kaynağı olabileceği ve yaşam kalitelerine etki edebileceği inancındayız.

PH' de yürütücü işlev ve dikkat değerlendirmesi kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde önemli bir role sahiptir. Çalışmamızın yönteminin aynısı olmayan ama SG literatüründe V-TIME olarak bilinen ve önemli bir yere sahip olan Mirelman et al. çalışmasında, 5 ülkeden ve farklı 5 merkezden PH tanılı 302 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Tedavi süreleri 6 hafta boyunca haftada 3 defa 45 dakikalık seanslar ile gerçekleştirilmiştir. Yürüyüş bandına immersif olmayan bir SG bileşeni eklendiğinde, sadece yürüyüş bandı kullanan bireylere göre yürütücü işlevlerde ve dikkatte anlamlı fark görülmüştür[231]. Mirelman et al. tarafından Parkinson hastalarında daha önce yapılan diğer çalışmada ise çıkarma işlemi testinde SG uygulamasının hataları iyileştiremediği gösterilmiştir ancak iz sürme testlerinde anlamlı fark görülmüştür[185]. Buna ilaveten Zimmermann et al. yaptığı 4 haftalık NW uygulamasında, Parkinson hastalarının dikkat testlerinde anlamlı bir artış gözlemlenmiştir[80]. Muhtemelen video oyunları, yeni görevleri öğrenme yeteneğini geliştirerek kognisyonu geliştirebilmektedir ve belirli becerileri geliştirmeye çalışmak yerine dikkati arttırmaktadır. Böylece video oyunları oynayan kişiler yeni durumlara daha etkin bir şekilde uyum sağlayabilirler[80]. 2017 yılında yapılan bir gözden geçirme çalışmasında EG' nin yürütücü işlevler, dikkat süreçleri ve vizyospasyal becerilere faydalı olacağı gösterilmiştir[232]. Çalışmamızda egzersiz grubundaki hastaların sözel akıcılık ve benzerlikler testlerinde tedavi sonrasında anlamlı fark bulunmuştur ancak SG grubunda yürütücü işlevlerde tedavi sonrasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonucun birinci sebep olarak gruptaki sayıdan kaynaklandığı düşüncesindeyiz. SG grubundaki hastalar oyun sırasında bir sonraki hareketi ve oyunu tahmin ederek, farklı stratejiler kurarak ve yanlış hareketleri inhibe ederek oyunlarda başarılı olmaya çalışmaktaydı. Bu da seanslar ilerledikçe hastaların oyunları daha başarılı şekilde yürütmelerine sebep olmaktadır. Aslında SG grubunda hastalarda yürütücü işlevlerde, özellikle Stroop Testi' nin süre farkında ilerleme görülmüştür

ancak tedavi öncesine kıyasla anlamlı bulunmamıştır ve bunun da bu gruptaki hasta sayısının egzersiz grubuna kıyasen daha az olduğundan kaynaklandığı görüşünderiz. İkinci bir muhtemel sebep ise, SG grubundaki hastalara ilk seanstaki alıştıırma eğitimleri sonrası ve her yeni oyunun başlangıcında, o oyun ve nasıl oynanacağı hakkında bilgi verme dışında herhangi bir yönlendirme yapılmadı ve hastaların kendileri tarafından deneyim yaparak, bu “challenge” a dahil olarak ve sorunları kendi kendilerine çözerek ilerlemeleri sağlanmaktaydı. Diğer yandan egzersiz grubundaki uygulamalar fizyoterapist eşliğinde olduğu için, egzersizler sürekli bir iletişim ve gözetim halinde yapılmaktaydı ve hastalar sürekli doğru veya yanlış hareketleri konusunda sözel ve proprioseptif olarak uyarılmaktaydı. Bu nedenle egzersiz grubundaki sayının fazla olmasına ek olarak, bu nedenin de yürütücü işlevlerin bu grupta tedavi sonrası anlamlılığın sebebi olabileceği düşüncesindeyiz. Fakat bunlara rağmen yine de gruplar arasında yürütücü işlevler konusunda bir fark bulunmamıştır ve iki tedavinin de bu konuda bir üstünlüğü sonucuna ulaşılmamıştır. Çalışmamızda her iki grupta dikkat parametrelerinde (mental kontrol testleri) tedavi sonrası iyileşme görülmektedir ancak gruplar arasında bu anlamda bir fark bulunmamıştır ve her iki tedavinin de hastaların dikkat süreçlerine faydalı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Çalışmamızın Zimmermann’ ın yaptığı çalışmayla farkı, kontrol gruplarındadır. Zimmermann’ ın çalışmasına kognitif tedavi uygulanırken, çalışmamızdaki kontrol grubundaki hastalar aktif egzersiz uygulamalarına dahil edilmiştir ve bu da muhtemelen hem SG hem de egzersizin aynı şekilde hastaların dikkat süreçlerini etkilediği anlamına gelmektedir. Ancak gruplar arasında bir farkın olmamasının bu ihtimali ortadan kaldırdığı düşüncesindeyiz. Bu nedenle her iki tedavinin de aralarında fark olmaksızın, farklı yönler ile dikkat süreçlerine faydalı olabileceği görüşünderiz.

Yakın tarihli bir çalışmada EG’nin Parkinson hastalarında dikkat bozuklukları üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışma iki gruptan oluşmuştur ve bir grupta Parkinson hastaları var iken diğer grupta sağlıklı kontroller yer almıştır. 6 haftalık 18 seans ev temelli EG tedavisinden sonra hem Parkinson hastalarında hem de sağlıklı kontrollerde semantik kelime akıcılığında ve dikkat testinde anlamlı fark bulunmuştur. Hatta dikkatin ilerlemesi Parkinson grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha fazla bulunmuştur. Araştırmacılar bu etkinin tedaviden önce Parkinson



hastalarının kötü dikkat skorlarına sahip olmasından kaynaklanabileceğini belirtmiştir[8]. Bu sonucun çalışmamızdaki sonuçlar ile aynı doğrultuda olduğunu düşünmekteyiz. Zira her iki grubumuzun da katılımcılarını Parkinson hastaları oluşturmaktaydı. Tedavi öncesinde hastalarda dikkat konusunda gruplar arasında herhangi bir istatistiksel fark bulunmamakta idi ve muhtemelen yapılan iki tür uygulamanın da bu hastaların dikkatlerinde faydalı olduğu görüşündeyiz.

NW oyun uygulamalarının bazılarında dikkat veya problem çözme yeteneği gerekmektedir ve NW' nin kognitif ağları aktive etme ve öğrenmede etkisi olduğu ihtimali Mirelman et al. tarafından literatüre kazandırılmıştır[233]. Motor imgeleme (Mİ) ve eylem izleme tedavisi (EİT) PH rehabilitasyonuna umut verici yaklaşımlar olarak düşünülmelidir. Mİ gerçek hareketler olmadığında eylemlerin zihinsel temsili olarak bilinmektedir ve hareketler sırasında normal olarak üretilen proprioseptif sinyalleri geliştirme yoluyla motor becerileri geliştirebilmektedir. Öte yandan EİT, ayna nöron sisteminin aktivasyonuna dayanan, izlenen eylemlerin tekrarlanması ile birlikte farklı eylemlerin izlenmesinden oluşan bir tekniktir[234]. Hem Mİ hem de EİT, hayal edilen veya izlenen eylemi iç temsilleriyle doğrudan eşleştirerek hareketin yürütülmesini kolaylaştırması olarak bilinmektedir. Böylece yeni görevlerin öğrenilmesini ve motor performansı iyileştirebilmektedirler[233]. Bazı ön araştırmalar, hem Mİ hem de EİT' nin Parkinson hastalarının rehabilitasyonunda uygulanabilecek potansiyeli paylaştıklarını göstermiştir[235]. Sanal performansın ekranda izlenmesi, muhtemelen ayna nöronlarının katılımını kolaylaştırabilmektedir[236] ve nöral ağlardaki öğrenmeyi ve motor performansı arttıran bağlantıların kurulmasına yardımcı olabilmektedir.

PH'de etkilenen en önemli domain' lerin biri bellektir. Farklı egzersiz modüllerinin Parkinson hastalarında domain-özel kognitif fonksiyonları üzerine yakın tarihli kapsamlı bir gözden geçirme yapılmıştır. 11 çalışma ve toplam 508 hastayı içeren bu gözden geçirmenin temel sonucu olarak, tüm egzersiz modüllerinin Parkinson hastalarında gelişmiş kognitif işlevler ile ilişkili olduğu ve aerobik egzersizlerin en fazla etkisinin bellek üzerinde olduğu belirtilmiştir. Çalışmalara detaylı baktığımızda 5 çalışmada aerobik egzersizin hafıza ve yürütücü işlev üzerine; birleşik direnç ve

koordinasyon egzersizlerin de global kognitif işlev üzerine olumlu etkisi görülmektedir. İki çalışmada da, koordinasyon egzersizlerinin pozitif etkisi gösterilmiştir ve bunun da egzersiz yapmayan kontrol grubundaki bireylere kıyasla daha iyi yürütücü işlevlere yol açtığı belirtilmiştir[237]. David et al. 46 Parkinson hastasında yaptığı randomize bir çalışmada, 24 aylık haftada iki kez yapılan egzersizin, dikkat ve çalışma belleğinin arttırdığını ve sayı menzili ve Stroop Testleri' ndeki performansı iyileştirdiğini göstermiştir[238]. Benzer şekilde, Alves et al. yaptığı NW çalışmasında, 10 seans SG uygulamasının Parkinson hastalarında geri sayı menzili puanlarını iyileştirdiğini ve dolayısıyla çalışma belleklerinde ve dikkat becerilerinde iyileşmeye sebep olduğunu göstermiştir[209].

Parkinson hastalarının EG tedavisinden sonraki gelişmeleri öğrenmeleri, sürdürmeleri ve bu gelişmeleri gerçek hayata aktarma yetenekleri, büyük ölçüde ilgili oyunların zorluklarına, özellikle de kognitif taleplerine dayalıdır ve bu da rehabilitasyon amaçlı oyun seçiminin önemini vurgulamaktadır. Mendes et al. literatüre önemli katkı sağlayarak, SG' nin Parkinson hastalarında motor öğrenmeyi, gelişmeleri sürdürmeyi ve transferini kolaylaştırmak için görsel ve/veya kognitif ipuçları sağlayabileceğini öne sürmüştür[239]. Çalışmamızın çok önemli bulgularından olan SG uygulamasının görsel bellek üzerine etkisi olduğu ve bu farkın gruplar arasında anlamlı olduğudur. SG uygulamasının görsel anlık hatırlama, görsel uzun süreli hatırlama ve görsel tanıma üzerine anlamlı gelişmeye sebep olduğu ve görsel uzun süreli hatırlamanın gruplar arasında SG grubu lehine anlamlı olduğu bulunmuştur. Bilgimiz dahilinde literatürde SG' nin görsel bellek üzerine etkisi gösterilmemiştir. SG uygulamasının sürekli görsel girdi sağlamasından, ve seanslar ilerledikçe hastaların yapılan oyunların ortamlarını daha fazla ezberliyor olmalarından kaynaklı, görsel bellek üzerinde önemli ilerleme görüldüğünü düşünmekteyiz. Ayrıca egzersiz grubunun bu özellikten yoksun olduğu ve hastaların görsel olarak ilerlemediği görülmüştür. Bu da SG uygulamasının tüm özelliklere ek olarak, bir görsel uyarıcı ve geliştirici olduğu detayını kanıtlamıştır. Diğer yandan SG grubunda Sözel Bellek Süreçleri Testi' nin (SBST) anlık ölçümü tedavi sonrasında anlamlı iken, egzersiz grubunda SBST uzun süreli hatırlama skoru tedavi sonrası anlamlı bulunmuştur. Tedavi öncesi gruplar arasında tek anlamlı değer egzersiz grubu lehine SBST anlık

hatırlamada olmasına rağmen, tedavi sonrası egzersiz grubunda uzun süreli SBST' de anlamlı ilerleme gözükmemektedir. Dolayısıyla egzersiz uygulamasının verbal ve epizodik bellek üzerine yararlı olduğunu gözlemlemekteyiz. SG uygulaması ise hastaların SBST anlık hatırlama skorunda başarılı bulunmuştur. Bu durumun SG uygulamasındaki oyunların, dikkati sürdürme yeteneğini arttırmasından kaynaklı olabileceği görüşünderiz. Sonuç olarak her iki tedavi türünün de belleği farklı açılardan etkileyebileceğini bildirmekteyiz. SG uygulaması daha ziyade görsel bellek ve vizyospasyal becerilere yararlı bulunmuş iken, egzersiz uygulamasının sözel epizodik belleğe yararlı olabileceği düşüncesindeyiz.

SG senaryolu bir exergame yoluyla gerçekleştirilen bir rehabilitasyon egzersiz uygulaması farklı rehabilitasyon ve öğrenme prensiplerini içerir: Kognitif fonksiyonun dahil edilmesi (görsel uyarı, görev kaydırma, ikili görev, görsel kısa süreli bellek), yoğun olması, geribildirim sağlaması ve yüksek motivasyon ve eğlence. Geri bildirim, güçlendirici ödüllendirme özelliği sayesinde nöroplastisite ve dolayısıyla motor beceri kazanımı için çok önemli olduğu belirtilmektedir[240]. Ek olarak, PH' li kişilerin postüral instabilitenin üstesinden gelmek için duyuşsal ipuçlarına bağı oldukları göz önüne alındığında, EG motor ve kognitif öğrenmeyi kolaylaştırabilecek yarı-sürükleyici bir ortam oluşturmak için görsel ve işitsel geri bildirim kullanılır[241]. PH' li bireylerin içsel ipuçları olan görevlerde bozulmuş şekilde, ancak dışsal ipuçları olan görevlerde normal davrandıkları bildirilmiştir. Ayrıca yaygın olarak, bozulmuş kinestetik geri bildirim telafi etmek ve harici bir görsel ipucu ve internal ipucu defisitini atlamak için dikkat yönlendirmeleri kullanılmıştır. SG' nin Parkinson hastalarında motor öğrenmeyi kolaylaştırmak için ve elde edilen kazanımları koruyup gerçek hayata taşımak için görsel ve/veya kognitif ipuçları sağlayabileceği öne sürülmüştür[87]. Somatosensoryel ve görsel duyunun bozulmasının yanı sıra daha küçük destek tabanının, PH' li bireylerde postüral instabilite ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, görme, somatosensoryel ve vestibüler sistemlerin merkezi entegrasyonundaki eksikliklerinin yanı sıra, kortikal bölgelerden kaynaklı dikkat kapasitesinde düşüş, Parkinson hastalarında postüral instabiliteye de katkıda bulunmaktadır. SG aslında tam da bu aşamada önemini göstermektedir, zira motor ve kognitif tedavi için artırılmış gerçeklik tabanlı terapatik bir uygulama olarak

kullanılmaktadır ve sadece motor öğrenmenin tekrarlayan uygulama ve geri bildirim gibi temel unsurlarını değil, aynı zamanda dikkat ve motivasyon için de sanal bir ortam sağlamaktadır[206].

Çalışmamızda SG uygulaması hastaların oyun oynama ve dolayısıyla beceri öğrenme sırasında geniş ölçüde görsel geri bildirim sağladı. Aynı zamanda SG uygulamamızdaki denge sistemi, katılımcıların vücut ağırlığı aktarımını görselleştirmesini sağladı ve böylece ağırlık aktarma kontrolünün öğrenilmesini kolaylaştırdı. Diğer yandan, bu denge sistemi, oyunlardaki öğrenmeye odaklanmak için dikkati arttıran birçok deneme sağlamıştır. Son olarak, SG uygulamasındaki ödül sistemi kullanıcıları daha yüksek puanlar kazanmaya teşvik etti ve böylece uygulama motivasyonunu artırdı. Bu özelliklerin hepsinin bellekteki anlamlı ve önemli iyileşmenin ve bu iyileşmenin uzun süreli görsel belleğe yansımalarının bir nedeni olduğu düşüncesindeyiz. Bu nedenle, SG grubundaki hastalar ekrandan görsel/işitsel geribildirim odaklanırken, egzersiz grubundaki hastalar fizyoterapistten hepatik/sözlü geri bildirim odaklanmıştır. Netice olarak da SG grubunda görsel belleğin gruplar arasında fark gösterecek kadar anlamlı olduğu ortaya çıkmıştır.

Öğrenme mekanizmaları açısından, performans bilgisi bir eylemin şekli ve kalitesi hakkında bilgi verirken, sonuçlar bilgisi bir eylemin hedefle ilgili sonucu hakkındaki bilgidir[242]. SG uygulamasında, geribildirim hem performans bilgisi hem de sonuçlar bilgisini içermektedir[243]. Örneğin, çalışmamızdaki oyunlardaki yön bilgisi performans bilgisi ve oyundaki süre bilgisi ve oyunun seviyesi sonuçlar bilgisi kategorisine girmektedir. Buna karşılık, egzersiz tedavisindeki geribildirim, temel olarak fizyoterapistin talimatındaki performans bilgisidir. Ayrıca, SG grubundaki ağırlık aktarma eğitim, açık ve/veya örtük öğrenmeyi içerebilecek bir öğrenme süreci olarak da kabul edilmelidir. Çalışmamızdaki işitsel uyarılar, görsel hedefler, görsel geri bildirim ve sonuç bilgisinin, hastalardaki öğrenme için yararlı bir klinik taktik olduğunu düşünmekteyiz. Muhtemelen hastaların oyun sırasında elde ettikleri bellek gelişmelerini daha uzun süre koruyabilecekleri ve gerçek hayata taşıyabilmeyi başarabileceklerine inanmaktayız.

Parkinson hastaları, bazal ganglionların motor öğrenmedeki merkezi rolü nedeniyle motor öğrenme yeteneklerinde bir azalma yaşamaktadırlar. Bir dizi tedavi tasarımı faktörü, motor öğrenme ve rehabilitasyondaki iyileşme çıktılarıyla ilişkilendirilmiştir. Bu faktörler arasında (1) tedavi miktarı; (2) tedavi programının yoğunluğu; (3) geri bildirim oyunlaştırılması; (4) geri bildirim doğası (sonuçlar bilgisi-performans bilgisine); (5) geri bildirim zamanlaması (örn. Gerçek zamanlı veya gecikmeli); ve (6) geri bildirim sıklığı (örneğin, her deneme sonrası veya beş denemenin özeti) yer almaktadır[94,244]. Çalışmalar PH' li bireylerin motor becerilerini başarılı bir şekilde edindiklerini veya yeniden edindiklerini göstermesine rağmen, bunu sağlıklı akranlarından daha yavaş bir oranda yaptıkları gösterilmiştir[245]. Ayrıca, PH' de özellikle deklaratif bellek yerine motor pratiğine dayanan örtük motor öğrenme mekanizmaları bozulmaktadır. Yapılan bir gözden geçirmede artırılmış görsel geri bildirim destekli müdahalelerin Parkinson hastalığının motor rehabilitasyondaki etkisi araştırılmıştır. İncelemeye alınan 18 çalışmadan 11'inde görsel geri bildirim NW ile uygulandığı dikkat çekmiştir ve NW' nin ayrıca görsel geri bildirim yanı sıra işitsel geribildirim sağladığı da vurgulanmıştır[246]. Sonuç olarak, PH' li hastalar, özellikle becerinin gerçek hayattaki aktivitelere transferi gerçekleştiğinde motor öğrenmenin ileri aşamalarında, çoklu tekrar ve açık motor öğrenme yöntemlerinden yararlanıyor gibi görünmektedir[234]. Rehabilitasyonun en zorlayıcı yönlerinden biri, motor kontrollerinde sürdürülebilir iyileştirmeler elde etmek için hastaları eğitim sırasında yeterli sayıda deneme yapmaya motive etmektir. Motivasyon için gerekli olan dopamine bağlı devrelerin bozuk olduğu PH' de meydana gelen bir diğer zorluk motivasyonun kendisidir, dolayısıyla etkili tedavilerin hastaları rehabilitasyon sürecine dahil etmek için oldukça motive edici olması gerekir[247]. Son olarak, PH' li bireyler motor paternleri yürütmek veya öğrenmek için dış görsel uyarılara daha bağımlı hale gelirler ve bu nedenle görsel geribildirim tedavilere eklenmesi, motor görevler sırasında PH' de gözlenen proprioseptif eksikliklerin telafi edilmesine yardımcı olabilir[246].

Geleneksel bir rehabilitasyon programında hastalar nispeten uyarıcı-olmayan bir ortamda tedavi edilmiş olurlar[248]. Ancak bu uygulamaları klinik ortamının dışında gerçekleştirirken, birçok kognitif talep de mevcut olabilir. Örneğin yürürken,

insanların konuşmaları veya diğer aktivitelere dikkat etmeleri beklenir. Bir programın transfer ortamı ile benzer psikolojik süreçleri ne kadar teşvik ettiğine kognitif doğruluk (cognitive fidelity) denilmektedir ve başarılı bir rehabilitasyon programının önemli bir bileşeni olduğu araştırmacılar tarafından ileri sürülmüştür[249]. Asgari kognitif doğruluğa sahip bir klinik ortamda uygulama yapıldığında, ek kognitif taleplerden dolayı ve/veya algılanan stres için hazırlıksız olduklarından dolayı, hastalar bu uygulamaları klinik ortamının dışında gerçekleştirirken zorluk yaşayabilir. Bu bağlamda SG içindeki senaryolar, hastalar için kognitif dikkat gerektirmektedir ve çalışmalar denge ve yürüme rehabilitasyonunda SG' nin kognitif doğruluğunu göstermiştir[185,249]. Bu nedenle SG uygulaması içeren rehabilitasyonların geleneksel yaklaşımlara kıyasen daha etkili olmalarının muhtemel mekanizması, artmış heyecan ve motivasyon, fiziksel doğruluk ve kognitif doğruluk olarak belirtilmiştir[249]. Halihazırda, dışsal motivasyonun yanı sıra içsel motivasyon dinamiklerini anlamak için en yaygın olarak uygulanan teori, öz belirleme teorisidir (self determination theory-ÖBT)[250]. ÖBT, belirli motivasyon türlerinin belirli sonuçlara yol açtığını önermektedir. Başlangıçta, bu teori motivasyonu içsel ve dışsal motivasyon olarak ayrıştırmaktaydı, ancak daha güncel olarak otonom ve kontrollü motivasyon olarak ayrılmaktadır. Otonom motivasyon, içsel motivasyona ve iyi içselleştirilmiş dışsal motivasyona işaret eder. Kontrollü motivasyon ise, ödüller, cezalar ve içe dönük düzenlemelerden (örn. onaylamak, utanç, özgüven) kaynaklanan dış motivasyona atıfta bulunur. Araştırmalar, kontrollü bir motivasyona sahipken görevleri tamamlamanın enerjisi azalttığını göstermiştir. Öte yandan, otonom bir motivasyona sahipken görevleri tamamlamak enerjisi azaltmaz ve hatta enerjisi artırabilir. Bu nedenle, rehabilitasyon uygulamaları sırasında, kontrollü motivasyondan ziyade otonom motivasyonu teşvik etmek yararlıdır, ancak her iki motivasyon türü de hiç motivasyon olmamasından daha iyidir[249]. ÖBT' yi SG programlarına uygularken, üç araştırma sorusu dikkat çekmektedir[249]. Birincisi; SG programları otonom motivasyonu mu kontrollü motivasyonu mu geliştirir? SG uygulamalarının bazı yönlerinin otonom motivasyonla ilişkili olduğu görülmektedir. Hastalar doğal olarak SG ortamlarındaki deneyimleri ile eğlenirler ve genellikle uygulamaları gerçekleştirmek için içsel olarak motive olurlar. Bununla birlikte, bazı yönlerin de kontrollü motivasyonla ilişkili olduğu görülmektedir. Bilhassa, birçok SG

programı oyunun skor ögesini içerir ve bu da belirli bir davranışı gerçekleştirmek için harici bir ödülü temsil eder ve böylece kontrollü motivasyon sağlanır. İkincisi: SG uygulaması için motivasyon sağlamak, rehabilitasyon sonuçlarına ulaşmak için motivasyon sağlamakla aynı sonuçları mı doğurur? ÖBT uygularken, motivasyon hedefinin sonuçları büyük ölçüde etkilediğini defalarca belirtilmiştir. Hastalar genel olarak rehabilitasyon sonuçları elde etmek yerine sadece SG programını kullanmaya motive edilirse, uygulamaları program dışında gerçekleştirme olasılıkları daha düşük olabilir. Alternatif olarak, hastalar rehabilitasyon sonuçları elde etmeye motive edilirse, SG uygulamayı başarılı şekilde tamamlayıp program dışında da uygulamaları gerçekleştirebilirler. Üçüncüsü; SG programının neden olduğu motivasyon, geleneksel bir rehabilitasyon programından farklı mıdır? SG uygulaması ve geleneksel rehabilitasyon programları sağladıkları motivasyon miktarında farklılık gösterir ve bazen de motivasyon miktarından ziyade motivasyon türünden kaynaklanması da mümkündür. Özellikle, SG programları otonom motivasyonu tetikleyebilirken, geleneksel rehabilitasyon programları kontrollü motivasyonu tetikleyebilir ve sonuçlarda gözlenen farklılıklara neden olabilir. Burada bir diğer kavram ise, birçok çalışmanın gösterdiği gibi, beceri ediniminin beceri uygulamasından farklı olmasıdır. Yapılan çalışmalar, hem yüksek hem de düşük doğruluk programlarının beceri edinimi geliştirebileceğini, ancak sadece yüksek doğruluk programlarının beceri uygulaması geliştirebileceğini önermiştir[251,252].

Tartışmamızda bu kısma geniş bir yer vermemizin sebebi, yayınlarda sürekli SG çalışmalarındaki başarının önemli nedenlerinden birinin motivasyon olmasıdır. Bizim çalışmamızda ise her iki tedavinin faydalı etkileri gözlemlenmiş iken, sonuçların daha otonom ve bireyin iç dünyasına yansıdığına inanmaktayız. Geniş bir nöropsikometrik bataryanın bize gösterdiği sonuçlara dayanarak, SG grubundaki bireyler bu gelişmeleri benimseyip günlük hayatlarına da taşıyabilmiştir. Bu yoruma gruplar arasındaki uzun süreli görsel bellek farkı, nesne tanıma ve adlandırmadaki fark ve özellikle de SG grubundaki tedavi sonuçlarının yaşam kalitesi üzerine olan anlamlı etkisi temel olmaktadır. SG grubundaki bu içsel ve otonom motivasyon kişinin içsel dünyasında tedavinin seyri konusunda etkili sonuçlara sebep olduğu düşüncesindeyiz. Netice itibarıyla SG uygulamasının bir top-down mekanizması kullanarak görsel

beceriler, bellek ve nöroplastisite üzerine etki ederek, daha kalıcı ve hastalığın patofizyolojisini hedef alan bir yaklaşım kullanarak hastalığın seyrini değiştirebileceği düşüncesindeyiz. Ancak yukarıda da belirtildiği gibi geleneksel egzersiz uygulamaları tamamen motivasyon faktöründen yoksun değildir ve bu konudaki SG uygulamasıyla farkı özellikle motivasyon türü olarak ifade edilebilir. Bu nedenele çalışmamızdaki SG uygulamasının egzersiz grubundaki hastalarda da daha çok kontrollü bir motivasyona neden olduğu ve her iki uygulamanın farklı yollarla hastalara yararlı olabileceği görüşündeyiz.

SG'nin klinik çıktılarını nasıl geliştirdiğinin kesin mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. İnsan beyninin plastisite özelliği sayesinde, SG bir nörorehabilitasyon aracı olarak kabul edilmektedir[253]. Birçok çalışma SG uygulamalarının farklı hastalıklarda ve özellikle PH' de etkisini göstermektedir, fakat bu aşamada oluşan faydaların patofizyolojik alt yapılarını araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır. PH temel olarak bir beyin hastalığıdır ve bunun için yapılan tedavilerin beyin fonksiyonları üzerindeki etkilerini araştırmanın oldukça önemli bir yere sahip olduğuna inanmaktayız.

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRI) çalışmaları, dinlenme durumu beyin organizasyonunun, dış görevler sırasında beynin nasıl işlediği ile yüksek oranda ilişkili olduğunu ve böylece dinlenme sırasında beyin bağlantı paternlerinin incelenmesinin PH gibi birçok hastalığın nörobiyolojisi hakkında yararlı bilgiler sağlayacağını göstermektedir[126]. Bu sonuçlar PH' deki kognitif bozulma anlayışını fronto-striatal devredeki dopaminerjik eksikliklerinin ötesine taşımıştır[254]. Göttlich et al. yaptığı önemli bir çalışmada PH' de dinlenme durum ağlarını incelemiştir. Beyin ağı modüllerinin analizi, sensorimotor ağ içinde artan bağlantısalılığı ancak görsel ağın diğer beyin modülleri ile etkileşiminin azalmasına işaret etmiştir. Sağlıklı kontrollere kıyasla, PH hastaları medial ve orta orbitofrontal kortekste daha düşük bağlantısalılık göstermiştir. Oksipital lobda bağlantısalılığın derecesi azalmıştır, ancak superior parietal korteks, posterior singulat gyrus, supramarginal gyrus ve suplementar motor alanda bu bağlantısalılık artmıştır. Sonuç olarak PH' nin bir kopukluk sendromu olduğu (disconnection syndrome) ve bunun en çok görsel ağda belirgin olduğu gösterilmiştir.



PH hastalarında sensorimotor ağ içerisindeki daha yüksek bağlantısallığın, striato-kortikal motor döngülerinin fonksiyonel defisitini veya beyin ağları arasında karşılıklı inhibisyon kaybının üstesinden gelmek için meydana gelen bir telafi mekanizması olabildiği öne sürölmüştür. Görsel ağdaki anormal bağlantının, değişen motor fonksiyonunun bir sonucu olarak adaptasyon ve kompensasyon süreçleriyle ilgili olabildiği gösterilmiştir[255]. PH' de sağlıklı kontrollere kıyasla, hastalığın farklı aşamalarında kortikal düzeyde, motor hareketlerin hazırlanması ve başlatılmasıyla ilgili kortikal bir alan olan Suplementar Motor Alan (SMA) içinde fonksiyonel bağlantısallık mütemadiyen azalmış olarak bulunmuştur[131,256]. Bazı çalışmalar ayrıca PH' de primer motor korteks (M1) içinde fonksiyonel bağlantısallığın arttığını göstermiştir. Bağlantının azalması, nöral fonksiyon kaybı ile doğrudan ilişkili olsa da, artan bağlantısallığın da patolojik anlama geldiğini belirtmek önemlidir. İlk olarak, artan bağlantısallık kompensatuvar olabilir, bu da aynı global performansın korunmasına izin veren yerel nöronal hasara bir ağ tepkisini temsil eder. İkincisi, “hiper bağlantılı” olarak gördüğümüz durum, “hiper-“ durumdan “hipo-bağlantılı” bir duruma geçmesi için ağların dinamik özelliklerinin kaybedilmesinden kaynaklı olabilir[257]. Bu durum önemlidir, zira araştırmalar PH' deki fonksiyonel bağlantısallığın hastalık ilerledikçe hem hiper-bağlantı hem de hipo-bağlantı dönemleri geçirebileceğini göstermektedir ve aslında bu da bireyleri hastalığın farklı evrelerinde karşılaştırmak için müşkil bir duruma getirmektedir[258].

PD-MCI hastaları kontrollerle karşılaştırıldığında, lateral görsel, dorsal dikkat ve temporal ağlarda bağlantısallığın azaldığı gözlenmiştir. PD-MCI grubu ayrıca sensorimotor, görsel, işitsel, ve Default Mode Network (DMN) gibi Intrinsic Connectivity Network' ler (ICN) arasında bağlantısallığın azaldığı ve hipo-bağlantı durumunda olduğunu göstermiştir[119]. İleri seviyedeki Parkinson hastalarında ayrıca sensorimotor ve görsel ağların içinde ve ön putamen ve sensorimotor korteks arasında, muhtemelen arka putamenlerin azaltılmış bağlantısallığı telafi etmek için, fonksiyonel bağlantısallığın arttığı bildirilmiştir[140]. Diğer yandan donma bozukluğu olan Parkinson hastalarında, donma olmayanlara göre yürütücü-dikkat ve görsel ağlarda fonksiyonel bağlantısallığının azaldığı görölmüştür[259]. Başka bir çalışmada Parkinson hastalarında, sağlıklı kontrollere kıyasen frontal ve oksipital bölgelerde

bağlantısallığın azaldığı bildirilmiştir ve bunun da muhtemelen kognitif disfonksiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Önemli olarak görsel ağın bozulmuş organizasyonu ve entegrasyonunun, visual defisitler ve vızıyospasyal dikkat kaybı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir[140]. Ağlar arasında dinamik bağlantısallığı araştıran bir çalışmada ise, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında Parkinson hastalarının, global olarak daha az ve etkili bir bilgi aktarımı sağlayabildikleri ve görsel ve frontoparietal kontrol ağlar arasındaki bağlantısallıklarının azaldığı gösterilmiştir[260].

PH ilerledikçe fonksiyonel beyin ağları arasında ve içlerindeki bağlantısallık durumları değişmektedir. Yani PH' nı aslında gün geçtikçe kendini, iç bağlantıları, kortikal ve subkortikal bağlantısallıkları ve tüm işleyişlerin yenilendiği (reorganizing) bir hastalık olarak bilmemiz gerekmektedir. Yukarıda da bahsedildiği üzere buradaki temel çıktıların birisi, görsel ağdaki bağlantısallığın azalmasıdır. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre SG grubunda tedavi sonrasında tedavi öncesine kıyasen lateral oksipital kortekste bir artış görülmüştür. Aynı sonuç tedavi sonrasında gruplar arası karşılaştırma da doğrulanmıştır. Yani tedavi sonrasında da iki grup arasında fark olarak SG grubunda lateral oksipital korteksin üst parçasında anlamlılık görülmüş ve bu anlamlılığın Yeo Network uygulaması sonrasında görsel ağda olduğu tespit edilmiştir. Bu sonucun klinik testlerdeki görsel dikkat, yürütücü işlev ve görsel bellek skorlarındaki iyileşme ile de ilişkili olduğu görüşünderiz.

Çalışmamıza katılan hastalar farklı kognitif seviyeler sahipti ve demans teşhisi almamışlardı. Fakat bu durumda bazı hastalar demans seviyesinde değil iken bazı hastaların potansiyel olarak hafif kognitif bozukluk seviyesine yaklaşabileceği düşüncesindeyiz. Her ne kadar hastalarımızda demans teşhisi olmasa da, gizli bir şekilde kognitif bozukluğun ilerleyebileceği bilincindeyiz ve aslında SG uygulamasının bu aşamada koruyucu bir faktör olabileceğini düşünmekteyiz. Yine aynı şekilde motor bulguların ilerlemesi de hastalarda muhtemel olabilmektedir ve bu yüzden de uygulanan tedavinin, iyileştirici etkilerinin yanı sıra koruyucu etkileri de önemlidir. Çalışmamızdaki SG uygulaması görsel ağ üzerinde tutarlı bir şekilde (grup içi ve gruplar arasında) aktivite artışına sebep olmuştur. Bu artışın motor ağlar üzerinde olan aşırı kompensatuvar yükün hafifletilmesine sebep olabileceği

öngörüsündeyiz. Başka bir deyişle, hastalar daha önceden zayıf bir görsel dinlenim ağına sahip iken ve bu durum sensorimotor ağ üzerinde zorlayıcı bir etkiye sahip iken, tedavi sonrası görsel ağdaki aktivite artışının daha güçlü bir görsel beceriye sebep olduğu, sensorimotor ağın üzerinde ise yardımcı bir etkiye sahip olabileceği düşüncesindeyiz. Bu hipotezi destekleyen en önemli faktör de SG grubunda (ancak egzersiz grubunda olmayan) görsel bellekte, Boston Adlandırma Testi' nde (nesnel algı-görsel işlev) ve Benton Çizgi Yönü Belirleme Testi' nde (vizyospasyal algı-görsel işlev) anlamlı artış olması ve Görsel uzun süreli hatırlama ile Boston Adlandırma Testi' nin gruplar arasında da anlamlı farka sahip olmasıdır. Öte yandan, görsel ağdaki aktivitenin artışının, bu ağın daha iyi bir fonksiyona sahip olduğunu, sensorimotor ağa daha yararlı şekilde destek olabileceğini ve kesilmemiş bir girdi sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Özet olarak SG uygulaması, çok iyi ve kalıcı bir görsel geri bildirim/ıpuucu sağlamıştır ve birçok görsel beceriye faydalı olmuştur. Hastalar görsel durumdaki bu gelişmeyi koruyabilmiştir, transferini başarılı şekilde yapmıştır ve sonuç olarak bu durum dinlenim durumu ağlarına yansımıştır. Ancak dinlenim durumu ağlarındaki gelişmelerin klinik bulgulara yansımaları da bir diğer ihtimali oluşturmaktadır.

Yapılan bir çalışmada Parkinson hastalarında bölgesel serebral fonksiyonu belirlemek için BOLD sinyallerinin ALFF değeri (The amplitude of low-frequency fluctuation) kullanılmıştır. Parkinson hastalarında sağlıklı kontrollere göre sol oksipital kortekste ve sol lingual gyrusta bölgesel aktivitenin (ALFF) azaldığı görülmüştür[261]. Luo et al. bu çalışmanın sonuçlarını önceki çalışmalarla tutarlı olduğunu belirtmiştir ve erken ve orta evrede Parkinson hastalarında oksipital-temporal korteksin tutulumunu teyit etmiştir. Sonuç olarak oksipital-temporal disfonksiyonun PH' nin önemli bir özelliği olduğu sonucuna varılmıştır. Oksipital-temporal bölgelerdeki kortikal alanlar görsel bilgilerin işlenmesi ile ilgilidir ve oksipital-temporal bölgelerin hipofonksiyonu PH' de anormal kortikal görsel işlemeden sorumludur. Bozulmuş nesne algısı Parkinson hastalarında hastalığın hafif bir aşamasında bile tanımlanmıştır. Ayrıca, PH' deki kognitif bozukluk da görsel asosiyasyon kortekslerinde belirgin hipoperfüzyon veya hipometabolizma ile ilişkilendirilmiştir[261]. Çalışmamızın sonuçlarının literatürdeki bu bilgiyle aynı

doğrultuda olduğu düşünmekteyiz. SG grubu lehine tedavi sonrasında gruplar arasında lateral oksipital kortekste artış gözlemlenirken, egzersiz grubu lehine lingual kortekste aktivite artışı gözlemlenmiştir. Buradan her iki grubun da görsel ağa fayda sağladığı çıkabilir, yani SG' nin yukarıda bahsedilen olumlu etkilerine paralel olarak, EG grubu da görsel ağın aktivitesinde artış göstermiştir. Bu hipotez doğrultusunda, egzersiz grubundaki hastalara verilen görsel ipuçlarının faydalı olabildiği düşüncesindeyiz. Ancak her iki grupta da bir aktivite artışı gözlemlendiğinde göre, bu iki grubu laboratuvar ve klinik olarak birlikte karşılaştırmanın daha doğru olabileceğini düşünmekteyiz. Birinci olarak SG grubundaki aktivite artışı daha büyük bir alana sahiptir. SG grubunda tedavi sonrasında da görsel ağda bir artış görüldü, ancak bu etki egzersiz grubunda görülmedi ve dolayısıyla bu bulgunun SG grubu için daha tutarlı olduğunu düşünmekteyiz. Son olarak da klinik bulgulara bakıldığında, egzersiz grubunda herhangi bir klinik görsel ilerleme tespit edilmemiştir. Nihayeten SG uygulamasının görsel ağ üzerindeki etkisinin daha baskın ve yararlı olduğu görüşündeyiz. Fakat yine de egzersiz uygulamalarının lingual gyrus üzerine olan etkisinin önemli bir çıktı olduğu düşüncesindeyiz ve her iki uygulamanın da farklı açılarla görsel sisteme yararlı olabileceği düşüncesindeyiz.

Oksipital korteksteki görsel sistem PH' de hayati bir rol oynar ve motor planların oluşturulmasında erken bir kompensatuar mekanizma olarak çalışır. Yapılan bir fMRI çalışmasında, PH' de motor planlama sırasında görsel işlemeye bağımlılığının arttığı gösterilmiştir. Ancak bu kompensatuar mekanizmalar hastalık ilerledikçe azalabilmektedir. Artan kanıtlar, görsel sistem işlev bozukluğunun PH' nin erken evrelerinde ortaya çıktığını göstermektedir ve görsel bulgunun klinik olarak anlamlı tezahürü olmasa bile temporo-oksipital bölgelerde azalmış aktivite bulunmuştur. Sonuç olarak görsel sistemde bilgi entegrasyonunun, PH' de ciddi oranda azaldığı görülmektedir ve bu hastalığın alt tiplerinden bağımsızdır[262]. Görsel algısal defisitler ve yürüme anormallikleri arasındaki ilişki, görmenin dengedeki kritik rolü ile açıklanabilmektedir. Parkinson hastaları, motor ve postüral kontrol için görsel bilgilere daha fazla bağımlı kalmaktadır ve bu nedenle de görsel ipuçlarının PH' de yürümeyi iyileştirebileceği gösterilmiştir[263]. Çalışmamızın sonuçları, literatür doğrultusunda Parkinson hastalarının görsel sistemdeki iyileşmeye sebep olduğunu

göstermiştir. Bu iyileşme SG grubunda daha da bariz şekilde ortaya çıkmıştır. Lateral oksipital korteksteki aktivite artışının, klinik görsel verilerin iyileşmesine sebep olduğu ve kompensatuar görevden daha ziyade, destekleyici ve motor sistemin üzerinde olan rahatlatıcı bir göreve sahip olduğu görüşünü öne sürmekteyiz. SG uygulaması muhtemelen hastalara çok yararlı ipucu sağlamaktadır. Bu ipucunun her seansta devam etmesinden kaynaklı, hastalar kendilerini bir senaryonun içinde hayal ettikleri, doğrudan bu konuda geri bildirim aldıkları ve yüksek motivasyonla oyunları yaptıkları için, bu ipuçlarını iç dünyalarına taşıyabildikleri ihtimali bulunmaktadır. Netice olarak bu ipuçlarının gittikçe bireyin iç dünyasına ve belleğine işlenerek ve beyin ağları üzerinde görme ile ilgili alanlara etki ederek, kişide kalıcı bir nöroplastik etkiye sebep olabileceği görüşündeyiz. Egzersiz grubunda ise uygulamaların hastaların farklı beyin bölgelerine etki ettiğini ve muhtemelen kontrollü ve dışsal bir motivasyon yöntemiyle dinlenme durum ağlar üzerinde olumlu etkileri olduğunu düşünmekteyiz.

Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, DMN içindeki fonksiyonel bağlantısallığının azalmasının, kognitif bozukluğu olan ve olmayan Parkinson hastalarını ayırt edebilen en tutarlı bulgu olduğu gösterilmiştir[144]. DMN ile birlikte, Dorsal Dikkat Ağı (DAN), Santral Yürütücü Ağ (CEN), Sensorimotor Ağ (SN) ve asosyatif görsel ağlar gibi diğer önemli nörokognitif RSN'lerin PH'deki kognitif defisitler ile ilişkili olduğu bulunmuştur[126,150,152,264]. Birçok nörolojik bozukluğun patofizyolojisinde üç çekirdek nörokognitif ağ kritik bir rol oynamaktadır: DMN, SN ve CEN. Sağlıklı yetişkinler herhangi bir görevde bulunmadığında yani istirahat halindeyken bile, DMN-CEN etkileşimleri anti-korelasyon gösterirken, SN-CEN etkileşimleri güçlü bir şekilde pozitif korelasyon gösterir. Yani tipik olarak, SN ve CEN'de dışsal uyaranlara yanıt olarak aktivasyon artar iken, DMN'nin aktivitesi baskılanır, bu da CEN ve DMN arasında anti-korelasyon eşleşmeye (coupling) neden olur. Dinlenme durumundaki bu ağlar-arası etkileşim, bir dizi kognitif görev sırasında DMN'nin etkili bir şekilde bastırılması ve CEN'in aktivasyonu için gereklidir[126]. İlginç bir şekilde, üç çekirdek nörokognitif ağ arasındaki bu etkileşim modelleri dinlenme durumu fMRI verilerinde de gözlemlenmektedir[143]. Bu üç çekirdek kognitif ağ arasındaki etkileşimlerin nöropsikiyatrik bozulmasına ek olarak, PH ile ilişkili striatal disfonksiyon da bu ağ etkileşimlerini etkileyebilmektedir[265].

Resiprokal bağlantılar yoluyla, striatal nöronların birçok kortikal bölgedeki aktiviteyi koordine ettiği ve PH patolojisinin bazal ganglionların yanı sıra yaygın kortikal bölgeleri de etkilediği düşünülmektedir[266]. PH' de dinlenme durumunda ve kognitif görevler sırasında DMN içinde fonksiyonel bağlantının azaldığı gözlenmiştir ve bu da hastalık ile ilişkili ağ bozukluklarının DMN-CEN arasındaki fonksiyonel eşleşmeyi etkileyebileceğini düşündürmektedir[126]. Demansı olmayan Parkinson hastalarının kendi yaşlarıyla uyumlu sağlıklı katılımcılar ile dinlenme durumu SN-DMN, SN-CEN and CEN-DMN etkileşimleri incelendiğinde, PH' li bireylerin anlamlı ölçüde daha az SN-CEN ve daha fazla DMN-CEN eşleşmesine sahip olduğu gösterilmiştir[126].

Çalışmamızda gruplar arasında karşılaştırmada Anterior Singulat kortekste egzersiz grubu lehine anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Anterior Singulat Korteks CEN' in bir parçası olarak bilinmektedir. Netice olarak egzersiz grubundaki hastalarda diğer gruba kıyasen CEN' de anlamlı ilerleme ve aktivite artışı bulunmuştur. Bu durumda iki hipotez ortaya konulabilmektedir: (1) Bu aşamada hala patolojik olarak CEN-DMN eşleşmesinde korelasyon vardır ve bu durum da DMN'de de muhtemel gözle görülmeyen artışa sebep olmuştur. Böylece hastaların dinlenme durumundaki kognisyonunun iyi seviyede olduğu gösterilebilmektedir. Bu hipotez egzersiz grubunda yürütücü işlevlerdeki artış ile desteklenmektedir ancak, kognitif değerlendirmede özellikle global kognitif testinde anlamlı bir artış gözlemlenmemiştir. (2) Hastalarımızın demanslı bireyler olmadığını düşünerek, bu aşamada CEN-DMN eşleşmesinde anti-korelasyonu varsayarsak CEN' deki aktivite artışı DMN' de bağlantısallığın azaldığını işaret etmektedir. Yani her ne kadar egzersiz hastalarda yürütücü işlevlere ve CEN' e yararlı olmuşsa da, hastaların kognitif gerilemesini engelleyememiştir ve DMN' de bir artış gözükmemiştir. Parkinson hastalarında DMN aktivitesinin düşük olması en temel kognitif biyobelirteçlerden olarak kabul edilmektedir. Dolayısıyla bu durumda DMN' deki aktivitede bir artışın olmaması ve muhtemelen azalması, bu gruptaki kognitif değerlerin gerilemesinin engellenemediği anlamına gelmektedir. Bu hipotezi destekleyen önemli bir bulgu SG grubunda MoCA' nın anlamlı çıkması ve gruplar arasındaki karşılaştırmada egzersiz grubu lehine bir bulgumuzun olmamasıdır. İleri sürülen bu hipotezin gelişebilmesi adına, daha detaylı metodolojiye sahip, çok sayıda hasta içeren ve sağ ve sol CEN araştıran çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anterior singulat korteks çok çeşitli otonom fonksiyonlarda ve bazı üst düzey fonksiyonlarda rol oynamaktadır. Bu fonksiyonlara örnek olarak karar verme, dürtü kontrolü ve hata tespiti gibi durumlar örnek gösterebilmektedir. Yapılan bir fMRI çalışmasında, Anterior Singulat Korteks' te hipoaktivasyonun erken ve demansı olmayan PH' de de görülebildiği gösterilmektedir ve muhtemelen bu durum uyaranlar arasında dikkati kaydırma yeteneğinin azalmasını, PH' deki dysexecutive sendromun bir parçası olarak açıklayabilmektedir[267]. Anterior singulat korteks, özellikle emosyonel kontrol, ağrı uyaranları ve kognitif yürütücü becerilerine dahil olan çeşitli psikolojik faktörlerin düzenlenmesine katılır[268]. Çalışmalarda dikkate şayan şekilde, kognitif defisitleri olmayan Parkinson hastalarında hiperbağlantısallık durumu da gösterilmiştir ve bu da hastalığıdaki progresif hücre kaybına ilk yanıt olarak ek kaynak alanlarının aktive edilmesini önermektedir[151]. Diğer yandan kognitif bozukluğu olan hastalarda kontrollere kıyasen özellikle DMN' nin temel nodlarında intrinsik fonksiyonel bağlantısallığın anlamlı şekilde azaldığı da gösterilmiştir. Bu nedenle, intrinsik fonksiyonel bağlantısallığın artması, kognitif bozukluklardan önce değişen beyin fonksiyonunun ilk tezahürü olabilir. Dolayısıyla hiperbağlantısallık, normal kognitif performansı korumak için ek bölgeleri uyaran/tefahi edici bir mekanizma olabilir[151]. Fakat, ilerleyen kognitif düşüş ile birlikte hipobağlantısallık ve ağlarda bozulmalar meydana gelmektedir ve daha önce de bahsedildiği üzere DMN kognitif bozukluklar için anahtar fonksiyon olarak bilinmektedir[13,254]. Çalışmamızda egzersiz grubunda anterior singulat korteksteki aktivite artışı, muhtemelen egzersiz uygulamasının yürütücü işlevlerin yanı sıra emosyonel ve motivasyonel becerilere de iyi gelebileceği düşüncesini öne sürmektedir. Bu nedenle geleneksel egzersiz uygulamalarının da beynin bağlantısallığı üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Sonuç olarak hem sanal gerçeklik uygulamasının hem de egzersiz yaklaşımlarının hastaların kognitif durumlarını ve beyin dinlenim ağlarını, farklı yönlerde ve tamamlayıcı şekilde etkileyebileceği kanaatindeyiz. Ayrıca kliniklerde SG tedavisi ve egzersizin birlikte kullanımının hastalardaki semptomları daha fazla iyileştirebileceği ve en iyi sonuçlara sebep olabileceği görüşündeyiz.

## 7.1. Limitasyonlar

Çalışmamızda sham grubunun olmaması bir limitasyon olarak öne sürülmektedir. Sadece ilaç tedavisine devam eden ve pasif kontrol grubu olarak devam eden hasta grubunun bulunması durumunda her iki uygulamamızın da sadece ilaç tedavisine olan olası avantajları daha net bir şekilde ortaya koyabilirdi.





## 8. SONUÇ

Çalışmamızda Sanal Gerçeklik (SG) temelli Exergame' in (EG)Parkinson Hastalığı' ndaki (PH) motor ve kognitif semptomlar üzerindeki terapatik etkilerini ve aynı zamanda nöroplastisite üzerindeki olası etkilerini araştırmayı amaçladık.

- 1) Hem SG uygulaması hem de egzersiz uygulaması Parkinson hastalarında motor semptomları iyileştirme konusunda faydalıdır.
- 2) SG uygulaması en az egzersiz kadar motor semptomların iyileşmesinde yararlıdır.
- 3) SG uygulaması egzersiz uygulamasına ek olarak genel kognisyon ve yaşam kalitesi üzerine etkilidir.
- 4) SG uygulaması ve egzersiz Parkinson hastalarında farklı kognitif domainleri etkilemektedir ve ikisinin de yararlı etkileri bulunmuştur.
- 5) Hem SG hem de egzersiz uygulaması PH' de dinlenme durumu beyin ağları üzerine etki edebilmektedir ve bu etki farklı ağlarda gözükmemektedir.

Sonuç olarak hem SG temelli EG ve hem de egzersiz uygulaması PH' nin klinik olarak motor ve kognitif semptomlarını ve nöroplastik değişimleri farklı şekilde etkileyebilmektedir. İlaç tedavisine ilaveten uygulanan SG ve egzersiz tedavisini içeren terapatik yaklaşımın etkili bir tedavi olasılığı oluşturabileceği düşünülmektedir ve dolayısıyla bu iki yöntemin birlikte kullanımını hastalara yararlı olabilecektir.

## 9. KAYNAKLAR

- [1] M.J. Armstrong, M.S. Okun, Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review, *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 323 (2020) 548–560. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>.
- [2] R. Balestrino, A.H.V. Schapira, Parkinson disease, *Eur. J. Neurol.* 27 (2020) 27–42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>.
- [3] B.R. Bloem, N.M. de Vries, G. Ebersbach, Nonpharmacological treatments for patients with Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 30 (2015) 1504–1520. <https://doi.org/10.1002/mds.26363>.
- [4] I.H.K. Leung, C.C. Walton, H. Hallock, S.J.G. Lewis, M. Valenzuela, A. Lampit, Cognitive training in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis, *Neurology.* 85 (2015) 1843–1851. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002145>.
- [5] P. Santos, T. Machado, L. Santos, N. Ribeiro, A. Melo, Efficacy of the Nintendo Wii combination with Conventional Exercises in the rehabilitation of individuals with Parkinson's disease: A randomized clinical trial, *NeuroRehabilitation.* 45 (2019) 255–263. <https://doi.org/10.3233/NRE-192771>.
- [6] K. Dockx, E.M.J. Bekkers, V. Van den Bergh, P. Ginis, L. Rochester, J.M. Hausdorff, A. Mirelman, A. Nieuwboer, Virtual reality for rehabilitation in Parkinson's disease, *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016 (2016). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010760.pub2>.
- [7] L.I. Gómez-Jordana, J. Stafford, C.E. Peper, C.M. Craig, Virtual footprints can improve walking performance in people with Parkinson's disease, *Front. Neurol.* 9 (2018) 681. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00681>.
- [8] E. Schaeffer, J.H. Busch, B. Roeben, S. Otterbein, P. Saraykin, E. Leks, I. Liepelt-Scarfone, M. Synofzik, M. Elshehabi, W. Maetzler, C. Hansen, S. Andris, D. Berg, Effects of exergaming on attentional deficits and dual-tasking in Parkinson's disease, *Front. Neurol.* 10 (2019) 646. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00646>.
- [9] A. Garcia-Agundez, A.K. Folkerts, R. Konrad, P. Caserman, T. Tregel, M. Goosses, S. Göbel, E. Kalbe, Recent advances in rehabilitation for Parkinson's

- Disease with Exergames: A Systematic Review, *J. Neuroeng. Rehabil.* 16 (2019) 17. <https://doi.org/10.1186/s12984-019-0492-1>.
- [10] M. Díez-Cirarda, N. Ojeda, J. Peña, A. Cabrera-Zubizarreta, O. Lucas-Jiménez, J.C. Gómez-Esteban, M. Gómez-Beldarrain, N. Ibarretxe-Bilbao, Long-term effects of cognitive rehabilitation on brain, functional outcome and cognition in Parkinson's disease, *Eur. J. Neurol.* 25 (2018) 5–12. <https://doi.org/10.1111/ene.13472>.
- [11] I. Maidan, K. Rosenberg-Katz, Y. Jacob, N. Giladi, J.M. Hausdorff, A. Mirelman, Disparate effects of training on brain activation in Parkinson disease, *Neurology.* 89 (2017) 1804–1810. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004576>.
- [12] E. Nackaerts, N. D'Cruz, B.W. Dijkstra, M. Gilat, T. Kramer, A. Nieuwboer, Towards understanding neural network signatures of motor skill learning in Parkinson's disease and healthy aging, *Br. J. Radiol.* 92 (2019). <https://doi.org/10.1259/bjr.20190071>.
- [13] M. Tahmasian, S.B. Eickhoff, K. Giehl, F. Schwartz, D.M. Herz, A. Drzezga, T. van Eimeren, A.R. Laird, P.T. Fox, H. Khazaie, M. Zarei, C. Eggers, C.R. Eickhoff, Resting-state functional reorganization in Parkinson's disease: An activation likelihood estimation meta-analysis, *Cortex.* 92 (2017) 119–138. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.03.016>.
- [14] Y. Ge, Y. Pan, Q. Wu, W. Dou, A Distance-Based Neurorehabilitation Evaluation Method Using Linear SVM and Resting-State fMRI, *Front. Neurol.* 10 (2019) 1105. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01105>.
- [15] D. Twelves, K.S.M. Perkins, C. Counsell, Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 18 (2003) 19–31. <https://doi.org/10.1002/mds.10305>.
- [16] R. Savica, B.R. Grossardt, J.H. Bower, J.E. Ahlskog, W.A. Rocca, Incidence and pathology of synucleinopathies and tauopathies related to parkinsonism, *JAMA Neurol.* 70 (2013) 859–866. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.114>.
- [17] S.K. Van Den Eeden, C.M. Tanner, A.L. Bernstein, R.D. Fross, D.A. Bloch, L.M. Nelson, Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and

- Race/Ethnicity, *Am. J. Epidemiol.* 157 (2003) 1015–1022. <https://doi.org/10.1093/aje/kwg068>.
- [18] T. Pringsheim, N. Jette, A. Frolikis, T.D.L. Steeves, The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis, *Mov. Disord.* 29 (2014) 1583–1590. <https://doi.org/10.1002/mds.25945>.
- [19] B. Pinter, A. Diem-Zangerl, G.K. Wenning, C. Scherfler, W. Oberaigner, K. Seppi, W. Poewe, Mortality in Parkinson's disease: A 38-year follow-up study, *Mov. Disord.* 30 (2015) 266–269. <https://doi.org/10.1002/mds.26060>.
- [20] L.M. Lix, D.E. Hobson, M. Azimae, W.D. Leslie, C. Burchill, S. Hobson, Socioeconomic variations in the prevalence and incidence of Parkinson's disease: A population-based analysis, *J. Epidemiol. Community Health.* 64 (2010) 335–340. <https://doi.org/10.1136/jech.2008.084954>.
- [21] E.R. Dorsey, R. Constantinescu, J.P. Thompson, K.M. Biglan, R.G. Holloway, K. Kieburtz, F.J. Marshall, B.M. Ravina, G. Schifitto, A. Siderowf, C.M. Tanner, Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030, *Neurology.* 68 (2007) 384–386. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03>.
- [22] D.W. Dickson, H. Braak, J.E. Duda, C. Duyckaerts, T. Gasser, G.M. Halliday, J. Hardy, J.B. Leverenz, K. Del Tredici, Z.K. Wszolek, I. Litvan, Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria, *Lancet Neurol.* 8 (2009) 1150–1157. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70238-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70238-8).
- [23] G.M. Halliday, J.L. Holton, T. Revesz, D.W. Dickson, Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies, *Acta Neuropathol.* 122 (2011) 187–204. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0852-9>.
- [24] A.A. Dijkstra, P. Voorn, H.W. Berendse, H.J. Groenewegen, A.J.M. Rozemuller, W.D.J. van de Berg, Stage-dependent nigral neuronal loss in incidental Lewy body and parkinson's disease, *Mov. Disord.* 29 (2014) 1244–1251. <https://doi.org/10.1002/mds.25952>.
- [25] D. Iacono, M. Geraci-Erck, M.L. Rabin, C.H. Adler, G. Serrano, T.G. Beach, R. Kurlan, Parkinson disease and incidental Lewy body disease: Just a question of time?, *Neurology.* 85 (2015) 1670–1679.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002102>.

- [26] L. Walker, L. Stefanis, J. Attems, Clinical and neuropathological differences between Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies – current issues and future directions, *J. Neurochem.* 150 (2019) 467–474. <https://doi.org/10.1111/jnc.14698>.
- [27] V. Dias, E. Junn, M.M. Mouradian, The role of oxidative stress in parkinson's disease, *J. Parkinsons. Dis.* 3 (2013) 461–491. <https://doi.org/10.3233/JPD-130230>.
- [28] E.K. Pissadaki, J.P. Bolam, The energy cost of action potential propagation in dopamine neurons: Clues to susceptibility in Parkinson's disease, *Front. Comput. Neurosci.* 7 (2013). <https://doi.org/10.3389/fncom.2013.00013>.
- [29] R.M. Ransohoff, How neuroinflammation contributes to neurodegeneration, *Science* (80-. ). 353 (2016) 777–783. <https://doi.org/10.1126/science.aag2590>.
- [30] W. Poewe, K. Seppi, C.M. Tanner, G.M. Halliday, P. Brundin, J. Volkmann, A.E. Schrag, A.E. Lang, Parkinson disease, *Nat. Rev. Dis. Prim.* 3 (2017) 1–21. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>.
- [31] M.F. Dirx, H. den Ouden, E. Aarts, M. Timmer, B.R. Bloem, I. Toni, R.C. Helmich, The cerebral network of parkinson's tremor: An effective connectivity fMRI study, *J. Neurosci.* 36 (2016) 5362–5372. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3634-15.2016>.
- [32] F. Windels, W. Thevathasan, P. Silburn, P. Sah, Where and what is the PPN and what is its role in locomotion?, *Brain.* 138 (2015) 1133–1134. <https://doi.org/10.1093/brain/awv059>.
- [33] F.N. Emamzadeh, A. Surguchov, Parkinson's disease: Biomarkers, treatment, and risk factors, *Front. Neurosci.* 12 (2018) 612. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00612>.
- [34] A. Kouli, K.M. Torsney, W.-L. Kuan, Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis, in: *Park. Dis. Pathog. Clin. Asp.*, Codon Publications, 2018: pp. 3–26. <https://doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch1>.
- [35] M.A. Hernán, B. Takkouche, F. Caamaño-Isorna, J.J. Gestal-Otero, A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's

- disease, *Ann. Neurol.* 52 (2002) 276–284. <https://doi.org/10.1002/ana.10277>.
- [36] B. Ritz, A. Ascherio, H. Checkoway, K.S. Marder, L.M. Nelson, W.A. Rocca, G.W. Ross, D. Strickland, S.K. Van Den Eeden, J. Gorell, Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease, *Arch. Neurol.* 64 (2007) 990–997. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.7.990>.
- [37] C.B. Breckenridge, C. Berry, E.T. Chang, R.L. Sielken, J.S. Mandel, Association between Parkinson’s disease and cigarette smoking, rural living, well-water consumption, farming and pesticide use: Systematic review and meta-analysis, *PLoS One.* 11 (2016). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151841>.
- [38] R.B. Postuma, D. Berg, M. Stern, W. Poewe, C.W. Olanow, W. Oertel, J. Obeso, K. Marek, I. Litvan, A.E. Lang, G. Halliday, C.G. Goetz, T. Gasser, B. Dubois, P. Chan, B.R. Bloem, C.H. Adler, G. Deuschl, MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson’s disease, *Mov. Disord.* 30 (2015) 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>.
- [39] A. Berardelli, G.K. Wenning, A. Antonini, D. Berg, B.R. Bloem, V. Bonifati, D. Brooks, D.J. Burn, C. Colosimo, A. Fanciulli, J. Ferreira, T. Gasser, F. Grandas, P. Kanovsky, V. Kostic, J. Kulisevsky, W. Oertel, W. Poewe, J.P. Reese, M. Relja, E. Ruzicka, A. Schrag, K. Seppi, P. Taba, M. Vidailhet, EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson’s disease, *Eur. J. Neurol.* 20 (2013) 16–34. <https://doi.org/10.1111/ene.12022>.
- [40] S.M. Fereshtehnejad, R.B. Postuma, Subtypes of Parkinson’s Disease: What Do They Tell Us About Disease Progression?, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 17 (2017). <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0738-x>.
- [41] M.A. Hely, W.G.J. Reid, M.A. Adena, G.M. Halliday, J.G.L. Morris, The Sydney Multicenter Study of Parkinson’s disease: The inevitability of dementia at 20 years, *Mov. Disord.* 23 (2008) 837–844. <https://doi.org/10.1002/mds.21956>.
- [42] R.D. Hidalgo-Agudo, D. Lucena-Anton, C. Luque-Moreno, A.M. Heredia-Rizo, J.A. Moral-Munoz, Additional Physical Interventions to Conventional Physical Therapy in Parkinson’s Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials, *J. Clin. Med.* 9 (2020) 1038.

<https://doi.org/10.3390/jcm9041038>.

- [43] D. Berg, R.B. Postuma, C.H. Adler, B.R. Bloem, P. Chan, B. Dubois, T. Gasser, C.G. Goetz, G. Halliday, L. Joseph, A.E. Lang, I. Liepelt-Scarfone, I. Litvan, K. Marek, J. Obeso, W. Oertel, C.W. Olanow, W. Poewe, M. Stern, G. Deuschl, MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 30 (2015) 1600–1611. <https://doi.org/10.1002/mds.26431>.
- [44] A. Galbiati, L. Verga, E. Giora, M. Zucconi, L. Ferini-Strambi, The risk of neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies, *Sleep Med. Rev.* 43 (2019) 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2018.09.008>.
- [45] S. AHV, C. KR, J. P, Erratum: Non-motor features of Parkinson disease (*Nature Reviews Neuroscience* (2017) 18 (435-450) DOI: 10.1038/nrn.2017.62), *Nat. Rev. Neurosci.* 18 (2017) 509. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.91>.
- [46] R. Balestrino, P. Martinez-Martin, Neuropsychiatric symptoms, behavioural disorders, and quality of life in Parkinson's disease, *J. Neurol. Sci.* 373 (2017) 173–178. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.12.060>.
- [47] R.B. Postuma, D. Berg, Prodromal Parkinson's Disease: The Decade Past, the Decade to Come, *Mov. Disord.* 34 (2019) 665–675. <https://doi.org/10.1002/mds.27670>.
- [48] J.G. Goldman, E. Sieg, Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson Disease, *Clin. Geriatr. Med.* 36 (2020) 365–377. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2020.01.001>.
- [49] S.H. Fox, R. Katzenschlager, S.Y. Lim, B. Barton, R.M.A. de Bie, K. Seppi, M. Coelho, C. Sampaio, International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 33 (2018) 1248–1266. <https://doi.org/10.1002/mds.27372>.
- [50] A. Chakraborty, S. Brauer, A. Diwan, Possible therapies of Parkinson's disease: A review, *J. Clin. Neurosci.* 75 (2020) 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.03.024>.
- [51] T.B. Stoker, K.M. Torsney, R.A. Barker, Emerging treatment approaches for Parkinson's disease, *Front. Neurosci.* 12 (2018) 693.

<https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00693>.

- [52] F. Lauretani, A. Saginario, G. Paolo Ceda, L. Galuppo, L. Ruffini, A. Nardelli, M. Maggio, Treatment of the Motor and Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease According to Cluster Symptoms Presentation, *Curr. Drug Targets*. 15 (2014) 943–947. <https://doi.org/10.2174/1389450115666140826104030>.
- [53] L. Marsili, R. Marconi, C. Colosimo, Treatment Strategies in Early Parkinson's Disease, in: *Int. Rev. Neurobiol.*, Academic Press Inc., 2017: pp. 345–360. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.01.002>.
- [54] C.L. Tomlinson, C.P. Herd, C.E. Clarke, C. Meek, S. Patel, R. Stowe, K.H.O. Deane, L. Shah, C.M. Sackley, K. Wheatley, N. Ives, Physiotherapy for parkinson's disease: A comparison of techniques, *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014 (2014) 1–119. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002815.pub2>.
- [55] C.L. Tomlinson, S. Patel, C. Meek, C.P. Herd, C.E. Clarke, R. Stowe, L. Shah, C. Sackley, K.H.O. Deane, K. Wheatley, N. Ives, Physiotherapy intervention in Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis, *BMJ*. 345 (2012). <https://doi.org/10.1136/bmj.e5004>.
- [56] D.D. Ferraz, K.V. Trippo, G.P. Duarte, M.G. Neto, K.O. Bernardes Santos, J.O. Filho, The Effects of Functional Training, Bicycle Exercise, and Exergaming on Walking Capacity of Elderly Patients With Parkinson Disease: A Pilot Randomized Controlled Single-blinded Trial, *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 99 (2018) 826–833. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.12.014>.
- [57] G.M. Petzinger, B.E. Fisher, S. McEwen, J.A. Beeler, J.P. Walsh, M.W. Jakowec, Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease, *Lancet Neurol.* 12 (2013) 716–726. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70123-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70123-6).
- [58] C.R.A. Silveira, E.A. Roy, B.N. Intzandt, Q.J. Almeida, Aerobic exercise is more effective than goal-based exercise for the treatment of cognition in Parkinson's disease, *Brain Cogn.* 122 (2018) 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2018.01.002>.
- [59] D. Ferrazzoli, P. Orтели, G. Madeo, N. Giladi, G.M. Petzinger, G. Frazzitta, Basal ganglia and beyond: The interplay between motor and cognitive aspects in Parkinson's disease rehabilitation, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 90 (2018) 294–



308. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.007>.
- [60] Q. Xu, Y. Park, X. Huang, A. Hollenbeck, A. Blair, A. Schatzkin, H. Chen, Physical activities and future risk of Parkinson disease, *Neurology*. 75 (2010) 341–348. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ea1597>.
- [61] J.M. Northey, N. Cherbuin, K.L. Pumpa, D.J. Smee, B. Rattray, Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: A systematic review with meta-Analysis, *Br. J. Sports Med.* 52 (2018) 154–160. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096587>.
- [62] C. Teixeira-Arroyo, N.M. Rinaldi, R.A. Batistela, F.A. Barbieri, R. Vitória, L.T.B. Gobbi, Exercise and cognitive functions in Parkinson's disease: Gender differences and disease severity, *Motriz. Rev. Educ. Fis.* 20 (2014) 461–469. <https://doi.org/10.1590/S1980-65742014000400014>.
- [63] M.K. Mak, I.S. Wong-Yu, X. Shen, C.L. Chung, Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease, *Nat. Rev. Neurol.* 13 (2017) 689–703. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.128>.
- [64] S. Swenson, K. Blum, T. McLaughlin, M.S. Gold, P.K. Thanos, The therapeutic potential of exercise for neuropsychiatric diseases: A review, *J. Neurol. Sci.* 412 (2020) 116763. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116763>.
- [65] H. Johansson, M. Hagströmer, W.J.A. Grooten, E. Franzén, Exercise-Induced Neuroplasticity in Parkinson's Disease: A Metasynthesis of the Literature, *Neural Plast.* 2020 (2020). <https://doi.org/10.1155/2020/8961493>.
- [66] M.A. Hirsch, E.E.H. van Wegen, M.A. Newman, P.C. Heyn, Exercise-induced increase in brain-derived neurotrophic factor in human Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis, *Transl. Neurodegener.* 7 (2018) 7. <https://doi.org/10.1186/s40035-018-0112-1>.
- [67] G. Frazzitta, R. Maestri, M.F. Ghilardi, G. Riboldazzi, M. Perini, G. Bertotti, N. Boveri, S. Buttini, F.L. Lombino, D. Uccellini, M. Turla, G. Pezzoli, C. Comi, Intensive rehabilitation increases BDNF serum levels in parkinsonian patients: A randomized study, *Neurorehabil. Neural Repair.* 28 (2014) 163–168. <https://doi.org/10.1177/1545968313508474>.
- [68] F. Angelucci, J. Piermaria, F. Gelfo, J. Shofany, M. Tramontano, M. Fiore, C. Caltagirone, A. Peppe, The effects of motor rehabilitation training on clinical

- symptoms and serum BDNF levels in Parkinson's disease subjects, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 94 (2016) 455–461. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2015-0322>.
- [69] J.A. Zoladz, J. Majerczak, E. Zeligowska, J. Mencil, A. Jaskolski, A. Jaskolska, J. Marusiak, Moderate-intensity interval training increases serum brain-derived neurotrophic factor level and decreases inflammation in parkinson's disease patients, *J. Physiol. Pharmacol.* 65 (2014) 441–448. <https://europepmc.org/article/med/24930517> (accessed June 30, 2020).
- [70] B. Sehm, M. Taubert, V. Conde, D. Weise, J. Classen, J. Dukart, B. Draganski, A. Villringer, P. Ragert, Structural brain plasticity in parkinson's disease induced by balance training, *Neurobiol. Aging.* 35 (2014) 232–239. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.06.021>.
- [71] C. Duchesne, F. Gheysen, A. Bore, G. Albouy, A. Nadeau, M.E. Robillard, F. Bobeuf, A.L. Lafontaine, O. Lungu, L. Bherer, J. Doyon, Influence of aerobic exercise training on the neural correlates of motor learning in Parkinson's disease individuals, *NeuroImage Clin.* 12 (2016) 559–569. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.09.011>.
- [72] A. Carvalho, D. Barbirato, N. Araujo, J.V. Martins, J.L. Sá Cavalcanti, T.M. Santos, E.S. Countinho, J. Laks, A.C. Deslandes, Comparison of strength training, aerobic training, and additional physical therapy as supplementary treatments for Parkinson's disease: Pilot study, *Clin. Interv. Aging.* 10 (2015) 183–191. <https://doi.org/10.2147/CIA.S68779>.
- [73] C.L. Robertson, K. Ishibashi, J. Chudzynski, L.J. Mooney, R.A. Rawson, B.A. Dolezal, C.B. Cooper, A.K. Brown, M.A. Mandelkern, E.D. London, Effect of exercise training on striatal dopamine D2/D3 receptors in methamphetamine users during behavioral treatment, *Neuropsychopharmacology.* 41 (2016) 1629–1636. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.331>.
- [74] B.E. Fisher, A.D. Wu, G.J. Salem, J. Song, C.H. (Janice) Lin, J. Yip, S. Cen, J. Gordon, M. Jakowec, G. Petzinger, The Effect of Exercise Training in Improving Motor Performance and Corticomotor Excitability in People With Early Parkinson's Disease, *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 89 (2008) 1221–1229. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.01.013>.

- [75] C.P. Mackay, S.S. Kuys, S.G. Brauer, The Effect of Aerobic Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor in People with Neurological Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis, (2017). <https://doi.org/10.1155/2017/4716197>.
- [76] M.A. Hirsch, S.S. Iyer, M. Sanjak, Exercise-induced neuroplasticity in human Parkinson's disease: What is the evidence telling us?, *Park. Relat. Disord.* 22 (2016) S78–S81. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.030>.
- [77] J. Watson, K.E. Welman, B. Sehm, The Effect of Exercise on Motor Function and Neuroplasticity in Parkinson's Disease, in: *Phys. Act. Aging Brain Eff. Exerc. Neurol. Funct.*, Elsevier Inc., 2017: pp. 133–139. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805094-1.00013-7>.
- [78] I. Maidan, F. Nieuwhof, H. Bernad-Elazari, B.R. Bloem, N. Giladi, J.M. Hausdorff, J.A.H.R. Claassen, A. Mirelman, Evidence for Differential Effects of 2 Forms of Exercise on Prefrontal Plasticity During Walking in Parkinson's Disease, *Neurorehabil. Neural Repair.* 32 (2018) 200–208. <https://doi.org/10.1177/1545968318763750>.
- [79] N.Y. Lee, D.K. Lee, H.S. Song, Effect of virtual reality dance exercise on the balance, activities of daily living, And depressive disorder status of Parkinson's disease patients, *J. Phys. Ther. Sci.* 27 (2015) 145–147. <https://doi.org/10.1589/jpts.27.145>.
- [80] R. Zimmermann, U. Gschwandtner, N. Benz, F. Hatz, C. Schindler, E. Taub, P. Fuhr, Cognitive training in Parkinson disease: Cognition-specific vs nonspecific computer training, *Neurology.* 82 (2014) 1219–1226. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000287>.
- [81] P. Santos, G. Scaldaferrri, L. Santos, N. Ribeiro, M. Neto, A. Melo, Effects of the nintendo wii training on balance rehabilitation and quality of life of patients with Parkinson's disease: A systematic review and meta-Analysis, *NeuroRehabilitation.* 44 (2019) 569–577. <https://doi.org/10.3233/NRE-192700>.
- [82] H.L. Miller, N.L. Bugnariu, Level of Immersion in Virtual Environments Impacts the Ability to Assess and Teach Social Skills in Autism Spectrum Disorder, *Cyberpsychology, Behav. Soc. Netw.* 19 (2016) 246–256.

- <https://doi.org/10.1089/cyber.2014.0682>.
- [83] T.M. Moraes, A.F. de Andrade, W.S. Paiva, Virtual reality for the treatment of posttraumatic disorders, *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 12 (2016) 785–786. <https://doi.org/10.2147/NDT.S105538>.
- [84] L. Pareto, P. Sharkey, J. Merrick, Using virtual reality technologies to support everyday rehabilitation, *J. Pain Manag.* 9 (2016) 197–198. [https://search.proquest.com/docview/1841679099?accountid=13607%0Ahttp://e-tidsskrifter.kb.dk/resolve??url\\_ver=Z39.88-2004&rft\\_val\\_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&genre=article&sid=ProQ:ProQ%3Ahealthcompleteshell&atitle=Using+virtual+reality+technologies+](https://search.proquest.com/docview/1841679099?accountid=13607%0Ahttp://e-tidsskrifter.kb.dk/resolve??url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&genre=article&sid=ProQ:ProQ%3Ahealthcompleteshell&atitle=Using+virtual+reality+technologies+) (accessed June 30, 2020).
- [85] B.M. Spiegel, Virtual medicine: how virtual reality is easing pain, calming nerves and improving health, *Med. J. Aust.* 209 (2018) 245–247. <https://doi.org/10.5694/mja17.00540>.
- [86] A. Moreno, K.J. Wall, K. Thangavelu, L. Craven, E. Ward, N.N. Dissanayaka, A systematic review of the use of virtual reality and its effects on cognition in individuals with neurocognitive disorders, *Alzheimer’s Dement. Transl. Res. Clin. Interv.* 5 (2019) 834–850. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.09.016>.
- [87] W.C. Yang, H.K. Wang, R.M. Wu, C.S. Lo, K.H. Lin, Home-based virtual reality balance training and conventional balance training in Parkinson’s disease: A randomized controlled trial, *J. Formos. Med. Assoc.* 115 (2016) 734–743. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2015.07.012>.
- [88] X. Shen, M.K.Y. Mak, Balance and gait training with augmented feedback improves balance confidence in people with parkinson’s disease: A randomized controlled trial, *Neurorehabil. Neural Repair.* 28 (2014) 524–535. <https://doi.org/10.1177/1545968313517752>.
- [89] X. Shen, M.K.Y. Mak, Technology-assisted balance and gait training reduces falls in patients with Parkinson’s disease: A randomized controlled trial with 12-month follow-up, *Neurorehabil. Neural Repair.* 29 (2015) 103–111. <https://doi.org/10.1177/1545968314537559>.
- [90] M.K.Y. Mak, I.S.K. Wong-Yu, Exercise for Parkinson’s disease, in: *Int. Rev. Neurobiol.*, Academic Press Inc., 2019: pp. 1–44.

<https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.06.001>.

- [91] J. Triegaardt, T.S. Han, C. Sada, S. Sharma, P. Sharma, The role of virtual reality on outcomes in rehabilitation of Parkinson's disease: meta-analysis and systematic review in 1031 participants, *Neurol. Sci.* 41 (2020) 529–536. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04144-3>.
- [92] J. V. Hindle, A. Petrelli, L. Clare, E. Kalbe, Nonpharmacological enhancement of cognitive function in Parkinson's disease: A systematic review, *Mov. Disord.* 28 (2013) 1034–1049. <https://doi.org/10.1002/mds.25377>.
- [93] A. Koçer, A.B. Oktay, Nintendo Wii assessment of Hoehn and Yahr score with Parkinson's disease tremor, *Technol. Heal. Care.* 24 (2016) 185–191. <https://doi.org/10.3233/THC-151124>.
- [94] G. Barry, B. Galna, L. Rochester, The role of exergaming in Parkinson's disease rehabilitation: A systematic review of the evidence, *J. Neuroeng. Rehabil.* 11 (2014) 33. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-11-33>.
- [95] P. Santos, T. Machado, L. Santos, N. Ribeiro, A. Melo, Efficacy of the Nintendo Wii combination with Conventional Exercises in the rehabilitation of individuals with Parkinson's disease: A randomized clinical trial, *NeuroRehabilitation.* 45 (2019) 255–263. <https://doi.org/10.3233/NRE-192771>.
- [96] Y.Y. Liao, Y.R. Yang, S.J. Cheng, Y.R. Wu, J.L. Fuh, R.Y. Wang, Virtual Reality-Based Training to Improve Obstacle-Crossing Performance and Dynamic Balance in Patients With Parkinson's Disease, *Neurorehabil. Neural Repair.* 29 (2015) 658–667. <https://doi.org/10.1177/1545968314562111>.
- [97] C.G. Ribas, L. Alves da Silva, M.R. Corrêa, H.G. Teive, S. Valderramas, Effectiveness of exergaming in improving functional balance, fatigue and quality of life in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial, *Park. Relat. Disord.* 38 (2017) 13–18. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.02.006>.
- [98] R. Bhidayasiri, P. Martinez-Martin, Clinical Assessments in Parkinson's Disease: Scales and Monitoring, in: *Int. Rev. Neurobiol.*, Academic Press Inc., 2017: pp. 129–182. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.01.001>.
- [99] B. Lau, M.L. Welter, H. Belaid, S. Fernandez Vidal, E. Bardinet, D. Grabli, C.

- Karachi, The integrative role of the pedunculopontine nucleus in human gait, *Brain*. 138 (2015) 1284–1296. <https://doi.org/10.1093/brain/awv047>.
- [100] Umphred's Neurological Rehabilitation - 7th Edition, (n.d.). <https://www.elsevier.com/books/umphreds-neurological-rehabilitation/lazaro/978-0-323-61117-6> (accessed June 30, 2020).
- [101] R.A. Lawson, A.J. Yarnall, G.W. Duncan, D.P. Breen, T.K. Khoo, C.H. Williams-Gray, R.A. Barker, D. Collerton, J.P. Taylor, D.J. Burn, Cognitive decline and quality of life in incident Parkinson's disease: The role of attention, *Park. Relat. Disord.* 27 (2016) 47–53. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.04.009>.
- [102] F. Corallo, M.C. De Cola, V. Lo Buono, G. Di Lorenzo, P. Bramanti, S. Marino, Observational study of quality of life of Parkinson's patients and their caregivers, *Psychogeriatrics.* 17 (2017) 97–102. <https://doi.org/10.1111/psyg.12196>.
- [103] I. Litvan, J.G. Goldman, A.I. Tröster, B.A. Schmand, D. Weintraub, R.C. Petersen, B. Mollenhauer, C.H. Adler, K. Marder, C.H. Williams-Gray, D. Aarsland, J. Kulisevsky, M.C. Rodriguez-Oroz, D.J. Burn, R.A. Barker, M. Emre, Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines, *Mov. Disord.* 27 (2012) 349–356. <https://doi.org/10.1002/mds.24893>.
- [104] J. Kulisevsky, R. Fernández de Bobadilla, J. Pagonabarraga, S. Martínez-Horta, A. Campolongo, C. García-Sánchez, B. Pascual-Sedano, R. Ribosa-Nogué, C. Villa-Bonomo, Measuring functional impact of cognitive impairment: Validation of the Parkinson's disease cognitive functional rating scale, *Park. Relat. Disord.* 19 (2013) 812–817. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.05.007>.
- [105] B. Dubois, D. Burn, C. Goetz, D. Aarsland, R.G. Brown, G.A. Broe, D. Dickson, C. Duyckaerts, J. Cummings, S. Gauthier, A. Korczyn, A. Lees, R. Levy, I. Litvan, Y. Mizuno, I.G. McKeith, C.W. Olanow, W. Poewe, C. Sampaio, E. Tolosa, M. Emre, Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: Recommendations from the Movement Disorder Society Task Force, *Mov. Disord.* 22 (2007) 2314–2324. <https://doi.org/10.1002/mds.21844>.

- [106] L. Brennan, A. Siderowf, J.D. Rubright, J. Rick, N. Dahodwala, J.E. Duda, H. Hurtig, M. Stern, S.X. Xie, L. Rennert, J. Karlawish, J.A. Shea, J.Q. Trojanowski, D. Weintraub, The Penn Parkinson's Daily Activities Questionnaire-15: Psychometric properties of a brief assessment of cognitive instrumental activities of daily living in Parkinson's disease, *Park. Relat. Disord.* 25 (2016) 21–26. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.02.020>.
- [107] N.P. Rocha, H.J. Reis, P. Vanden Berghe, C. Cirillo, Depression and cognitive impairment in Parkinson's disease: A role for inflammation and immunomodulation?, *Neuroimmunomodulation.* 21 (2014) 88–94. <https://doi.org/10.1159/000356531>.
- [108] G.O. Reynolds, K.K. Hanna, S. Nearing, A. Cronin-Golomb, The relation of anxiety and cognition in Parkinson's disease, *Neuropsychology.* 31 (2017) 596–604. <https://doi.org/10.1037/neu0000353>.
- [109] J. Pagonabarraga, J. Kulisevsky, A.P. Strafella, P. Krack, Apathy in Parkinson's disease: Clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment, *Lancet Neurol.* 14 (2015) 518–531. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00019-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00019-8).
- [110] M. Skorvanek, J.G. Goldman, M. Jahanshahi, C. Marras, I. Rektorova, B. Schmand, E. van Duijn, C.G. Goetz, D. Weintraub, G.T. Stebbins, P. Martinez-Martin, Global scales for cognitive screening in Parkinson's disease: Critique and recommendations, *Mov. Disord.* 33 (2018) 208–218. <https://doi.org/10.1002/mds.27233>.
- [111] Psikiyatride nöropsikolojik değerlendirme | Request PDF, (n.d.). [https://www.researchgate.net/publication/307924692\\_Psikiyatride\\_noropsikolojik\\_degerlendirme](https://www.researchgate.net/publication/307924692_Psikiyatride_noropsikolojik_degerlendirme) (accessed June 30, 2020).
- [112] M. Delgado-Alvarado, B. Gago, I. Navalpotro-Gomez, H. Jiménez-Urbieta, M.C. Rodriguez-Oroz, Biomarkers for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 31 (2016) 861–881. <https://doi.org/10.1002/mds.26662>.
- [113] J.G. Goldman, S.K. Holden, I. Litvan, I. McKeith, G.T. Stebbins, J.P. Taylor, Evolution of diagnostic criteria and assessments for Parkinson's disease mild cognitive impairment, *Mov. Disord.* 33 (2018) 503–510. <https://doi.org/10.1002/mds.27323>.

- [114] M. Politis, G. Pagano, F. Niccolini, Imaging in Parkinson's Disease, in: *Int. Rev. Neurobiol.*, Academic Press Inc., 2017: pp. 233–274. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.02.015>.
- [115] B. Heim, F. Krismer, R. De Marzi, K. Seppi, Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease, *J. Neural Transm.* 124 (2017) 915–964. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1717-8>.
- [116] M. Filippi, E. Sarasso, F. Agosta, Resting-state Functional MRI in Parkinsonian Syndromes, *Mov. Disord. Clin. Pract.* 6 (2019) 104–117. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12730>.
- [117] F. Agosta, R. Gatti, E. Sarasso, M.A. Volonté, E. Canu, A. Meani, L. Sarro, M. Copetti, E. Cattrysse, E. Kerckhofs, G. Comi, A. Falini, M. Filippi, Brain plasticity in Parkinson's disease with freezing of gait induced by action observation training, *J. Neurol.* 264 (2017) 88–101. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8309-7>.
- [118] S. Lehericy, D.E. Vaillancourt, K. Seppi, O. Monchi, I. Rektorova, A. Antonini, M.J. McKeown, M. Masellis, D. Berg, J.B. Rowe, S.J.G. Lewis, C.H. Williams-Gray, A. Tessitore, H.R. Siebner, The role of high-field magnetic resonance imaging in parkinsonian disorders: Pushing the boundaries forward, *Mov. Disord.* 32 (2017) 510–525. <https://doi.org/10.1002/mds.26968>.
- [119] H.C. Baggio, C. Junqué, Functional MRI in Parkinson's Disease Cognitive Impairment, in: *Int. Rev. Neurobiol.*, Academic Press Inc., 2019: pp. 29–58. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.09.010>.
- [120] A. Tessitore, M. Cirillo, R. De Micco, Functional Connectivity Signatures of Parkinson's Disease, *J. Parkinsons. Dis.* 9 (2019) 637–652. <https://doi.org/10.3233/JPD-191592>.
- [121] K. Murphy, R.M. Birn, P.A. Bandettini, Resting-state fMRI confounds and cleanup, *Neuroimage.* 80 (2013) 349–359. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.001>.
- [122] K.A. Smitha, K. Akhil Raja, K.M. Arun, P.G. Rajesh, B. Thomas, T.R. Kapilamoorthy, C. Kesavadas, Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks, *Neuroradiol. J.* 30 (2017) 305–317. <https://doi.org/10.1177/1971400917697342>.



- [123] H.C. Baggio, B. Segura, C. Junque, Resting-State Functional Brain Networks in Parkinson's Disease, *CNS Neurosci. Ther.* 21 (2015) 793–801. <https://doi.org/10.1111/cns.12417>.
- [124] L. Griffanti, G. Douaud, J. Bijsterbosch, S. Evangelisti, F. Alfaro-Almagro, M.F. Glasser, E.P. Duff, S. Fitzgibbon, R. Westphal, D. Carone, C.F. Beckmann, S.M. Smith, Hand classification of fMRI ICA noise components, *Neuroimage.* 154 (2017) 188–205. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.12.036>.
- [125] M. Filippi, S. Elisabetta, N. Piramide, F. Agosta, Functional MRI in Idiopathic Parkinson's Disease, in: *Int. Rev. Neurobiol.*, Academic Press Inc., 2018: pp. 439–467. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.08.005>.
- [126] D. Putcha, R.S. Ross, A. Cronin-Golomb, A.C. Janes, C.E. Stern, Altered intrinsic functional coupling between core neurocognitive networks in Parkinson's disease, *NeuroImage Clin.* 7 (2015) 449–455. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.01.012>.
- [127] D. Putcha, R.S. Ross, A. Cronin-Golomb, A.C. Janes, C.E. Stern, Salience and default mode network coupling predicts cognition in aging and Parkinson's disease, *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 22 (2016) 205–215. <https://doi.org/10.1017/S1355617715000892>.
- [128] L. Sang, J. Zhang, L. Wang, J. Zhang, Y. Zhang, P. Li, J. Wang, M. Qiu, Alteration of brain functional networks in early-stage Parkinson's disease: A resting-state fMRI study, *PLoS One.* 10 (2015). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141815>.
- [129] J. Fang, H. Chen, Z. Cao, Y. Jiang, L. Ma, H. Ma, T. Feng, Impaired brain network architecture in newly diagnosed Parkinson's disease based on graph theoretical analysis, *Neurosci. Lett.* 657 (2017) 151–158. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.08.002>.
- [130] D.M. Herz, S.B. Eickhoff, A. Løkkegaard, H.R. Siebner, Functional neuroimaging of motor control in parkinson's disease: A meta-analysis, *Hum. Brain Mapp.* 35 (2014) 3227–3237. <https://doi.org/10.1002/hbm.22397>.
- [131] F. Agosta, F. Caso, I. Stankovic, A. Inuggi, I. Petrovic, M. Svetel, V.S. Kostic, M. Filippi, Cortico-striatal-thalamic network functional connectivity in

- hemiparkinsonism, *Neurobiol. Aging.* 35 (2014) 2592–2602.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.032>.
- [132] H. Akram, C. Wu, J. Hyam, T. Foltynie, P. Limousin, E. De Vita, T. Yousry, M. Jahanshahi, M. Hariz, T. Behrens, J. Ashburner, L. Zrinzo, l-Dopa responsiveness is associated with distinctive connectivity patterns in advanced Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 32 (2017) 874–883.  
<https://doi.org/10.1002/mds.27017>.
- [133] B. Ng, G. Varoquaux, J.B. Poline, B. Thirion, M.D. Greicius, K.L. Poston, Distinct alterations in Parkinson's medication-state and disease-state connectivity, *NeuroImage Clin.* 16 (2017) 575–585.  
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.09.004>.
- [134] L.-L.L. Gao, J.-R.R. Zhang, P. Chan, T. Wu, Levodopa Effect on Basal Ganglia Motor Circuit in Parkinson's Disease, *CNS Neurosci. Ther.* 23 (2017) 76–86.  
<https://doi.org/10.1111/cns.12634>.
- [135] T. Wu, X. Long, Y. Zang, L. Wang, M. Hallett, K. Li, P. Chan, Regional homogeneity changes in patients with parkinson's disease, *Hum. Brain Mapp.* 30 (2009) 1502–1510. <https://doi.org/10.1002/hbm.20622>.
- [136] C.Y. Luo, W. Song, Q. Chen, Z.Z. Zheng, K. Chen, B. Cao, J. Yang, J.P. Li, X.Q. Huang, Q.Y. Gong, H.F. Shang, Reduced functional connectivity in early-stage drug-naive Parkinson's disease: A resting-state fMRI study, *Neurobiol. Aging.* 35 (2014) 431–441.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.08.018>.
- [137] N. Tuovinen, K. Seppi, F. de Pasquale, C. Müller, M. Nocker, M. Schocke, E.R. Gizewski, C. Kremser, G.K. Wenning, W. Poewe, A. Djamshidian, C. Scherfler, M. Seki, The reorganization of functional architecture in the early-stages of Parkinson's disease, *Park. Relat. Disord.* 50 (2018) 61–68.  
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.02.013>.
- [138] P. Manza, S. Zhang, C.S.R. Li, H.C. Leung, Resting-state functional connectivity of the striatum in early-stage Parkinson's disease: Cognitive decline and motor symptomatology, *Hum. Brain Mapp.* 37 (2016) 648–662.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.23056>.
- [139] A.C. Simioni, A. Dagher, L.K. Fellows, Compensatory striatal-cerebellar

- connectivity in mild-moderate Parkinson's disease, *NeuroImage Clin.* 10 (2016) 54–62. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.11.005>.
- [140] L.J. de Schipper, A. Hafkemeijer, J. van der Grond, J. Marinus, J.M.L. Henselmans, J.J. van Hilten, Altered whole-brain and network-based functional connectivity in Parkinson's disease, *Front. Neurol.* 9 (2018) 419. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00419>.
- [141] G.J. Ji, P. Hu, T.T. Liu, Y. Li, X. Chen, C. Zhu, Y. Tian, X. Chen, K. Wang, Functional Connectivity of the Corticobasal Ganglia-Thalamocortical Network in Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis with Cross-Validation, *Radiology.* 287 (2018) 973–982. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018172183>.
- [142] G. Dirnberger, M. Jahanshahi, Executive dysfunction in Parkinson's disease: A review, in: *J. Neuropsychol., J Neuropsychol*, 2013: pp. 193–224. <https://doi.org/10.1111/jnp.12028>.
- [143] V. Menon, Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model, *Trends Cogn. Sci.* 15 (2011) 483–506. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003>.
- [144] A.F. Wolters, S.C.F. van de Weijer, A.F.G. Leentjens, A.A. Duits, H.I.L. Jacobs, M.L. Kuijf, Resting-state fMRI in Parkinson's disease patients with cognitive impairment: A meta-analysis, *Park. Relat. Disord.* 62 (2019) 16–27. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.12.016>.
- [145] F. Agosta, S. Galantucci, M. Filippi, Advanced magnetic resonance imaging of neurodegenerative diseases, *Neurol. Sci.* 38 (2017) 41–51. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2764-x>.
- [146] A. Tessitore, F. Esposito, C. Vitale, G. Santangelo, M. Amboni, A. Russo, D. Corbo, G. Cirillo, P. Barone, G. Tedeschi, Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired patients with Parkinson disease, *Neurology.* 79 (2012) 2226–2232. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827689d6>.
- [147] Z.W. Zhan, L.Z. Lin, E.H. Yu, J.W. Xin, L. Lin, H.L. Lin, Q.Y. Ye, X.C. Chen, X.D. Pan, Abnormal resting-state functional connectivity in posterior cingulate cortex of Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia, *CNS Neurosci. Ther.* 24 (2018) 897–905. <https://doi.org/10.1111/cns.12838>.

- [148] M. Díez-Cirarda, A.P. Strafella, J. Kim, J. Peña, N. Ojeda, A. Cabrera-Zubizarreta, N. Ibarretxe-Bilbao, Dynamic functional connectivity in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment and normal cognition, *NeuroImage Clin.* 17 (2018) 847–855. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.12.013>.
- [149] B. Chen, G.G. Fan, H. Liu, S. Wang, Changes in anatomical and functional connectivity of Parkinson's disease patients according to cognitive status, *Eur. J. Radiol.* 84 (2015) 1318–1324. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.04.014>.
- [150] K.T.E.O. Dubbelink, M.M. Schoonheim, J.B. Deijen, J.W.R. Twisk, F. Barkhof, H.W. Berendse, Functional connectivity and cognitive decline over 3 years in Parkinson disease, *Neurology.* 83 (2014) 2046–2053. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001020>.
- [151] M. Gorges, H.P. Müller, D. Lulé, E.H. Pinkhardt, A.C. Ludolph, J. Kassubek, To rise and to fall: Functional connectivity in cognitively normal and cognitively impaired patients with Parkinson's disease, *Neurobiol. Aging.* 36 (2015) 1727–1735. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.026>.
- [152] H.C. Baggio, B. Segura, R. Sala-Llonch, M.J. Marti, F. Valdeoriola, Y. Compta, E. Tolosa, C. Junqué, Cognitive impairment and resting-state network connectivity in Parkinson's disease, *Hum. Brain Mapp.* 36 (2015) 199–212. <https://doi.org/10.1002/hbm.22622>.
- [153] P. Boord, T.M. Madhyastha, M.K. Askren, T.J. Grabowski, Executive attention networks show altered relationship with default mode network in PD, *NeuroImage Clin.* 13 (2017) 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.11.004>.
- [154] G. Fenelon, Hallucinations in Parkinson's disease: Prevalence, phenomenology and risk factors, *Brain.* 123 (2000) 733–745. <https://doi.org/10.1093/brain/123.4.733>.
- [155] H. Bozuklukları, D. Sponsorluğundaki Yeni Birleşik, P. Hastalığı, D. Ölçeği, P. Hastalığında, Ç. Komisyonu', Official MDS Translation | Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (HBD BPHDÖ), 2016.
- [156] F. Sahin, F. Yilmaz, A. Ozmaden, N. Kotevoglul, T. Sahin, B. Kuran, Reliability and validity of the Turkish version of the Berg Balance Scale, *J. Geriatr. Phys. Ther.* 31 (2008) 32–37. <https://doi.org/10.1519/00139143-200831010-00006>.

- [157] Ç. Ayhan, Ö. Büyükturan, N. Kirdi, Y. Yakut, Ç. Güler, The turkish version of the activities specific balance confidence (abc) scale: Its cultural adaptation, validation and reliability in older adults, *Turk Geriatr. Derg.* 17 (2014) 157–163. <http://geriatri.dergisi.org/abstract.php?lang=en&id=811> (accessed June 30, 2020).
- [158] J.R. Nocera, E.L. Stegemöller, I.A. Malaty, M.S. Okun, M. Marsiske, C.J. Hass, Using the timed up & go test in a clinical setting to predict falling in parkinson's disease, *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 94 (2013) 1300–1305. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.02.020>.
- [159] E. Kobayashi, N. Himuro, M. Takahashi, Clinical utility of the 6-min walk test for patients with moderate Parkinson's disease, *Int. J. Rehabil. Res.* 40 (2017) 66–70. <https://doi.org/10.1097/MRR.000000000000205>.
- [160] B. Ozdilek, G. Kenangil, Validation of the turkish version of the montreal cognitive assessment scale (MoCA-TR) in patients with parkinsons disease, *Clin. Neuropsychol.* 28 (2014) 333–343. <https://doi.org/10.1080/13854046.2014.881554>.
- [161] D.J. Burdick, B. Cholerton, G.S. Watson, A. Siderowf, J.Q. Trojanowski, D. Weintraub, B. Ritz, S.L. Rhodes, R. Rausch, S.A. Factor, C. Wood-Siverio, J.F. Quinn, K.A. Chung, S. Srivatsal, K.L. Edwards, T.J. Montine, C.P. Zabetian, J.B. Leverenz, People with parkinson's disease and normal MMSE score have a broad range of cognitive performance, *Mov. Disord.* 29 (2014) 1258–1264. <https://doi.org/10.1002/mds.25924>.
- [162] D. Kegelmeyer, T. Ellis, A. Esposito, R. Gallagher, C.C. Harro, J. Hoder, E. Hussey, S. O'Neal, Measurement Characteristics and Clinical Utility of the Parkinson Disease Quality of Life Measure (39- and 8-item versions) in Individuals With Parkinson Disease, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.02.022>.
- [163] D.L. Woods, M.M. Kishiyama, E.W. Yund, T.J. Herron, B. Edwards, O. Poliva, R.F. Hink, B. Reed, Improving digit span assessment of short-term verbal memory, *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 33 (2011) 101–111. <https://doi.org/10.1080/13803395.2010.493149>.
- [164] S.M. Sisco, E. Slonena, M.S. Okun, D. Bowers, C.C. Price, Parkinson's disease

- and the Stroop color word test: processing speed and interference algorithms, *Clin. Neuropsychol.* 30 (2016) 1104–1117. <https://doi.org/10.1080/13854046.2016.1188989>.
- [165] T. Torralva, T. Laffaye, S. Báez, E. Gleichgerrcht, D. Bruno, A. Chade, A. Ibañez, F. Manes, O. Gershanik, M. Roca, Verbal fluency as a rapid screening test for cognitive impairment in early parkinson's disease, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 27 (2015) 244–247. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.14060139>.
- [166] M. Mesulam, *Principles of behavioral and cognitive neurology*, Aging (Albany, NY). 7 (2015) 956–963. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>.
- [167] C. Allone, V. Lo Buono, F. Corallo, L. Bonanno, R. Palmeri, G. Di Lorenzo, A. Marra, P. Bramanti, S. Marino, Cognitive impairment in Parkinson's disease, Alzheimer's dementia, and vascular dementia: the role of the clock-drawing test, *Psychogeriatrics*. 18 (2018) 123–131. <https://doi.org/10.1111/psyg.12294>.
- [168] *A Compendium of Neuropsychological Tests* - Esther Strauss; Elisabeth M. S. Sherman; Otfried Spreen - Oxford University Press, (n.d.). <http://global.oup.com/academic/product/a-compendium-of-neuropsychological-tests-9780195159578?cc=fr&lang=en&#> (accessed June 30, 2020).
- [169] A. Yıldırım, Hacettepe üniversitesi, (2006) 1–24. <http://www.ontolab.hacettepe.edu.tr/sbst.html> (accessed June 30, 2020).
- [170] C. Roth, Boston Naming Test, in: *Encycl. Clin. Neuropsychol.*, Springer New York, 2011: pp. 430–433. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3\\_869](https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_869).
- [171] B.C. Duchaine, A. Weidenfeld, An evaluation of two commonly used tests of unfamiliar face recognition, *Neuropsychologia*. 41 (2003) 713–720. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00222-1](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00222-1).
- [172] Y. Alamri, J. Dalrymple-Alford, M. MacAskill, T.J. Anderson, Exploring eye movements of Parkinson's disease patients performing the Judgement of line orientation test, *J. Clin. Neurosci.* 76 (2020) 183–188. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.031>.
- [173] K.R.A. van Dijk, M.R. Sabuncu, R.L. Buckner, The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI, *Neuroimage*. 59 (2012) 431–438.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.044>.

- [174] C.G. Yan, B. Cheung, C. Kelly, S. Colcombe, R.C. Craddock, A. Di Martino, Q. Li, X.N. Zuo, F.X. Castellanos, M.P. Milham, A comprehensive assessment of regional variation in the impact of head micromovements on functional connectomics, *Neuroimage*. 76 (2013) 183–201. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.004>.
- [175] G. Pedreira, A. Prazeres, D. Cruz, I. Gomes, L. Monteiro, A. Melo, Virtual games and quality of life in Parkinson’s disease: A randomised controlled trial, *Adv. Park. Dis.* 02 (2013) 97–101. <https://doi.org/10.4236/apd.2013.24018>.
- [176] J.E. Pompeu, F.A. dos S. Mendes, K.G. da Silva, A.M. Lobo, T. de P. Oliveira, A.P. Zomignani, M.E.P. Piemonte, Effect of Nintendo Wii™Based motor and cognitive training on activities of daily living in patients with Parkinson’s disease: A randomised clinical trial, *Physiother. (United Kingdom)*. 98 (2012) 196–204. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2012.06.004>.
- [177] N.B. Herz, S.H. Mehta, K.D. Sethi, P. Jackson, P. Hall, J.C. Morgan, Nintendo Wii rehabilitation (“Wii-hab”) provides benefits in Parkinson’s disease, *Park. Relat. Disord.* 19 (2013) 1039–1042. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.07.014>.
- [178] S. Cerri, L. Mus, F. Blandini, Parkinson’s Disease in Women and Men: What’s the Difference?, *J. Parkinsons. Dis.* 9 (2019) 501–515. <https://doi.org/10.3233/JPD-191683>.
- [179] M. Picillo, A. Nicoletti, V. Fetoni, B. Garavaglia, P. Barone, M.T. Pellecchia, The relevance of gender in Parkinson’s disease: a review, *J. Neurol.* 264 (2017) 1583–1607. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8384-9>.
- [180] H. Sveistrup, Motor rehabilitation using virtual reality, *J. Neuroeng. Rehabil.* 1 (2004) 10. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-1-10>.
- [181] G. Saposnik, M. Levin, Virtual reality in stroke rehabilitation: A meta-analysis and implications for clinicians, *Stroke*. 42 (2011) 1380–1386. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.605451>.
- [182] K.E. Laver, B. Lange, S. George, J.E. Deutsch, G. Saposnik, M. Crotty, Virtual reality for stroke rehabilitation, *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017 (2017). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008349.pub4>.

- [183] J.H. Shin, S. Bog Park, S. Ho Jang, Effects of game-based virtual reality on health-related quality of life in chronic stroke patients: A randomized, controlled study, *Comput. Biol. Med.* 63 (2015) 92–98. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2015.03.011>.
- [184] C. Lei, K. Sunzi, F. Dai, X. Liu, Y. Wang, B. Zhang, L. He, M. Ju, Effects of virtual reality rehabilitation training on gait and balance in patients with Parkinson's disease: A systematic review, *PLoS One.* 14 (2019). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224819>.
- [185] A. Mirelman, I. Maidan, T. Herman, J.E. Deutsch, N. Giladi, J.M. Hausdorff, Virtual reality for gait training: Can it induce motor learning to enhance complex walking and reduce fall risk in patients with Parkinson's disease?, *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 66 A (2011) 234–240. <https://doi.org/10.1093/gerona/glq201>.
- [186] C. Curtze, J.G. Nutt, P. Carlson-Kuhta, M. Mancini, F.B. Horak, Levodopa Is a Double-Edged Sword for Balance and Gait in People With Parkinson's Disease, *Mov. Disord.* 30 (2015) 1361–1370. <https://doi.org/10.1002/mds.26269>.
- [187] B. Schoneburg, M. Mancini, F. Horak, J.G. Nutt, Framework for understanding balance dysfunction in Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 28 (2013) 1474–1482. <https://doi.org/10.1002/mds.25613>.
- [188] D.D. Ferraz, K. Trippo, A. Dominguez, A. Santos, J. Oliveira Filho, Nintendo Wii training on postural balance and mobility rehabilitation of adults with Parkinson's disease: a systematic review, *Fisioter. Em Mov.* 30 (2017) 383–393. <https://doi.org/10.1590/1980-5918.030.s01.ar07>.
- [189] J.F. Esculier, J. Vaudrin, P. Bériault, K. Gagnon, L.E. Tremblay, Home-based balance training programme using Wii Fit with balance board for Parkinson's disease: A pilot study, *J. Rehabil. Med.* 44 (2012) 144–150. <https://doi.org/10.2340/16501977-0922>.
- [190] P. V. Mhatre, I. Vilares, S.M. Stibb, M. V. Albert, L. Pickering, C.M. Marciniak, K. Kording, S. Toledo, Wii Fit Balance Board Playing Improves Balance and Gait in Parkinson Disease, *PM R.* 5 (2013) 769–777. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2013.05.019>.
- [191] N.B. Herz, S.H. Mehta, K.D. Sethi, P. Jackson, P. Hall, J.C. Morgan, Nintendo



- Wii rehabilitation (“Wii-hab”) provides benefits in Parkinson’s disease, *Park. Relat. Disord.* 19 (2013) 1039–1042. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.07.014>.
- [192] K. Zettergren, J. Franca, M. Antunes, C. Lavallee, The effects of Nintendo Wii Fit training on gait speed, balance, functional mobility and depression in one person with Parkinson’s disease, *Med. Heal. Sci. J.* 9 (2011) 18–24. <https://doi.org/10.15208/mhsj.2011.174>.
- [193] S. Badarny, J. Aharon-Peretz, Z. Susel, G. Habib, Y. Baram, Virtual reality feedback cues for improvement of gait in patients with Parkinson’s disease., *Tremor Other Hyperkinet. Mov. (N. Y.)* 4 (2014) 225. <https://doi.org/10.7916/D8V69GM4>.
- [194] G. Palacios-Navarro, I. García-Magariño, P. Ramos-Lorente, A Kinect-Based System for Lower Limb Rehabilitation in Parkinson’s Disease Patients: a Pilot Study, *J. Med. Syst.* 39 (2015) 103. <https://doi.org/10.1007/s10916-015-0289-0>.
- [195] G.E.L. De Melo, A.F.R. Kleiner, J.B.P. Lopes, A.J.L. Dumont, R.D. Lazzari, M. Galli, C.S. Oliveira, Effect of virtual reality training on walking distance and physical fitness in individuals with Parkinson’s disease, *NeuroRehabilitation.* 42 (2018) 473–480. <https://doi.org/10.3233/NRE-172355>.
- [196] Y. Kim, S. Kang, Effects of Virtual Reality-Based Exercise on Balance, Gait, and Falls Efficacy in Patients with Parkinson’s Disease: A pilot study, *J. Korean Soc. Integr. Med.* 4 (2016) 1–11. <https://doi.org/10.15268/ksim.2016.4.2.001>.
- [197] A.P.C. Loureiro, C.G. Ribas, T.G.G. Zotz, R. Chen, F. Ribas, Feasibility of virtual therapy in rehabilitation of Parkinson’s disease patients: pilot study, *Fisioter. Em Mov.* 25 (2012) 659–666. <https://doi.org/10.1590/s0103-51502012000300021>.
- [198] M. Gandolfi, C. Geroin, E. Dimitrova, P. Boldrini, A. Waldner, S. Bonadiman, A. Picelli, S. Regazzo, E. Stirbu, D. Primon, C. Bosello, A.R. Gravina, L. Peron, M. Trevisan, A.C. Garcia, A. Menel, L. Bloccari, N. Valè, L. Saltuari, M. Tinazzi, N. Smania, Virtual Reality Telerehabilitation for Postural Instability in Parkinson’s Disease: A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Controlled Trial, *Hindawi BioMed Res.* 2017 (2017) 11.

<https://doi.org/10.1155/2017/7962826>.

- [199] J.H. Choi, E.Y. Han, B.R. Kim, S.M. Kim, S.H. Im, S.Y. Lee, C.W. Hyun, Effectiveness of commercial gaming-based virtual reality movement therapy on functional recovery of upper extremity in subacute stroke patients, *Ann. Rehabil. Med.* 38 (2014) 485–493. <https://doi.org/10.5535/arm.2014.38.4.485>.
- [200] J.W. Hung, C.X. Chou, Y.W. Hsieh, W.C. Wu, M.Y. Yu, P.C. Chen, H.F. Chang, S.E. Ding, Randomized comparison trial of balance training by using exergaming and conventional weight-shift therapy in patients with chronic stroke, *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 95 (2014) 1629–1637. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.04.029>.
- [201] N.M. Da Silva Ribeiro, D. Dominguez Ferraz, É. Pedreira, Í. Pinheiro, A.C. Da Silva Pinto, M. Gomes Neto, L.R.A. Dos Santos, M.G. Guimarães Pozzato, R. Silva Pinho, M. Rodrigues Masruha, Virtual rehabilitation via Nintendo Wii® and conventional physical therapy effectively treat post-stroke hemiparetic patients, *Top. Stroke Rehabil.* 22 (2015) 299–305. <https://doi.org/10.1179/1074935714Z.0000000017>.
- [202] C.L. Tomlinson, S. Patel, C. Meek, C.P. Herd, C.E. Clarke, R. Stowe, L. Shah, C.M. Sackley, K.H.O. Deane, K. Wheatley, N. Ives, Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson’s disease, *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013 (2013). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002817.pub4>.
- [203] J.E. Pompeu, L.A. Arduini, A.R. Botelho, M.B.F. Fonseca, S.M.A.A. Pompeu, C. Torriani-Pasin, J.E. Deutsch, Feasibility, safety and outcomes of playing Kinect Adventures!<sup>TM</sup> for people with Parkinson’s disease: A pilot study, *Physiother. (United Kingdom)*. 100 (2014) 162–168. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2013.10.003>.
- [204] S. Negrini, L. Bissolotti, A. Ferraris, F. Noro, M.D. Bishop, J.H. Villafañe, Nintendo Wii Fit for balance rehabilitation in patients with Parkinson’s disease: A comparative study, *J. Bodyw. Mov. Ther.* 21 (2017) 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2016.06.001>.
- [205] T. Zalecki, A. Gorecka-Mazur, W. Pietraszko, A.D. Surowka, P. Novak, M. Moskala, A. Krygowska-Wajs, Visual feedback training using Wii Fit improves balance in Parkinson’s disease., *Folia Med. Cracov.* 53 (2013) 65–78.

- [206] C.-Y. Yen, K.-H. Lin, M.-H. Hu, R.-M. Wu, T.-W. Lu, C.-H. Lin, Effects of Virtual Reality–Augmented Balance Training on Sensory Organization and Attentional Demand for Postural Control in People With Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial, *Phys. Ther.* 91 (2011) 862–874. <https://doi.org/10.2522/ptj.20100050>.
- [207] N.B. Herz, S.H. Mehta, K.D. Sethi, P. Jackson, P. Hall, J.C. Morgan, Nintendo Wii rehabilitation (“Wii-hab”) provides benefits in Parkinson’s disease, *Park. Relat. Disord.* 19 (2013) 1039–1042. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.07.014>.
- [208] A. Picelli, V. Varalta, C. Melotti, V. Zatezalo, C. Fonte, S. Amato, L. Saltuari, A. Santamato, P. Fiore, N. Smania, Effects of treadmill training on cognitive and motor features of patients with mild to moderate Parkinson’s disease: A pilot, single-blind, randomized controlled trial, *Funct. Neurol.* 31 (2016) 25–31. <https://doi.org/10.11138/FNeur/2016.31.1.025>.
- [209] M.L.M. Alves, B.S. Mesquita, W.S. Morais, J.C. Leal, C.E. Satler, F.A. dos Santos Mendes, Nintendo Wii™ Versus Xbox Kinect™ for Assisting People With Parkinson’s Disease, *Percept. Mot. Skills.* 125 (2018) 546–565. <https://doi.org/10.1177/0031512518769204>.
- [210] G. Barry, B. Galna, L. Rochester, The role of exergaming in Parkinson’s disease rehabilitation: A systematic review of the evidence, *J. Neuroeng. Rehabil.* 11 (2014) 33. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-11-33>.
- [211] D. Weintraub, R.A. Hauser, J.J. Elm, F. Pagan, M.D. Davis, A. Choudhry, Rasagiline for mild cognitive impairment in Parkinson’s disease: A placebo-controlled trial, *Mov. Disord.* 31 (2016) 709–714. <https://doi.org/10.1002/mds.26617>.
- [212] A. Petrelli, S. Kaesberg, M.T. Barbe, L. Timmermann, G.R. Fink, J. Kessler, E. Kalbe, Effects of cognitive training in Parkinson’s disease: A randomized controlled trial, *Park. Relat. Disord.* 20 (2014) 1196–1202. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.08.023>.
- [213] A.K. Folkerts, M. Roheger, J. Franklin, J. Middelstädt, E. Kalbe, Cognitive interventions in patients with dementia living in long-term care facilities: Systematic review and meta-analysis, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 73 (2017) 204–

221. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2017.07.017>.
- [214] J. Rahe, A. Petrelli, S. Kaesberg, G.R. Fink, J. Kessler, E. Kalbe, Effects of cognitive training with additional physical activity compared to pure cognitive training in healthy older adults, *Clin. Interv. Aging.* 10 (2015) 297–310. <https://doi.org/10.2147/CIA.S74071>.
- [215] U. Milman, H. Atias, A. Weiss, A. Mirelman, J.M. Hausdorff, Can cognitive remediation improve mobility in patients with parkinson's disease? Findings from a 12 week pilot study, *J. Parkinsons. Dis.* 4 (2014) 37–44. <https://doi.org/10.3233/JPD-130321>.
- [216] D.J. Goble, B.L. Cone, B.W. Fling, Using the Wii Fit as a tool for balance assessment and neurorehabilitation: The first half decade of “wii-search,” *J. Neuroeng. Rehabil.* 11 (2014) 12. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-11-12>.
- [217] M.S. Ekker, S. Janssen, J. Nonnekes, B.R. Bloem, N.M. De Vries, Neurorehabilitation for Parkinson's disease: Future perspectives for behavioural adaptation, *Park. Relat. Disord.* 22 (2016) S73–S77. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.08.031>.
- [218] H. Coyle, V. Traynor, N. Solowij, Computerized and virtual reality cognitive training for individuals at high risk of cognitive decline: Systematic review of the literature, *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 23 (2015) 335–359. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.04.009>.
- [219] A. Moreno, K.J. Wall, K. Thangavelu, L. Craven, E. Ward, N.N. Dissanayaka, A systematic review of the use of virtual reality and its effects on cognition in individuals with neurocognitive disorders, *Alzheimer's Dement. Transl. Res. Clin. Interv.* 5 (2019) 834–850. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.09.016>.
- [220] E. Díaz-Pérez, J.A. Flórez-Lozano, Virtual reality and dementia, *Rev. Neurol.* 66 (2018) 344–352. <https://doi.org/10.33588/rn.6610.2017438>.
- [221] R.I. García-Betances, M.T. Arredondo Waldmeyer, G. Fico, M.F. Cabrera-Umpiérrez, A succinct overview of virtual reality technology use in Alzheimer's disease, *Front. Aging Neurosci.* 7 (2015). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00080>.
- [222] J. Grundy, K. Mouzakis, R. Vasa, A. Cain, M. Curumsing, M. Abdelrazek, N. Fernando, Supporting diverse challenges of ageing with digital enhanced living

- solutions, in: *Stud. Health Technol. Inform.*, IOS Press, 2018: pp. 75–90. <https://doi.org/10.3233/978-1-61499-845-7-75>.
- [223] E.R. Zanier, T. Zoerle, D. Di Lernia, G. Riva, Virtual reality for traumatic brain injury, *Front. Neurol.* 9 (2018). <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00345>.
- [224] R.I. García-Betances, V. Jiménez-Mixco, M.T. Arredondo, M.F. Cabrera-Umpiérrez, Using virtual reality for cognitive training of the elderly, *Am. J. Alzheimers. Dis. Other Demen.* 30 (2015) 49–54. <https://doi.org/10.1177/1533317514545866>.
- [225] S. Ge, Z. Zhu, B. Wu, E.S. McConnell, Technology-based cognitive training and rehabilitation interventions for individuals with mild cognitive impairment: A systematic review, *BMC Geriatr.* 18 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0893-1>.
- [226] I. Tarnanas, A. Tsolakis, M. Tsolaki, Assessing virtual reality environments as cognitive stimulation method for patients with MCI, *Stud. Comput. Intell.* 536 (2014) 39–74. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-45432-5\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-642-45432-5_4).
- [227] K.E. Laver, S. George, S. Thomas, J.E. Deutsch, M. Crotty, Virtual reality for stroke rehabilitation, *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015 (2015). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008349.pub3>.
- [228] R. Breder, M.A.A. Leite, J.A. Pinto, I.P. Cavalcante, B.L. Pessoa, M.A.O. Neves, Low Sensitivity of the Mini-Mental State Examination for Cognitive Assessment of Brazilian Patients with Parkinson Disease, *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 30 (2017) 311–315. <https://doi.org/10.1177/0891988717731826>.
- [229] E.P. Cherniack, Not just fun and games: Applications of virtual reality in the identification and rehabilitation of cognitive disorders of the elderly, *Disabil. Rehabil. Assist. Technol.* 6 (2011) 283–289. <https://doi.org/10.3109/17483107.2010.542570>.
- [230] M.I.R. Severiano, B.S. Zeigelboim, H.A.G. Teive, G.J.B. Santos, V.R. Fonseca, Efeito da realidade virtual na doença de parkinson: Estudo observacional prospectivo, *Arq. Neuropsiquiatr.* 76 (2018) 78–84. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20170195>.
- [231] A. Mirelman, L. Rochester, I. Maidan, S. Del Din, L. Alcock, F. Nieuwhof, M.O. Rikkert, B.R. Bloem, E. Pelosin, L. Avanzino, G. Abbruzzese, K. Dockx,

- E. Bekkers, N. Giladi, A. Nieuwboer, J.M. Hausdorff, Addition of a non-immersive virtual reality component to treadmill training to reduce fall risk in older adults (V-TIME): a randomised controlled trial, *Lancet*. 388 (2016) 1170–1182. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31325-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31325-3).
- [232] E. Stanmore, B. Stubbs, D. Vancampfort, E.D. de Bruin, J. Firth, The effect of active video games on cognitive functioning in clinical and non-clinical populations: A meta-analysis of randomized controlled trials, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 78 (2017) 34–43. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.011>.
- [233] A. Mirelman, I. Maidan, J.E. Deutsch, Virtual reality and motor imagery: Promising tools for assessment and therapy in Parkinson’s disease, *Mov. Disord.* 28 (2013) 1597–1608. <https://doi.org/10.1002/mds.25670>.
- [234] G. Abbruzzese, R. Marchese, L. Avanzino, E. Pelosin, Rehabilitation for Parkinson’s disease: Current outlook and future challenges, *Park. Relat. Disord.* 22 (2016) S60–S64. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.005>.
- [235] G. Abbruzzese, C. Trompetto, L. Mori, E. Pelosin, Proprioceptive rehabilitation of upper limb dysfunction in movement disorders: A clinical perspective, *Front. Hum. Neurosci.* 8 (2014) 961. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00961>.
- [236] M. Iacoboni, J.C. Mazziotta, Mirror neuron system: Basic findings and clinical applications, *Ann. Neurol.* 62 (2007) 213–218. <https://doi.org/10.1002/ana.21198>.
- [237] T. Stuckenschneider, C.D. Askew, A.L. Meneses, R. Baake, J. Weber, S. Schneider, The effect of different exercise modes on domain-specific cognitive function in patients suffering from Parkinson’s disease: A systematic review of randomized controlled trials, *J. Parkinsons. Dis.* 9 (2019) 73–95. <https://doi.org/10.3233/JPD-181484>.
- [238] F.J. David, J.A. Robichaud, S.E. Leurgans, C. Poon, W.M. Kohrt, J.G. Goldman, C.L. Comella, D.E. Vaillancourt, D.M. Corcos, Exercise improves cognition in Parkinson’s disease: The PRET-PD randomized, clinical trial, *Mov. Disord.* 30 (2015) 1657–1663. <https://doi.org/10.1002/mds.26291>.
- [239] F.A. dos S. Mendes, J.E. Pompeu, A.M. Lobo, K.G. da Silva, T. de P. Oliveira, A.P. Zomignani, M.E.P. Piemonte, Motor learning, retention and transfer after

- virtual-reality-based training in Parkinson's disease - effect of motor and cognitive demands of games: A longitudinal, controlled clinical study, *Physiother.* (United Kingdom). 98 (2012) 217–223. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2012.06.001>.
- [240] G. Tieri, G. Morone, S. Paolucci, M. Iosa, Virtual reality in cognitive and motor rehabilitation: facts, fiction and fallacies, *Expert Rev. Med. Devices.* 15 (2018) 107–117. <https://doi.org/10.1080/17434440.2018.1425613>.
- [241] D.M. Harris, T. Rantalainen, M. Muthalib, L. Johnson, R.L. Duckham, S.T. Smith, R.M. Daly, W.P. Teo, Concurrent exergaming and transcranial direct current stimulation to improve balance in people with Parkinson's disease: Study protocol for a randomised controlled trial, *Trials.* 19 (2018) 387. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2773-6>.
- [242] D.A. Sharma, M.F. Chevidikunnan, F.R. Khan, R.A. Gaowgzeh, Effectiveness of knowledge of result and knowledge of performance in the learning of a skilled motor activity by healthy young adults, *J. Phys. Ther. Sci.* 28 (2016) 1482–1486. <https://doi.org/10.1589/jpts.28.1482>.
- [243] M.A. Arlindo Soares, G.M. Gatinho Bonuzzi, D.B. Coelho, C. Torriani-Pasin, Effects of extrinsic feedback on the motor learning after stroke, *Motriz. Rev. Educ. Fis.* 25 (2019). <https://doi.org/10.1590/s1980-6574201900010013>.
- [244] K.R. Lohse, C.E. Lang, L.A. Boyd, Is more better? Using metadata to explore dose-response relationships in stroke rehabilitation, *Stroke.* 45 (2014) 2053–2058. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004695>.
- [245] H.A. Hayes, N. Hunsaker, L.E. Dibble, Implicit motor sequence learning in individuals with Parkinson disease: A meta-analysis, *J. Parkinsons. Dis.* 5 (2015) 549–560. <https://doi.org/10.3233/JPD-140441>.
- [246] E. Kearney, S. Shellikeri, R. Martino, Y. Yunusova, Augmented visual feedback-aided interventions for motor rehabilitation in Parkinson's disease: a systematic review, *Disabil. Rehabil.* 41 (2019) 995–1011. <https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1419292>.
- [247] G. Drui, S. Carnicella, C. Carcenac, M. Favier, A. Bertrand, S. Boulet, M. Savasta, Loss of dopaminergic nigrostriatal neurons accounts for the motivational and affective deficits in Parkinson's disease, *Mol. Psychiatry.* 19

- (2014) 358–367. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.3>.
- [248] S.R. Shema, M. Brozgol, M. Dorfman, I. Maidan, L. Sharaby-Yeshayahu, H. Malik-Kozuch, O. Wachslar Yannai, N. Giladi, J.M. Hausdorff, A. Mirelman, Clinical Experience Using a 5-Week Treadmill Training Program With Virtual Reality to Enhance Gait in an Ambulatory Physical Therapy Service, *Phys. Ther.* 94 (2014) 1319–1326. <https://doi.org/10.2522/ptj.20130305>.
- [249] M.C. Howard, A meta-analysis and systematic literature review of virtual reality rehabilitation programs, *Comput. Human Behav.* 70 (2017) 317–327. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2017.01.013>.
- [250] C. Sjö Dahl Hammarlund, A. Westergren, I. Åström, A.K. Edberg, P. Hagell, The Impact of Living with Parkinson's Disease: Balancing within a Web of Needs and Demands, *Parkinsons. Dis.* 2018 (2018). <https://doi.org/10.1155/2018/4598651>.
- [251] R.S. Beidas, W. Cross, S. Dorsey, Show Me, Don't Tell Me: Behavioral Rehearsal as a Training and Analogue Fidelity Tool, *Cogn. Behav. Pract.* 21 (2014) 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.cbpra.2013.04.002>.
- [252] R.T. Hays, M.J. Singer, *Simulation Fidelity in Training System Design*, 1989. <https://doi.org/10.1007/978-1-4612-3564-4>.
- [253] T. Särkämö, E. Altenmüller, A. Rodríguez-Fornells, I. Peretz, Editorial: Music, brain, and rehabilitation: Emerging therapeutic applications and potential neural mechanisms, *Front. Hum. Neurosci.* 10 (2016) 103. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00103>.
- [254] T. Prell, Structural and functional brain patterns of non-motor syndromes in Parkinson's disease, *Front. Neurol.* 9 (2018) 138. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00138>.
- [255] M. Göttlich, T.F. Münte, M. Heldmann, M. Kasten, J. Hagenah, U.M. Krämer, Altered Resting State Brain Networks in Parkinson's Disease, *PLoS One.* 8 (2013) e77336. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077336>.
- [256] F. Esposito, A. Tessitore, A. Giordano, R. De Micco, A. Paccone, R. Conforti, G. Pignataro, L. Annunziato, G. Tedeschi, Rhythm-specific modulation of the sensorimotor network in drug-naïve patients with Parkinson's disease by levodopa, *Brain.* 136 (2013) 710–725. <https://doi.org/10.1093/brain/awt007>.



- [257] T. Wu, X. Long, L. Wang, M. Hallett, Y. Zang, K. Li, P. Chan, Functional connectivity of cortical motor areas in the resting state in Parkinson's disease, *Hum. Brain Mapp.* 32 (2011) 1443–1457. <https://doi.org/10.1002/hbm.21118>.
- [258] C. Owens-Walton, D. Jakabek, B.D. Power, M. Walterfang, D. Velakoulis, D. Van Westen, J.C.L. Looi, M. Shaw, O. Hansson, Increased functional connectivity of thalamic subdivisions in patients with Parkinson's disease, *PLoS One.* 14 (2019) e0222002. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222002>.
- [259] A. Tessitore, M. Amboni, F. Esposito, A. Russo, M. Picillo, L. Marcuccio, M.T. Pellecchia, C. Vitale, M. Cirillo, G. Tedeschi, P. Barone, Resting-state brain connectivity in patients with Parkinson's disease and freezing of gait, *Park. Relat. Disord.* 18 (2012) 781–787. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.03.018>.
- [260] P. Klobušiakova, R. Mareček, J. Fousek, E. Výtvarova, I. Rektorova, Connectivity between Brain Networks Dynamically Reflects Cognitive Status of Parkinson's Disease: A Longitudinal Study, *J. Alzheimer's Dis.* 67 (2019) 971–984. <https://doi.org/10.3233/JAD-180834>.
- [261] C.Y. Luo, X.Y. Guo, W. Song, Q. Chen, J. Yang, Q.Y. Gong, H.F. Shang, The trajectory of disturbed resting-state cerebral function in Parkinson's disease at different Hoehn and Yahr stages, *Hum. Brain Mapp.* 36 (2015) 3104–3116. <https://doi.org/10.1002/hbm.22831>.
- [262] L.Y. Ma, X.D. Chen, Y. He, H.Z. Ma, T. Feng, Disrupted Brain Network Hubs in Subtype-Specific Parkinson's Disease, *Eur. Neurol.* 78 (2017) 200–209. <https://doi.org/10.1159/000477902>.
- [263] R.S. Weil, A.E. Schrag, J.D. Warren, S.J. Crutch, A.J. Lees, H.R. Morris, Visual dysfunction in Parkinson's disease, (n.d.). <https://doi.org/10.1093/brain/aww175>.
- [264] M. Amboni, A. Tessitore, F. Esposito, G. Santangelo, M. Picillo, C. Vitale, A. Giordano, R. Erro, R. de Micco, D. Corbo, G. Tedeschi, P. Barone, Resting-state functional connectivity associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease, *J. Neurol.* 262 (2015) 425–434. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7591-5>.
- [265] B. Ravina, K. Marek, S. Eberly, D. Oakes, R. Kurlan, A. Ascherio, F. Beal, J.

- Beck, E. Flagg, W.R. Galpern, J. Harman, A.E. Lang, M. Schwarzschild, C. Tanner, I. Shoulson, Dopamine transporter imaging is associated with long-term outcomes in Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 27 (2012) 1392–1397. <https://doi.org/10.1002/mds.25157>.
- [266] P.A. MacDonald, O. Monchi, Differential effects of dopaminergic therapies on dorsal and ventral striatum in Parkinson's disease: Implications for cognitive function, *Parkinsons. Dis.* 2011 (2011). <https://doi.org/10.4061/2011/572743>.
- [267] A. Gruszka, A. Hampshire, R.A. Barker, A.M. Owen, Normal aging and Parkinson's disease are associated with the functional decline of distinct fronto-striatal circuits, *Cortex.* 93 (2017) 178–192. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.05.020>.
- [268] X. Chen, X. Hou, X. Luo, S. Zhou, X. Liu, B. Liu, J. Chen, Altered Intra- and Inter-regional Functional Connectivity of the Anterior Cingulate Gyrus in Patients With Tremor-Dominant Parkinson's Disease Complicated With Sleep Disorder, *Front. Aging Neurosci.* 11 (2019). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00319>.

## 10. EKLER

Ek 1



### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Tarih:

Sayın Gönüllü,

**“Parkinson Hastalığı’nda Sanal Gerçeklik Uygulamasının motor ve kognitif semptomlar üzerine etkilerinin klinik ve rest-fMRI ile değerlendirilmesi”** isimli bu çalışma sanal gerçeklik uygulamasının Parkinson hastalığı’nda motor ve bilişsel semptomlar üzerine olan tedavi edici etkilerinin araştırılması amacıyla yapılmaktadır. Çalışmaya toplam 34 gönüllü birey alınacak; tedavi öncesi, ortası ve sonrasında klinik değerlendirmeler yapılacaktır. Tüm gönüllü bireylere gereken standart ilaç tedavisi uygulanacaktır. Tedavi amacıyla yapılan uygulamalar ve tedavi öncesi ve sonrası durumu değerlendirmek amacıyla yapılacak olan testler toplam 60 dakika sürecektir. fMRI çekimleri ise toplam 30 dakika sürecektir. Değerlendirmek amacıyla yapılacak olan testler, fMRI çekimi ve rehabilitasyon boyunca gönüllü birey acı hissetmeyecektir. Yapılan uygulamaların kanıtlanmış hiçbir yan etkisi bulunmamaktadır.

Çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkına sahiptir. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır. Çalışmaya katıldığınız takdirde tetkik ve tedavi için sizden veya sosyal güvencenizi sağlayan kurumdan herhangi bir ek ücret talep edilmeyecektir.

Bu çalışmadan elde edilen veriler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurulup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Yukarıda amacını ve yöntemini okuduğum “**Parkinson Hastalığı’nda Sanal Gerçeklik Uygulamasının motor ve kognitif semptomlar üzerine etkilerinin klinik ve rest-fMRI ile değerlendirilmesi**” başlıklı çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

Söz konusu klinik araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.

Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum/kuruluşların erişebilmesine,

Çalışmada elde edilen verilerin (kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile) yayın için kullanılma, arşivlenme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Araştırmacının Adı Soyadı: Farzin Hajebrahimi, 539 3184428

İmza:

Gönüllünün Adı Soyadı:

İmza:

Veli Adı Soyadı:

İmza:

Doktor Adı Soyadı:

İmza:

Tanıklık eden kurum yetkilisinin Adı soyadı:

İmza:

**HASTA ANAMNEZ FORMU**

Tarih:

Ad- Soyad:

Eğitim Durumu:

Doğum Tarihi:

Meslek:

Yaş:

Cinsiyet:

Telefon:

Adres:

Tanı:

Şikayet:

**Özgeçmiş:**

Hastalık:

Operasyon:

Sigara: ..... adet / paket / gün

kullanmıyor .....

Alkol: ..... kadeh / gün

kullanmıyor .....

Kullandığı ilaçlar:

**Soygeçmiş:**

Anne:

Baba:

Kardeş:

Çocuk:

Ailedeki Hastalıklar:

## EK 3

### Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ)

#### I. MENTAL DURUM, DAVRANIŞ VE RUHSAL DURUM

(1 - 4. maddeler) Her madde hasta ile görüşme temelinde değerlendirilir.

##### 1. Entelektüel Yıkım

0- Yoktur

1- Hafif derecededir. Olayları kısmen unutma dışında güçlük yok, sürekli unutkanlık hali.

2- Orta derecededir. Dezoryantasyon ve kompleks problemlerle baş etmede güçlük ile giden orta derecede bellek yitimi. Evdeki fonksiyonlarda hafif ama kesin bir bozukluk ve zaman zaman yönlendirme gereksinimi mevcut.

3- Ağır bellek yitimi. Zaman ve yer dezoryantasyonu ile giden ağır bellek yitimi. Problemlerle baş etmede ağır bozukluk.

4- Ağır bellek yitimi. Sadece kişi oryantasyonun korunması ile giden ağır bellek yitimi. Muhakeme veya problem çözmeyi başaramaz. Bakım için çok fazla yardım gereksinimi vardır. Hiçbir zaman yalnız bırakılmaz.

##### 2. Düşünce Bozuklukları (Demans veya İlaç Entoksikasyonuna Bağlı)

0- Yoktur

1- Canlı rüyalar vardır

2- İç görünün korunduğu "benign" halüsinasyonlar.

3- Ara sıra veya sık sık hallüsinasyon ya da hezeyanlar, içgörü bozulmuştur; günlük aktiviteleri engelleyebilir.

4- Sürekli hallüsinasyon, veya belirgin psikoz vardır. Kendine bakamaz

##### 3. Depresyon

0- Yoktur

1- Mutsuzluk veya suçluluk dönemleri normalden fazla, ancak gün boyu ya da haftalarca sürmez.

2- Sürekli depresyon hali (1 hafta veya daha fazla).

3- Vejetatif semptomlarla birlikte sürekli depresyon hali (uykusuzluk, anoreksi, kilo yitimi, ilgi yitimi).

4- Vejetatif semptomlar ve intihar düşünceleri ya da niyeti ile giden sürekli depresyon.

##### 4. Motivasyon / İnisiyatif

0- Normal

1- Eskisinden daha az hakkını savunur, daha pasif.

2- Seçilmiş (rutin olmayan) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

3- Günlük (rutin) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

4- İç kapanıklık, tam motivasyon yitimi.

#### II. GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ

"On/off" dönemleri belirtilir.

(5-17. maddeler) Her madde "on" ve "off" dönemleri için ayrı ayrı değerlendirilir. "on" ve "off" dönemlerinden neyin kastedildiğinin hasta tarafından anlaşılması sağlanmalıdır. Böylece On ve Off dönemleri için günlük fonksiyonel yeterliliği hakkındaki sorularımızı yanıtlayabilir.

##### 5. Konuşma

0- Normal

1- Hafif derecede bozulmuştur. Anlaşılmasında güçlük yoktur.

2- Orta derecede bozulmuştur. Bazen tekrarlaması istenir.

3- Ağır derecede bozulmuştur. Sık sık tekrarlaması istenir.

4- Çoğu zaman anlaşılabilir.

6. Salivasyon
  - 0- Normal
  - 1- Hafif, ancak ağızda tükürük birikmesi kesindir, geceleri tükürük akabilir.
  - 2- Orta derecede tükürük birikimi, minimal derece akabilir.
  - 3- Belirgin tükürük artışı ile giden bir miktar tükürük akması olur.
  - 4- Belirgin biçimde tükürük birikimi ve sürekli mendil gereksinimi mevcut.
7. Yutma
  - 0- Normal.
  - 1- Nadiren yutma problemi.
  - 2- Ara sıra yutma problemi.
  - 3- Yumuşak gıda gerektirecek kadar yutma problemi
  - 4- Nazogastrik tüp veya gastrostomi gereklidir.
8. Yazı
  - 0- Normal
  - 1- Hafif yavaşlama veya harflerde küçülme.
  - 2- Orta derecede yavaşlama veya harflerde küçülme; tüm kelimeler okunabilir.
  - 3- Ağır derecede bozulma, kelimelerin tümü okunamaz.
  - 4- Kelimelerin büyük çoğunluğu okunamaz.
9. Bıçak ve Diğer Mutfak Gereçlerini Kullanma
  - 0- Normal.
  - 1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur.
  - 2- Beceriksiz ve yavaş olmasına karşın birçok gıda maddesini kesebilir, kısmen yardım gereksinimi vardır.
  - 3- Gıdalar başkası tarafından kesilmelidir, ancak halen, yavaş bir şekilde yiyebilir.
  - 4- Beslenmede tamamen yardıma muhtaçtır.
10. Giyinme
  - 0- Normal.
  - 1- Biraz yavaş, fakat yardım gereksinimi yoktur.
  - 2- Zaman zaman düğme ilikleme, giysilerin kollarını geçirmede yardım gerekir.
  - 3- Önemli ölçüde yardım gereksinimi vardır, ancak bazılarını yalnız yapabilir.
  - 4- Tamamen yardım gerekir.
11. Kişisel Temizlik
  - 0- Normal
  - 1- Biraz yavaş, ancak yardım gereksinimi yoktur.
  - 2- Duş ya da banyo yapmasında yardım gerekir, veya çok yavaş olarak yapabilir.
  - 3- Yıkama, diş fırçalama, saç tarama, banyoya gitmede yardım gerekir.
  - 4- Foley sonda veya diğer mekanik araçlara gereksinimi vardır.
12. Yatakta Dönme ve Yatak Örtüleri ile Başedebilme
  - 0- Normal
  - 1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur
  - 2- Yalnız başına dönebilir veya örtüler ile başedebilir/düzeltebilir, ancak büyük ölçüde güçlük vardır
  - 3- Başlayabilir, fakat tek başına dönemez ya da örtüler ile başedemez/düzeltemez.
  - 4- Yardımsız yapamaz.
13. Düşme (Donma ile İlişkisiz)
  - 0- Yoktur
  - 1- Nadiren düşme.
  - 2- Ara sıra düşme, günde bir kereden az.
  - 3- Günde ortalama bir kere düşme.
  - 4- Günde bir kereden fazla düşme.



14. Yürürken Donma  
0- Yoktur.  
1- Yürürken nadiren donma; yürürmeyi başlatmada tereddüt olabilir.  
2- Zaman zaman yürürken donma.  
3- Sık sık donma, ara sıra donmaya bağlı düşme.  
4- Donmaya bağlı sık sık düşme.
15. Yürürme  
0- Normal  
1- İlimlı güçlük. Kollarını sallamayabilir ya da ayaklarını sürüyebilir.  
2- Orta derecede güçlük, ancak hafif destek gerekebilir ya da gerekmez.  
3- Yürürmede ağır derecede bozukluk, destek gerekir.  
4- Destekle dahi hiç yürürmez.
16. Tremor  
0- Yoktur  
1- Hafif ve seyrek olarak vardır.  
2- Orta derecededir, hastayı rahatsız eder.  
3- İleri derecededir, birçok aktiviteyi engeller.  
4- Çok ağır derecededir, aktivitelerin çoğunu etkiler.
17. Parkinsonizmle İlgili Duysal Yakınmalar  
0- Yoktur  
1- Zaman zaman uyuşma, karıncalanma veya hafif ağrı.  
2- Sık sık uyuşma, karıncalanma veya ağrı, ızdırap verici ölçüde değil.  
3- Sık sık ağrılı duyular.  
4- İzdirap verici ağrı.

### III. MOTOR MUAYENE

(18-31.maddeler) Muayene sırasında hastanın içinde bulunduğu durum zemininde her madde değerlendirilir. İlerideki takiplerde hastanın muayenesi günün aynı saatinde ve hastanın ilaç alma aralıklarına uygun bir zamanda yapılır.

18. Konuşma  
0- Normal  
1- İlimlı ekspresyon, diksiyon ve/veya volüm kaybı.  
2- Orta derecede bozulma: Monoton, dizartrik, fakat anlaşılabilir.  
3- Belirgin derecede bozulmuştur, anlaşılması güçtür.  
4- Anlaşamaz.
19. Yüz İfadesi  
0- Normal  
1- Minimal hipomimi, normal olabilir (Pokerçi Yüzü)  
2- İlimlı, fakat yüz ifadesinde kesin olarak azalma vardır.  
3- Orta derecede hipomimi, dudaklar zaman zaman hafif aralık kalır.  
4- Yüz ifadesinin ağır derecede veya tam kaybı ile birlikte maske yüz, dudaklar 0.6 cm veya daha fazla aralık kalır.
20. İstirahat Tremoru  
0- Yoktur  
1- Hafif ve seyrek olarak saptanır.  
2- Düşük amplitüdü ve sürekli ya da orta amplitüdü, ancak arasıra mevcuttur.  
3- Orta amplitüdü ve çoğu zaman vardır.  
4- Yüksek amplitüdü ve çoğu zaman vardır.



21. Ellerde Aksiyon veya Postüral Tremor

- 0- Yoktur
- 1- Hafiftir, hareketle ortaya çıkar.
- 2- Orta amplitüdüdür, hareketle ortaya çıkar.
- 3- Orta amplitüdüdür, hareketle olduğu kadar postürün sürdürülmesiyle de ortaya çıkar
- 4- Yüksek amplitüdüdür, yemek yemesini engeller

22. Rijidite (Hasta oturur durumda ve gevsek bir haldeyken büyük eklemlerin pasif hareketlerine göre değerlendirilir, dişli çark ihmal edilir)

- 0- Yoktur
- 1- Hafifir veya sadece karşı uzvun hareketi sırasında saptanabilir.
- 2- Hafif - orta derecededir.
- 3- Belirgindir, hareketin tüm hareket açıklığı kolaylıkla gerçekleştirilir.
- 4- Ağırdır, hareketin tüm hareket açıklığı güçle gerçekleştirilir.

23. Parmak Vurma (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, başparmak ve işaret parmağını mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak birbirine vurur)

- 0- Normal
- 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.
- 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
- 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette duraklamalar olabilir.
- 4- Hareket çok güç yapılabilir

24. El Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, elini mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak açıp kapatır)

- 0- Normal
- 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.
- 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
- 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.
- 4- Hareket çok güç yapılabilir.

25. Ellerin Hızlı Tekrarlayıcı Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak pronasyon ve supinasyon hareketlerini vertikal ya da horizontal planda yapar)

- 0- Normal
- 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme
- 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
- 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.
- 4- Hareket çok güç yapılabilir.

26. Ayak Hareketleri (Hasta ayağının tümünü kaldırmak suretiyle topuğunu ardarda yere vurur. Hareketin amplitüdü yaklaşık 7.5 cm olmalıdır)

- 0- Normal
- 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.
- 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
- 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.
- 4- Hareket çok güç yapılabilir.

27. Sandalyeden Doğrulma (Hasta arkası düz ahşap veya metal bir sandalyeden kollarını göğsünde çaprazlayarak kalkmaya çalışır.)

- 0- Normal
- 1- Yavaştır; birden fazla girişim gerekebilir.
- 2- Sandalyenin kolundan destek alarak yapılabilir.

3- Sandalyeye tekrar düşme eğilimi vardır ve birden fazla girişim gerekebilir, ancak yardımsız kalkabilir.

4- Yardımsız kalkamaz.

#### 28. Postür

0- Normal erek postür.

1- Tam olarak erek postür yoktur, hafifçe öne eğik postürdedir, yaşlı kişiler için normal kabul edilebilir.

2- Orta derecede öne eğik postürdedir, kesinlikle anormaldir, bir tarafa doğru hafifçe eğilebilir.

3- Kıfızla birlikte ileri derecede öne eğik postürdedir, bir tarafa doğru orta derecede eğilebilir.

4- Postürde aşırı derecede bozuklukla birlikte belirgin fleksiyon vardır.

#### 29. Yürüme

0- Normal

1- Yavaş yürür, küçük adımlarla ayak sürürebilir, ancak giderek hızlanma (festination) veya öne eğilme (propulsion) yoktur.

2- Güçle yürür ancak pek az yardım gerekir ya da gerekmez, giderek hızlanma, küçük adımlar veya öne eğilme biraz olabilir.

3- Destek gerektiren ileri derecede yürüyüş bozukluğu.

4- Destekle bile hiç yürüyemez.

30. Postüral Denge (Hastanın ayakları birbirinden hafifçe uzak ve gözleri açık konumda ayakta duruyorken, omuzlarından ani olarak geriye doğru çekilmesine verdiği yanıt değerlendirilir. Pull Test. Hasta önceden uyarılır)

0- Normal.

1- Geriye doğru gider, ancak yardımsız toparlanır.

2- Postüral yanıt yoktur. Muayene eden tarafından tutulmazsa düşer.

3- Çok dengesizdir, kendiliğinden dengesini kaybetme eğilimindedir.

4- Destek olmadan ayakta duramaz.

31. Beden Bradikinezi ve Hipokinezi (Yavaşlık, kararsızlık, kol sallamada azalma, amplitüd küçülmesi ve genel hareket fakirliğinin kombinasyonudur.)

0- Yoktur

1- Hareketi temkinli gösteren minimal yavaşlık, bazı kişiler için normal sayılabilir. Olasılıkla amplitüd azalması mevcut.

2- Hareketin kesinlikle anormal derecede olmak üzere hafif derecede yavaşlığı ve fakirliği ya da amplitüdünün kısmen düşüklüğü.

3- Orta derecede yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.

4- Belirgin yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.

#### IV. TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI (Son bir haftaya ait)

##### A. DİSKİNEZİLER

32. Süre: Diskineziler uyanırken günden ne kadarını kapsıyor? (anamnez bilgisi)

0- Yoktur

1- Günün %1-25'ini

2- Günün %26-50'sini

3- Günün %51-75'ini

4- Günün %76-100'ünü

33. Diskineziler ne kadar özürülük (disabilite) yaratmaktadır? (Anamnez bilgisi; muayene ile değişikliğe uğrayabilir.)

0- Özürülük yaratmaz.

1- Hafif derecede özürülük

2- Orta derecede özürülük

3- Ağır derecede özürülük

4- Tamamen

34. Ağrılı Diskineziler: Diskineziler ne kadar ağrılıdır?

- 0- Ağrılı diskenizi yoktur
- 1- Hafif derecededir
- 2- Orta derecededir
- 3- Şiddetlidir
- 4- Ağırdır

35. Erken Sabah Distonisi Varlığı: (Anamnez bilgisi)

- 0- Hayır
- 1- Evet

#### B- KLİNİK DALGALANMALAR

36. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenen "off" dönemi var mı ?

- 0- Hayır
- 1- Evet

37. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenmedik "off" dönemi var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet

38. Herhangi bir "off" dönemi aniden, örneğin birkaç saniye içinde ortaya çıkıyor mu?

- 0- Hayır
- 1- Evet

39. Gündüz uyanık olduğu zaman "off" döneminde geçen ortalama süresi ne kadardır?

- 0- Yoktur
- 1- Günü'nün %1-25'i
- 2- Günü'nün %26-50'si
- 3- Günü'nün %51-75'i
- 4- Günü'nün %76-100'u

#### C. DİĞER KOMPLİKASYONLAR

40. Hastanın anoreksi, bulantı veya kusması var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet

41. Hastanın insonmi veya hipersomnolans gibi herhangi bir uyku bozukluğu var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet

42. Hastanın semptomatik ortostatik hipotansiyonu var mı?

- 0- Hayır
- 1- Evet



## Ek 4

### BERG DENGE ÖLÇEĞİ

SORU TANIMI	PUAN
1. Oturur durumdayken ayağa kalkmak	_____
2. Desteksiz ayakta durmak	_____
3. Desteksiz oturmak	_____
4. Ayaktayken oturma pozisyonuna geçme	_____
5. Yer değiştirmek	_____
6. Gözler kapalı vaziyette ayakta durmak	_____
7. Ayaklar bitişik vaziyette ayakta durmak	_____
8. Ayaktayken Kollar gergin öne uzanmak	_____
9. Yerden nesne almak	_____
10. Geriye bakmak için dönmek	_____
11. 360 derece dönmek	_____
12. Diğer ayağı tabureye koymak	_____
13. Bir ayak önde ayakta durmak	_____
14. Tek ayak üstünde ayakta durmak	_____
<b>TOPLAM</b>	_____

### GENEL YÖNERGE

Lütfen her hareketi gösterin ve/veya yazılı yönergeyi okuyun. Değerlendirirken lütfen her soru için en düşük cevap kategorisini kaydedin.

Soruların çoğunda denekten belirtilen pozisyonda belli bir süre kalması istenmektedir. Denek zaman ve mesafe şartlarını tutturamadığı, hareketinin denetlenmesi gerektiği, dışarıdan destek ya da değerlendirmeyi yapan kişiden yardım aldığı her sefer puanı eksilir. Denekler hareketleri yaparken dengelerini sağlamak zorunda olduklarını bilmelidirler. Hangi ayak üzerinde duracağı ya da ne kadar uzanacağı deneğe bırakılmıştır. Yerinde olmayan karar, performansı ve değerlendirmeyi aksi yönde etkileyecektir.

Muayene sırasında ihtiyaç duyulan malzemeler bir saniye ölçer ya da saat ve bir cetvel ya da 5, 12,5 ve 25 cm'lik mesafeleri ölçebilecek herhangi bir ölçü aletidir. Muayene sırasında kullanılan sandalyeler makul yükseklikte olmalıdır. 12. soru için bir basamak ya da ortalama basamak yüksekliğinde bir tabure kullanılabilir.

#### 1. OTURMA POZİSYONUNDAYKEN AYAĞA KALKMAK

**YÖNERGE: Lütfen ayağa kalkın. Ellerinizden destek almamaya çalışın.**

- 4 Ellerini kullanmadan ayağa kalkabilir ve kendi kendine denge sağlayabilir.
- 3 Ellerini kullanarak ayağa kalkabilir.
- 2 Birkaç denemeden sonra ellerini kullanarak ayağa kalkabilir.
- 1 Ayağa kalkmak ve denge kurmak için çok az yardıma ihtiyacı vardır.
- 0 Ayağa kalkmak için orta düzeyde ya da çok yardıma ihtiyacı vardır.

#### 2. DESTEKSİZ AYAKTA DURMAK

**YÖNERGE: Lütfen hiçbir yere tutunmadan iki dakika ayakta durun.**

- 4 2 dakika emniyetli bir şekilde ayakta durabilir.
- 3 Gözetim altında 2 dakika ayakta durabilir.
- 2 Desteksiz 30 saniye ayakta durabilir.
- 1 Desteksiz 30 saniye ayakta durabilmek için birkaç denemeye ihtiyacı var
- 0 Yardım almadan 30 saniye ayakta duramaz.

*Eğer bir olgu 2 dakika boyunca desteksiz ayakta durabiliyorsa, desteksiz oturma için tam puan verin. 4. maddeye geçin.*

#### 3. AYAKLAR YERDE YA DA BİR TABURE ÜSTÜNDEYKEN ARKAYA YASLANMADAN OTURMAK (DESTEKSİZ OTURMA)

**YÖNERGE: Lütfen kollarınızı kavuşturarak iki dakika oturun.**

- 4 Emniyetli bir şekilde 2 dakika oturabilir.
- 3 Gözetim altında 2 dakika oturabilir.
- 2 30 saniye oturabilir.
- 1 10 saniye oturabilir
- 0 Desteksiz 10 saniye oturamaz.

#### 4. AYAKTAYKEN OTURMA POZİSYONUNA GEÇMEK

**YÖNERGE: Lütfen oturun.**

- 4 Ellerinden asgari düzeyde yardım alarak emniyetli bir şekilde oturabilir.
- 3 Ellerinden yardım alarak kontrollü bir şekilde oturur.
- 2 Bacaklarıyla sandalyeden destek alarak kontrollü bir şekilde oturur.
- 1 Kendi başına oturabilir ama kontrollü değildir.
- 0 Oturmak için yardıma ihtiyacı vardır.

#### 5. TRANSFER

**YÖNERGE: Sandalyeleri transfer yapılacak şekilde göre yerleştirin. Hastaya bir kollu bir de kolluksuz koltuğa doğru yer değiştirmesini söyleyin. İki sandalye (biri kollu diğeri kolluksuz) ya da bir yatak ve bir koltuk kullanabilirsiniz.**

- 4 Ellerini çok az kullanarak emniyetli bir şekilde transfer olabiliyor.
- 3 Emniyetli bir şekilde transfer olabiliyor, ellerini kesinlikle kullanıyor
- 2 Sözlü kılavuzlukla ve gözetimle veya gözetimsiz transfer olabiliyor
- 1 Yardım edecek bir kişiye gereksinimi var
- 0 Güvende olabilmesi için yardım edecek veya gözetecek iki kişiye gereksinimi var

#### 6. GÖZLER KAPALİYKEN DESTEKSİZ AYAKTA DURMAK

**YÖNERGE: Lütfen gözlerinizi kapayın ve ayakta 10 saniye hareketsiz durun.**

4. 10 saniye emniyetli bir şekilde ayakta durabilir.
- 3 Gözetim altında 10 saniye ayakta durabilir.
- 2 3 saniye ayakta durabilir.
- 1 Gözlerini üç saniyeden fazla kapalı tutamaz ama ayakta sabit durabilir.
- 0 Düşmemek için yardıma ihtiyacı vardır.

#### 7. AYAKLAR BİTİŞİKKEN DESTEKSİZ AYAKTA DURMAK

**YÖNERGE: Ayaklarınızı birleştirin ve tutunmadan ayakta durun.**

- 4 Kendi başına ayaklarını birleştirip 1 dakika emniyetli bir şekilde ayakta durabilir.
- 3 Kendi başına ayaklarını birleştirip 1 dakika gözetim altında ayakta durabilir
- 2 Kendi başına ayaklarını birleştirip 30 saniye ayakta durabilir.
- 1 Yardım ile istenilen pozisyona gelebilir, ama ayaklar bitişik vaziyette ancak 15 saniye ayakta durabilir.
- 0 Yardım ile istenilen pozisyona gelebilir, ama bu pozisyonu 15 saniye muhafaza edemez.

#### 8. AYAKTAYKEN KOLLAR GERGİN ÖNE DOĞRU UZANMAK

**YÖNERGE: Kollarınızı 90 derece kaldırın. Parmaklarınızı uzatın ve öne doğru uzanabildiğiniz kadar uzanın. (Gözetmen eller 90 derecedeyken hastanın parmak uçları hizasında bir cetvel tutar. Öne uzanırken hastanın parmakları cetvele değmemelidir. Hastanın en ileri uzanabildiği noktada parmak uçlarının katettiği mesafe kaydedilmelidir. Gövdenin dönmesini önlemek için, hastaya mümkünse iki kolunu da uzatmasını söyleyin.)**

- 4 Rahatça öne uzanabilir >25 cm.
- 3 Rahatça öne uzanabilir >12.5 cm.
- 2 Rahatça öne uzanabilir >5 cm.
- 1 Öne uzanabilir ama gözleme ihtiyacı vardır.
- 0 Öne uzanmaya çalışırken dengesini kaybeder/dışarıdan destek gerekir

#### 9. AYAKTAYKEN YERDEN NESNE ALMAK

**YÖNERGE: Ayağınızın hemen önünde bulunan ayakkabıyı/terliği alın.**

- 4 Terliği rahatça alabilir.
- 3 Terliği alabilir ama gözetim eşliğinde.
- 2 Terliği alamaz ama terliğe 2-5 cm kadar yaklaşabilir ve kendi kendine denge sağlayabilir.
- 1 Terliği alamaz, almaya çalışırken de gözetime ihtiyacı vardır.
- 0 Terliği almayı denemez/düşmemek ya da dengesini kaybetmemek için yardıma ihtiyacı vardır.

#### 10. AYAKTAYKEN SAĞ YA DA SOL OMUZ ÜZERİNDEN DÖNEREK GERİYE BAKMAK

**YÖNERGE: Sol omzunuzun üzerinden dönerek arkanıza bakın. Aynısını sağ tarafınızda tekrar edin. Gözetmen deneğin daha iyi bir dönüş hareketi gerçekleştirmesini sağlamak için deneğin arkasında yer alan bir nesneyi bakış noktası olarak belirleyebilir.**

- 4 Her iki vücut yanından da arkaya bakabiliyor ve ağırlık aktarımı iyi.

- 3 Sadece bir yanından arkaya bakabiliyor, diğer yandan olan bakışta denge aktarımı çok iyi değil
- 2 Yanlara dönebiliyor ama dengesini koruyor
- 1 Dönerken gözetime gereksinimi var
- 0 Dengesini kaybetmemek veya düşmemek için yardıma gereksinimi var.

#### 11. 360 DERECE DÖNMEK

**YÖNERGE: Tam daire çizecek şekilde kendi etrafınızda dönün. Durun. Sonra ters yönde tam daire çizin.**

- 4 4 saniye ya da daha kısa sürede emniyetli bir şekilde 360 derece dönebilir.
- 3 4 saniye ya da daha kısa sürede sadece bir tarafa doğru emniyetli bir şekilde 360 derece dönebilir.
- 2 Emniyetli bir şekilde fakat yavaş bir şekilde 360 derece dönebilir.
- 1 Yakın gözetime ya da sözlü uyarıya ihtiyacı vardır.
- 0 Dönerken yardıma ihtiyacı vardır.

#### 12. DESTEKSİZ AYAKTA DURURKEN ALTERNE OLARAK AYAĞI BASAMAK VEYA TABUREYE YERLEŞTİRMEK

**YÖNERGE: İki ayağı da sırasıyla taburenin üstüne koyun. Her iki ayak da tabureye 4 kere değene kadar harekete devam edin.**

- 4 Kendi başına emniyetli bir şekilde ayakta durabilir ve 20 saniyede 8 adımı tamamlayabilir.
- 3 Kendi başına ayakta durabilir ve 8 adımı 20 saniyeden daha uzun bir sürede tamamlayabilir.
- 2 Gözetim altında yardım almadan 4 adım tamamlayabilir.
- 1 Az yardımla 2 adım tamamlayabilir.
- 0 Düşmemek için yardıma ihtiyacı vardır/çaba gösteremez.

#### 13. BİR AYAK ÖNDE OLARAK DESTEKSİZ AYAKTA DURMAK

**YÖNERGE: Hastaya gösterin: Bir ayağınızı diğerinin tam önüne koyun. Bunu yapamıyorsanız, ayağınızı, topuk kısmı öteki ayağınızın başparmağı hizasına gelecek şekilde bir adım atın. (3 puan vermek için adımın mesafesi diğer ayağın uzunluğunu geçmeli ve duruşun genişliği denegin normal yürüyüş adımıdaki genişliğe yakın olmalı.)**

- 4 Normal yürüyüş adımını bağımsız olarak atabiliyor ve 30 saniye tutabiliyor
- 3 Ayağını diğerinin önüne bağımsız olarak koyabiliyor ve 30 saniye tutabiliyor.
- 2 Bağımsız olarak küçük adım atabiliyor ve 30 saniye tutabiliyor.
- 1 Adım atmak için yardıma ihtiyacı var ama 15 saniye durabiliyor
- 0 Adım atarken veya ayakta dururken yardıma ihtiyacı var.

#### 14. TEK AYAK ÜSTÜNDE AYAKTA DURMAK

**YÖNERGE: Tek ayak üzerinde tutunmadan durabildiğiniz kadar durun.**

- 4 Bacağımı bağımsız olarak kaldırıp > 10 saniye tutabiliyor
- 3 Bacağımı bağımsız olarak kaldırıp 5-10 saniye tutabiliyor
- 2 Bacağımı bağımsız olarak kaldırıp  $\geq 3$  saniye tutabiliyor.
- 1 Bacağımı kaldırmağa çalışıyor, 3 saniye tutamıyor ama bağımsız olarak ayakta durabiliyor.
- 0 Deneyemiyor ve düşmemek için yardıma gereksinimi var.

( ) Toplam Puan (Maksimum = 56)



## The Timed Up and Go (TUG) Test

**Purpose:** To assess mobility

**Equipment:** A stopwatch

**Directions:** Patients wear their regular footwear and can use a walking aid if needed. Begin by having the patient sit back in a standard arm chair and identify a line 3 meters or 10 feet away on the floor.

**Instructions to the patient:**

When I say **"Go,"** I want you to:

1. Stand up from the chair
2. Walk to the line on the floor at your normal pace
3. Turn
4. Walk back to the chair at your normal pace
5. Sit down again

On the word **"Go"** begin timing.

Stop timing after patient has sat back down and record.

**Time:** \_\_\_\_\_ **seconds**

***An older adult who takes  $\geq 12$  seconds to complete the TUG is at high risk for falling.***

Observe the patient's postural stability, gait, stride length, and sway.

**Circle all that apply:** Slow tentative pace ■ Loss of balance ■  
Short strides ■ Little or no arm swing ■ Steadying self on walls ■  
Shuffling ■ En bloc turning ■ Not using assistive device properly

Notes:



## 6 Dakika Yürüme Testi (6DYT)

### 6-Minute Walk Test (6MWT)

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_

Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Orta-ciddi kalp veya akciğer hastalığında tedavi yanıtını değerlendirmek ya da tek seferlik ölçümle (Alzheimer, yaşlı hasta, MS, Parkinson, osteoartrit, spinal kord yaralanması, inme gibi hastalıklarda) kişinin mortalite ve morbiditesinde belirleyici olan fonksiyonel kapasitesini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir testtir.

Testin yapılacağı alanın en az 30 metre uzunluğunda, düz ve sert zemine sahip bir koridor olmalıdır. Koridor uzunluğu 3m'de bir işaretlenmelidir. Dönüş bölgeleri turuncu renkli trafik konisi gibi bir cisimle belirtilmelidir. Başlangıç ve bitiş için bir çizgi belirlemelidir (yürüme etabının toplam 60m olması önerilir. 30 m'den kısa koridorda dönüşler ekstra yavaşlama ve zaman kaybına neden olacağı için sonucun daha düşük ölçülmesine neden olur. Yürüyüş tempo ve ritmini cihaz sabitlediği için yürüme bandında testin yapılması önerilmez). Test için önerilen malzemeler; kronometre, etap saymak için bir araç, dönüş noktalarını belirleyen koniler, kolay ulaşılacak bir yere konmuş sandalye, oksijen desteği (ihtiyaç halinde vermek üzere), tansiyon aleti, defibrilatör (MI vs durumunda). Hasta rahat kıyafet ve yürüyüş için uygun yapıda ayakkabı giymiş olmalı. Her zamanki kullandığı baston, walker gibi yardımcı yürüme cihazlarını kullanabilir. İlaç vs tedavisini her zamanki gibi alır. Testten önce hafif yemek yemiş olmalıdır. Testten önceki 2 saat içinde ağır bedensel aktivite yapmamış olmalıdır.

Test yapılmadan önce ısınma periyodu yapılmamalıdır. Eğer başka gün tekrar edilecekse mümkün mertebe aynı saatlerde yapılmalıdır. Hasta başlangıç çizgisinin yakınındaki bir sandalyede oturarak 10 dk dinlenir. TA ölçümü ve MI anjina öyküsü sorgulanır. Hasta ile beraber yürümeyiniz. Hasta konuşmadan yürümelidir. Tamamlanan her dakika sonrasında "Gayet güzel gidiyor. ... dakikanız kaldı" (her dakikaya alt süre ) söylenir.

#### Hastaya okunacak yönerge:

Bu testin hedefi 6 dakika içinde yürüyebileceğiniz en fazla mesafeyi yürümenizdir. Bu süre boyunca yorulacaksınız. Belki nefesiniz daralacak ve kendinizi çok yorgun hissedebilirsiniz. İhtiyaç duyduğunuz yer ve zamanda yavaşlayıp durabilir ve dinlenebilirsiniz. Bu sırada duvara tutunabilirsiniz. Ancak kendinizi hazır hissettiğiniz an tekrar yürümeye başlayın. Her 2 işaret mesafesinin arasında durmadan, beklemeden gidip gelerek yürüyeceksiniz. Şimdi size nasıl yürüyeceğinizi ve dönerken hiç beklemeden nasıl devam edeceğinizi göstereceğim. Siz e başla dedimde yürümeye başlayın. "Başla"

#### Ortalama Yürüme Mesafeleri:

KOAH: 380m (<160m artmış mortalite)	20-50 yaş E/K: 590-640m	60-70yaş E/K: 570/540m	70-80yaş E/K: 530 / 470m
-------------------------------------	-------------------------	------------------------	--------------------------

**Mutlak kontrendikasyon:** Son 1 ay içinde miyokard enfarktüsü geçirmiş olmak ya da anstabil anjina yakınması olmak.  
**Görece kontrendikasyon:** İstirahat kalp hızı >120, TA >180/100

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jul 15;166(1):111-7

Hastanın 6DYT Mesafesi (metre): \_\_\_\_\_

## Ek 7

### Aktiviteye Özgü Denge Güvenlilik Skalası

Total skortama (0 – 1600)

0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%  
güvensiz güvenli

“dengeinizi kaybetmeden kendinizi ne kadar güvende hissediyorsunuz?

- 1...ev içinde yürürken? \_\_\_\_%
- 2...merdiven inip çıkarken? \_\_\_\_%
- 3...eğilip dolaptan, yerden terlik alıp giyerken? \_\_\_\_%
- 4...göz hizasındaki bir raftan bardak almak için uzanırken? \_\_\_\_%
- 5...parmak uçlarınızda uzanıp başınızın üzerinden bir şey almaya çalışırken? \_\_\_\_%
- 6...sandalyeye çıkıp bir şey almak için uzanırken? \_\_\_\_%
- 7...yerleri süpürürken? \_\_\_\_%
- 8...park halindeki arabanıza doğru yürürken? \_\_\_\_%
- 9...arabaya inip binerken? \_\_\_\_%
- 10...park halindeki araçların arasından ve parkta yürüyerek geçerken? \_\_\_\_%
- 11...yokuş inip çıkarken? \_\_\_\_%
- 12...kalabalık bir alışveriş merkezinde insanlar hızla etrafınızdan geçerken? \_\_\_\_%
- 13...alışveriş merkezinde yürürken insanlar size çarptığında? \_\_\_\_%
- 14... yürüyen merdivene inip binerken parmaklıklara tutunur haldeyken? \_\_\_\_%
- 15... parmaklıklar olmadan yürüyen merdivene inip binerken bölümlere tutunurken? \_\_\_\_%
- 16...kaygan buzlu yollarda yürürken? \_\_\_\_%

Ek 8

**AKTİVİTEYE ÖZEL DENGE GÜVEN ÖLÇEĞİ KISA VERSİYONU (ADG-6)**

Aşağıdaki aktivitelerin her biri için, verilmiş olan puan cetvelinden size uygun numarayı seçerek kendinize olan güven düzeyinizi belirtiniz.

0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%

**Güvensiz**

**Tamamen Güvenli**

Aşağıdaki aktiviteleri yaparken, dengenizi kaybetmeyeceğinize veya sarsılmayacağınıza olan güveniniz ne düzeydedir?

1. Parmak uçlarınızda durarak, kafa hizanızın üzerinde bir şeye uzandığınız zaman \_\_\_\_%
2. Sandalyenin üstünde ayakta dururken, bir şeye uzandığınız zaman \_\_\_\_%
3. Bir alışveriş merkezinde yürürken insanlar size çarptığı zaman \_\_\_\_%
4. Trabzandan tutunarak yürüyen merdivenden indiğiniz veya yürüyen merdivene bindiğiniz zaman \_\_\_\_%
5. Elinizde paketler olduğu için trabzanı tutamadan yürüyen merdivenden indiğiniz veya yürüyen merdivene bindiğiniz zaman \_\_\_\_%
6. Dışarıda buz tutmuş kaldırımlarda yürüdüğünüz zaman \_\_\_\_%

# Mini Mental Durum Testi

## Mini-Mental State Examination (MMSE)

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_

Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

		Puanı
<b>Oryantasyon (Her soru 1 puan, toplam 10 puan)</b>		
	Hangi yıl içindeyiz?	.....
	Hangi mevsimdeyiz?	.....
	Hangi aydayız?	.....
	Bu gün ayın kaçı?	.....
	Hangi gündeyiz?	.....
	Hangi ülkede yaşıyoruz?	.....
	Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?	.....
	Şu an bulunduğunuz semt neresidir?	.....
	Şu an bulunduğunuz bina neresidir?	.....
	Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız?	.....
<b>Kayıt Hafızası (Toplam puan 3)</b>		
	• Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn. süre tanınır). Her doğru isim 1 puan.	.....
<b>Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)</b>		
	• 100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin. (Her doğru işlem 1 puan: 100, 93, 86, 79, 72, 65)	.....
<b>Hatırlama (Toplam puan 3)</b>		
	• Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri tekrar söyleyin (Masa, Bayrak, Elbise) (Her kelime 1 puan)	.....
<b>Lisan (Toplam puan 9)</b>		
a.	Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 1'er puan toplam 2 puan (20 saniye süre ver)	.....
b.	Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 saniye süre ver) 1 puan	.....
c.	Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kâğıdı elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan: 3, süre: 30 sn. her bir doğru işlem: 1 puan	.....
d.	Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) -Bir kâğıda "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" yazıp hastaya gösterin-	.....
e.	Şimdi vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)	.....
f.	Size göstereceğim şeklin aynısını çizin; aşağıdaki şekli arka sayfaya (1 puan)	.....

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

**Toplam Puan (0-30):** .....

www.ftronline.com

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Saltbaş 2016



**MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ**  
 Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

 İsim:  
 Eğitim:  
 Cinsiyet:

 Protokol:  
 Test Tarihi:  
 Doğum Tarihi:

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

## Ek 11

### GERIATRİK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Adı Soyadı:  
Hasta Yakını:

Tarih: ...../...../.....

Son bir hafta içinde kendinizi nasıl hissettiğiniz? Aşağıdaki soruları buna göre cevaplayın.

PUAN:

		EVET	HAYIR
1	Genel olarak hayatınızdan memnun musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Günlük uğraşı ve ilgilerinizin büyük bölümünü terk ettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Yaşantınızın boş olduğunu düşünüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Sıkılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Gelecekte umutlu musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Kafanızdan uzaklaştıramadığınız düşünceler nedeniyle endişeli misiniz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Ruh haliniz genelde iyi mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Başınıza kötü bir şey geleceğinden endişe ediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Kendinizi genelde mutlu hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Kendinizi sık sık çaresiz hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Kendinizi sık sık yerinde duramaz ve huzursuz hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Dışarıya çıkıp yeni bir şey yapmak yerine, evde oturmayı mı tercih ediyorsunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Sık sık gelecekte kaygı duyuyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Hafıza ile ilgili sorunlarınızın çoğu kişiden daha fazla olduğunu düşünüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Şu anda hayatta olmanın harika bir şey olduğunu düşünüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Kendinizi sık sık kederli ve hüzünlü hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Kendinizi değersiz hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Geçmiş üzerine çok mu kaygılanıyorsunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Hayatı heyecan verici buluyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Yeni tasarımlara başlamak sizin için güç müdür?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Kendinizi enerji dolu hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Durumunuzu ümitsiz görüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Çoğu kişinin sizden daha iyi durumda olduklarını düşünüyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	Küçük şeyler sizi kolaylıkla küstürüyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	Sık sık ağlama hissi duyuyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	Konsantre olmakta güçlük çekiyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27	Sabahları uyanmaktan zevk alıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28	İnsanlarla birlikte olmaktan kaçıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29	Karar vermekte güçlük çekiyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30	Zihninizi eski berraklığında mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Ek 12

### Parkinson Hastalığı Anketi (PHA-39)

“Geçen ay boyunca” Parkinson hastalığı nedeniyle aşağıdakileri hangi sıklıkta yaşadınız?  
(her soru için tek kutucuk işaretlenecektir)

	Hiçbir zaman 0	Nadiren 1	Bazen 2	Çoğunlukla 3	Her zaman 4
1. Eskiden boş vaktinizde yapmaktan hoşlandığınız şeyleri yapmakta güçlük çektiniz mi?					
2. Tamirat, ev işleri, yemek pişirme gibi işleri yapmakta güçlük çektiniz mi?					
3. Alışveriş çantalarını taşımakta güçlük çektiniz mi?					
4. Yaklaşık 1 km yürürken güçlük çektiniz mi?					
5. Yaklaşık 100 m yürürken güçlük çektiniz mi?					
6. Ev dışında istediğiniz gibi dolaşmakta güçlük çektiniz mi?					
7. Toplum içine çıkmakta güçlük çektiniz mi?					
8. Dışarı çıktığımızda başka birinin yardımına gerek duyduunuz mu?					
9. Toplum içinde düşeceğinizden korktunuz yada endişelendiniz mi?					
10. İsteddiğinizden daha fazla eve bağlı kaldınız mı?					
11. Yıkanmakta güçlük çektiniz mi?					
12. Giyinmekte güçlük çektiniz mi?					
13. Düğme ilikleme yada ayakkabı bağlamakta güçlük çektiniz mi?					
14. Okunaklı yazı yazmakta güçlük çektiniz mi?					
15. Yiyecekleri kesmekte güçlük çektiniz mi?					

16. İçecekleri dökmeden tutmakta güçlük çektiniz mi?					
17. Kendinizi kederli hissettiniz mi?					
18. Kendinizi terkedilmiş ve yalnız hissettiniz mi?					
19. Kendinizi ağlamaklı hissettiniz ya da ağladınız mı?					
20. Kendinizi kızgın ya da huysuz hissettiniz mi?					
21. Kendinizi endişeli hissettiniz mi?					
22. Geleceğinizle ilgili endişeleriniz oldu mu?					
23. Kendinizi parkinson hastalđınızı başkalarından gizlemek zorunda hissettiniz mi?					
24. Toplum içinde yemek yemeniz ya da bir şey imeniz gereken durumlardan kaındınız mı?					
25. Toplum içindeyken parkinson hastalđınız nedeni ile utanç duydunuz mu?					
26. Diğer insanların size göstereceği tepki nedeniyle endişelendiniz mi?					
27. Yakın kişisel ilişkilerinizde zorluk çektiniz mi?					
28. Eşinizden gerektiği kadar destek almadđımızı hissettiniz mi? (Eşiniz yoksa 'yok' yazınız)					
29. Aile ya da yakın arkadaşlarınızdan gerek duyduğunuz desteği alamadđınız oldu mu?					
30. Gündüz ansızın uykuya daldınız mı?					
31. Kitap okur ya da televizyon seyrederken dikkatinizi toplamakta güçlük çektiniz mi?					
32. Hafızanızı zayıf hissettiniz mi?					



33. Kabus ya da uyanikken hayaller gördünüz mü?					
34. Konuşma güçlüğü oldu mu?					
35. İnsanlarla düzgün iletişim kurmakta güçlük çektiniz mi?					
36. İnsanlar tarafından gözardı edildiniz mi?					
37. Ağrılı kas krampı ya da kasılması geçirdiniz mi?					
38. Eklemlerinizi ya da bedeninizde ağrı ya da acı hissettiniz mi?					
39. Bedenizi rahatsız olacak kadar sıcak ya da soğuk hissettiniz mi? (hararet hissi/üşüme)					

Hastanın Adı, Soyadı:  
Doğum Tarihi/Yaş:  
Eğitim Durumu:  
Meslek:  
Cinsiyet:  
Adres:  
ÖYKÜ:

Protokol No:   
Tarih:  
Kaçınıcı Muayene:  
Gönderen Doktor ve Birimi:  
Telefon:

#### EDİNBURG EL TERCİH TESTİ

Yazı yazmak:  
Çizim yapmak:  
Atmak, fırlatmak:  
Makas kullanmak:  
Diş fırçalamak:  
Bıçak kullanmak:  
Kaşık tutmak:  
Süpürge tutmak:  
Kibrit çakmak:  
Kavanoz kapağı açmak:

El Dominansı:  
Göz Dominansı:  
Ayak Dominansı:

#### WMS I KİŞİSEL VE AKTÜEL BİLGİLER

1. Kaç yaşındasınız?
2. Hangi tarihte doğdunuz?
3. Cumhurbaşkanı'nın adı ne?
4. Önceki cumhurbaşkanı kimdi?
5. Başbakanın adı ne?
6. Daha önceki başbakan kimdi?

#### WMS. II. ORYANTASYON

1. Hangi yıldayız?
2. Hangi aydayız?
3. Bugün ayın kaçı?

#### ALEXANDER PRATİK ZEKA TESTİ

Kart	Gecti/Kaldı	Süre	Puan
------	-------------	------	------

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

Toplam Puan: IQ:

#### Alternatif sorular

İstanbul valisinin/belediye başkanını?  
Atatürk'ten sonraki cumhurbaşkanı?  
Ev adresi?  
Kızının kayınvalidesinin v.b. adı?  
Torunlarının adları, yaşları, cinsiyetleri?

4. Bugün günlerden nedir?
5. Burası hangi hastane, hangi bölüm, kaçınıcı kat?

## Ek 14

### WMS III: MENTAL KONTROL

1. 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1:

2. Pazar Cumartesi Cuma Perşembe Çarşamba Salı Pazartesi:

3. Aralık Kasım Ekim Eylül Ağustos Temmuz Haziran Mayıs Nisan Mart Şubat Ocak:

4. 1 4 7 10 13 16 19 22 25 28 31 34 37 40:

5. 100 93 86 79 72 65 58 51 44 37 30 23 16 9 2:

### WMS VI: GÖRSEL BELLEK – ANLIK HATIRLAMA

Kart 1

Kart 2

Kart 3

## WMS R SAYI MENZİLİ

## Düz Sayı Dizisi

Puan	1. Deneme	2. Deneme
3	629	375
4	5417	8396
5	36925	69471
6	918427	635482
7	1285346	2814975
8	38295174	59182647

İleri Sayı Menzili



## Ters Sayı Dizisi

Puan	1. Deneme	2. Deneme
2	51	38
3	493	526
4	3814	1795
5	62973	48527
6	715286	831964
7	4739128	8129365

Geri Sayı Menzili



## WMS R GÖRSEL MENZİL

## Düz Görsel Menzil

Puan	1. Deneme	2. Deneme
2	26	84
3	275	816
4	3284	2615
5	53461	35172
6	172854	736148
7	8253416	4268375
8	75638742	16742853

İleri Görsel Menzil



## Ters Görsel Menzil

Puan	1. Deneme	2. Deneme
2	36	74
3	685	318
4	8416	5241
5	46852	81637
6	718362	381754
7	1527438	6743152

Geri Görsel Menzil



## WMS IV: MANTIKSAL BELLEK – ANLIK HATIRLAMA

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

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

**SOYUT DÜŞÜNME (Abstraksiyon)****A- Atasözlü Yorumlama:**

1. "Ağaç yaşken eğilir.":
2. "Ateş olmayan yerden duman çıkmaz.":
3. "Damlaya, damlaya göl olur" / "Armut dibine düşer.":

**B- Benzerlikler**

- |                                  |                                   |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| 1. Portakal – Muz:<br>İkisi de?  | 6. Göz – Kulak:<br>İkisi de?      |
| 2. Palto – Elbise:<br>İkisi de?  | 7. Hava – Su:<br>İkisi de?        |
| 3. Köpek – Aslan:<br>İkisi de?   | 8. Batı – Kuzey:<br>İkisi de?     |
| 4. Balta – Testere:<br>İkisi de? | 9. Odun – İspirto:<br>İkisi de?   |
| 5. Masa – Sandalye:<br>İkisi de? | 10. Yumurta – Tohum:<br>İkisi de? |

**KONSTRÜKSİYONEL PRAKSİ**

1. İç içe halkalar:
2. Serçe ve işaret parmakları karşılığı:
3. Sağ elin işaret ve orta parmakları sol elin yüzük ve orta parmağının arasında:
4. Kelebek:

**SÖZEL AKICILIK**

Meyve	İsim	Meyve	İsim
1.		10.	
2.		11.	
3.		12.	
4.		13.	
5.		14.	
6.		15.	
7.		16.	
8.		17.	
9.		18.	
PUAN: _____ Kategori Pers: _____ Meyve/İsim Pers: _____ Kategori Dışı: _____			

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

**WMS IV: MANTIKSAL BELLEK – UZUN SÜRELİ HATIRLAMA**

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

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

**WMS GÖRSEL BELLEK – UZUN SÜRELİ SERBEST HATIRLAMA**

TANIMA:  
Sekil 1:

Sekil 2:

Sekil 3:

Sekil 4:



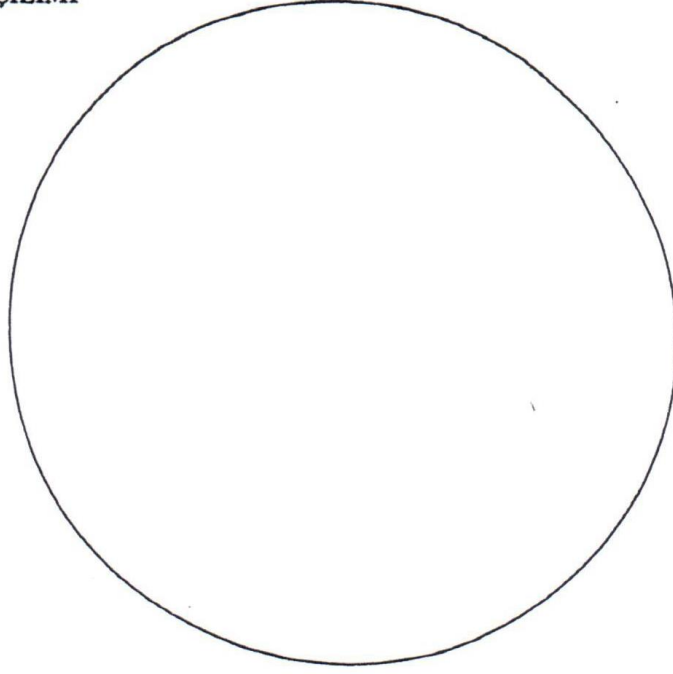
## BOSTON ADLANDIRMA TESTİ

	İtem	Kendiliğinden	Semantik İpucuyla	Fonemik İpucuyla	Hiç Adlandıramadı	Sadece İşlevini Söyledi	Parafazi (S/L)	Diğer Tepki
1	Makas							
2	Kalem							
3	Tarak							
4	Diş fırçası							
5	Ev/Bina/Okul							
6	Deve							
7	Çiçek							
8	Testere/Hızır							
9	Ağaç							
10	Karyola/Yatak							
11	Süpürge							
12	Askı							
13	Düdük							
14	Huni							
15	Helikopter							
16	Kayık/Sandal							
17	Dünya/Küre							
18	Pergel							
19	Mantar							
20	Akordeon							
21	Mızık							
22	Salyangoz							
23	Yanardağ							
24	Raket							
25	Maske							
26	Palet							
27	Maşa							
28	Kaktüs							
29	Bank/Sıra							
30	Hamak							
31	İletki/Minkale							
Toplam item sayısı: _____		Semantik ipucuyla: _____			Semantik parafazi: _____			
Kendiliğinden: _____		Fonemik ipucuyla: _____			Literal parafazi: _____			
Hiç adlandırılmayan: _____		Sadece işlevini söyledi: _____			Neolojistik parafazi: _____			



Ek 19

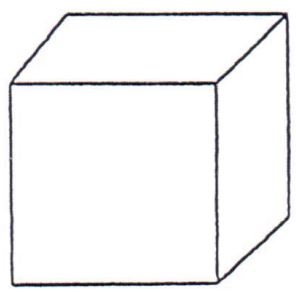
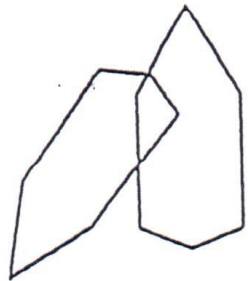
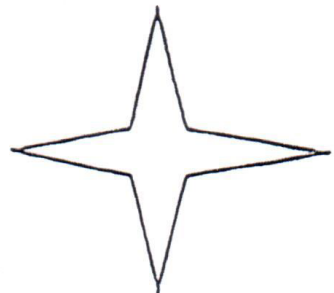
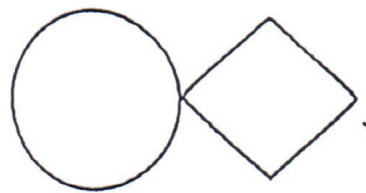
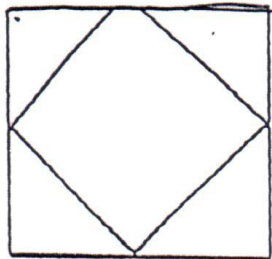
SAAT ÇİZİMİ



LURIA ALTERNAN ÇİZİMLER TESTİ



Ek 20



## STROOP TESTİ

### DÖRTGEN RENGİ SÖYLEME

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

Süre :

### RENKLİ KELİME OKUMA

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

Süre :

### RENKLİ KELİMELERİN RENGİNİ SÖYLEME

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

Süre :

Yanlış :

Spontan Düzeltme :

Süre Farkı :

## SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ (A LİSTESİ)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
	Davul	Perde	Zil	Kahve	Okul	Anne	Bahçe	Şapka	Ay	Çiftçi	Burun	Hindi	Renk	Ev	Nehir	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
U																
S																
B																
T																
															TOPLAM	
															HATIRLAMA	
															YANLIŞ TANIMA	

DUVAR  
DAVUL  
ZURNA  
PENCERE  
PERDE  
PİDE  
ZİL  
ZİNCİR  
KAPI  
ÇAY  
KAHVE  
KAHVALTI  
OYUN  
OKUL  
ÖĞRETMEN  
ABLA  
ANNE  
BABA  
AĞAÇ  
ÇİÇEK  
BAHÇE  
EŞARP  
ŞAPKA  
KASKET

AY  
AYVA  
GÜNEŞ  
TARLA  
ÇİFTÇİ  
ÇİFTLİK  
BOĞAZ  
BURUN  
AĞIZ  
HİNDİ  
HOROZ  
HENDEK  
RESİM  
RENK  
REKLAM  
ODA  
EL  
EV  
DENİZ  
NEHİR  
DERE

<b>SBST PUANLARI</b>	
Anlık Bellek	
Öğrenme Puanı	
Kritere Ulaşma	
En Yüksek Öğrenme	
Öğrenme Yanlış Puanı	
Kendiliğinden Hatırlama	
Tanıma	
Toplam Hatırlama	
USB Yanlış Puanı	

Ek 23

YÜZ TANIMA TESTİ KAYIT FORMU

İsim: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_\_

Yaş: \_\_\_\_\_ Eğitim: \_\_\_\_\_ Cinsiyet: \_\_\_\_\_ El Tercihi: \_\_\_\_\_

Puan Dönüştürme

Kısa Form (KF)

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

Uzun Form (UF) için Geri Kalan İtemler

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

Puan Düzeltme		
Yaş	Eğitim	
	[6-11]	[12+]
16-54	0	0
54-64	3	1
64-74	4	2

KF Puanı \_\_\_\_\_ UF Puanı \_\_\_\_\_  
Düzeltilme \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_

Düzeltilmiş Uzun Form Puanı: \_\_\_\_\_

Normal: 41-54	Sınırdaki: 39-40	Orta Boz.: 37-38	İleri Boz.: <37
Gözlemler:			

T. C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
Hüroloji Anabilim Dalı  
Devreniş Hürolojisi Birimi

ÇİZGİLERİN YÖNÜNÜ BELİRLEME TESTİ

İ Soyadı :  Cinsiyet : K O E O  
 Doğum Tarihi :  Yaş :   
 Jilim Durumu :   
 İ Terchi : Sol ..... Sağ ..... Her İki .....  
 İvrenik Gözük Kullanıyor mu ? Evet ..... Hayır .....  
 Kullanıyorsa : Başukolun Türü :   
 Derecesi :   
 Uygulayıcının Adı Soyadı :   
 Uygulama Tarihi :   
 Uygulama Yeri :

DİKKAT : Verilen her cevaba kaydedilmeden önce cevapları yanarak içine alın.  
 Gözük kullanan deneklerin gözüklerini kullanmaları esastır.

ALTIYIRMA HADDELERİ

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

TEST HADDELERİ

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

Totlam Puan

(Her yıl da kayan \* Hastalar için ) :

(Eğer uygulayıcı, bu uygulama ile ilgili olarak beklentilerinde yanlış görüldüğü hususlar :

## 11. ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.20325  
Konu : Etik Kurulu Kararı

28/06/2018

**Sayın Farzin HAJEBRAHİMİ**

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "Parkinson Hastalığında Sanal Gerçeklik Uygulamasının Motor ve Kognitif Semptomlar Üzerine Etkilerinin Klinik ve Rest-fMRI ile Değerlendirilmesi" isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

**Prof. Dr. Hânefi ÖZBEK**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Başkanı

Ek:  
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 3070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hânefi ÖZBEK tarafından 28.06.2018 tarihinde e-İmzalanmıştır. Evrğünüzü <https://cbys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden CBE0BD0EX1 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi  
Kavacak Mah. Ekinöler Cad.No:19 Kavacak Kavşağı 34810  
Beykoz/İSTANBUL

Tel: 444 85 44  
İnternet: [www.medipol.edu.tr](http://www.medipol.edu.tr)  
Ayrıntılı Bilgi İçin : [bilgi@medipol.edu.tr](mailto:bilgi@medipol.edu.tr)



İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU






<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Parkinson Hastalığında Sanal Gerçeklik Uygulamasının Motor ve Kognitif Semptomlar Üzerine Etkilerinin Klinik ve Rest-fMRI ile Değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Farzin HAJEBRAHİMİ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizyoterapist			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No: 406	Tarih: 27/06/2018		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlgili		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Devrim TARAKCI	Ergoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Keziban OLCAY	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* :Toplantıda Bulunma

## 12. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>ADI</b>	Farzin	<b>Soyadı</b>	Hajebrahimi
<b>DOĞUM YERİ</b>	Tabriz	<b>Doğum Tarihi</b>	26.03.1985
<b>UYRUĞU</b>	İran	<b>TC Kimlik No</b>	
<b>Email</b>	fhajebrahimi@medipol.edu.tr	<b>Tel</b>	05393184428

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
<b>Doktora</b>	İstanbul Medipol Üniversitesi	Devam ediyor
<b>Yüksek Lisans</b>	İstanbul Medipol Üniversitesi	2016
<b>Lisans</b>	Tabriz University of Medical Sciences	2009
<b>Lise</b>	Madani High School National Organization For Exceptional Talents	2004

### İş Deneyimi

<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Süre (Yıl-Yıl)</b>
Araştırma Görevlisi	İstanbul Medipol Üniversitesi	2015-2017
Öğretim Görevlisi	İstanbul Medipol Üniversitesi	2017-Halen

<b>Yabancı Dilleri</b>	<b>Okuduğunu Anlama</b>	<b>Konuşma</b>	<b>Yazma</b>	<b>YDS Puanı</b>	<b>YÖKDİL PuANI</b>
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi		<b>96.25</b>
Türkçe	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi		-

	<b>Sayısal</b>	<b>Eşit Ağırlık</b>	<b>Sözel</b>
ALES Puanı			