



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PARKİNSON HASTALIĞINDAKİ PSİKOTİK SÜREÇLERDE  
FLORODEOKSİGLUKOZ POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ  
BULGULARI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Selin YETKİNEL**

**Adana / 2016**



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PARKİNSON HASTALIĞINDAKİ PSİKOTİK SÜREÇLERDE**  
**FLORODEOKSİGLUKOZPOZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ**  
**BULGULARI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Selin YETKİNEL**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Başak KARAKURUM GÖKSEL**

**Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu (Proje No: KA14/345) tarafından onaylanmış, Başkent Üniversitesi Araştırma fonunca desteklenmiştir.**

**Adana / 2016**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, insani değerleri ile örnek aldığım, her zaman yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, eğitimim için gerekli tüm imkanları sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Başak Karakurum Göksel'e sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Yanında yetişmekten gurur duyduğum ve daima örnek alacağım sayın hocam Doç. Dr. Mehmet Karataş'a,

Hoşgörüsüne, sabrına ve mütevazı kişiliğine hayranlık duyduğum, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum Prof. Dr. Meliha Tan'a,

Engin bilgisi ve öğrenme yeteneği dışında birçok sanat alanında da yeteneğini takdir ettiğim Prof. Dr. Vahide Deniz Yerdelen'e,

Uzmanlık eğitimim süresince birçok katkısından dolayı Doç. Dr. Zülfikar Arlıer'e, Eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerini içtenlikle paylaşan, her zaman ilgi ve sabırla beni dinleyip problemlerimi hızlıca çözüme kavuşturan, kendisini tanımış olmaktan büyük onur duyduğum, hayata bakış açıma da büyük katkısı olan Doç. Dr. Vedat Semai Bek'e,

Kısa süre birlikte çalışma imkanı bulmamıza rağmen desteğini hiç esirgemeyen Uzm. Dr. Anıl Tanburoğlu'na,

Tezimin hazırlanmasında değerli vakitlerini benden esirgemedikleri, ilgi ve emeklerinden dolayı Dr. Neşe Torun'a, Yard. Doç. Dr. Ebru Altıntaş'a, Doç. Dr. Ümit Özgür Akdemir'e,

Tezim için hastalarını içtenlikle benimle paylaşan ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Meltem Demirkıran'a,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personel arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Bugüne kadar yaşamımın her anında beni destekleyen, sahip olduğum tüm değerleri kazandıran anne ve babama, hoşgörü ve anlayışıyla her zaman yanımda olan, sevgi ve desteğini her an hissettiren sevgili eşim Selçuk Yetkinel'e, hayatıma anlam katan oğlum Demir'e tüm minnettarlığımınla teşekkür ederim.

Selin YETKİNEL

Adana,2016

## ÖZET

### **Parkinson Hastalığındaki Psikotik Süreçlerde Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi Bulguları**

Parkinson hastalığı (PH) sık görülen nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Primer bulguları olan motor bulguların ön planda olması dışında non-motor (otonomik, davranışsal, bilişsel ve duysal) bulgular da birey hayatında etkilidir. Bu çalışmada, psikotik belirtileri olan ve olmayan PH olgularında metabolik olarak etkilenen beyin bölgelerini tespit etmek ve bunların klinik ve demografik özellikler ile ilişkilerini saptamak amaçlandı.

Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji kliniğine Ocak 2014- Mayıs 2016 tarihleri arasında başvuran PH tanısı almış olgulardan psikoz bulguları olan 13, psikozu olmayan 15 olgu alındı. Nörolojik muayene, Standardize Mini Mental Test (SMMT), Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOBİD), Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) ve Hoehn&Yahr bulguları kaydedildi. Psikotik belirtiler psikiyatri uzmanı tarafından varsanı, sanrı, davranış bozukluğu, düşünce ve duygudurum bozukluğu şeklinde sınıflandırıldı. F18-FDG PET/BT bulguları psikozu olan ve olmayan hastalarda, psikozu olanlarda ise belirti durumuna göre karşılaştırıldı.

Sonuçlar değerlendirildiğinde demografik verilerde psikoz grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Görme varsanısı varlığı ile hastalık süresi arasında pozitif ilişki bulundu. MOBİD toplam puan ve alt gruplarında lisan, dikkat ve yönelim puanları, BPHDÖ toplam ve alt gruplarından mental durum, günlük aktivite, motor bölümleri, anksiyete ve depresyon ölçekleri artan puanları ile psikoz varlığı ilişkili bulundu.

Parkinson hastalığı tanısı daha uzun süredir olan hastalarda nörodejenerasyonun artması tüm bu motor ve non-motor belirti ve bulguların artmış olarak ortaya çıkmasının sebebi olarak değerlendirilebilir. Psikoz belirtileri olan ve olmayan hastaların PET/BT bulgularının karşılaştırmasında tespit edilen fark anlamlı düzeye ulaşmadı. Bu bulguların görsel değerlendirmeden ziyade sayısal değerlendirme ile işlenmesi halinde anlamlılık düzeyine ulaşacağı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** hareket bozukluğu, varsanı, sanrı, serebral metabolizma

## **ABSTRACT**

### **Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Results in the Psychotic Processes of Parkinson's Disease**

Parkinson's disease (PD) is one of the frequently seen neurodegenerative diseases. Besides its motor symptoms which are the primary findings and more apparent, also non-motor symptoms (autonomic, behavioral, cognitive and sensory) are effective on the individual's life. In the present study, locating the metabolically affected brain regions in PD patients with and without psychotic symptoms, and determining the relation of these with the clinical and demographic characteristics.

From the patients who presented to the Neurology Clinic of Başkent University, Dr. Turgut Noyan Adana Research and Application Center between January 2014 and May 2016 and were diagnosed with PD, 13 patients with psychotic symptoms and 15 patients without psychosis were included. Neurological examination, Standardized Mini Mental Test (SMMT), Montreal Cognitive Assessment Scale (MOCA), Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and Hoehn&Yahr results were recorded. Psychotic symptoms were classified by a psychiatrist as hallucination, delusion, behavioral disorder, and thought and mood disorders. The F18-FDG PET/CT findings were compared between the patients with and without psychosis and by symptoms within those with psychosis.

An assessment of the results showed no significant difference between the psychotic group and the control group with respect to demographic data. A positive correlation was found between visual hallucination and duration of disease. Positive correlation between presence of psychosis and the MOCA overall score and its language, attention and orientation subgroup scores, the UPDRS overall score and its increasing mental status, daily activities, motor sections subgroup scores, anxiety and depression scores were found.

Increased neurodegeneration in patients who had a diagnosis of PD for a longer time might be estimated as a cause of worsening of all these motor and non-motor symptoms. The difference found in the comparison of the PET/CT findings of the patients with and without psychotic symptoms did not reach the level of significance. We think that the level of significance can be reached if these findings are processed numerical rather than visual.

**Keywords:** Movement disorder, hallucination, delusion, cerebral metabolism

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Parkinson Hastalığı .....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	3
2.1.2. Klinik Özellikler.....	4
2.1.2.1. Parkinson Hastalığında Görülen Primer Bulgular .....	7
2.1.2.1.1. Tremor .....	7
2.1.2.1.2. Rijidite .....	8
2.1.2.1.3. Akinezi/ Bradikinezi.....	8
2.1.2.1.4. Postüral İnstabilite .....	9
2.1.2.2. Parkinson Hastalığında Tanısal Yaklaşım .....	10
2.1.3. Epidemiyoloji .....	14
2.1.4. Etiyoloji .....	15
2.1.5. Nöropatogenez.....	18
2.1.6. Nöroanatomik Mekanizmalar .....	20
2.1.7. Nöroimmünolojik Mekanizmalar .....	24

2.2. Parkinson ve Psikoz .....	25
2.3. PET/BT .....	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	46
3.1. Hasta Grubunun Seçimi .....	46
3.2. Yöntem.....	46
3.3. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi .....	50
4. BULGULAR .....	51
4.1. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri .....	51
4.2. Olguların Nöropsikiyatrik Test Verileri ve Tedavi Özellikleri.....	55
4.3. Olguların Beyin PET/BT Görüntüleme Verileri .....	61
4.4. Beyin 18F-FDG PET/BT Görüntü Örnekleri.....	63
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	73
7. KAYNAKLAR.....	74
8. EKLER .....	86
8.1. EK-1 Standardize Mini Mental Test (SMMT) .....	86
8.2. EK-2 Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOBİD) .....	90
8.3. EK-3 Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ).....	91
8.4. EK-4 Modifiye Hoehn & Yahr Evrelemesi .....	102
8.5. EK-5 Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D) .....	103
8.6. EK-6 Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A).....	104
8.7.EK-7 Pozitif Belirtiler Değerlendirme Ölçeği (PBDÖ).....	105

## **KISALTMALAR**

**PH:** Parkinson hastalığı

**PET:** Pozitron emisyon tomografi

**LC:** Lewy cisimciği

**SN:** Substansiya nigra

**PPN:** Pendünlöpointin nükleus

**MPTP:** 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

**MR:** Manyetik rezonans

**SPECT:** Single photon emission tomography

**MRS:** Manyetik rezonans spektroskopisi

**PSP:** Progresif supranükleer paralizi

**KBD:** Kortikobazal dejenerasyon

**MSA:** Multisistem Atrofi

**ET:** Esansiyel tremor

**L-dopa:** Levodopa

**MAO-B:** Monoamin oksidaz-B

**COMT:** Katekol o-metil transferaz

**LN:** Lewy nöritleri

**NC:** Kaudat nükleus

**VTA:** Ventral tegmental alan

**SNc:** Substansiya nigra pars kompakta

**GPe:** Globus pallidus eksternal (lateral)

**GPi:** Globus pallidus internal (medial)



**SNr:** Substansiya Nigra Pars retikularis  
**SNc:** Substansiya Nigra Pars kompakta  
**STN:** Subtalamik nükleus  
**ICD:** International Classification of Diseases  
**DSM:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders  
**NA:** Nükleus akkumbens  
**OFK:** Orbitofrontal korteks  
**VMPK:** Ventromediyal prefrontal korteks  
**SK:** Singulat korteks  
**FDG:** Floro deoksi glukoz  
**keV:** KiloelektronVolt  
**AADC:** Aromatik amino asit dekarboksilaz  
**VMAT:** Veziküler monoamin taşıyıcısı  
**DAT:** Dopamin taşıyıcısı  
**KBD:** Kortikobazal dejenerasyon  
**BPHDÖ:** Birleşik Parkinson hastalığı derecelendirme ölçeği  
**SMMT:** Standardize mini mental test  
**MOBİD:** Montreal bilişsel değerlendirme ölçeği  
**HAM-D:** Hamilton depresyon ölçeği  
**HAM-A:** Hamilton anksiyete ölçeği  
**PBDÖ:** Pozitif semptomlar değerlendirme ölçeği  
**GV:** Görme varsanısı

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1:**Bazal gangliyon ve ilişkili yapılar

**Şekil 2:** Serebral dopaminerjik yollar

**Şekil 3:** Bazal gangliyon sirkülasyonu şematik diyagramı

**Şekil 4:** 68 yaşında kadın, hastalık süresi 2 yıl, psikoz bulguları olmayan olguda beyin18-F FDG/BT'de A) PET ve B) füzyon görüntüleri: yaş ile uyumlu normal FDG dağılımı gösteren beyin PET bulguları

**Şekil 5:** 58 yaşında erkek, hastalık süresi 2 yıl, psikoz bulguları olmayan olguda beyin18-F FDG/BT'de A) PET ve B) füzyon görüntüleri: yaş ile uyumlu normal FDG dağılımı gösteren beyin PET bulguları

**Şekil 6:** 47 yaşında erkek olgu. Hastalık süresi 4 yıl, görsel varsanıları olan olgu beyin 18-F PET/BET'de A) PET ve B) füzyon görüntülerinde sol temporal ve sol parietalde hipometabolizma

**Şekil 7:** 72 yaşında erkek, hastalık süresi 2 yıl, psikoz bulguları bulunmayan olgu beyin18-F FDG/BT'de A) PET ve B) füzyon görüntüleri: sağ temporal, sağ kaudat nükleusda hipometabolizma

## TABLÖLAR DİZİNİ

**Tablo 1:** Parkinsonizmde beyin PET görüntüleme de sık kullanılan radyofarmasötikler

**Tablo 2:** Olguların demografik ve klinik özellikleri

**Tablo 3:** Olguların BPHDÖ puanları

**Tablo 4:** Hastaların Hoehn & Yahr evrelemesine göre evreleri

**Tablo 5:** Olguların nöropsikiyatrik test verileri

**Tablo 6:** Olgularının farmakolojik tedavi özellikleri

**Tablo 7:** Psikoz bulguları alt grupları olgu sayı ve yüzdeleri

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson hastalığı (PH) sık görülen nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Kardinal bulgular istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postural anormalliklerdir. Bunun yanında anksiyete, depresyon, psikoz gibi psikiyatrik semptomlar; hipotansiyon, konstipasyon gibi otonomik semptomlar; kognitif zafiyet, yürüme ve denge problemleri, kilo kaybı, aşırı terleme ve uyku bozuklukları hastalığın seyri sırasında ortaya çıkabilmektedir(1, 2).

Parkinson hastalığında gözlenen nöropsikiyatrik problemler ve kognitif bozukluklar da en az motor semptomlar kadar hastayı ve ailesini etkilemektedir. Kognitif disfonksiyon, depresyon, anksiyete, psikoz ve uyku bozukluklarını kapsayan bu nonmotor semptomlar hastalığın tüm evrelerinde morbiditenin önemli bir nedenini oluşturmaktadırlar.

Parkinson hastalığının prevalansı popülasyonlara göre farklılık göstermekle birlikte hastaların yaklaşık üçte birinde psikotik bulgular ortaya çıkmaktadır.

Parkinson hastalığı seyri sırasında ortaya çıkan psikozun patofizyolojisinde birçok nörotransmitterin (dopamin, asetilkolin, serotonin) sorumlu olduğu düşünülmekle beraber mekanizma net olarak aydınlatılamamıştır. Postsinaptik dopamin reseptör denervasyon sensitivitesindeki artış, mezolimbik ve mezokortikal devrelerde dopaminerjik uyarı artışı, seratonerjik ve kolinerjik nöronal dejenerasyonun etkili olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur(3, 4).

Fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinden beyin tek foton emisyon tomografisi ve pozitron emisyon tomografi (PET) yöntemleriyle dopaminerjik, seratonerjik, noradrenerjik ve opioid sistemlerin işlevsel olarak değerlendirilmesi yapılmaktadır(5). Bu yöntemlerde PH'nin patofizyolojisi, komplikasyonları, ilerlemesi ve ayırıcı tanısı konusunda önemli bilgiler edinilmektedir. Yapılan çalışmalarda PH'de bölgesel olarak premotor, suplementer motor ve parietal kortikal bölgelerde metabolizma normale oranla azalmış; pallido-talamik ve pontoserebellar bölgelerde ise artmış olarak izlenir(6).

Psikozlu hastalarda beyin PET çalışmaları özellikle şizofrenide çok sayıda uygulanmış olup ventral striatum, serebellum, mesotemporal ve medial frontal bölgelerde aktivite değişikliği saptanmıştır(7). İkincil gelişen psikoz açısından Alzheimer hastalığına eşlik eden psikozda perfüzyon görüntülemeleriyle yapılan çalışmalar sonucunda frontal,

caudal anterior singulat, temporal, parietal ve oksipital bölgelerinin psikoz belirtileri ile ilişkili olduğu bulunmuştur(8).

Parkinson psikozu ile ilgili literatür tarandığında, fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinden PET/BT'nin kullanılarak görsel varsanılarda etkilenen bölgenin araştırıldığı çalışmalarda görsel yolaklarda glukoz metabolizmasında azalma(9) frontal bölgede hipermetabolizma(10), oksipito-parieto-temporal hipometabolizma saptanmıştır(11).

Bu çalışmada, PH'ye eşlik eden psikotik belirtileri olan hastalarda etkilenen beyin bölgelerini tespit etmek ve bunların demografik ve klinik özellikler (yaş, cinsiyet, hastalık süresi, evre, depresyon, anksiyete, bilişsel etkilenme) ile ilişkilerini saptamak amaçlandı.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Parkinson Hastalığı**

#### **2.1.1 Tanım ve Tarihçe**

Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığından sonra görülen en yaygın ikinci nörodejeneratif hastalık, esansiyel tremordan sonra en sık görülen hareket bozukluğudur(12). Ağırıklı olarak bazal gangliyonik yapılarda olmak üzere birçok bölgede dopaminerjik nöronlardaki dejenerasyon sonucu ortaya çıkan kronik nörodejeneratif bir süreçtir.

Parkinson hastalığının ilk tanımlanması 1817 yılında İngiliz hekim James Parkinson tarafından ‘An Essay on the Shaking Palsy’ adlı makalede ‘titrek felç’ olarak yapılmıştır. James Parkinson’un yaptığı tanımlamada “duyuların ve idrak kabiliyetinin hasar görmemesine rağmen, azalmış kas gücü ve vücudun hareket halinde olmayan kısımlarında destek aldığı zaman dahi meydana gelen istem dışı, gergin ve titrek hareket, gövdenin öne doğru bükülmesi ve yürüme temposundan koşma temposuna geçme eğilimi” olduğu belirtilmiştir. James Parkinson hastalığın ana kriterleri olan istirahat tremoru, dişli çark rijiditesi, bradikinezi/akinezi, postural refleks bozukluğunu tarif etmiştir(13). Marshall Hall 1841’de hemiparkinsonizmlili 28 yaşındaki olgusunun nekropsisi incelemesinde corpora quadrigemina lezyonu ile kliniği ilişkilendirmiş ve bu bulgunun cıva zehirlenmesinde ortaya çıkan tremor ‘tremor mercurialis’ ile benzerlik gösterdiğini not etmiştir(14). Trousseau 1868 yılında ‘Lecture on Clinical Medicine’ içerisinde tekrarlayan el açma hareketindeki progresif yavaşlığı tarif ederek açıkça bradikineziyi tanımlamıştır. Ayrıca James Parkinson’un duyuların ve idrak kabiliyetinin hasar görmediği bulgusunun aksine Trousseau bilinç ve bellekte etkilenme olduğunu bildirmiştir. Ardından Charcot konuşmadaki etkilenmeyi, bradikinezinin tremor ve rijiditeden bağımsız olarak geliştiğini, düşünce ve eylem arasındaki sürenin değiştiğini not etmiştir(15).

Parkinson hastalığının patolojik belirleyicisi olan Lewy cisimciği (LC), ilk kez 1912 yılında F.H.Lewy tarafından Parkinson hastalarının beyin sapında, substansiya nigranın (SN) nöromelanin içeren nöronlarının sitoplazmasında yer alan küre biçiminde inklüzyonlar olarak tanımlanmıştır(16). Günümüzde halen SN’de dopaminerjik nöronların kaybı ve bu nöronlarda LC varlığı PH tanısında altın kriterlerdir(17). PH tipik olarak orta ve

ileri yaşın hastalığı olup, ortalama 50-60 yaşlarında başlayıp, yaklaşık 10-20 yıllık bir sũreçte ilerlemektedir(18, 19). Nadir olarak genç yaşlarda da başlayabilir, tũm hastaların %5'inde hastalığın 40 yaşından önce başladığı bilinmektedir ve erken başlangıçlı PH olarak tanımlanmaktadır(20). Sıklıkla sporadik olup %10 hastada pozitif aile ykwũsũ mevcuttur(21). PH tanısı belirti ve bulguların oluşturduğu klinik tabloya göre konur(22, 23).

### **2.1.2 Klinik zellikler**

Parkinson hastalığı primer bulguları olan istirahat tremoru, rijidite, akinezi/bradikinezi, postural instabilite ile motor bulguların ön planda olması dışında non-motor (otonomik, davranışsal, bilişsel ve duysal) bulguların da birey hayatındaki etkilerinin belirgin olduğu bir hastalıktır. Motor bulgular genellikle asimetric olarak başlar. İleri evrede semptomlar bilateral olsa bile semptomların başladığı tarafta daha belirgin olan asimetric tutulum korunur(24).

Genellikle ilk belirti elde veya vucudun bir yarısındaki istirahat sırasındaki titreme ve elin ince beceri hareketlerinde yetersizliktir. Klinik belirtilerin başlangıcı, tipi ve hastalığın ilerleme şiddeti kişiler arasında farklılıklar gösterebilir. PH'nin genellikle yavaş ilerleyici seyir izlemesi dolayısıyla hastalığın farkına varılması ve doktor başvurusu yıllarca gecikebilir.

Parkinson hastalığında grũlen klinik bulgular primer ve sekonder bulgular olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Bunlar;

#### **i. Primer bulgular**

- İstirahat tremoru
- Rijidite
- Akinezi / Bradikinezi
- Postural instabilite

#### **ii. Sekonder bulgular**

**a. Kognitif/ nöropsikiyatrik bozukluklar;**

- Anksiyete
- Bradifreni
- Depresyon
- Demans
- Uyku bozukluğu
- Vizyospasyal defisitler

**b. Otonomik semptomlar;**

- Ortostatik hipotansiyon
- Konstipasyon
- Artmış terleme (tüm vücut, fokal veya asimetrik olabilir)
- Seksüel disfonksiyon
- Üriner disfonksiyon (inkontinans veya retansiyon)
- Kardiyak sempatik disfonksiyon

**c. Sensoriyel;**

- Ağrı
- Paresteziler
- Kramplar

**d. Cilt;**

- Sebore

**e. Kranial sinir/fasiyal semptomlar;**

- Maske yüz
- Dizartri
- Disfaji
- Hiperaktif glabellar refleks
- Spoontan göz kırpmasının azalması
- Göz kapağı açma apraksisi
- Azalmış konverjans



- Blefarospazm
- Olfaktör disfonksiyon
- Siyalore

**f. Muskuloskeletal semptomlar;**

- Kifoskolyoz
- Distoni
- Kompresyon nöropatileri
- Periferel ödem
- Restriktif veya obstrüktif solunum bozuklukları

**2.1.2.1 Parkinson Hastalığında Görülen Primer Bulgular**

**2.1.2.1.1 Tremor**

Tremor PH olgularının en sık doktora başvuru sebeplerindendir. Hastalık seyri boyunca görülme sıklığı değişken olmakla beraber olguların yaklaşık %75'inde görülür(25).

Tremor genellikle tek yanlı olarak ekstremitenin distalinde ortaya çıkar. PH tremoru 4-6 Hz frekansa sahiptir. İstirahatte belirgindir, o ekstremitenin harekete başlamasıyla ve uyku sırasında kaybolur. Mental aktiviteyle, yürürken, stresle şiddeti ve amplitüdü artar. İstirahat tremoru sıklıkla bir parmakta ya da elde ardı sıra supinasyon-pronasyon ya da fleksiyon-ekstansiyon hareketleri şeklinde tanımlanır. Başlangıçta aralıktır, zamanla sürekli hal alabilir ve karşı ekstremiteye de geçebilir. Ayaklarda, bacaklarda, dil ve çenede de tremor görülebilir. Baş, boyun ve ses tremoru çok nadiren görülür(26).

Parkinson hastalığında istirahat tremoruna postural tremor eşlik edebilir. Bu durum istirahatteki tremorun postür oluşurken (kollar göğüs önünde horizontal pozisyonda tutulurken) ortadan kalkması ve saniyeler süren bir latent evreden sonra ortaya çıkması (re-emergent tremor) ile esansiyel tremordan ayrılır.

İleri evrelerde ağır bradikinezi ve postural denge bozuklukları nedeniyle tremor daha az yakınılan semptom haline gelebilir. Hastaların %9'unda PH ileri evrelerinde tremorun ortadan kalktığına dair bilgiler mevcuttur(25).

### **2.1.2.1.2 Rijidite**

Rijidite; ekstremiteler, boyun veya gövdenin pasif hareketi sırasında her yöne ve tüm hareket genliği boyunca hissedilen, agonist ve antagonist kaslarda eş zamanlı olarak tonusun artmasına bağlı olarak saptanan dirençtir. Muayene sırasında sıklıkla el bileği pasif rotasyon hareketi ile dirseğin fleksiyon ekstansiyon hareketleri ile değerlendirilir. Rijiditeyi belirgin hale getirmek için Froment manevrası olarak adlandırılan karşı ekstremitelere tekrarlayıcı hareketler yaptırılabilir. Tremorun rijiditeyi etkilemesi nedeniyle rijiditenin kesik olarak algılanmasına dişli çark belirtisi denilmektedir.

Rijiditenin derecesi değişkendir ve genellikle tremor gibi unilateral başlar ve daha sonra karşı tarafa yayılabilir. Proksimal (boyun, omuz, kalça) ve distal (el ve ayak bilekleri) yerleşimli olabilir. Sırt kaslarındaki rijiditeye bağlı antefleksiyon postürü gelişir. Nadiren aksiyel kaslardaki rijiditeye bağlı gövdenin ileri derecede öne doğru fleksiyonu ile karakterize postür gelişebilir, buna kampto-kormi adı verilir. Ayrıca el ayak distal interfalangeal eklemlerde fleksiyon deformiteleri, ulnar deviasyonlar sıklıkla (27).

### **2.1.2.1.3 Akinezi / Bradikinezi**

Parkinson hastalığının en karakteristik klinik özelliklerinden biri olan bradikinezi hareketlerde yavaşlama, akinezi ise hareketin başlatılmaması nedeniyle yapılamaması olarak tanımlanır. 'UK Brain Bank' tanı kriterlerine göre PH tanısı için şarttır(28).

Patofizyolojisi iyi tanımlanmamış olmakla beraber bradikinezi derecesiyle nigral hücre kaybının korele olduğu, F-dopa PET kullanılarak yapılan çalışmada striatumda F-dopa tutulumu ile nigral hücre sayımının korele olduğu bulunmuştur(29, 30). Ayrıca pallidal ve putaminal hipermetabolizmanın bradikinezi derecesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir(31).

Dopaminerjik stimulasyonun kaybı globus pallidus ve substansiya nigradaki düzensiz aktivasyon ile talamus ve pendünkülopoinin nükleusun (PPN) inhibisyonu ve sonuçta kortikal başlatılan hareketin inhibisyonuyla bradikinezi ve akinezi geliştiği düşünölmektedir(69).

Bradikinezi hareketi başlatma, yürütme, hareket zamanının uzaması, bir hareketten diğetine geçme, aynı anda iki hareketi yapma becerisinde bozulmaya sebep olur. Başlangıçta distal grup kaslar etkilenirken zamanla tüm kas gruplarını etkiler(32).

Hipokinezi ise hareket amplitüdünde azalma olarak tanımlanır ve hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkar. Hipokinezi ile göz kırpmaya sayısında azalma (normalde 15-20/dk iken PH'de 5-10/dk'ya kadar azalmıştır),mimiklerin kaybına bağı hipomimi (maske yüz), yutkunma sayısında azalmaya bağı hipersiyalore, yazının küçölmesi (mikrografi), monoton ve kısık sesli konuşma (hipofoni), sandalyeden kalkmada yatakta dönmede zorlanma, ayak sürüyerek yürüme, yürüyüş sırasında kol sallamada azalma ortaya çıkar(33).

Klinik değerlendirme Birleşik Parkinson Değerlendirme Ölçeği motor alt bölümünü kullanarak elin baş ve işaret parmağını tekrarlayıcı biçimde birbirine vurma, el bileğini pronasyon-supinasyon yaptırma, topuğunu yere vurma gibi hareketlerde hareketin yavaşlaması ve amplitüdün düşüşü izlenerek yapılır.

Bradikinezi emosyonel durum ile etkilenebilir. Hasta heyecanlandığında hızlı hareket edebilir buna paradoksal kinezi denir(34).

#### **2.1.2.1.4 Postural instabilite**

Postural reflekslerin kaybına bağı olarak gelişen postural instabilite, PH'nin en az spesifik, en fazla özörlölük yaratan ve tedaviye en az yanıt veren ana bulgusudur(35).

Parkinson hastaları ayakta dururken sırttan öne eğik, dirsek ve dizler yarı fleksiyon halinde bir duruş sergilerler. Postural reflekslerde bozulma erken döneme özğü testlerle ortaya konulabilecek kadar hafif olabilir. Bu amaçla uygulanan çekme (pull) testi hasta ayaklar omuz genişliğinde açık halde ayakta durmaktayken hastanın arkasına geçip geriye çekileceğini haber verdikten sonra omuzlarından hafifçe geriye doğru çekilerek yapılır. Normal bir kişi ikinci çekişten itibaren geriye adım atmayıp geriye doğru hafifçe sallanırken hasta iki ya da daha adım atarak düşmeyi engellemeye çalışır veya düşer. Hastada postural

refleksler değerlendirilirken yapılabilecek diğer bir uygulamada hastanın 10-15 adım yürümesi ve ardından dönmesi istenir. Normalde ek bir adıma ihtiyaç duymadan hasta dönebilmelidir. Ancak Parkinson hastaları sıklıkla üç ila daha fazla adım atarak yön değiştirebilirler veya düşme eğilimi gösterirler. Ayrıca oturması sırasında gözlenebilecek olan ani ve kontrolsüz bir biçimde sandalyeye çökme belirtisine blok oturma “sitting en bloc” adı verilir ve bu bulgu da postural reflekslerin kaybını işaret eder. Postural refleks bozukluklarının Hoehn ve Yahr evrelemesine göre 3. evreden itibaren ortaya çıkması beklenir(36).

Postür ve denge bozuklukları dopaminerjik tedaviye genellikle yanıt vermez(36). Fizik tedavi ve destekleyici aparatlar ile bulgular kontrol edilmeye çalışılır.

### **2.1.2.2 Parkinson Hastalığında Tanısal Yaklaşım**

Parkinson hastalığının tanısı klinik bir tanı olup tanı muayene bulguları ve anamnez esas alınarak konur(22, 23).

Antemortem tanı için PH’ye özgü biyolojik belirteç bulunmamaktadır. Laboratuvar tetkiklerine diğer parkinsonizmleri dışlamak amacı ile başvurmak gerekebilir. Günümüzde en sık kullanılan kriterler 1980’lerin sonunda yayınlanmış olan Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleridir. Bu kriterlere göre tanı için bradikinezi esas olup bradikineziye rijidite, istirahat tremoru veya postural instabiliteden birinin mutlak eşlik etmesi koşulu aranır. En az üç veya daha fazla destekleyici kriterin varlığı ve 16 adet dışlayıcı kriterin de olmaması ile tanı kesinleşir(37).

### **Parkinsonizmin Tanısı**

Bradikinezi (tekrarlayan hareketlerin hızında ve amplitüdünde progresif azalma ile birlikte istemli hareketin başlatılmasında yavaşlık) ile birlikte aşağıdakilerin en az birinin varlığı(37);

-Kas rijiditesi

-4-6 Hz’lik istirahat tremoru

-Postural instabilite (primer görsel, vestibüler, serebellar veya proprioseptif disfonksiyondan kaynaklanmayan)

### **Parkinson Hastalığını Dışlama Kriterleri**

- Parkinsoniyen özelliklerin basamaklı artışı ile birlikte tekrarlayan inme öyküsü

- Tekrarlayan kafa travması öyküsü

- Kesin ensefalit öyküsü

- Okülojirik krizler

- Semptomların başlangıcında nöroleptik kullanımı

- Birden fazla akrabada benzer hastalık

- Süregiden remisyon

- Üç yıldan sonra sadece unilaterale tutuluş özellikleri

- Supranükleer bakış paralizisi

- Serebellar bulgular

- Erken şiddetli otonomik tutuluş

- Bellek, lisan ve praksiyi etkileyen erken şiddetli demans

- Babinski işareti

-Bilgisayarlı tomografi görüntülerinde serebral tümör veya komünikan hidrosefali

- Yüksek doz L-dopa tedavisine yanıtızsızlık

-1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine(MPTP) maruziyeti

### **Parkinson Hastalığını Destekleyici Prospektif Olumlu Kriterler**

- Tek taraflı başlangıç

- İstirahat tremorunun varlığı
- Progresif hastalık
- Başlangıçta tutulan tarafta sebat eden asimetri
- L-dopa'ya belirgin (%70–100) yanıt varlığı
- L-dopa'ya bağlı şiddetli kore
- L-dopa'ya yanıtın beş yıl veya daha uzun sürmesi
- Klinik gidişin 10 yıl veya daha uzun sürmesi

### **Parkinson Hastalığında Ayırıcı Tanı**

Parkinson hastalığını taklit edebilen veya ortak belirtiler nedeniyle hastalığın erken döneminde ayırıcı tanıda ele alınması gereken farklı etiyojilere dayalı hastalıklar bulunmaktadır. Diğer parkinsonizm sebeplerinin dışlanmasında muayene yöntemleri ve yardımcı tetkiklere başvurmak gerekebilir. Kranial bilgisayarlı tomografi PH'de normaldir. Normal basınçlı hidrosefali, vasküler parkinsonizm ve tümörleri ayırt etmede yararlıdır. Diğer patolojilere bağlı gelişen parkinsonizmleri ayırt etmede manyetik rezonans (MR) görüntüleme, single photon emission tomography (SPECT) ve PET tekniklerinin önemli bir rolü vardır. Konvansiyonel MR, MR volümetri, proton manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), difüzyon ağırlıklı görüntüleme, magnetizasyon transfer gibi ileri MR teknikleri özellikle Parkinson plus sendromlar ve sekonder parkinsonizmlerde SN ve bazal gangliyon anormalliklerini araştırma ve tanımda kullanılabilir. Konvansiyonel MR tekniklerinin PH klinik kullanımındaki en önemli yeri nörodejeneratif parkinsonizmler ile multiple skleroz, beyin tümörü, vasküler sebepler ve normal basınçlı hidrosefalinin ayırt edilmesidir(38).

PH ayırıcı tanısına gözden geçirilmesi gereken tanılar aşağıda listelenmiştir(39).

## **I. Edinsel (semptomatik) Parkinsonizm**

- İnfeksiyöz: Postensefalitik, AIDS ve HIV ile ilgili fırsatçı enfeksiyonlar (toksoplazmoz, tüberküloz, progresif multifokal lökoensefalopati), Creutzfeldt- Jacob hastalığı, subakut sklerozan panensefalit
- İlaçlar: Dopamin reseptör blokerleri (antipsikotikler, antiemetikler), rezerpin, tetraabenazin, alfa metil dopa, lityum, flunarizin, kemoterapötik ajanlar (sitozin arabinozid, siklofosfamid, metotreksat), amiodaron, amfoterisin B, prokain
- Toksinler: MPTP, karbonmonoksit, mangan, civa, siyanid, metanol, etanol
- Vasküler: Vasküler parkinsonizm (alt vücut yarısı parkinsonizmi), multienfarkt demans, Binswanger Hastalığı, amiloid anjiyopati
- Kafa Travması
- Anoksi
- Metabolik: Wilson, aseroluplazminemi, nöroferritinopati, dopa yanıtı distoni, paratiroid hastalıkları, hipotiroidi- hemiparkinsonizm-hemiatrofi
- Diğer: Beyin tümörleri, demiyelinizan hastalıklar, normal basınçlı hidrosefali, siringomezensefali, radyoterapi
- Parkinson Plus Sendromlar
  - o Progresif supranükleer paralizi (PSP)
  - o Kortikobazaldejenerasyon (KBD)
  - o Multisistem Atrofiler (MSA)
  - o Lewy Cisimcikli Demans

## **II. Heredodejeneratif Hastalıklar**

- Huntington Hastalığı
- Wilson Hastalığı
- Hallervorden- Spatz Hastalığı
- Familyal Olivopontoserebellar atrofi
- Familyal Bazal gangliyon kalsifikasyonu (Fahr Hastalığı)
- Seroid-lipofuksinoz
- Gerstmann-Straussler-Scheinker Hastalığı
- Machado-Joseph Hastalığı
- Periferik nöropatili ailesel parkinsonizm
- Nöroakantositozis
- Lubag (Filipino X'e bağlı distoni ve parkinsonizm tablosu)

- Striatal nekrozlu mitokondrial sitopatiler

### **III. Diğer Nörodejeneratif Hastalıklar**

- Esansiyel tremor
- Frontotemporal demans parkinsonizm
- Spinoserebellar ataksiler
- Alzheimer Hastalığı
- Progresif Pallidal Atrofi

#### **2.1.3 Epidemiyoloji**

Parkinson hastalığı epidemiyolojisinin araştırılmasında tek başına tanı koyduracak tanısız bir test olmaması, kesin tanı için postmortem değerlendirme gerekmesi, uzun preklinik dönem varlığı, ileri yaş hastalığı olması ve bildirim zorunluluğu olmaması gibi zorluklar bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalarda Parkinson hastalığı için yıllık insidansın 1,5-22/100000 arasında değiştiği görülmektedir. PH insidansının en önemli belirleyicisi yaştır. 55 yaş üstü popülasyonda Avrupa'da yapılan çalışmalarda insidans 410-529/100000 olarak bildirilmiştir. Farklı yaş gruplarına göre insidansa bakıldığında 65 yaş için 50/100000, 75 yaş için 150/100000, 85 yaş içinse 400/100000 olarak yer almaktadır(40). Yaşam boyu kümülatif PH gelişim riski 60-80 yaş için %2,5 olarak bildirilmiştir(41). Farklı bölgelerde insidans değişimi izlenmiş olması genetik ve çevresel faktörlerin PH etiyojisinde rol oynadığı verilerini desteklemektedir(42-44).

PH prevalans çalışmalarında 65 yaş üzerinde PH prevalansı 167-5703 /100000 arasında bildirilmiştir(45-47).

Parkinson hastalığının yaş ile sıklığının artış gösteriyor olması toplumun yaşlanması ile hasta sayısının daha da artmasının bekleneceğini öngörmektedir(48).



## **2.1.4 Etiyoloji**

PH dünyanın her yerinde, tüm ırklarda, her türlü sosyoekonomik koşulda ve meslekte görülebilmektedir. Etiyolojisi net olarak tanımlanmamış olmakla beraber kalıtsal yatkınlık, çevresel faktörler ve yaşlanmanın değişik oranlardaki katkıları ile multifaktöriyel bir etki söz konusu olduğu düşünülmektedir. Etiyolojinin net bilinmemesi risk faktörlerinin tanımlanmasında da yetersizlik oluşturmaktadır(48).

## **PH ilişkili faktörler**

### **1-Yaş**

Parkinson hastalığı tipik olarak orta ve ileri yaşın hastalığı olup 40 yaşından önce nadir görülürken ilerleyen yaşlarla beraber insidanda artma görülür. Hastaların %5'inde 40 yaşından önce başlamakta ve erken başlangıçlı PH olarak tanımlanmaktadır(49).

65 yaş üstü popülasyonun %1'ini etkiler, 85 yaş üzerinde ise bu oran %2,5'tir(50-52).

### **2- Cinsiyet**

Çalışmaların çoğunda, PH'nin prevalansı erkek ve kadınlar arasında önemli bir farklılık göstermemektedir. Ancak aynı yaş grubundaki kadın ve erkeklerde yapılan çalışmalarda erkeklerde PH için orta derecede (1,2-1,5 kat) artmış risk gösterilmiştir(53, 54). Bu farklılıkta biyolojik değişikliğin yanı sıra kültürel özellikler nedeniyle maruz kalınan çevresel ve mesleki faktörlerin değişiminin de katkısı olduğu düşünülmektedir(28, 42, 55).

### **3- Genetik Faktörler**

Parkinson hastalığının %85'i sporadik olmakla birlikte, %10-15'i ailesel özellik göstermektedir. Aile ve ikiz çalışmaları PH etiyojisinde olası ailesel komponentlerin (genetik ve ortak çevresel faktörler) araştırılması için kullanılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları incelendiğinde 50 yaş altında başlayan PH olanlarda monozigotik ikizlerde konkordans oranının dizigotik ikizlere göre anlamlı yüksek bulunmuş, 50 yaş üzeri

başlangıçlı PH'de ise anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgu genetik faktörlerin erken başlangıçlı olan olgularda rol oynadığını ancak sporadik PH'de etkili olmadığını düşündürür(56-58).

Parkinson hastalığı ile ilişkisi gösterilen genlerden bazıları şunlardır; alfa-sinüklein mutasyonları SNCA(PARK1vePARK4), Parkin (PARK2), MAPT (FTDP-17), Ataksin2 (SCA2), Ataksin3 (SCA3), PINK1 (PARK6), DJ-1 (PARK7), Lösün-zengin tekrarlayan kinaz 2 LRRK2 (PARK 8), ATP13A2 (PARK9), PLA2G6 (PARK14), FBXO7 (PARK 15), EIF4G1 (PARK 18), VPS35 (PARK 17), Ubiquitin carboxy-terminal hidrolase L1 UCH-L1 (PARK5) ve Spatacsin (SPG11)(59-61).

#### **4- Mesleki veya Çevresel Risk Faktörleri**

1976 yılında 23 yaşındaki kimya yüksek lisans öğrencisinde MPTP isimli sentetik toksin maruziyeti sonrasında parkinsonizm tablosu gelişmesi, olgunun otopsi bulgularında substantia nigra dopaminerjik nöronal hasarlanma saptanması, ardından 1982'de Kaliforniya'da 6 genç olguda daha MPTP maruziyeti sonrasında parkinsonizm gelişmesi hastalık etiolojisinde çevresel faktörlerin rolü olabileceğine dikkati çekmiştir. Sonrasında birçok epidemiyolojik çalışma planlanmıştır fakat bu çalışmalar hastalığın patogenezinin motor bulgular başlamadan yıllar önce başlıyor olması, uzun süre hasta izlem verilerinin toplanmasındaki zorluklar ve maruziyet doz ölçüm sorunları nedeniyle yöntemsel kısıtlamalara sahiptirler(62).

Çevresel faktörlerin PH patogenezinde nasıl etkili olduğu henüz net olarak anlaşılmamakla birlikte, kırsal yaşam, kuyu suyu kullanımı, herbisit ve pestisidlerin hastalık için risk faktörü olduğu bildirilmektedir(63).

#### **5- Esansiyel Tremor**

Esansiyel tremor (ET) hastalarında PH gelişebileceği bilinmekte olup Shahed ve Jankovic tarafından yapılan epidemiyolojik çalışma ile ET'nin PH riskini 4 kat artırdığı gösterilmiştir(64).

## 6- Kafa Travması

Boksörlerde tekrarlayan kafa travmasından yıllar sonra parkinsonizm gelişmesiyle kafa travmasının PH için risk faktörü olduğu düşünülmüştür (65). Bazı çalışmalarda kafa travması ile PH gelişimi arasında pozitif bir ilişki gösterilmekle beraber bazı araştırmacılar tarafından da belirgin bir artış olmadığı belirtilmiştir(66, 67).

## 7- Sigara kullanımı

50 yılı aşkın süredir sigaranın PH'den koruyucu bir etkisinin olduğunu destekleyen veriler mevcuttur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda sigara kullanım yılıyla hastalık riski ilişkisine bakıldığında 40 veya daha fazla yıl için % 46, 30- 39 yıl için % 35, 1-9 yıl için ise %8 daha az PH gelişim oranı izlenmiştir. Parkinson hastalığına yakalanma riski ile günde içilen sigara sayısı arasında anlamlı bir bulgu kaydedilmemiştir(68).

Bulgular ayrıca geçmişte sigara içmiş olanlarda da hiç sigara kullanmamış olanlara göre daha düşük riskli olduğunu daha önce 30 yıldan fazla sigara içmiş ve sigarayı bırakmış olanlarda %41, 20 ila 29 yıl boyunca sigara içmiş olanlarda % 36, 10 ila 19 yıl boyunca sigara içmiş olanlarda ise % 22 daha düşük risk olduğunu belirtmektedir(69).

Sigara nikotin ve birçok kimyasal madde içermektedir. PH patolojisi üzerinde etkili birleşeni olarak ise nikotin en açık adaydır. Nikotin monoamin oksidaz-B (MAO-B) inhibisyonu yapmaktadır ve ayrıca nikotin dopamin iletimini modüle edebilir. Bu da PH gelişimini erteleme veya başlangıçta semptomlarını baskılama yönünde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Deneysel çalışmalarda 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)'nin dopaminerjik nöronlarda yaptıkları hasarlanmaya karşı nikotinin koruyucu etkisi olabileceğini göstermiştir(70-72).

Genetik varyasyonun nikotinin koruyucu etkisinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. SV2C genotipi PH patogenezinde rol oynar ve nikotinin zararlı veya nötr etkisini faydalı olarak değiştirebileceğine dair düşünceler mevcuttur(73).

Sigaranın birçok ölümcül hastalık patofizyolojisindeki etkileri net ortaya konmuşken PH için korunma veya tedavisinde nikotin ya da sigarayla ilgili diğer kimyasalların kullanımını desteklemek mümkün değildir.

## **8- Kafein Alımı**

Kafein alımı, kahve tüketimi ve alkol alımıyla PH ilişkilerini net olarak ortaya koymuş bir çalışma bulunmamakla beraber kafeinin risk azalmasında etkili olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Fare deneylerinde kafeinin muhtemelen adenozin A2A reseptörlerinin bloke edilmesi aracılığı ile MPTP ile dopaminerjik hücre yıkımını azalttığı gösterilmiştir(74, 75).

## **9- Fiziksel Aktivite**

Düzenli sıkı fiziksel aktivitenin PH gelişme riskini azaltabileceğini bildiren çalışmalar olsa da bu ilişki zayıftır(76).

### **2.1.5 Nöropatogenez**

Parkinson hastalığında diğer çoğu nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi protein agregasyonu ve bu agregasyonu içeren inklüzyon cisimcikleri ana patolojik özelliklerdir. PH patolojik özgün bulguları nöron gövdesinde bulunan lewy cisimcikleri (LC) ve nöron uzantılarında ip ya da iğ şeklinde agregatlar olan Lewy nöritleridir (LN)(77).

Parkinson hastalığının patolojik belirleyicisi olan LC, ilk kez 1912 yılında F.H.Lewy tarafından Parkinson hastalarının beyin sapında, substantia nigranın (SN) nöromelanin içeren nöronlarının sitoplazmasında yer alan küre biçiminde inklüzyonlar olarak tanımlanmıştır(16).

LC hemotoksilen-eozin ile boyanan ışık mikroskopisi ile eozinofilik, ortası yoğun çevresinde daha az yoğun bir halo bulunduran intrasitoplazmik yapı olarak izlenir. LC'nin ana komponenti alfa sinüklein proteindir. Ubikutin ile bağlanmış ve fosforile olarak çözünmez fibriler yapıda bulunur. Presinaptik terminallerde yoğun olarak bulunan bu proteinin nörotransmitter vezikül fonksiyonunu modüle ettiği düşünülmektedir(78).

Parkinson hastalığında LC ve LN'ler beyin, spinal kord, visseral otonom sistemi, adrenal medulla, tükürük bezleri ve deride yaygın olarak görülmektedir. Ancak hücrelerin ve nöronların duyarlılıkları farklı olup Braak ve ark. bu farklılığın nöronların oksidatif strese

olan duyarlılık farklarıyla açıklamaktadır ve bunun yansıması olarak PH patolojisi bölgesel bir dağılım paterni göstermektedir. SN'de dopaminerjik nöronların kaybı ve bu nöronlarda LC varlığı PH tanısında altın kriter olmasına rağmen patolojik değişikliklerin SN'den önce başka beyin bölgelerinde başladığı ve SN'ye sınırlı olmadığı gösterilmiştir(17).

Vagus dorsal motor nükleusu, anterior olfaktör nükleus ve enterik hücre pleksuslarında başlayan alfa-sinüklein birikimi yaygınlaşarak dorsal motor nükleus, pons tegmentumu, raphe nükleusları, locus seruleus, amygdala ve bazal ön beyine ulaştıktan sonra SN'de etkilenim başlar. SN'de nöronal kayıp ve buna bağlı striatal dopamin salınımında azalma ile PH motor bulguları ortaya çıkmaktadır. İlerleyen dönemde patolojik etkilenme yayılarak temporal mezokortekse, insulaya, singulat kortekse, asosiasyon korteksine ve sonuçta yaygın olarak kortikal etkilenmeye sebep olur. Bu topografik dağılım paterni PH'nın diğer sinükleopatilerden ayırımında da önemlidir(17, 79).

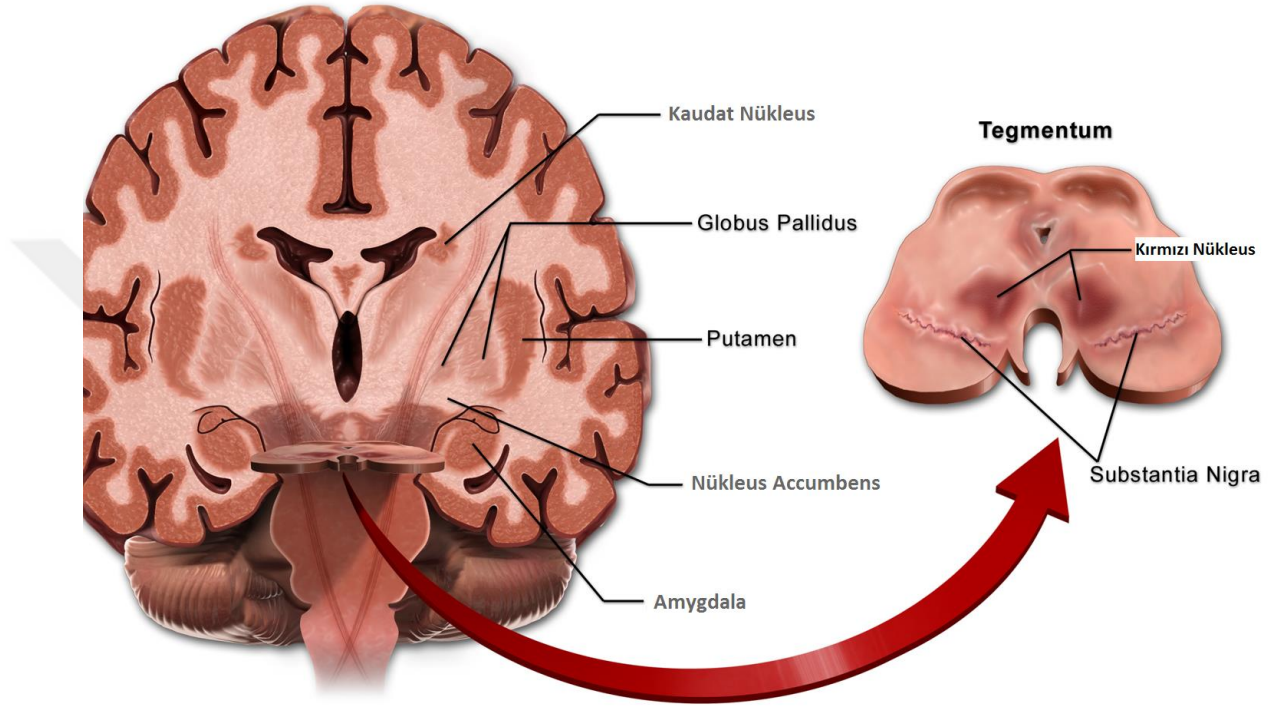
Parkinson hastalığının patogenezinde dopaminerjik nöronal kaybında oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, eksitoksisite, nörotrofik faktör yetersizliği ve nöroinflamasyon suçlanmaktadır. Olası mekanizmalar arasında alfa sinüklein agregasyonu ve mitokondriyal disfonksiyonun temel rolü üstlendiği söylenebilir.

Ailevi formların %10'lara ulaşabilen sıklıkta görüldüğünün ortaya konması, bu oranın Kuzey Afrika ve Askenazi Musevileri arasında %30'lara ulaştığının saptanması monogenetik PH formlarının hücrel ve transgenetik yollarının tespitinde önemli fırsatlar oluşturmuştur(80).

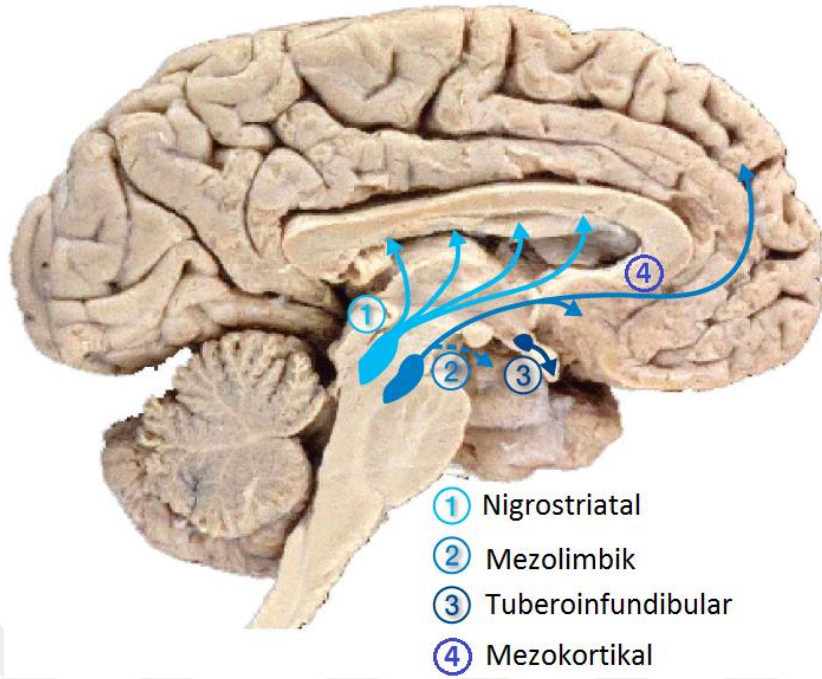
Monogenetik PH formlarına yol açan mutant proteinler üzerinden patogenetik araştırmalar hız kazanmış ve sıklıkla birbirleri ile kesişen birçok patogenetik yolak tanımlanmıştır. Bunlar: protein agregasyonu (alfa sinüklein mutasyon ve duplikasyonları), bozulmuş mikro (parkin, UHCL-1:ubikülin-proteozom sistem disfonksiyon) ve makro-degradasyon (ATP13A2 ve beta-glukoserebrozidaz: lizozomal disfonksiyon), mitokondriyal disfonksiyon (PINK1,DJ-1, parkin, OMI/ HtrA2,POLG), oksidatif stres ve antioksidan disfonksiyon (DJ-1), bozulmuş kinaz aktivitesi (fosforilasyon)(LRRK2), bozulmuş aksonal transportlardır (SCNA, MAPT,DCTN1 mutasyonları) (81-84).

## 2.1.6 Nöroanatomik Mekanizmalar

Sağlıklı kişilerde hareketin kontrolü serebral korteks ile bazal gangliyon arasındaki kortikostriatal bağlantılarla sağlanır. Bazal gangliyon, serebral hemisferin ventromedialinde bulunurlar. Bazal gangliyon temel parçalarını striatum (kaudat nükleus (NC),putamen ve nükleus accumbens), globus pallidus, diensefelonda yer alan subtalamik nükleus ve mezensefelonda yer alan substantia nigra (pars kompakta ve pars retikülata) ile ventral tegmental alanlardır(85).



Şekil 1: Bazal gangliyon ve ilişkili yapılar(86)



Şekil 2: Serebral dopaminerjik yollar(87)

Dopamin bu düzenlemede anahtar rol oynayan nörotransmitterdir. Erişkin beyinde dopaminerjik nöronlar beyindeki nöral popülasyonun %1'inden azını oluşturmaktadır. İnsan beyinde 4 temel dopaminerjik yol tanımlanmıştır: nigrostriatal, mezolimik, mezokortikal, tuberoinfundibüler (75).

Nigrostriatal yol, substantia nigrayı (SN) neostriatuma, mezokortikal yol ventral tegmental alanı (VTA) prefrontal, singulat kortekse, mezolimik yol VTA'yı, nükleus akkumbense, tuberoinfundibüler yol hipotalamusu hipofize bağlar.

SN pars kompaktadan (SNc) köken alan ve kaudat-putamene yayılan nigrostriatal sistem istemli hareketin kontrolünde temel rol oynar(88).

Striatumda nükleus kaudatus daha çok asosiyatif kortikal alanlarla ilişki içindedir. Putamen ise striatumun motor parçasıdır, frontal korteksin motor alanları ile bağlantılıdır ve bazal gangliyonik yapılara gelen bağlantının büyük kısmı ile ilişkidir(76).

Globus pallidus iki kısımdan oluşur: lateral (ya da eksternal:GPe) ve medial (ya da internal, GPi). Her iki kısım da striatal efferentleri alır(89).

Substansiya Nigra Pars retikularis (SNr) ve pars kompakta (SNc) olarak iki kısma ayrılır. SNr morfolojik, nörokimyasal özellik, bağlantıları ve fizyolojisi ile GPi'nin kaudamediyal uzantısı olarak görülür. SNc ise ventral tegmental alanı içeren orta beyin dopaminerjik sisteminin bir parçasıdır(75).

İşlevsel olarak bazal gangliyon üç ana bölgeye ayrılabilir. Birincisi premotor ve suplementer motor kortekse geri projekte olan ve putamende bulunan 'sensorimotor bölge', ikincisi dorsal kaudat çekirdekte bulunan ve prefrontal kortekse geri projekte olan 'asosiyatif alan', üçüncüsü ise ventral striatumda bulunan ve anterior singulat ve medial orbitofrontal kortekse geri projekte olan 'limbik bölgedir'(80).

Bazal gangliyon afferent girdilerinin önemli bir kısmı frontal korteksten (motor korteks, premotor alan, suplementer motor alan, singulat korteks, dorso-lateral ve orbito-lateral frontal korteks) bir kısmı da parietal korteksten ve talamustan gelir. Bu afferent sinyallerin bazal gangliyaya giriş yaptıkları ana bölge striatumdur(90).

Pallidum girdi ve çıktıları: SN, subtalamik nükleus (STN) ve striatumdan girdi alan GP esas çıktısını GPi 'den talamus üzerine yapar. Talamus ventral anteriorundan motor kortekse, ventral posteriorundan da premotor çekirdeğe projekte olan lifler ile bazal gangliyon motor sistem üzerine etki etmektedir. Talamus dışında STN, nükleus ruber, hipotalamus ve mezensefalik retiküler formasyona da pallidal efferentler ulaşır(76).

Substantia Nigra girdi ve çıktıları: STN SNr' ye glutaminerjik lifler yollar. SNr'den talamusa efferentler gider. SNc' den ise striatuma projeksiyon gönderilir (76).

Gpi ve SNr'ye striatumdan gelen afferentler GPi hücrelerini direkt kontrol ettiği için bu yol direkt yol olarak isimlendirilir. Direkt yolda GPi/SNr akson sonlanmalarında dopaminerjik D1 reseptörleri bulunur. Bu reseptörler strionigral ve striopallidal yollardaki GABA salınımını modüle ederler. Substans P ve dinorfin isimli peptitler de direkt yolda kullanılır(91, 92).

Direkt yolda SNc' den gelen lifler dopamin kullanarak, sensorimotor korteksten gelenler ise glutamat kullanarak striatum eksitasyonunu sağlar. Striatumun GABAerjik olan GPi/SNr çıktıları baskılanıp talamusa giden GABAerjik liflerin uyarımının azalması ile talamik çekirdeğin üzerindeki inhibisyon azalır ve net etki kortikal başlatılan hareketin fasilitasyonu olur(80).



İndirekt yolda ise striatal nöronlar GPe'ye projekte olup ardından STN ve sonradan da GPi/SNr'ye ulaşırlar. GPe'ye projekte olan nöronların akson terminallerinde esas olarak dopamin D2 reseptörleri bulunur ve GABAerjiktirler. İndirekt yol uyarıldığında striatumun GABAerjik çıktısıyla GPe GABAerjik çıktısı azalır, böylece STN'nin glutaminerjik çıktısı artar ve GPi/SNr aktive olur. Talamik çekirdek üzerindeki inhibisyon artarak kortekse eksitatör etki azalır.

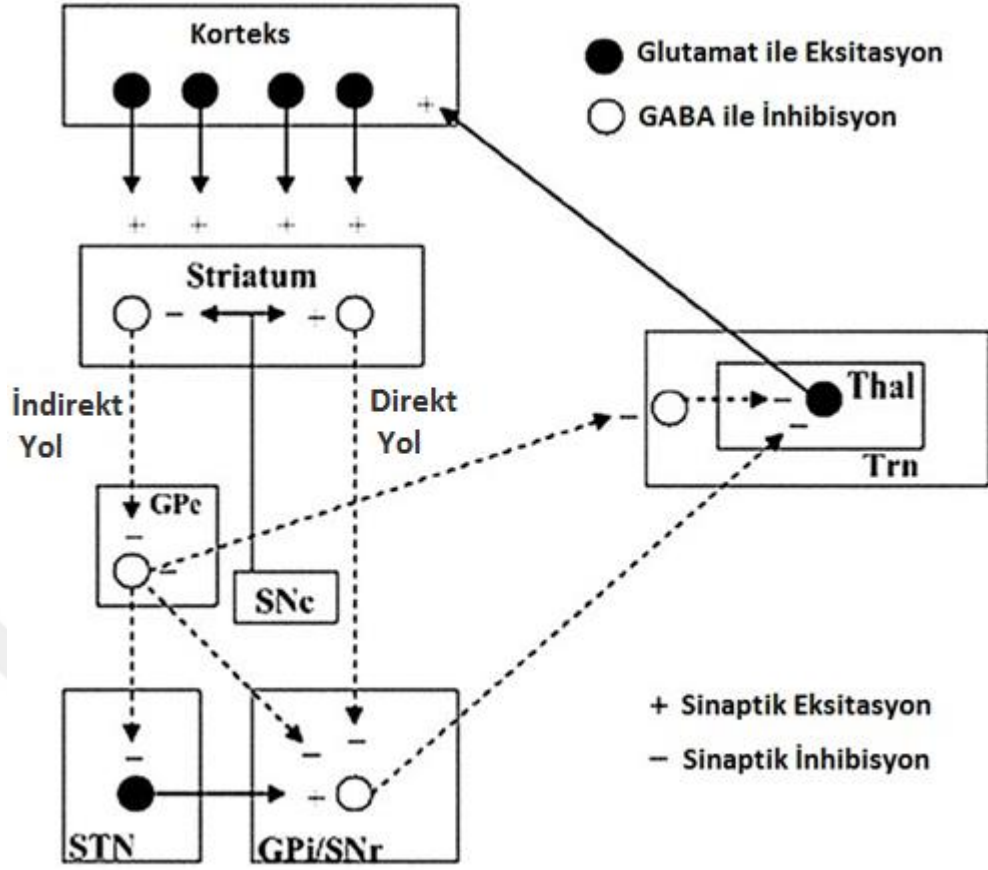
Nigrostriatal dopaminerjik uyarım D1 reseptörleri üzerinden direkt yolu aktive, D2 reseptörleri üzerinden indirekt yolu inhibe ederek motor korteks eksitasyonu yapar.

Dopaminerjik stimülasyonun kaybı GPi/SNr'nin aşırı aktivasyonu ve talamus-PPN'nin inhibisyonu ile sonuçlanır. Striatal nöronlarda direkt yolda D1 stimülasyonu azalması ve GPi seviyesinde inhibisyonu azaltır ve GPi'nin artmış aktivasyonuna yol açar. GPi/SNr'deki bu düzensiz aktivasyon talamus ve PPN'nin inhibisyonuna sonuçta kortikal başlatılan hareketin inhibisyona yol açar(93).

Parkinson hastalığı semptomları striatumda nigral dopamin hücrelerinin yaklaşık %50'sinin kaybı nedeniyle olan dopaminin %80'i kaybolduğunda ortaya çıkar(94, 95).

Parkinson hastalığında bradikinezi ve rijiditenin düzeyi otopsi çalışmasında nigral hücre kaybı ve azalmış striatal dopamin düzeyi ile korele bulunmuştur(77).

Ayrıca nöronal kayıp kolinerjik, seratonerjik ve noradrenerjik nöronları da etkiler(93).



Şekil3: Bazal gangliyon sirkülasyonu şematik diyagramı. Striatum: kaudat nükleus ve putamen; GPe: globus pallidus pars externa; SNc: substantia nigra pars compacta; STN: subthalamic nükleus; GPi: globus pallidus pars interna; SNr: substantia nigra pars retikulara; Thal: orta talamik nükleus; Trn: talamik retiküler nükleus(96).

### 2.1.7 Nöroimmünolojik Mekanizmalar

Parkinson hastalığı patogenezinde nöroinflamatuvar süreçlerin rolüne dair çok sayıda veri bulunmaktadır. Ancak, bu immün aracılı mekanizmaların PH patogenezini başlatan ana neden olup olmadığı sorusunun cevabı halen yanıtsızdır. Primer neden olmasa da nörodejenerasyonun PH progresyonuna katkısı açık olarak ortaya konulmuştur. PH patogenezinde santral sinir sisteminin kendine has immünesinde hem doğal immünite hem de edinsel immünesinin rolü olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır(97).

Postmortem Parkinson hastalarının SN’inde aktive mikrogliaların gösterilmesi ile doğal immünite rolüyle ilgili ilk bulgu saptanmış olup sonrasında doğal immüniteden sorumlu mikroglialar üzerine yapılan çalışmalarla PH patogenezi araştırılmıştır(98). Aktive mikrogliaların salgıladıkları sitokinler hem postmortem hem de invivo olarak PH tanılı

olguların serum ve beyin omurilik sıvılarında (BOS) gösterilmiştir. Sitokin ve kemokinler periferik dolaşımdaki lökositlerin hücrel adezyon moleküllerini up-regüle ederek lökositlerin postkapiller venüllere bağlanmasını ve geçişini hızlandırır. Ayrıca aktive mikroglialdan salgılanan sitokinlere bağlı oluşan oksijen ve nitrojen radikalleri ile nöron üzerinde oksidatif stres yaratır. Oksidanlar ayrıca glial aktivasyonla ve proinflamatuvar gen transkripsiyonuna neden olarak inflamatuvar yanıtı artırır(99).

Parkinson hastalarının serumlarında TNF-alfa düzeyi yüksek bulunmuş, IL-6 düzeyleri ise Hoehn ve Yahr evresi ile korelasyon göstermiştir(100). Ayrıca PH tanılı olgularda dopaminerjik nöronlarında TNF-alfa reseptör 1 ekspresyonunun arttığı böylece dopaminerjik hücrelerin sitokinlere daha duyarlı olduğunu düşünülmektedir(101). Hem idiopatik hem ailesel Parkinson hastalarının beyinlerinde kontrollere göre yüksek oranda IgG immünopozitif dopamin nöronlarının gösterilmesi, LC'de IgG immün işaretlenmesinin görülmesi, IgG immünopozitif nöronlarının sayısının SN'deki hücre kaybı ile negatif korelasyon göstermesi de PH'nin patogenezindeki edinsel immünitinin rolüne dair kanıtlar olarak gösterilmektedir. Dopaminerjik nöronların IgG ile bağlanması ile mikroglialar için hedef hücre haline gelmesine yol açabileceğini düşündürmüştür(102, 103).

Bu sonuçlar PH'de nöroinflamatuvar süreçlerin varlığını göstermektedir.

## **2.2 Parkinson ve Psikoz**

Psikoz, gerçeği değerlendirme yetisinin bozulabildiği, düşünce, algı ve davranışlarda bozulmaların görüldüğü bir ruh halidir. Psikotik kişi zihnindeki bazı süreçleri dış gerçekliğe aitmiş gibi yaşama eğilimi gösterir. Bu iki tür belirtiyeye neden olabilir: varsanılar (halüsinasyonlar) ve sanrılar (hezeyanlar)(104).

Varsanılar algı bozukluklarıdır. Sağlıklı insanlarda algılama olması için bir uyarın olması gerekir. Hasta bireyde ise uyarın olmaksızın algılama olur. Hemen her türlü duyu alanında olabilmektedir(105).

Varsanı tipleri:

- İŖitme varsanıları
- Somatik ve dokunma varsanıları
- Koku varsanıları
- Görme varsanıları
- Tat varsanıları

Psikotik bozuluklarda görülen en temel dŖnce içeriği bozuklukları sanrılarıdır. Sanrı bireyin yaŖadıđı ağ ve kültürüyle uyumlu olmayan, mantıksal açıklamalarla deđiŖtirilemeyen dŖncelerdir(105).

Sanrı tipleri:

- Kötülük görme sanrısı
- Kıskançlık sanrısı
- Suçluluk ve gnahkarlıksanrısı
- Büyüklük sanrısı
- Dinsel sanrılar
- Somatik sanrılar
- Alınma sanrıları
- Kontrol edilme sanrıları
- DŖnce okuma sanrıları
- DŖnce yayılması sanrıları
- DŖnce sokulması sanrıları
- DŖnce çekilmesi sanrıları
- Etkilenme sanrıları
- Nihilistik sanrılar

Varsanı ve sanrı dıŖında psikoz hastalarında görülen diğer belirtiler Ŗunlardır(105):

### **Konuşma bozuklukları (dezorganize konuşma)**

- Raydan çıkma: Konudan sapmak
- Ayrıntıcılık: Gereksiz ayrıntılara girmek
- Teğetsellik: Bir türlü ifade etmek istediği fikri ifade edemeyerek sürekli etrafında dolaşıp durmak
- Perseverasyon: Bir sözcüğün, bir düşüncenin ya da bir konunun kalıplaşmış biçimde ve ısrarla yinelenmesidir
- Verbijerasyon: Aynı kelimeyi, cümleyi veya ifadeyi amaçsızca, uzun süre tekrarlamak
- Klang Çağrışım: Çağrışımların birbirlerini anlam bakımından tamamlamak yerine ses benzerliği esasında takip etmesi durumu
- Neolojizm: Dilde karşılığı olmayan yeni sözcükler, kavramlar türetme.
- Ekolali: Karşısındakinin sözlerini tekrarlama
- Fikir Uçuşması: Konuşurken çok hızlı konu değiştirme
- Enkoherans: Konuşmanın tamamen anlaşılabilir, takip edilemez bir hal alması

### **Davranış bozuklukları (dezorganize davranış)**

- Psikomotor eksitasyon: aşırı hareketlilik, taşkınlık, saldırganlık
- Psikomotor retardasyon: aşırı durgunluk, yavaşlama
- Sosyal ve cinsel davranış bozukluğu
- Tekrarlayıcı veya stereotipik davranışlar

Psikiyatrik bozukluklar için iki sınıflandırma sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlardan biri Uluslararası Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization) ICD (International Classification of Diseases) sınıflandırması, diğeri Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (American Psychiatric Association) DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) sınıflandırmasıdır. ICD tüm hastalıkları kapsayan bütünsel bir sınıflandırmadır. ICD sınıflandırması "F" kodlarına sahiptir.

2013 yılında DSM sınıflandırma sistemi yeniden düzenlenerek DSM-V kullanıma sunulmuştur. DSM-V tanı kodları ve bunun karşılığı olan ICD-10 kodlaması ile beraber aşağıdaki tablo düzenlenmiştir (106).

## **DSM-V Şizofreni Spektrumu ve Diğer Psikotik Bozukluklar Ağacı**

- Şizotipal (Kişilik) Bozukluk [F21]
- Sanrısız Bozukluk [F22]
- Kısa Psikotik Bozukluk [F23]
- Şizofreniform Bozukluk [F20.81]
- Şizofreni [F20.9]
- Şizoaffektif Bozukluk
  - İkiüçlü Tip [F25.0]
  - Depresif Tip [F25.1]
- Maddenin/İlaçla Tedavinin Yol açtığı Psikotik Bozukluk
- **Başka Bir Tıbbi Duruma Bağlı Psikotik Bozukluk**
  - **Sanrılarla Giden [F06.2]**
  - **Varsanıllarla Giden [F06.0]**
- Katatoni
  - Başka Bir Ruhsal Bozukluğa Eşlik Eden Katatoni [F06.1]
  - Başka Bir Tıbbi Duruma Bağlı Katatoni [F06.1]
  - Belirlenmemiş Katatoni [F06.1]
- Diğer Bir Belirlenmiş Şizofreni Spektrumu ya da Diğer Psikotik Bozukluk [F28]
- Belirlenmemiş Şizofreni Spektrumu ya da Diğer Psikotik Bozukluk [F29]

Parkinson hastalığı ilişkili psikoz, şizofreni spektrumu ve diğer psikotik bozukluklar başlığı altında ‘başka bir duruma bağlı psikotik bozukluk’ olarak sınıflandırılmıştır(104).

## **Başka Bir Tıbbi Duruma Bağlı Psikotik Bozukluk Tanı Kriterleri**

A. Belirgin varsanıllar ya da sanrılar

- B. Öykü, fizik muayene ya da laboratuvar bulgularında bu bozukluğun başka bir sağlık durumunun doğrudan patofizyoloji ile ilgili bir sonucu olduğuna ilişkin kanıtlar vardır
- C. Bu bozukluk başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz
- D. Bu bozukluk yalnızca deliryumun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır
- E. Bu bozukluk, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur

Baskın olan belirtiyeye göre kodu belirlenir:

F06.2 Sanrılarla giden: Sanrılar baskın belirti

F06.0 Varsanılarla giden: Varsanılar baskın belirti

PH' de psikoz sıklığı ile ilgili çalışmalarda değişik sıklıklar belirtilmiştir. 216 demansı olmayan PH tanılı olgunun alındığı çalışmada psikotik bulgular %39,8 oranında raporlanmış ve bulguların %25,5'si minör varsanı ve sanrılar olarak not edilmiştir. %22,2'i görme, %9,7'si işitme varsanıları olarak bildirilmiştir(107).

230 PH tanılı olgunun 12 yıl süresince izlendiği çalışmada, çalışma başlangıcında %17,8 (41/230) olan psikotik olgu sayısı 4 yılda % 35,9' a (51/142), 8 yılda %51'e (45/88), 12 yılda ise % 46'ya (12/25) ulaşmıştır. Toplam grupta psikotik bulguları olan hasta oranı %60'a (137/ 230) ulaşmıştır (108).

Parkinson hastalığı medikal tedavisi altındaki hastalarda varsanılar çeşitli çalışmalarda %15-30 sıklığında görülüp en sık görme, sonrasında işitme ve diğer tipler görülmektedir (109, 110).

Parkinson hastalığında psikotik semptomlar genellikle aynı tipte tekrarlarlar. Varsanı en sık karşılaşılan psikotik semptom olup, minör varsanılar ve minör olmayanlar olarak iki ana gruba ayrılabilir. Minör varsanılar da 3 farklı tipte görülebilir. Birinci tip periferik alanda olan geçici görme varsanılarıdır. Olgular bu tipi "hayvan şeklinde bir gölge gördüm, tekrar dönüp baktığımda kaybolmuştu" gibi örneklerler. Net olarak görülmemiştir ve hastaya çok yakın alanda değildirler. Bazen uzakta ışık içinde noktalar gördüklerini bunların ışığın gözlük camına yansmasıyla ilişkili olduğunu düşündüklerini belirtirler.

İkinci tip görme varsanısında olgu kendi yakınında arkasında veya etrafında bir hayvan ya da kişi varlığını hissettiğini, görür gibi olduğunu fakat dönüp baktığında göremediğinden yakınıdır. Bunlar kötülük görme sanrısıyla ilişkili değildir. Üçüncü tipte ise gerçek objeler başka şekillere dönüşmüş olarak görünürler. Bir çiçek resminde insan yüzü, çöp kutusu hayvan şeklinde görülebilir. Bu tip görsel illüstrasyonlar normal kişilerde de çok kısa süreli şekilde görülebilir fakat hastalarda aşırı tekrarlayıcı ve rahatsız edici hale gelebilir. Minör olmayan varsanılar daha çok şizofreni gibi psikotik bozukluklarda görülür ve PH'de ise sık görülmez (111, 112).

Görme varsanıları genellikle korkutucu olmayan, çoğunlukla insan ya da hayvan, bazen de cansız varlıklar olarak görülür. Genellikle aynı tipte, aynı kişi ya da kişiler genellikle aynı kıyafetler ve tiplerde ya da aynı zararsız hayvan görülür. Garip kıyafetli olabilirler. Siyah, beyaz veya renkli görülebilirler. Varsanılar genellikle düşük uyarının bulunduğu zamanlarda sıklıkla akşam ve gece görülürler(109, 110). Hastalar genellikle varsanıların gerçek dışı olduklarının farkındalardır. Varsanılar her zaman yanlarına yaklaşıldığında kaybolurlar. Çok nadiren varsanılar hasta ile konuşuyor şeklinde algılanır. Görme varsanılarının hastaları rahatsız etmesinin bir nedeni de beyinlerinde bir problem olduğunu hatırlamalarıdır(111). İşitme, somatik ve koku varsanıları daha nadir karşılaşılan varsanı tipleridir. Somatik varsanı ciltte böcek yürümesi şeklinde, koku varsanıları ise daha çok amonyak veya parfüm kokusu algılama şeklindedir.

Parkinson hastalığında sanrı %3-5 sıklığında izlenir. Genellikle yakınlarını üzecek düşüncelerdir. Eşinin kendisini aldatması, eşinin veya kendisine bakan kişinin kendisini öldürme planı yapması, banka hesaplarına veya evine el konulması planlandığı şeklindedirler. Primer psikotik hastalıklarda sık olan grandiyöz sanrılar ise PH psikozunda neredeyse hiç görülmez (107, 110, 111).

Parkinson hastalığı psikozunda ayırıcı tanıda deliryum, Bonnet Sendromu, REM uykusu davranış bozuklukları, canlı rüyalar, hipnogojik ve hipnopompik varsanılar bulunmaktadır.

Parkinson hastalığında psikoz gelişmesinde etkili faktörlere bakıldığında ileri yaş, demans, hastalığın başlama yaşı, hastalık evresi, cinsiyet, eğitim durumu, bilişsel kapasite, depresyon öyküsü, REM uykusu davranış bozukluğu, uyku bozuklukları, ilaçlar



(antikolinerjik ajanlar, selegilin, amantidin, dopamin agonistleri, katekol-o-metil transferaz inhibitörleri, L-dopa), aksiyal rijidite olarak bildirilmiştir (110, 113-119).

### **Parkinson Hastalağında Görülen Psikozun Patofiyolojisi**

Bazal gangliyonik yapılar hareketin kontrolü dışında öğrenme, planlama, hafıza ve duygudurumda da rol oynarlar (91). Dopamin de bazal gangliyon başta olmak üzere beyindeki görev aldığı yollar ile motivasyon, ödül, öğrenme, bellek gibi üst düzey işlevlerde görev alır. Striatuma substantia nigranın pars kompaktasından (SNc) ve ventral tegmental alandan (VTA) gelip buradan kortekse uzanan dopaminerjik lifler özellikle motivasyonel özellikler olan dopaminerjik yollardan oluşur. VTA'dan çıkan dopaminerjik lifler nükleus kaudatus, putamen ve nükleus akkumbense (NAc) ve bu oluşumlardan da serebral kortekse kadar uzanır. Bu dopaminerjik yollar mezokortikal ve mezolimbik yollar olarak adlandırılır.

Mezolimbik dopaminerjik ödül sistemi ventral striatum, nükleus akkumbens (NA), orbitofrontal korteks (OFK), ventromediyal prefrontal korteks (VMPK) ve singulat korteksi (SK) içermektedir ve özellikle D3 dopamin reseptörleri eksprese etmektedir. Ventral tegmental alanın dopamin hücrelerinin nöronal aktivitesi davranışsal ve motivasyonel anlam taşıyan uyarının öğrenilmesi, beklentilerin adaptasyonu ve dikkat ile ilişkilidir(120). Bu yolların etkilenmesiyle pozitif semptomlar olarak adlandırılan sanrı, varsanı, düşünce bozukluğu ve garip davranışların oluştuğu düşünülmektedir(121, 122).

Ayrıca Parkinson hastalarında ortaya çıkan davranışsal değişikliklerde ağır dopaminerjik kayıp ile dorsal striatum ve bağlantılı olduğu dorsolateral prefrontal korteks ve bağlantılı ventral prefrontal korteksi aşırı işlevselliğe sevk edilmesi, ventral striatal ve ventral prefrontal döngülerin etkilenimi, amigdala ve dorsolateral prefrontal korteks işlevlerindeki etkilenme ile oluşan risk alınan davranışların kontrolünde ve karar verme mekanizmasında da yetersizlik ve artan impulsivite etkilidir(123-125).

Psikozda strüktürel görüntüleme çalışmalarıyla frontal korteks dışında parietal lobdaki gri madde volüm değişikliği ortaya konulmuş ve temporal lob disfonksiyonlarına da dikkat çekilmiştir (126, 127).

Parkinson seyri sırasında ortaya çıkan psikozun patofizyolojisinde birçok nörotransmitterin ( dopamin, asetilkolin, seratonin) sorumlu olduğu düşünülmekle beraber mekanizma net olarak aydınlatılamamıştır. Postsinaptik dopamin reseptör denervasyon sensitivitesindeki artış ile mezolimbik ve mezokortikal devrelerde dopaminerjik uyarı artışı, seratonerjik ve kolinerjik nöronal dejenerasyonun etkili olduğunu destekler çalışmalar mevcuttur(3, 4).

Görme varsanılarının oluşumundaki nörotransmitter değişiklikleri de henüz net olarak açıklanamamış olup fonksiyonel MRG çalışmalarında görsel uyarılar altında görme asosiasyon korteksinde azalmış metabolizma bulguları elde edilmiştir(128, 129).

Ayrıca PET çalışmalarında görme varsanıları olan olgularda frontal, oksipital parietal ve temporal bölgelerde metabolik aktivite değişiklikleri bildirilmiştir(11).

### **2.3 PET/BT**

Pozitron emisyon tomografisi (PET); vücudun temel yapı taşları olan çeşitli elementlerin pozitron yayan izotopları ile biyolojik farmasötiklerin kombine edilmesi yoluyla elde edilen radyofarmasötikleri kullanarak dokuların perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını (viabilite) değerlendirme imkanı sunan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir(130).

PET cihazı yatar pozisyonda iken hastanın içinden geçebileceği kızak ve bunun etrafında hasta vücudundan gelen radyoaktif ışınları tespit eden dedektör halkaları ile gelen bilgilerin aktarıldığı ve görüntü oluşturmak üzere işlemden geçirildiği bilgisayar ünitesinden oluşur. Görüntüleme öncesinde hastaya intravenöz yoldan bir radyofarmasötik madde verilmekte ve bir süre sonra bu maddenin beyindeki dağılımı üç-boyutlu olarak belirlenmektedir. Bu kayıt sırasında beyinde bulunan radyofarmasötiğin yaydığı gama ışınları özel kamera sistemleri tarafından kaydedilir(131).

PET diğer nükleer tıp yöntemleri gibi ‘emisyon’ tekniğine dayanır. Emisyon görüntüleme hastaya verilen bir radyonüklid veya radyofarmasötikten yayılan gama ışınları dışarıdan saptanarak vücut içindeki dağılımları ölçülür veya görüntüye çevrilir(132).

Radyoaktif bozunma çeşitlerinden biri olan pozitron emisyonunda proton fazlalığı olan kararsız haldeki hücre çekirdeğinde proton, çekirdeğin kararlı hale dönebilmesi için

nötrona dönüşür. Bu sırada ortama pozitif yüklü bir elektron ( $\beta^+$  ; pozitron) ve bir adet nötrino ( $\nu$ ) salınır. Reaksiyonda ortaya çıkan nötrino hemen hemen kütesiz olarak kabul edilen ve diğer parçacıklarla çok zayıf etkileşime giren yüksüz bir parçacıktır(131).

Pozitron ( $\beta^+$ ) ise, elektron ile aynı kütleyle sahip ancak elektrondan farklı olarak pozitif yüklü, partiküler bir radyasyondur. Pozitron salıcısı radyoaktif maddeler, kararlı izotopların yüklü partiküller (proton, döteron, helyum çekirdeği gibi) ile bombardımanı sonucunda elde edilirler. Bu amaçla siklotron adı verilen parçacık hızlandırıcıları kullanılır(131).

Siklotronunda, yüklü partiküller değişken elektromanyetik alanlar yardımıyla dairesel bir eksen üzerinde hızlandırılır ve hedefe yerleştirilmiş kararlı izotoplara doğru yönlendirilirler. Bu işlem sonunda hedefte bulunan kararlı izotoplar çekirdeklerinde artan proton sayısı nedeniyle kararsız hale geçerler ve tekrar kararlı hale dönmek üzere pozitron salmaya başlarlar(131).

Atom çekirdeğinin indirgenmesi sürecinde salınan pozitronun ömrü çok kısadır ve bulunduğu ortam içerisinde enerjisine bağlı olarak yaklaşık 1-3 mm kadar (bu mesafe 18-floro deoksiglukoz (FDG) için yaklaşık 2 mm'dir) ilerleyerek ortamda mevcut serbest bir elektron ile birleşir. Bu birleşme sonucunda elektron ve pozitron,  $E=mc^2$  prensibine göre sahip oldukları kütlelerin enerji eşdeğeri olan 511 kiloelektronVolt (keV) enerjili iki gama fotonuna dönüşürler. Bu olaya "Annihilasyon" adı verilir. Bu fotonlar momentum korunumu ilkesi gereğince birbirlerine  $180\pm 0.250^\circ$  açı ile zıt yönde yayılırlar. Annihilasyon süreci, çekirdekten pozitron salınmasını takiben çok hızlı (2 nanosaniye) gerçekleşir(133, 134).

### **Pozitron Emisyon Tomografisinde Kullanılan Radyofarmasötikler**

Beyin PET yöntemlerinde görüntünün bilgisayarlı içeriğini belirleyen en önemli değişken hastaya verilen radyofarmasötiklerdir. PET uygulamalarında yaygın olarak kullanılan elementler karbon (C), oksijen( $O_2$ ), flor(F), azot( $N^2$ )'un vücut dışından

saptanabilen izotopları, sadece pozitron yayan çekirdeklerdir. Bu radyonüklidler yapay olarak oluşturulurlar. Bu izotopların kullanılmalarının sebebi biyomoleküllere doğrudan yer değiştirme yoluyla kolayca girebilmeleridir. Ayrıca bu izotopların çoğu biyolojik substratlara (glikoz, H<sub>2</sub>O, NH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, vb) ve farmasötiklere biyolojik aktivitelerini bozmadan bağlanabilir(133, 135).

Yapay olarak oluşturulan bu radyonüklidler radyoaktif olmayan karbon, azot, oksijen ve flor molekülleri ile aynı fizyolojik ve metabolik yolları izlerken aynı zamanda yaydıkları ışınlar sayesinde uygun cihazlarla vücut içerisinde takip edilebilmekte ve dahil oldukları fizyolojik ve metabolik yolların moleküler düzeyde görüntülenmesine olanak sağlamaktadır(131).

Ancak yapay olarak oluşturulan pozitron salıcıların çoğu (C-11, N-13, O-15, F-18, vb) kısa ömürlüdürler(2-20 dakika) ve üretimlerinin güç olması nedeniyle bunların küçük bir kısmı yaygın kullanım olanağı bulabilmiştir. Ayrıca <sup>82</sup>Rb, <sup>62</sup>Cu ve <sup>68</sup>Ga gibi radyonükleotidlerde beyin PET uygulamasında kullanılmaktadır(136). Parkinsonizm tanısı bakımından önem taşıyan bazı radyofarmasötikler tablo 1’de verilmiştir(130).

C-11 hidroksiefedrin	F-18 florbetapir
C-11 PBB3	F-18 flutemetamol
C-11 PiB	F-18 NAV 4694
F-18 dopa	F-18 THK-5105
F-18 fallypride	F-18 THK-5117
F-18 FDG	O-15 su
F-18 florbetaben	

**Tablo 1:** Parkinsonizmde Beyin PET Görüntülemeye Sık Kullanılan Radyofarmasötikler C-11: Karbon-11; F-18: Fluorin-18; O-15: Oksijen-15

Pozitron yayan nüklidler içerisinde uzun yarı ömrü nedeniyle F-18 ve bununla işaretlenmiş radyofarmasötikler, belirli mesafelere dağıtılabilmesi açısından en uygun radyonüklidlerdir. Bu nedenle günümüzde PET/BT çalışmalarında en yaygın kullanılan PET radyotrasörü 18F-FDG’dir. 18F, siklotronda su veya oksijen gazı ile gerçekleştirilen 18O

(p,n) reaksiyonu ile (oksijenin protonla bombardımanı sonucunda) elde edilmektedir. Elde edilen  $^{18}\text{F}$ , D-glukoz analogu ile bağlanarak  $^{18}\text{F}$ -FDG üretilmektedir.  $^{18}\text{F}$ 'nin yarı ömrü 109,8 dakikadır(137).

FDG hücreler tarafından glukoz taşıyıcı proteinler (özellikle GLUT-1 ve GLUT-3) ve kolaylaştırılmış difüzyon aracılığıyla hücre içine alınır. Hekzokinaz enzimi ile fosforile olur ve hücrede FDG-6 PO<sub>4</sub> (fosfat) olarak tutulur. Ancak glukozun aksine glikolizisin diğer basamaklarına devam edemez, hücreden atılımı da oldukça yavaştır. Bu aşamada, hücre içinde hapsolan  $^{18}\text{F}$ -FDG ile PET aracılığıyla görüntüler alınır.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET sinyalleri nöronal aktiviteyi, daha da spesifik olarak sinaptik aktiviteyi gösterir (138). Epilepside, beyin tümörlerinin görüntülemesinde, nörodejeneratif hastalıkların görüntülemesinde  $^{18}\text{F}$ -FDG başarı ile kullanılmaktadır(139).

Yetişkin insan beyinde nöronal aktivite için gerekli olan enerji glukozun oksidatif yıkımı ile sağlanır. Beyinde oksijen ve glukoz depoları olmadığından glukoz ve oksijenin kullanımının artan nöronal aktivite ile birlikte artması serebral kan akımı devamlı regüle edilerek bölgesel olarak bu substratların teminiyle olur. Nörodejeneratif süreçlerde ise etkilenen beyin bölgesinde perfüzyon ve metabolizma azalır. Beyin perfüzyonu ve glukoz metabolizmasındaki bu doğrusal ilişki çeşitli yöntemlerle değerlendirilmesiyle elde edilen bulgular normal ve hasta kişilerin ayırımı, hastalıkların ayırıcı tanılarında faydalı olmaktadır(140).

SPECT ve FDG PET incelemeleri bu prensiple beynin işlevsel olarak değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Fakat hem kamera çözünürlüğünün daha iyi olması hem de beyinde radyofarmasötik tutulumunun göreceli olarak daha fazla olması nedeniyle FDG PET görüntülerinde görüntü kalitesi beyin perfüzyon SPECT çalışmalarına göre genellikle daha iyidir(130).

### **Temel görüntüleme prensipleri**

PET tarama sistemlerinde, hastaya uygulanarak vücut içerisindeki biyodağılımını tamamlayan görüntüleme ajanından kaynaklanan, annihilasyon sonucu oluşan gama fotonu

çiftlerini tespit etmek üzere farklı sayı ve konfigürasyonlarda detektör halkaları mevcuttur. Birbiri ile 180° açı yapacak şekilde konuşlanmış detektör çiftleri, belirlenen zaman limiti içerisinde (nano saniyeler) tespit edilecek her bir gama foton çiftini sistem bilgisayarında x, y ve z eksen koordinatları ile birlikte tek bir nokta olarak kaydederler. Bu zaman limiti dışında detektörlere ulaşan fotonlar ise sayıma dahil edilmezler. Bu noktalar radyoaktivitenin yoğun olduğu bölgelerden daha çok, az olduğu bölgelerden ise daha az sayıda olmak üzere kaydedilir. Bu ham veriler sistem bilgisayarı tarafından işlenerek tomografik PET görüntüleri oluşturulur(141-143).

### **PET/BT Tarayıcı, Donanımı ve Görüntü Füzyonu**

Günümüzde PET tarayıcısı ile birlikte aynı sistem içerisinde BT veya MR içeren, eş zamanlı olarak ve aynı pozisyonda hastanın görüntülenmesine olanak sağlayan sistemler de mevcut olup bu sistemler “Hibrid Sistemler” olarak adlandırılmaktadır. Bu tür cihazlar sayesinde aynı seansta hem yapısal hem de fonksiyonel görüntüler elde edilebilmekte, daha gerçekçi ve detaylı değerlendirmeler yapmak mümkün olmaktadır(144). PET'in BT ile kombine kullanıldığı sistemler yaygın olarak kullanılmaktadır(131).

Entegre PET/BT sistemleri, bağımsız PET ve BT tarayıcılarının tek bir kızak (gantry) üzerinde hasta yatağını paylaştığı bir bileşimdir. Her iki sistemin tek bir tarayıcıda birleştirmenin temel amacı PET görüntülerinde trasör tutulumu saptanan alanların kesin anatomik konumunu belirlemektir(145). PET/BT cihazlarında hasta çekiminde öncelikle bir öncü BT görüntüsü alınır. Bunu takiben hasta incelemenin BT kısmına girer daha sonra da kızığın içinde ilerletilerek PET görüntülerinin alındığı kısma gelir. PET ve BT görüntüleri her zaman ayrı veri kümelerinden oluşurlar. Görüntülemeyi takiben bu iki veri kümesi bilgisayar yazılımları yardımıyla birleştirilerek füzyon görüntüleri oluşturulur. Verilerin füzyone şekilde gösterilmesi yeni bir görüntü yaratmaktan çok bir süperpoze etme (üst üste bindirme) sürecidir(146).

Radyofarmasötik, vücuda girişini takiben katıldığı metabolik yol ile ilişkili olarak organlarda ve lezyon alanlarında tutulur ve tutulduğu alanlardan yaydığı fotonlar detektörlere ulaşmak üzere yolları üzerindeki değişik yoğunluktaki dokulardan geçerler. Bu sırada fotonun detektörlere ulaşana dek kat ettiği mesafe ve bu yol boyunca içerisinde geçtiği dokuların yoğunluğu ile doğru orantılı olarak belli oranlarda soğurulurlar. Bu olaya

'atenüasyon' denilir. PET görüntüleme de kullanılan gama fotonlarının enerjileri yüksektir (511 keV) ve bu sayede soğurulma konvansiyonel nükleer tıpta sık kullanılan radyonüklidlere oranda sınırlı kalsa da soğurulma nedeniyle bilgisayarlar tarafından görüntülerin oluşturulması sırasında hatalar oluşabilir. Yüksek çözünürlüklü ve doğru sayım değerlerine sahip görüntüler elde etmek için bu soğurulma oranının düzeltilmesi (atenüasyon düzeltmesi) gerekir. Bu düzeltmeyi yapmak için fotonların yolu üzerindeki farklı dokulara ait düzeltme katsayılarının belirlenmesine ihtiyaç vardır. Bu bilgiler günümüz entegre PET/BT cihazlarında tarama öncesi X ışınlı BT görüntüleri alınarak (transmisyon görüntüleme) sağlanır ve her bir görüntüye bilgisayar tarafından otomatik olarak uygulanır(147).

En önemli avantajlarından biri de PET cihazında atenüasyon düzeltmesi için kullanılan radyoaktif germanyum kaynağının yerine PET/BT' de X ışını kullanılması sayesinde inceleme süresinin belirgin olarak kısalmasıdır. Entegre PET/BT cihazlarında ayrıca BT sayesinde, PET teknolojisi ile yüksek duyarlılıkla saptanan anormal metabolizma gösteren dokular, vücut içerisinde anatomik olarak doğru lokalize edilebilmekte, boyut ve karakterlerinin anlaşılması mümkün olmaktadır(148, 149).

### **PET Uygulaması Hazırlığı**

PET çalışmalarında tanı etkinliğinin iyi olması için bir takım hasta hazırlıklarının yapılması gerekir.

Bunlardan en önemlisi kabul edilebilir bir kan glikoz düzeyinin varlığıdır. Optimal görüntü kalitesi için glikoz düzeyi  $\leq 150$ mg/dL olmalıdır. Eğer glikoz düzeyi  $>200$ mg/dL ise, PET görüntülemesi kan şekeri regülasyonu sonrası yapılmalıdır. Hiperglisemi durumunda ( $>160$  mg/dl) 18F-FDG taşıyıcı enzim düzeyinde plazma glikozu ile heksokinaz düzeyinde intraselüler glikoz ile yarış halinde olur. Bu koşullarda tüm beyinde 18F-FDG tutulumu azalırken, görüntüde gürültü artar. Bununla birlikte beyaz ve gri madde tutulumlarında da kontrast azalması beklenir. Bu da tanısal duyarlılığı düşürecektir. Hipergliseminin insülin ile akut tedavisi genellikle beyin görüntüleme kalitesini iyileştirmez. Çünkü intraselüler glikoz seviyesinin düzelmesi serum glikoz seviyesinin düzelmesinden daha uzun süre alır(150).

Bir diğ er dikkat edilmesi gereken nokta hastanın açlık durumudur. Serum glukoz düzeyinin artışından serebral FDG tutulumunun etkilenmemesi için çekim öncesi 4-6 saat açlık gereklidir. Ayrıca kafein, alkol ve beyin glukoz metabolizmasını etkileyebilecek ilaçların kullanılması engellenmelidir. Kullanılması zorunlu ilaçlar su ile alınmalıdır. İntravenöz yoldan dekstroz içeren veya paranteral beslenme sıvıları, çekim öncesi, 4-6 saat uygulanmamalıdır(131).

Tanı etkinliğini arttırmak için, FDG'nin fizyolojik tutulumunu da en aza indirmek önemlidir. Kas tutulumunu engellemek için uygulananın yapılacağı gün hastanın yorucu egzersizden kaçınması, enjeksiyon sonrasında fazla hareket etmemesi gerekir(150).

Hastalar 18F-FDG enjeksiyonundan dakikalar önce ve en az 20 dakikalık uptake periyodu süresince sakin ve loş bir odada, rahat bir şekilde bekletilmelidir. Hastalara konuşmamaları, okumamaları ve fiziksel aktivitede bulunmamaları söylenmelidir. 18F-FDG uygulamasından yaklaşık 10. dk önce intravenöz (i.v.) damar yolu açılması önerilir. Çekime uyum sağlayamayan hastalarda sedasyon gerekliliği olabilir. Sedasyon için midazolam gibi kısa etkili benzodiazepinler 18F-FDG enjeksiyonundan mümkün olduğu kadar geç dönemde, çekimden önce yapılmalıdır(150).

Beyin görüntülemelerinde erişkinlerde 2D modunda 300-600 MBq (ortalama 370 MBq), 3D modunda 125-250 MBq (ortalama 150 MBq) 18F-FDG i.v. yoldan uygulanır(131).

### **Beyin PET/BT Görüntüleme**

Klinik endikasyona ve mevcut ekipmana bağlı olarak 18F-FDG-PET görüntüleme farklı biçimlerde gerçekleştirilebilir. Ajan beyinde tutulduktan sonra tek bir tomografik görüntü alınarak sınırlı alanın statik tomografik görüntülenmesi veya tüm beyini kapsayacak şekilde çoklu ardışık görüntüler alınarak dinamik tomografik görüntüleme yapılabileceği gibi 2D modunda koinsidanslar komşu dedektör halkalarının arasında yalnızca tek bir dedektör halkası ile tespit edilip, 3D modunda görüntü alanındaki bütün koinsidans dedektörleri kullanılarak 2D veya 3D görüntülemeler yapılabilir. Günümüzde kullanılan hemen tüm sistemler 3D görüntü özelliğine sahiptir. 3D modunun duyarlılığı çok daha fazladır(150).



## **Beyin PET/BT Görüntülerinin Değerlendirilmesi**

FDG-PET/CT görüntüleri, öncelikle standart bir metot olan görsel analiz ile değerlendirilir. Bu değerlendirmede normal biyo dağılım dışında geri plan ve çevre doku aktivitesine göre artmış-azalmış FDG tutulumu gösteren odaklar yorumlanır. Ayrıca, olanaklar dahilinde bazı merkezlerde ek sayısal analizler de yapılmaktadır. Bu sayısal analizlerin amacı radyoaktif ajanın farklı kortikal bölgelerdeki sayısal aktivitesi belirlenerek görsel analizle tespit edilemeyen bilateral ya da şüpheli patolojilerin belirlenmesidir. Bunun için hastanın verisi sağlıklı kontrol grubuna ait benzer veriler ile istatistiksel olarak karşılaştırılmaktadır. Birçok hastalık durumunda sayısal analizlerin tanısal doğruluğu artırdığı gösterilmiştir (151, 152).

- **Görsel Değerlendirme**

Görsel yorumlamada öncelikle hasta hareketi ve/veya atenüasyon artefaktlarının olup olmadığına dikkat edilmelidir.

Görüntülerin yorumlanmasında göreceli hipometabolizma gibi global değişiklikler ve <sup>18</sup>F-FDG tutulumunda azalma ya da artış gösteren bölgesel bulgular değerlendirilmelidir(150). Görsel değerlendirmede okuyucunun aynı klinik içerisindeki tecrübesi ile ya da farklı klinikler arası değerlendirme farklılıkları nedeni ile farklı sonuçlar bildirilebilir. Normal olgularda özellikler gözler açıkken primer görsel korteks glukoz kullanım miktarı ile ilişkili olarak FDG tutulumunun en belirgin olduğu bölgedir. Frontal bölge temporal ve parietal bölge ile bölge karşılaştırılarak değerlendirilir. Sensorimotor korteks ve primer işitme korteksi de diğer alanlardan göreceli olarak daha fazla FDG tutulumu yaparlar. Lateral frontal korteks ve anterior perisilvian bölgelerde yaşa bağlı FDG tutumunda azalma izlenebilir (131).

- **Sayısal Değerlendirme**

Sayısal görüntü analizinde her bir PET görüntüsü 1000'den fazla bölgenin eş zamanlı ve sayısal ölçümünü yansıtır. Uygun değerlerin elde edilmesinde ilgi alanı (ROI=Region of Interest) ya da tercihen ilgi hacmi (VOI=Volume of Interest) kullanılır, böylece daha önceden bilinen anatomik lokalizasyonlarla ilişkilendirilebilir. Önemli

anormallikleri tespit edebilmek için elde edilen her bir sayısal bölgesel veri uygun bir istatistik kullanılarak önceden belirlenmiş bir referans grupla karşılaştırılmalıdır(153).

### **Beyin PET Kullanım Alanları**

PET görüntüleme günümüzde en çok onkoloji, kardiyoloji ve nöroloji alanlarında kullanılmaktadır(131, 154, 155).

Nörolojik kullanım alanları:

- Beynin metabolik gelişiminin izlenmesi, gelişimsel bozukluklarının tanı ve takibi
- Demans hastaları(Alzheimer hastalığı gibi) tanı ve takibi
- Beyin tümörlerinin tanı ve takibi
- Beyin tümörlerinde biyopsi yerinin belirlenmesi
- Parkinson hastalığının tanı, ayırıcı tanı ve takibi
- Nörolojik travmaların tanı ve takibi
- Epilepsi cerrahisinde epilepsi odağının belirlenmesi
- İnfantil spazmın tanısında ve cerrahiye yol gösterilmesinde
- Serebrovasküler olaylarda doku canlılığının gösterilmesi, tedavi yanıtının takibi
- Huntington hastalığı gibi genetik geçişli hastalıkların değerlendirilmesi

### **Parkinson Hastalığı ve Beyin PET/BT Görüntüleme**

Fonksiyonel görüntüleme teknikleri Parkinson hastalığında patofizyolojik araştırma, progresyon değerlendirilmesi, komplikasyonların araştırılması, ayırıcı tanı ve erken tanı aşamalarında kullanılmakta ve yön verici bilgiler sunmaktadır. Bu amaçlarla beyin perfüzyonunun ve beyin metabolizmasının, dopaminerjik nöroiletinin beta-amiloid ve tau gibi patolojik protein birikimlerinin ve sempatik sistemin nükleer tıp fonksiyonel görüntüleme teknikleri ile incelenmesinden yararlanılabilir(130).

Preseptomatik evrede fonksiyonel görüntüleme teknikleri kullanılarak Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlarla yapılan nöroproteksiyon çalışmaları ve umut verici sonuçları da bulunmaktadır(156, 157).

Parkinson hastalığında PET ile hem presinaptik nigrostriatal dopaminerjik terminallerin fonksiyonu hem de postsinaptik dopamin reseptörlerinin düzeyi ve bağlanma özelliklerinin değerlendirilebilir. Bu amaçla farklı radyoligandlar kullanılarak PET incelemeleri yapılır. 18 F-dopa PET, 11 C-RTI-32 PET, 18F-CFT PET, 11C-DHTBZ PET, [11C]rakloprid PET, F-18 florodeoksiglukoz (FDG) PET bunlardan bazılarıdır. FDG-PET global ve bölgesel metabolizma değişkenlik değerlendirmesinde kullanılmaktadır(5).

Striatal dopaminerjik işlev bozukluğunun belirlenmesi ile esansiyel tremor (ET) ile PH, multi-sistem atrofi (MSA) ve progresif supranükleer paralizi (PSP) gibi parkinsonizm sendromlarının ayrımı yapılabilmektedir(158). Ayrıca PH ile atipik parkinsonizm sendromlarının ayırıcı tanısı için beyin metabolizmasının FDG-PET ile incelenmesi önerilen endikasyonlar arasında yer almaktadır(130).

Beyin SPECT ve PET yöntemleriyle dopaminerjik sistemin işlevsel olarak değerlendirilmesi yapılmaktadır. Dopaminerjik sistemin görüntülenmesine yönelik radyofarmasötikler moleküler hedefin bulunduğu hücreye göre presinaptik ve postsinaptik olarak sınıflandırılır. Presinaptik görüntüleme aromatik amino asit dekarboksilaz (AADC) enzimine, veziküler monoamin taşıyıcısına (VMAT-2) ve dopamin taşıyıcısına (DAT) bağlanan SPECT ve PET radyofarmasötiklerinden yararlanır. Bu radyofarmasötikler ile yapılan incelemeler sayesinde nigrostriatal yolakta dopaminerjik hücrelerde meydana gelen kaybın belirlenmesi ve sayısal olarak derecelendirilmesi olanaklıdır(130).

Presinaptik dopaminerjik görüntüleme ile striatal dopaminerjik işlev bozukluğunun klinik olarak erken bir dönemde belirlenmesi mümkündür. Nitekim PH için genetik yatkınlığı olan asemptomatik kişilerde (hastaların ikiz kardeşlerinde ve mutasyon taşıyıcılarında) yürütülen çalışmalar patolojik presinaptik dopaminerjik görüntüleme bulgularının henüz hastalık belirtilerinin ortaya çıkmadığı erken dönemlerde de var olduğunu işaret etmektedir(159, 160). Presinaptik görüntüleme bulguları PH'de genellikle posterior putamende ve asimetrik olarak başlar, hastalığın ilerlemesi ile radyofarmasötik tutulumundaki azalma sırası ile anterior putamene ve kaudat çekirdeğe ilerler ve iki taraflı görünüm kazanır(159). Bazal gangliyonda radyofarmasötik tutulumundaki azalmanın derecesi ile PH'nin klinik evreleri arasında bir ilişki bulunmaktadır(161, 162). Presinaptik görüntüleme PH tanısında yüksek tanısal doğruluğa sahiptir. Presinaptik görüntüleme nörodejeneratif parkinsonizm sendromları ile ET, vasküler parkinsonizm ve ilaca bağlı parkinsonizm ayırıcı tanısının yapılması mümkündür(163).

Postsinaptik görüntüleme için kullanılan radyofarmasötikler ise postsinaptik hücrede D2 reseptörlerine bağlanırlar. Bu incelemenin önemi postsinaptik hücrenin işlevsel durumunu göstererek PH ile diğer parkinsonizm sendromlarının ayırıcı tanısına katkı yapmasıdır. Atipik parkinsonizm sendromlarında da PH’de olduğu gibi nigrostriatal tutulum olması nedeniyle sadece presinaptik görüntüleme kullanılarak bu ayırım yapılamaz. Buna karşılık PH’de postsinaptik görüntüleme bazal gangliyonda normal veya artmış radyofarmasötik tutulumu izlenirken, MSA ve PSP gibi diğer parkinsonizm sendromlarında tutulum azalmıştır. Bu sayede postsinaptik görüntüleme PH ile diğer parkinsonizm sendromlarının %100’e varan yüksek tanısal doğruluk değerleri ile ayırımı yapılabilir(163, 164).

Ayrıca PET görüntülemesi ile noradrenerjik, serotonerjik ve opioid sistemin görüntülemesi de yapılabilir(5).

### **Beyin PET’in Parkinson Hastalığı ile Parkinson Plus Sendromların Ayırıcı Tanısındaki Yeri**

Literatürde PH ve diğer parkinsonizm sendromlarında beyin FDG PET bulguları ile ilgili çok sayıda veri bulunmakta olup, bu verilerden yola çıkılarak her hastalık için ayırt edici tutulum (hipometabolizma veya hipermetabolizma) biçimleri tanımlanmıştır (165-170).

Parkinson hastalığında bölgesel olarak premotor, suplementer motor ve parietal kortikal bölgelerde metabolizma normale oranla azalmış; pallido-talamik ve pontoserebellar bölgelerde ise artmış olarak izlenir(168, 171, 172). Ayrıca pallidal ve putaminal hipermetabolizmanın bradikinezi derecesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir(31).

Parkinson hastalığı ayırıcı tanısında yer alan multi-sistem atrofi hastalarında ise kaudat nükleusda, putamende ve serebellumda metabolizmanın azaldığı gözlenir. Striatal metabolizma azalması Parkinson hastalığının kolaylıkla MSA’dan ayırmaya yardımcı olur(173, 174).

Progresif supranükleer paralizi hastaları için tanımlanan bulgular medial prefrontal ve ventrolateral prefrontal kortekste, kaudat çekirdekte, talamik çekirdekte ve beyin sapında hipometabolizma olmasıdır. MSA ile benzerlik gösteren FDG-PET/BT tutulum paternleri

nedeniyle sadece metabolizmanın değerlendirilmesi şeklinde yapılan görüntülemeyle bu ayırım yapılamayabilir. Tau-PET bu ayırımı kullanılabılır. Presinaptik dopaminerjik sistem hedefli 18F-Dopa ve 11C-WIN35428 dopamin reseptör ligand kullanılarak yapılan çalışmalarda kaudat nükleus ve putaminal hipometabolizmanın özdeş görüntülenmesi PH ile PSP ayırımında önemli bir bulgudur(175, 176).

Ayrıca postmortem dopaminerjik D2 reseptörleri hedefli PET ve SPECT çalışmalarında PSP'de saptanan striatal reseptör ifadesindeki azalma da PH ile ayırımı için önemli bulgulardandır fakat ileri evre ve dopamin agonistleri kullanan PH olgularında bu teknikte PSP'ye benzer sonuçlar elde edilebilir(177). PSP ve PH ayırımında kortikal kolinerjik innervasyon değerlendirilmesi daha net ayırım sağlayan bulgular verebilmesi açısından kullanışlı olabilir. Talamik kolinerjik inervasyon sadece PSP'de azalmış saptanır ve PH de izlenmemesi ayırt edici bulgudur(178).

Bir diğer parkinsonizm sendromu olan kortikobazal dejenerasyonda (KBD) parietal lobda, orta frontal ve singulat girusta asimetric hipometabolizma gözlenir. Parkinsonizmin ayırıcı tanısında özellikle subkortikal çekirdeklerde ve serebellumda gözlenen bulguların ayırıcı tanıya katkısının olduğu, kortikal tutulum yaygınlığının ve bazal gangliyon tutulumunun hastalığın klinik derecesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(179).

Literatürde FDG PET görüntülemenin PH ile diğer parkinsonizm sendromlarının ayırıcı tanısında %80'nin üzerinde duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir(130, 165, 166).

## **Psikoz ve Beyin PET**

Psikoz tablosunda beyinde etkilenen alanlarla ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmında PET görüntüleme tercih edilmiştir. Şizofrenide varsanı ve paranoid sanrı sırasında PET/BT uygulandığında ventral striatum, mezotemporal ve medial frontal bölgelerde aktivite artışı sonrasında aktivite azalması olduğu bildirilmiştir(180).

Alzheimer hastalığına eşlik eden psikozda perfüzyon görüntülemeleriyle yapılan çalışmalar sonucunda frontal, caudal anterior singulat, temporal, parietal ve oksipital loblar ve striatum bölgelerinin psikoz belirtileri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Alzheimer hastalığında psikotik belirtiler sınıflandırılarak her biri için patolojinin olduğu bölgeler araştırılmış ve cinsiyet farkı ile etkilenen bölgelerin değiştiği ortaya konmuştur(181).

Parkinson psikozu ile ilgili literatür tarandığında, fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinden PET/BT kullanılarak görme varsanılarında etkilenen bölgenin araştırıldığı çalışmalardan birinde demansı olmayan ve görme varsanıları olan 8 Parkinson hastası çalışmaya alınmış ve sağlıklı grupla karşılaştırıldığında bölgesel serebral glukoz metabolizma hızının, görme varsanlı hastalarda frontal alanlarda daha fazla olduğu ve sol superior frontal girusda artışın önemli bir seviyeye ulaştığı saptanmış ve frontal hipermetabolizmanın PH'deki görme varsanılılarıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir(10). Diğer bir çalışmada kognitif etkilenmesi olan ve olmayan hastalar çalışmaya alınmış, gruplarında psikoz bulguları olan ve olmayan hastaların görüntülemeleri karşılaştırılmış ve kognitif etkilenmesi olmayan görme varsanlı olgularda kontrol grubuna göre görsel yolaklarda glukoz metabolizmasında azalma, kognitif etkilenmesi ve görme varsanıları olan olgularda ise temporoparietal asosiasyon korteksi ve frontal bölgede dağınık yerleşimli hipometabolizma gösteren alanlar saptanmıştır(9). Boecker ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise görme varsanlı (GV) olgularda oksipito-parieto-temporal hipometabolizma saptanmış ve hiçbir bölgede kontrol grubuna göre metabolizma artışı bulguları elde edilmemiştir ( $p<0,05$ ) (11).

Park ve arkadaşları PH tanılı kognitif etkilenmesi olan ve olmayan iki ayrı hasta grubunda psikoz bulguları olan ve olmayan hastaların beyin PET görüntüleme bulgularını karşılaştırmıştır. Bu çalışmada kognitif etkilenmesi olmayan GV'li olgularda kontrol grubuna göre görsel yolaklarda glukoz metabolizmasında azalma, kognitif etkilenmesi ve

GV'leri olan olgularda ise temporoparietal asosiasyon korteksi ve frontal bölgede dağınık yerleşimli hipometabolizma gösteren alanlar saptanmıştır(9). Gasca- Salas ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hafif kognitif bozukluğu olan 12 GV'si olmayan olgu ve 9 GV'li olguda beyin FDG PET çalışmasında GV' li olgularda bilateral oksipital ve parietal korteks, sağ temporal lob ve sol singulat bölgede FDG tutulumunda azalma (metabolik aktivite azalması) saptanmıştır. Ayrıca 30 ay sonra bu olguların nöropsikiyatrik testleri tekrar edildiğinde GV'li olguların %50'sinde, GV'si olmayan olguların %25'inde demans geliştiğini saptamış ve serebral metabolizma azalmasını PH' de demans gelişimi için risk faktörü olarak tanımlamışlardır(182).

Psikoz bulguları olan olgu gruplarında yapılan diğer nörogörüntüleme çalışmalarında da beyin FDG-PET bulgularıyla uyumlu bölgesel etkilenimler izlenmiştir. Okada ve arkadaşları PH tanılı 12 GV'li, 21 GV'si olmayan olgularda beyin SPECT görüntülemesi yaptıkları çalışmada sol temporal bölgede serebral kan akımında azalma saptamışlardır(145). Osahi ve arkadaşları PH tanılı 24 GV'li, 41 GV'si olmayan olgularda beyin SPECT görüntülemesi yaptıkları çalışmada da sağ orta temporal bölgede perfüzyon azalması saptanmıştır(126). Matsui ve arkadaşları PH tanılı 31 GV'li, 39 GV'si olmayan olgularda beyin SPECT görüntülemesi yaptıkları çalışmada bilateral temporal, parietal bölge ve oksipital kortekste perfüzyon azalması saptanmıştır(183).

Literatürde ayrıca gri madde volüm değerlendirmesi yapılan voxel bazlı morfometrik (VBM) çalışmalarında PH tanılı GV' li hastaların verileri ile hem GV' si olmayan PH tanılı olgular hem de sağlıklı kontrollerin verileri karşılaştırılmış ve gri madde volüm kaybı olan bölgeler tanımlanmıştır. Ramirez-Ruiz ve arkadaşlarının PH tanılı 18 GV'li, 20 GV'si olmayan ve 21 sağlıklı kontrol olguyu dahil ettiği VBM çalışmasında bilateral parietal lobda gri madde volüm azalması saptanmıştır(127). Shin ve arkadaşlarının PH tanılı 46 GV'li, 64 GV'si olmayan olguyu dahil ettiği VBM çalışmasında sağ frontal, sol temporal ve gri madde volüm azalması saptanmıştır(184). Goldman ve arkadaşlarının PH tanılı 25 GV'li, 25 GV'si olmayan olguyu dahil ettiği VBM çalışmasında inferior parietal lob gri madde atrofisi saptanmıştır(185).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Hasta Grubunun Seçimi**

Bu araştırmaya Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Nöroloji ve Psikiyatri kliniklerinde klinik araştırma ve etik kurul onayı (Proje No: KA14/345) alındıktan sonra başlandı. Çalışmaya İngiltere Beyin Bankası kriterlerine göre PH tanısı almış olan olgulardan Ocak 2014- Mayıs 2016 tarihleri arasında nöroloji kliniğine başvuran 18 yaş ve üzeri (yaş üst sınırı yoktur) 13 psikoz bulguları olan (10 erkek, 3 kadın) olgu ve 15 Psikozu olmayan (13 erkek, 2 kadın) olgu alındı.

Parkinson hastalığı başlamadan önce ciddi psikiyatrik veya nörolojik hastalığı olanlar, mental retardasyon, ağır demans tanısı, magnetik rezonans görüntülemesinde beyin lezyonu (enfarktüs, hematom, sekel lezyon, tümör) olanlar, ciddi kafa travması öyküsü olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

#### **3.2. Yöntem**

Çalışmaya dahil edilen bireylere uygulanacak testlerle ilgili bilgi verildi ve onamları alındı. Her olguya nörolojik muayene ve Standardize Mini Mental Test (EK-1) yapıldı. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOBİD) (EK-2), klinik ciddiyet derecesini belirlemek için Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) (EK-3) ve Hoehn&Yahr (HY) (EK-4) skorları kaydedildi. Hastalığın evrelendirmesi Hoehn&Yahr skalası ile yapıldı. BPHDÖ değerleri hastalar ‘açık’(İngilizce literatürde yaygın olarak “on” dönemi olarak ifade edilen ve klinik ilaç etkinliğinin görüldüğü dönemdir. Bu yazıda Türkçe karşılığı olan “açık” dönemi olarak kullanılacaktır) belirlendi.

Ayrıca psikiyatri uzmanı tarafından değerlendirilerek DSM-V'e (ruhsal bozuklukların tanısall ve sayımsal el kitabı) göre yapılandırılmış klinik görüşme ile psikiyatrik değerlendirme testleri olan Hamilton Anksiyete (HAM-A)(EK-6) ve Depresyon (HAM-D)(EK-5) Ölçeği, Pozitif Semptomlar Değerlendirme Ölçeği (SAPS) (EK-7) uygulandı. Psikozu olan hastaların belirtileri Pozitif Semptomlar Değerlendirme Ölçeğine göre varsanı, sanrı, davranış bozukluğu, düşünce bozukluğu, duygudurum bozukluğu şekilde sınıflandırıldı.



Çalışmaya dahil edilen hastalara F18-FDG PET/BT tetkiki uygulandı ve F18-FDG PET/BT bulguları psikoza olan ve olmayan hastalarda, psikoza olanlarda ise belirti durumuna göre ayrılan gruplarda istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

## **NÖROLOJİK VE PSİKİYATRİK TESTLER:**

**Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ):** Düşünme, davranış ve duygudurum, günlük yaşam etkinlikleri, motor muayene ve tedavi komplikasyonlarını içeren dört bölümü vardır. İlk üç bölümdeki 31 madde 0-4 arası, dördüncü bölüm ilk üç madde 0-4, diğer 8 madde 0-2 arası puanlanmaktadır. Türkiye'deki geçerlilik ve güvenilirliği test edilmiştir(186).

**Standardize Mini Mental Test (SMMT):** Yönelim (10 puan), kayıt hafızası (3 puan) , dikkat ve hesaplama (5 puan) , hatırlama (3 puan) , lisan (9 puan) olmak üzere beş ana başlık altında 11 maddeden oluşmakta ve toplam 30 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Sonuçlar 24-30 puan arası normal, 20-23 puan arası hafif bilişsel bozukluk, 20 puan ve altı ciddi demansla uyumludur. Türkiye'deki geçerlilik ve güvenilirliği test edilmiştir(187).

**Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOBİD):** Bilişsel bozukluğun özellikle erken evrelerini değerlendirmek üzere kullanılan bir ölçektir. Görsel mekansal beceriler; (saat çizme testi (3 puan), üç boyutlu küp kopyalama (1 puan) toplam 4 puan); bellek; (gecikmeli hatırlama için 5 puan); lisan; (isimlendirme 3 puan, tekrarlama 2 puan, semantik akıcılık 1 puan toplam 6 puan); frontal yönetici fonksiyonlar; (iz sürme B testi 1 puan, sözel soyutlama 2 puan, toplam 3 puan); dikkat konsantrasyon ve çalışma belleği toplam 6 puan ve yönelim 6 puan toplam 30 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Özellikle eğitim seviyesi yüksek hasta grubunda erken dönemde bilişsel bozulmayı saptamakta oldukça yararlı bir tarama testidir. Normal, hafif bilişsel bozukluk ve demans için kesme puanları yaş ve eğitime göre değişmektedir. Türk popülasyonu için geçerlilik ve güvenilirliği test edilmiştir(188).

**Hamilton Depresyon Ölçeği:** Depresif belirti için klinik değerlendirmeyi içeren, görüşmeden sonra uygulayıcı tarafından tamamlanan bir ölçektir. Duygudurum, suçluluk duygusu, intihar, uyku alışkanlığı, iş ve aktiviteler, retardasyon, ajitasyon, anksiyete, somatik belirtiler, genital belirtiler, hipokondriyazis, kilo kaybı ve içgörüyü de içeren 17

kategori puanlanır. Demanslı hastalara uygulanabilir. On altı puan ve üzeri majör depresyon, 8-15 arası hafif depresyon, 7 puan ve altı depresyon yok şeklinde değerlendirilir. Depresyonun ciddiyetini ölçmesi açısından önemlidir(189).

**Hamilton Anksiyete Ölçeği:** Anksiyetenin fiziksel ve psikolojik belirtilerinin değerlendirildiği bir ölçektir. Beşi psikolojik, sekizi somatik olan 13 kategori puanlanır. Her kategori şiddetine göre yok, hafif, orta, şiddetli, çok şiddetli olarak puanlandırılır. Test edilen kategoriler anksiyeteli mizaç, gerilim, korkular, uykusuzluk, entellektüel zayıflama, depresif mizaç, somatik yakınmalar, kardiyovasküler belirtiler, solunum belirtileri, gastrointestinal belirtiler, genitoüriner belirtiler, otonomik belirtiler, görüşme sırasındaki davranıştır(190).

**Pozitif Semptomlar Değerlendirme Ölçeği (PBDÖ):** Dört alt ölçek ve 34 madde içermektedir. 1-7 arası maddeler varsanılar, 8-20 arası sanılar, 21-25 arası davranış bozuklukları ve 26-34 arası düşünce bozuklukları alt ölçeklerine aittir. Türkçe formun güvenilirlik çalışması yapılmıştır(191).

## **TETKİKLER:**

### **FDG PET/BT:**

#### ➤ **Hasta Hazırlığı**

Çalışma öncesinde hastalar ortalama 6 saat açlık sonrasında bütün hastaların kan glikoz düzeyine bakıldı. Kan glukoz düzeyi 160mg/dl'nin üzerinde olan olguların işlemleri kan şekeri regülasyonu sonrasına ertelendi. Kan glukoz düzeyi 160 mg/dl'nin altında olan hastalarda işleme devam edildi. F-18 FDG enjeksiyonundan 20 dk önce damar yolu açıldı. 2.5 MBq/Kg F-18 FDG intravenöz yolla uygulandı. Hastalar F-18 FDG tutulum fazı süresince her türlü uyarandan uzak, soğuk olmayan sakin ve hafif aydınlatılmış bir ortamda konuşmadan, kulakları ve gözleri açık olarak dinlendirildi. Enjeksiyondan 60 dakika sonra beyin PET/BT görüntülemesi yapıldı.

#### ➤ **Beyin PET/BT Görüntüleme**

PET/BT görüntüleme 17 cm görüş alanlı (field of view-FOV) ve 2D için 5.47mm, 3D için 6mm transaksiyel çözünürlüklü, 2D ve 3D modunda görüntülemeye izin veren geri

çekilebilir septalı, 8 helikal BT kesitli GE Discovery STE PET/BT cihazı ile gerçekleştirildi (General Electric Company, Milwaukee, Wisconsin, USA). BT topogram görüntüsünü takiben, beyin BT görüntüleri 95mA'lık tüp akımı ve 140 kV tüp voltajı, rotasyon başına 0.8 saniyelik rotasyon hızında elde edildi. BT görüntülemenin hemen sonrasında PET çekimine başlandı. Yarı yükseklikte tam genişlik (FWHM) 2,57 mm, 128x128 matriks,3D çekim protokolü ile 15 dakikalık standart beyin PET görüntüleri alındı. BT verileri ile PET görüntülerinin saçılım ve atenüasyon düzeltmeleri yapıldı. MIP (maximum intensity projection) ve transaksial, koronal ve sagittal düzlemlerde PET, BT ve PET/BT füzyon görüntüleri elde edildi.

Kaydedilen beyin PET/BT görüntülerine interative rekonstrüksiyon (2 iterasyon, 28 subset ve 2,57 mm filtreleme) işlemi uygulandı.

#### ➤ **Hasta Görüntülerinin Değerlendirilmesi**

Beyin PET/BT görüntülerinin değerlendirilmesinde standart bir metot olan görsel analiz kullanılmıştır. Beyin PET/BT tetkikinin yapıldığı nükleer tıp kliniğinde, hastalardaki psikotik semptom konusunda kör olan tek nükleer tıp uzmanı tarafından görsel olarak değerlendirilmiştir.

Görsel değerlendirme öncelikle hasta hareketi ve/veya atenüasyon artefaktlarının olup olmadığına dikkat edilerek yapıldı. Tüm beyin görüntülerinin reoryantasyonu görsel değerlendirme için frontal-okspital hatta paralel olacak biçimde ayarlandı. Görüntüler göreceli kortikal hipometabolizma gibi global değişiklikler ve F18-FDG tutulumunda azalma (hipometabolizma) ya da artış (hipermetabolizma) gösteren bölgesel değişikliklere dikkat edilerek değerlendirildi. Değerlendirme frontal, temporal, parietal, oksipital, bazalganglionlar ve serebellum olarak 6 bölgeye bölünerek yapıldı.

### **3.3 Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi**

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli

yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Gruplar arasındaki sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, parametrik dağılım ön şart varsayımı sağlandığında Student T testi; parametrik dağılım ön şartı sağlanmadığında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Olguların yaşı en küçük 47, en büyük 83 yaşında ve ortalama yaş  $66,93 \pm 8,88$  yıl olarak saptandı. Hasta grubuna 3'ü (%10,7) kadın, 25'i (%89,3) erkek olmak üzere toplam 28 PH tanıılı olgu alındı. Hastalar uygulanan nöropsikiyatrik testlere göre psikoza olan ve olmayan PH olguları olarak 2 gruba ayrıldı. Psikoza olan PH olgularının yaşları en küçük 47, en büyük 83, ortalamaları  $67,92 \pm 10,45$  yıl, psikoza olmayan PH olgularının ise en küçük 54, en büyük 82, ortalaması  $66,07 \pm 7,54$  yıl olarak saptandı. Psikoza olan PH grubunda kadın/erkek oranı 1/12, psikoza olmayan PH grubunda 2/13' idi. Psikoza olan PH ve psikoza olmayan PH grupları arasında demografik özellikler açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (yaş  $p=0,58$ , cinsiyet  $p=1$ ).

Görme varsanlı olguların verileri, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında GV'li grupta hastalarının yaşları en küçük 57, en büyük 83, ortalamaları  $70,73 \pm 8,29$  yıldır, kontrol grubunda ise en küçük 54, en büyük 82, ortalaması  $66,07 \pm 7,54$  yıl olarak saptandı ( $p=0,15$ ). GV grubunda kadın/erkek oranı 1/9, kontrol grubunda 2/13' idi ( $p=1$ ). GV grubu ve kontrol grubu arasında demografik özellikler açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Olgular klinik özellikler açısından değerlendirildiğinde psikoza olan grupta hastalığın başlangıç yaşı en küçük 47, en büyük 73, ortalama  $60,54 \pm 11,92$  yaş, ortalama hastalık süresi ise en kısa 1, en uzun 17, ortalama  $7,38 \pm 5,34$  yıl olarak saptandı. Kontrol grubunda hastalığın başlangıç yaşı en küçük 54, en büyük 82, ortalama  $61,8 \pm 7,66$  yıl, ortalama hastalık süresi ise en kısa 1, en uzun 11, ortalama  $4,3 \pm 3,63$  yıl olarak saptandı. Hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi verilerinde iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,68$ ,  $p=0,1$ ).

Görme varsanlı grup ile kontrol grubu klinik verileri karşılaştırıldığında GV'li grupta hastalığın başlangıç yaşı en küçük 47, en büyük 82, ortalama  $62,55 \pm 11,54$  yaş, ortalama hastalık süresi ise en kısa 1, en uzun 17, ortalama  $8,18 \pm 5,43$  yıl olarak saptandı. Kontrol grubunda hastalığın başlangıç yaşı en küçük 47, en büyük 73, ortalama  $61,8 \pm 7,66$  yıl, ortalama hastalık süresi ise en kısa 1, en uzun 11, ortalama  $4,3 \pm 3,63$  yıl olarak saptandı. Hastalık başlangıç yaşlarında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,85$ ). Hastalık süresi verilerinde ise GV'li grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak kontrol grubundan daha uzun süreler saptandı ( $p=0,040$ ).

Tablo 2’de olguların demografik ve klinik özellikleri özetlenmiştir.

**Tablo 2:Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri**

	<b>Psikoz Grubu ortalama±SD (minimum- maksimum)</b>	<b>Kontrol Grubu ortalama± SD (minimum- maksimum)</b>	<b>P</b>	<b>GV’ li Olgular (ortalama±SD) (minimum- maksimum)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	67,92±10,45 (47-83)	66,07±7,54 (54-82)	0,58	70,73±8,29 (57-83)	0,15
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	1/12	2/13	1	1/9	1
<b>Hastalık Başlangıç Yaşı</b>	60,54±11,92 (42-82)	61,8±7,66 (47-73)	0,68	62,55±11,54 (42-82)	0,85
<b>Hastalık Süresi (yıl)</b>	7,38±5,34 (1-17)	4,3±3,63(1-11)	0,1	8,18±5,43 (1-17)	<b>0,04</b>

P< 0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Açık dönemde yapılmış olan değerlendirmelerde BPHDÖ total puanları psikozu olan grupta en düşük 6, en yüksek 73 olmakla birlikte ortalama 45,30±18,7 puan saptandı. Kontrol grubunda ise BPHDÖ total puanları en düşük 8, en yüksek 68, ortalama 25,8±14,5 puan saptandı. BPHDÖ total puanlarının psikozu olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu (p= 0,01). BPHDÖ mental durum puanları psikozu olan grupta en düşük 0, en yüksek 10, ortalama 5±3,1 puan olarak bulundu. Kontrol grubunda ise BPHDÖ mental

durum puanları en düşük 0, en yüksek 6, ortalama  $1,87 \pm 2$  puan olarak bulundu. BPHDÖ mental durum puanlarının psikozu olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ( $p= 0,006$ ). BPHDÖ günlük aktivite puanları psikozlu olan grupta en düşük 2, en yüksek 28, ortalama  $17,23 \pm 7,4$  puan bulundu. Kontrol grubunda ise BPHDÖ günlük aktivite puanları en düşük 1, en yüksek 26, ortalama  $9,26 \pm 6,69$  puan olarak bulundu. BPHDÖ günlük aktivite puanları psikozlu grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p= 0,007$ ). BPHDÖ motor puanları psikoz grubunda ortalama en düşük 1, en yüksek 34, ortalama  $20,85 \pm 10,5$  puan; kontrol grubunda ise en düşük 5, en yüksek 31, ortalama  $13,07 \pm 6,26$  puan saptandı. BPHDÖ motor puanları karşılaştırıldığında psikozu olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlendi ( $p= 0,046$ ). BPHDÖ tedavi komplikasyonları puanları psikozu olan grupta en düşük 0, en yüksek 4, ortalama  $1,38 \pm 1,12$  puan; kontrol grubunda ise BPHDÖ tedavi komplikasyonları puanları en düşük 0, en yüksek 5, ortalama  $1,13 \pm 1,55$  puan saptandı. BPHDÖ tedavi komplikasyonları puanları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0,32$ ).

BPHDÖ total puanları GV grubunda en düşük 23, en yüksek 73 olmakla birlikte ortalama  $50,27 \pm 14,76$  puan saptandı. BPHDÖ total puanlarının GV grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu ( $p < 0,01$ ). BPHDÖ mental durum puanları GV grubunda en düşük 0, en yüksek 6, ortalama  $5 \pm 3,1$  puan olarak bulundu. BPHDÖ mental durum puanları GV grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ( $p= 0,003$ ). BPHDÖ motor puanları GV grubunda ortalama en düşük 3, en yüksek 34, ortalama  $23,27 \pm 9,03$  puandı. BPHDÖ motor puanları karşılaştırıldığında GV grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlendi ( $p= 0,002$ ). BPHDÖ günlük aktivite puanları GV grubunda en düşük 2, en yüksek 28, ortalama  $19,218 \pm 5,87$  puan bulundu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BPHDÖ günlük aktivite puanları GV grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p= 0,001$ ). BPHDÖ tedavi komplikasyonları puanları GV grubunda en düşük 0, en yüksek 4, ortalama  $1,54 \pm 1,12$  puandı. Kontrol grubu ile GV grubu BPHDÖ tedavi komplikasyonları puanları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0,46$ ). Tablo 3'te BPHDÖ puanları özetlenmiştir.

**Tablo 3:Olguların BPHDÖ Puanları**

	<b>Psikoz Grubu</b> <b>ortalama±SD</b> <b>(minimum-</b> <b>maksimum)</b>	<b>Kontrol Grubu</b> <b>ortalama±SD</b> <b>(minimum-</b> <b>maksimum)</b>	<b>Psikoz-</b> <b>Kontrol</b> <b>P</b>	<b>GV’li</b> <b>Olgular</b> <b>ortalama±SD</b> <b>(minimum-</b> <b>maksimum)</b>	<b>GV-</b> <b>Kontrol</b> <b>P</b>
<b>BPHDÖ total</b> puan	45,30±18,7 (6-73)	25,8±14,5 (8-68)	<b>0,01</b>	50,27±14,76 (23-73)	<b>&lt;0,001</b>
<b>BPHDÖ mental</b> durum	5±3,1 (0-6)	1,87±2 (0-6)	<b>0,006</b>	5,27±3,32 (0-10)	<b>0,003</b>
<b>BPHDÖ motor</b> puan	20,85±10,5 (1-34)	13,07±6,26 (5-31)	<b>0,046</b>	23,27±9,03 (3-34)	<b>0,002</b>
<b>BPHDÖgünlük</b> yaşam puanı	17,23±7,4 (2-28)	9,26±6,69 (1-26)	<b>0,007</b>	19,22±5,87 (8-28)	<b>0,001</b>
<b>BPHDÖtedavi</b> komplikasyonu puanı	1,38±1,12 (0-4)	1,13±1,55 (0-5)	0,32	1,54±1,12 (0-4)	0,463

P< 0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Hoehn & Yahr evrelemesine göre psikoz grubunda hastaların 2 (%15,4)’si evre 1, 3 (%23,1)’ü evre 2, 2(%15,4)’si evre 2,5, 4(%30,8)’ü evre 3 ve 2(%15,4)’si evre 4 olduğu bulundu. Kontrol grubunda ise hastaların 5(%33,3)’i evre 1, 3(%20)’ü evre 1,5, 4(%26,7)’ü evre 2, 1(%6,7)’i evre 2,5, 1(%6,7)’i evre 3 ve 1(%6,7)’i evre 4’tü. Hoehn & Yahr



evrelemesine göre psikoz ve kontrol grubunda evrelerin bulunma yüzdeleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,24$ ).

Hoehn & Yahr evrelemesine göre GV grubunda hastaların 1(%9,1)'i evre 1, 2(%18,2)'si evre 2, 2(%18,2)' si evre 2,5, 4(%36,4)'ü evre 3 ve 2(%18,2)'si evre 4 olduğu bulundu. Hoehn & Yahr evrelemesine göre GV grubu ve kontrol grubu evrelerin bulunma yüzdeleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,13$ ). Tablo 4'te BPHDÖ puanları özetlenmiştir.

**Tablo 4: Hastaların Hoehn & Yahr Evrelemesine Göre Evreleri**

	<b>Psikoz Grubu</b> <b>n (%)</b>	<b>Kontrol Grubu</b> <b>n (%)</b>	<b>Psikoz-Kontrol</b> <b>P</b>	<b>GV'li Olgular</b> <b>n (%)</b>	<b>GV-Kontrol</b> <b>P</b>
<b>Hoehn&amp;Yahr</b>			0,24		0,13
<b>Evre 1</b>	2 (%15,4)	5 (%33,3)		1 (% 9,1)	
<b>Evre 1,5</b>	0 (%0)	3 (%20,0)		0 (%0)	
<b>Evre 2</b>	3 (%23,1)	4 (%26,7)		2 (%18,2)	
<b>Evre 2,5</b>	2 (%15,4)	1 (%6,7)		2 (%18,2)	
<b>Evre 3</b>	4 (%30,8)	1 (%6,7)		4 (%36,4)	
<b>Evre 4</b>	2 (%15,4)	1 (%6,7)		2 (%18,2)	

$P < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

#### **4.2 Olguların Nöropsikiyatrik Test Verileri ve Tedavi Özellikleri**

Çalışmamızda olgularımıza nöropsikiyatrik testlerden SMMT, MOBİD, HAM-A, HAM-D ve PBDÖ uygulanmıştır.

SMMT puanları psikoza olan grupta en düşük 24, en yüksek 30, ortalama  $24,7 \pm 5,25$  puan, kontrol grubunda ise en düşük 24, en yüksek 29, ortalama  $25,93 \pm 1,79$  puan saptandı. SMMT puanlarında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.58$ ). SMMT puanları GV grubunda en düşük 24, en yüksek 30, ortalama  $24,9 \pm 5,29$  puandı. SMMT puanlarında GV grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.56$ )(Tablo 5).

MOBİD total puanları psikozlu grupta en düşük 22, en yüksek 27, ortalama  $22,46 \pm 1,91$ ; kontrol grubunda en düşük 23, en yüksek 27, ortalama  $24,93 \pm 0,94$  puandı. MOBİD total puanları karşılaştırıldığında psikozlu grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı ( $p < 0.01$ ). MOBİD görsel puanları psikozlu grupta ortalama  $4,08 \pm 0,49$ ; kontrol grubunda ise ortalama  $3,47 \pm 0,62$  puandı. Her iki grup arasında MOBİD görsel puanlarında anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.13$ ). MOBİD adlandırma puanları psikozlu olan PH grubunda ortalama  $3 \pm 0$  puan saptandı. Kontrol grubunda ise ortalama  $2,87 \pm 0,34$  puandı. MOBİD adlandırma puanları karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.5$ ). MOBİD bellek puanları psikozlu olan PH grubunda ortalama  $4,46 \pm 1,85$ , kontrol grubunda ise  $4,93 \pm 1,1$  puandı. MOBİD bellek puanları karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.71$ ). MOBİD dikkat puanları psikozlu grupta ortalama  $4,06 \pm 0,519$ , kontrol grubunda ise ortalama  $4,40 \pm 0,49$  puan saptandı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşüktü ( $p = 0.04$ ). MOBİD lisan puanları psikozlu grupta ortalama  $0,54 \pm 0,51$ , kontrol grubunda ise  $2,2 \pm 0,66$  puandı. MOBİD lisan puanları karşılaştırıldığında psikozlu olan grupta anlamlı olarak daha düşük izlendi ( $p < 0.01$ ). MOBİD soyut düşünme puanları psikozlu grupta ortalama  $1,16 \pm 0,51$ , kontrol grubunda ise ortalama  $1,73 \pm 0,45$  puandı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,27$ ). MOBİD gecikmeli hatırlama puanları psikozlu grupta ortalama  $4 \pm 0,81$  puan, kontrol grubunda ise ortalama  $3,6 \pm 0,97$  puandı. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.27$ ). MOBİD yönelim puanları psikozlu grupta ortalama  $5 \pm 0,91$ , kontrol grubunda ise ortalama  $5,87 \pm 0,35$  puandı. MOBİD yönelim puanları karşılaştırıldığında psikozlu olan grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük saptandı ( $p = 0.005$ )(Tablo 5).

MOBİD total puanları GV grubunda en düşük 22, en yüksek 25, ortalama  $24,9 \pm 5,29$  puandı. MOBİD total puanları GV grubu ile kontrol grubunda karşılaştırıldığında GV grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı ( $p < 0.01$ ). MOBİD görsel puanları GV grubunda ortalama  $4,09 \pm 0,3$  puandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

MOBİD görsel puanlarında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,1$ ). MOBİD adlandırma puanları GV grubunda ortalama  $3\pm 0$  puan saptandı. MOBİD adlandırma puanları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0.53$ ). MOBİD bellek puanları psikozu olan PH grubunda ortalama  $4,36\pm 0,5$  puandı ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0.83$ ). MOBİD dikkat puanları GV grubunda ortalama  $3,64\pm 1,02$  puandı ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşüktü ( $p= 0.01$ ). MOBİD lisan puanları psikozlu grupta ortalama  $0,64\pm 0,5$  puandı. Kontrol grubu puanları ile karşılaştırıldığında GV grubunda anlamlı olarak daha düşük izlendi ( $p< 0.01$ ). MOBİD soyut düşünme puanları GV grubunda ortalama  $1,55\pm 0,52$ 'ydi ve kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0,26$ ). MOBİD gecikmeli hatırlama puanları psikozlu grupta ortalama  $3,91\pm 0,89$  puandı. Kontrol grubu ile arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0.36$ ). MOBİD yönelim puanları psikozlu grupta ortalama  $5\pm 0,89$ 'du, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük saptandı ( $p=0.006$ ). (Tablo 5)

Hamilton anksiyete (HAM-A) puanları psikozu olan PH grubu ortalama  $12\pm 7,75$  puan, psikozu olmayan PH grubunda ise ortalama  $4,4\pm 2,97$  puan saptandı. HAM-A puanı psikozu olan Parkinson hastalığı çalışma grubunda anlamlı olarak daha yüksek izlendi ( $p=0.004$ ). Hamilton Depresyon (HAM-D) puanları psikozu olan PH grubu ortalama  $26,46\pm 5,26$ , psikozu olmayan PH grubunda ortalama  $20,4\pm 3.33$  puan saptandı. HAM-D puanları karşılaştırıldığında psikozu olan PH grubunda HAM-D puanlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlendi ( $p=0.004$ ). (Tablo 5)

Hamilton anksiyete (HAM-A) puanları GV grubunda ortalama  $11,09\pm 6,48$  puandı. HAM-A puanı GV grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek izlendi ( $p=0.003$ ). Hamilton Depresyon (HAM-D) puanları GV grubu ortalama  $26,27\pm 5,71$ . Kontrol grubuyla GV grubunun HAM-D puanları karşılaştırıldığında GV grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu izlendi ( $p=0.003$ ). Tablo 5'te olguların nöropsikiyatrik test verileri özetlenmiştir.

**Tablo 5: Olguların Nöropsikiyatrik Test Verileri**

	<b>Psikoz Grubu ortalama±SD</b>	<b>Kontrol Grubu ortalama±SD</b>	<b>Psikoz- Kontrol P</b>	<b>GV'li Olgular ortalama±SD</b>	<b>GV- Kontrol P</b>
<b>SMMT</b>	24,7±5,25	25,93±1,79	0,58	24,9±5,29	0,56
<b>MOBİD-total</b>	22,46±1,91	24,93±0,94	<b>&lt;0,01</b>	22,1±0,3	<b>&lt;0,01</b>
<b>MOBİD-görsel</b>	4,08±0,49	3,47±0,62	0,13	4,09±0,3	0,1
<b>MOBİD- adlandırma</b>	3±0	2,87±0,34	0,5	3±0	0,53
<b>MOBİD-bellek</b>	4,46±1,85	4,93±1,1	0,71	4,36±0,5	0,83
<b>MOBİD-dikkat</b>	4,06±0,519	4,40±0,49	<b>0,04</b>	3,64±1,02	<b>0,01</b>
<b>MOBİD-lisan</b>	0,54±0,51	2,2±0,66	<b>&lt;0,01</b>	0,64±0,5	<b>&lt;0,01</b>
<b>MOBİD-soyut düşünme</b>	1,16±0,51	1,73±0,45	0,21	1,55±0,52	0,26
<b>MOBİD-gecikmeli hatırlama</b>	4±0,81	3,6±0,97	0,27	3,91±0,89	0,36
<b>MOBİD-yönelim</b>	5±0,91	5,87±0,35	<b>0,005</b>	5±0,89	<b>0,006</b>
<b>HAM-A puan</b>	12±7,75 (0-28)	4,4±2,97 (2-11)	<b>0,004</b>	11,09±6,48 (0-19)	<b>0,003</b>
<b>HAM-D puan</b>	26,46±5,26 (18-36)	20,4±3.33 (11-26)	<b>0,004</b>	26,27±5,71(18-36)	<b>0,003</b>

P< 0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan olguların PH için kullandıkları medikal tedaviler incelendiğinde olguların çoğunlukla politerapi aldığı görüldü. Psikoza olan grupta monoterapi alan olguların oranı %20,1, kontrol grubunda monoterapi alan olguların oranı %26,7'ydi. Psikoza olan grupta politerapi alan hastaların oranı %76,9, kontrol grubunda ise bu oran %73,3'dü. Monoterapi ve politerapi yüzdelerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,82$ ,  $p=1$ ). Tüm hastalar ele alındığında en sık kullanılan ajan dopamin agonistleriydi (%92,3-%93,3), Levodopa ikinci sırada yer alıyordu (%84,6-73,3). Psikoz ve kontrol grupları medikal tedavileri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Görme varsanlı grupta monoterapi alan olguların oranı %27,3 politerapi alan hastaların oranı %63,6'ydı. Monoterapi ve politerapi yüzdelerinde GV grubu ile kontrol grubu verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,61$ ,  $p=0,61$ ). GV ve kontrol grupları medikal tedavileri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Tablo 6'da çalışmaya alınan hastaların farmakolojik tedavi özellikleri özetlenmiştir.

**Tablo 6. Olgularının Farmakolojik Tedavi Özellikleri**

	<b>Psikoz Grubu</b> n(%)	<b>Kontrol Grubu</b> n (%)	<b>Psikoz-Kontrol</b> P	<b>GV'li Olgular</b> n(%)	<b>GV-Kontrol</b> P
<b>Monoterapi</b>	3 (% 20,1)	4(%26,7)	0,82	3(%27,3)	0,61
<b>Politerapi</b>	10 (%76,9)	11 (%73,3)	1	7(%63,6)	0,61
<b>MAO-B İnhibitörü</b>	8(%61,5)	7 (%46,6)	1	8(%80)	1
<b>Dopamin Agonisti</b>	12 (%92,3)	14 (%93,3)	1	10(%100)	1
<b>Levodopa</b>	11 (%84,6)	11 (%73,3)	0,65	10(%100)	0,36
<b>COMTinh</b>	8 (%61,5)	4(%26,7)	0,12	8(%80)	1

$P < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

Psikoz bulgusu olan olgularda psikoz belirtilerinin tiplerine göre olgu sayı ve yüzdelerine bakıldığında olguların 12 (%92,3)' sinde varsanı, 1 (% 7,7)' inde sanrı

bulunmaktaydı. Tablo 7’de psikoz bulguları alt grupları olgu sayı ve yüzdeleri yer almaktadır.

**Tablo 7: Psikoz Bulguları Alt Grupları Olgu Sayı ve Yüzdeleri**

Psikoz bulgusu	Olgu sayısı (%)
Varsanı	12 (%92,3)
Sanrı	1 (% 7,7)

Olguların varsanı tiplerine göre verilerine bakıldığında olguların 8 (%66,6)’ inde sadece görme varsanısı, 1(%8,3)’ inde işitme varsanısı, 2 (%16,6)’ sinde hem görme hem de işitme varsanıları, 1 (%8,3)’ inde varsanı tiplerinin tümü bulunmaktaydı. GV sayı ve yüzdesi tüm grupta 10 (%83,3)’ du. Tablo 8’de varsanlı olguların varsanı tiplerine göre sayı ve yüzdeleri yer almaktadır.

**Tablo 8: Varsanlı Olguların Varsanı Tiplerine Göre Sayı ve Yüzdeleri**

	Olgu sayısı (%)
Görme	8 (%66,6)
İşitme	1(%8,3)
Görmeve işitme	2 (%16,6)
Tüm tipler	1 (%8,3)

### 4.3 Olguların Beyin PET/BT Görüntüleme Verileri

Olgu gruplarının beyin 18F-FDG PET/BT görsel değerlendirme sonuçlarında, psikoz bulguları olan olguların 6 (%46,1)'sında, kontrol grubu 10 (%66,7)'unda normal bulgular elde edilmiştir. Sol kaudat nükleusda hipometabolizma bulguları psikoz bulguları olan olgularda izlenmezken kontrol grubunda 1 (%6,7)'inde izlendi. Sağ kaudat nükleusda hipometabolizma kontrol grubunda olan olguların 1 (%6,7)'inde izlenirken, psikoz grubunda izlenmedi. Psikoz bulguları olan olguların 4 (%30,8)'ünde, kontrol grubunun 3 (%20,1)'ünde sağ temporal bölgede hipometabolizma bulguları izlendi. Sol temporal bölgede hipometabolizma bulguları psikoz bulguları olan 3 (%23,1) olguda izlenirken kontrol grubunda bu bölgede metabolizma değişikliği izlenmedi. Sağ parietal bölgede hipometabolizma psikoz bulguları olan olguların 2 (%15,4)'sinde izlenirken kontrol grubunda 1 (%6,7)'inde izlendi. Sol parietal bölgede hipometabolizma psikoz bulguları olan olgularda izlenmezken kontrol grubu olgularından 1 (%6,7)'inde izlendi.

Görme varsanlı olgularının 5 (%45,5)'inde normal bulgular elde edilmiştir. Sağ kaudat nükleusda ve sol parietal bölgede hipometabolizma bulguları GV grubunda izlenmedi. Sağ kaudat nükleusda hipometabolizma psikoz bulguları olan 1 (%9,1), sağ temporal bölgede hipometabolizma 3 (%27,3), sol temporal bölgede hipometabolizma 2 (%18,2), sağ parietal bölgede hipometabolizma 2 (%18,2) olguda izlendi.

Psikoz grubu kontrol grubu ve GV grubu ile kontrol grubu beyin 18F-FDG PET/BT görüntülemesi sonuçlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Tablo 9' da olgu gruplarının beyin 18F-FDG PET/BT görsel değerlendirme sonuçları yer almaktadır.

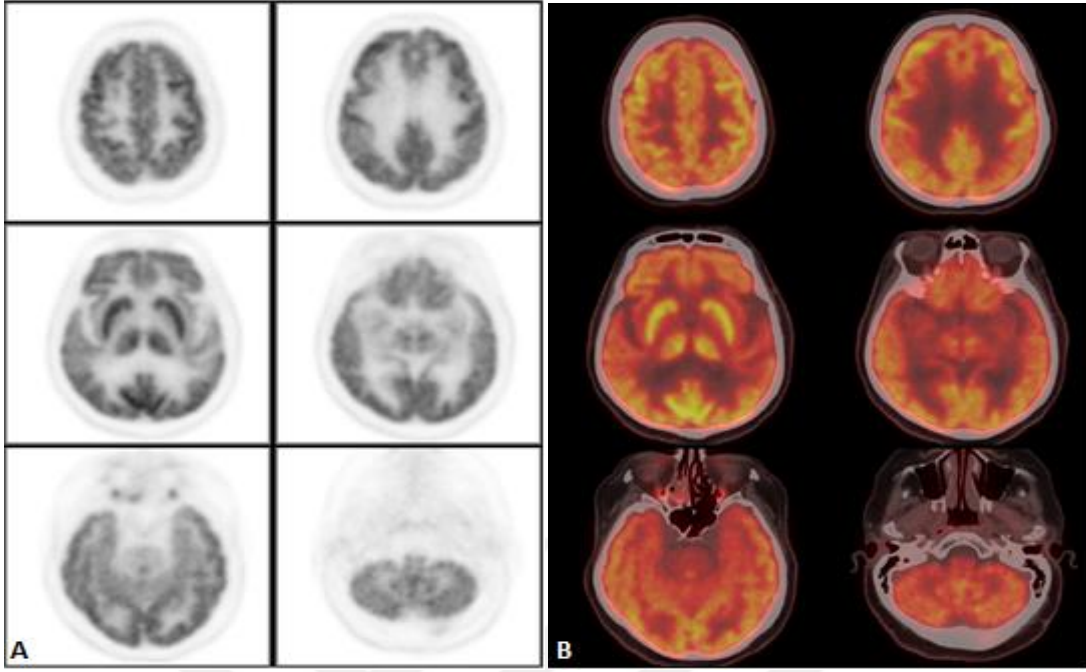
**Tablo 9: Olgu Gruplarının Beyin 18F-FDG PET/BTGörsel Değerlendirme Sonuçları**

	<b>Psikoz Grubu</b> n(%)	<b>Kontrol</b> <b>Grubu</b> n (%)	<b>Psikoz-</b> <b>Kontrol</b> <b>P</b>	<b>GV’li</b> <b>Olgular</b> n (%)	<b>GV-</b> <b>Kontrol</b> <b>P</b>
Normal	6 (%37,5)	10(62,5)	0,45	5(%45,5)	0,42
Sol kaudat nükleusda hipometabolizma	1 (%7,7)	0 (%0)	0,46	1(%9,1)	0,42
Sağ kaudat nükleusda hipometabolizma	0(%0)	1 (%6,7)	0,46	0(%0)	0,61
Sağ temporal hipometabolizma	4(%33,4)	3 (%20,1)	0,67	4(%36,4)	1
Sol temporal hipometabolizma	3 (%23,1)	0 (%0)	0,09	2(%18,2)	0,17
Sağ parietal hipometabolizma	2 (%15,4)	1( %6,7)	0,58	2(%18,2)	0,56
Sol parietal hipometabolizma	1 (%7,7)	0 (%0)	0,46	0 (%0)	1

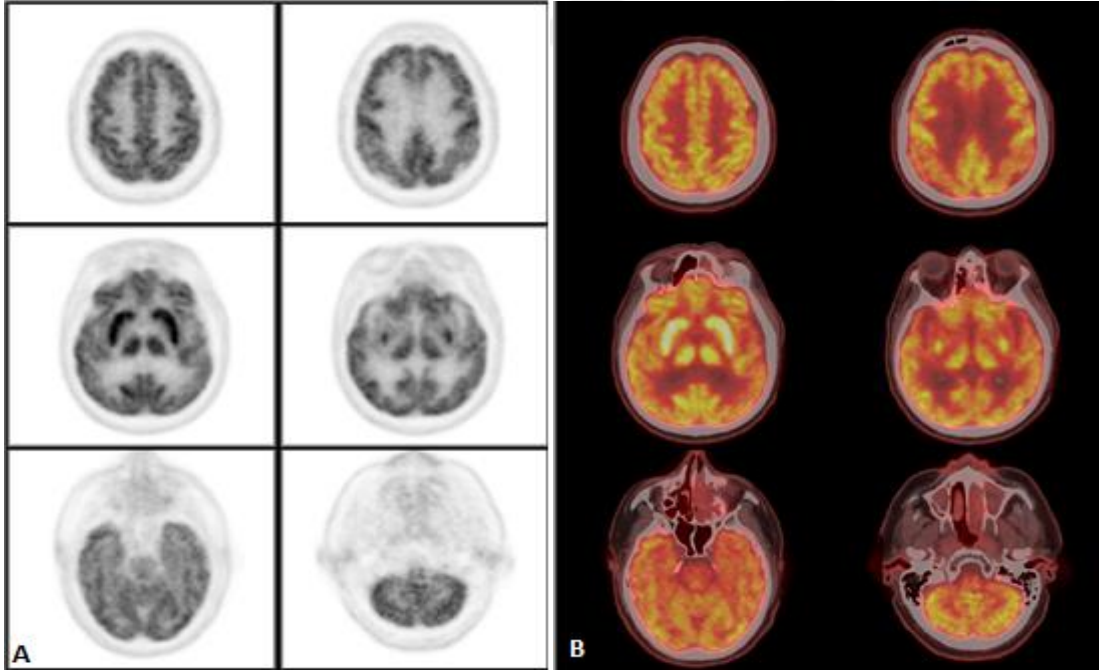
P< 0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.



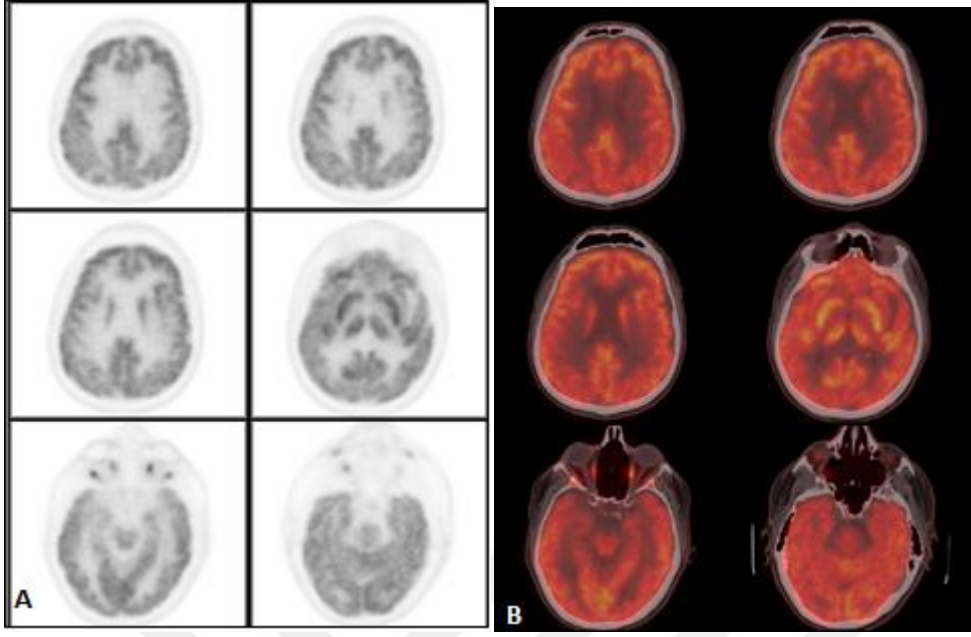
#### 4.4 Beyin 18F-FDG PET/BT Görüntü Örnekleri



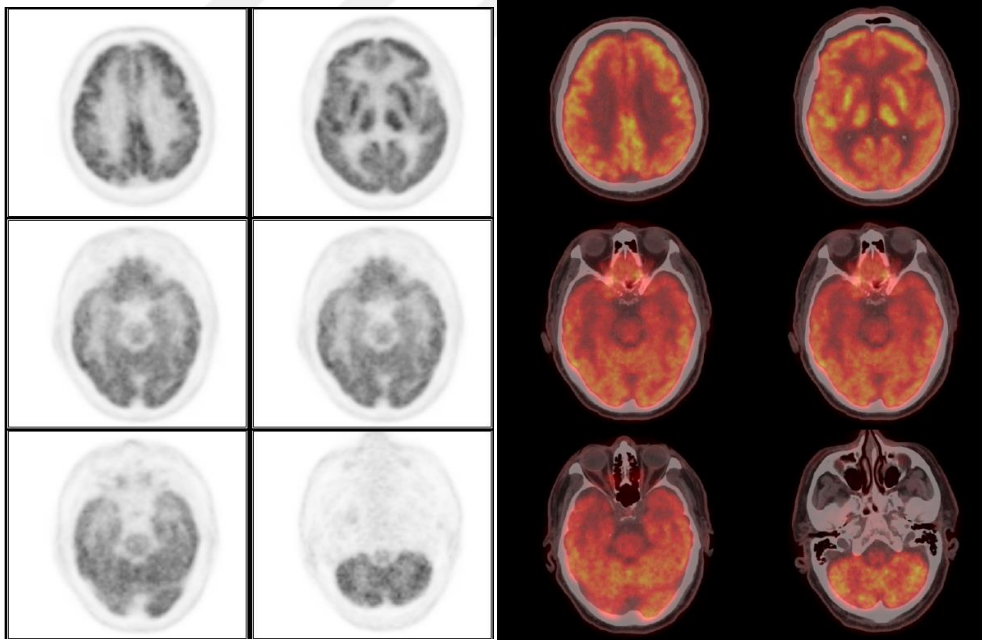
Şekil 4: 68 yaşında kadın, hastalık süresi 2 yıl, psikoz bulguları olmayan olgudabeyin18-F FDG/BT' de A) PET ve B) füzyon görüntüleri: yaş ile uyumlu normal FDG dağılımı gösteren beyin PET bulguları.



Şekil 5: 58 yaşında erkek, hastalık süresi 2 yıl, psikoz bulguları olmayan olgudabeyin18-F FDG/BT' de A) PET ve B) füzyon görüntüleri: yaş ile uyumlu normal FDG dağılımı gösteren beyin PET bulguları.



Şekil 6: 47 yaşında erkek olgu. Hastalık süresi 4 yıl, görmevarsanı olan olgu beyin 18-F PET/BT' de A)PET ve B) füzyon görüntülerinde sol temporal ve sol parietalde hipometabolizma izlenmekte.



Şekil 7: 72 yaşında erkek, hastalık süresi 2 yıl, psikoz bulguları bulunmayan olgu beyin18-F FDG/BT'de A) PET ve B) füzyon görüntüleri: sağ temporal, sağ kaudat nükleusda hipometabolizma izlenmekte.

## 5. TARTIŞMA

Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığından sonra ikinci en sık görülen nörodejeneratif hastalık, esansiyel tremordan sonra en sık görülen hareket bozukluğudur (12). Temel patoloji nigral dopaminerjik kayıp olarak düşünülse de bazal gangliyonik yapılar, korteks, talamik ve pontin nükleuslarla bu bölgeler arası yolların da etkilenimleri PH kliniğini oluşturmaktadır. Primer bulguları olan istirahat tremoru, rijidite, akinezi / bradikinezi, postural instabilite ile motor bulguların ön planda olması dışında non-motor (otonomik, davranışsal, bilişsel ve duysal) bulguların da birey hayatındaki etkilerinin belirgindir. Psikoz ise Parkinson seyriinde hastaların yaklaşık üçte birinde ortaya çıkmaktadır.

Gerçeği değerlendirme yetisinin bozulabildiği, düşünce, algı ve davranışlarda bozulmaların görüldüğü psikozda iki temel belirti vardır: varsanı ve sanrı. Varsanı algı, sanrı ise düşünce bozukluğudur. Parkinson hastalığında bu bulgular tek başlarına veya birlikte ortaya çıkabilmektedirler. Parkinson hastalığı seyri sırasında ortaya çıkan psikozun patofizyolojisinde nörotransmitterlerin (dopamin, asetilkolin, serotonin) sorumlu olduğu düşünülmekle beraber mekanizma net olarak aydınlatılamamıştır. Postsinaptik dopamin reseptör denervasyon sensitivitesindeki artış, mezolimbik ve meзокortikal devrelerde dopaminerjik uyarı artışı, serotonerjik ve kolinerjik nöronal dejenerasyonun etkili olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur(3, 4).

Fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinden SPECT ve PET yöntemleriyle dopaminerjik, serotonerjik, noradrenerjik ve opioid sistemlerin işlevsel olarak değerlendirilmesi yapılmaktadır(5). Bu yöntemlerde PH'nin patofizyolojisi, komplikasyonları, ilerlemesini ve ayırıcı tanı konusunda önemli bilgiler edinilmektedir. Parkinson psikozunda görme varsanıları olan hastalar ile ilgili PET/BT'nin kullanılarak yapılmış olan çalışmalarda, görme yollarında glukoz metabolizmasında azalma(9) frontal bölgede hipermetabolizma(10), oksipito-parieto-temporal hipometabolizma bildirilmiştir(11).

Biz çalışmamızda, psikotik belirtileri olan ve olmayan PH olgularında metabolik olarak etkilenen beyin bölgelerini tespit etmek ve bunların diğer klinik ve demografik özellikler ile (yaş, cinsiyet, hastalık süresi, depresyon, anksiyete, bilişsel etkilenme) ilişkilerini saptamayı amaçladık.

Sonuçlar değerlendirildiğinde psikoza bulunan 13 Parkinson hastasının beyin 18F-FDG PET/BT görsel değerlendirme bulguları ile psikoz belirtileri bulunmayan 15 Parkinson hastasının (kontrol grubu) bulguları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Demografik veriler karşılaştırıldığında (hasta yaşı, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi) psikoz grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Psikoz belirtilerinden biri olan GV grubuyla kontrol grubu hastalık süresi açısından karşılaştırıldığında, GV olanlarda hastalığın daha uzun süredir bulunması şeklinde anlamlı fark görüldü. Diğer psikoz belirtileri olan olgu sayısı kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırılmayacak derecede az olması nedeniyle sadece GV grubu ile değerlendirme yapıldı.

Klinik ve PH medikal tedavi verileri arasından MOBİD toplam puan ve alt gruplarında lisan, dikkat ve yönelim puanları, BPHDÖ toplam ve alt gruplarından mental durum, günlük aktivite, motor bölümleri, HAM-A ve HAM-D ölçekleri artan puanları ile psikoz varlığı ilişkili bulundu. Aynı bölümlerde GV grubu ile kontrol grubu arasında da anlamlı fark mevcuttu.

Psikoz bulgularından varılanlar 13 hastanın 11'inde (%91,7) görülmesi ile en sık bulgu olarak kaydedildi ve bunlar arasında da 11 hastanın 10'unda görülen GV (%83,3) belirgin oranda fazlaydı.

Psikoz bulguları olan PH olgularında beyin PET görüntüleme yöntemiyle yapılan, psikoz bulgularının tamamının irdelendiği, risk faktörleri ile beyin PET bulguları ilişkisinin araştırıldığı bir çalışma literatürde yoktur. Bu nedenle çalışmamızı değerlendirmek için literatürdeki psikoz gelişimi risk faktörlerini araştıran çalışmalar ve psikoz bulgularından biri olan GV bulunan olgularda nörogörüntülemelerle yapılmış çalışmaların sonuçlarını gözden geçirdik.

Bu çalışmada psikoz belirtilerinin tiplerine göre olgu sayısı ve yüzdelere bakıldığında olguların 11'inde (%91,7) varılanı, 1'inde (% 8,3) sanrı bulunmaktaydı. Varılanı tiplerine bakıldığında olguların 8'inde (%66,6) sadece GV, 1'inde (%8,3) işitme varılanı, 2'sinde (%16,6) hem görmel hem de işitme varılanı, 1'inde (%8,3) varılanı tiplerinin tümü bulunmaktaydı. Görme varılanı sayısı ve yüzdesi tüm grupta 10'du (%83,3).

En sık GV bulunması literatür ile uyumludur. Sanchez-Ramos ve arkadaşları PH'de GV'yi % 25,7 (55/214) olarak bildirmişlerdir (192). Poletti ve arkadaşları toplam 805 olguyu

dahil ettikleri çalışmalarında %23,98 GV, %2,48 sanrı oranı saptamışlardır (193). Fenelon ve arkadaşları varsanrıyı %39 oranında, bunların %22,2'sinde GV, %9,8'inde işitme varsanrıı bildirilmişlerdir(110).

Görme varsanrıının daha sık olarak ortaya çıkışında etkili faktörler araştırılırken retina- dopamin ilişkisi, görsel yolak ve görsel korteks üzerine yapılan çalışmalar gözden geçirilmiştir. Dopamin retinada amakrin ve/veya interpleksiform hücrelerde bulunan major katelokamin olup uzaysal kontrast hassasiyetinin optimum seviyede tutulmasında, diurnal hücrenel ve fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde görev alır(194, 195). Parkinson hastalığında insan ve hayvan deneylerinde retinal hücrelerde bulunan dopaminin düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır(196, 197). Retina sinir lifi tabakasında ki dopamin seviyelerindeki azalma ve LN'nin retinal birikimi ile retinal ganglion hücrelerinde nörodejenerasyon gelişmesi olasıdır(198, 199).

Parkinson hastalığında görsel motor ve görsel kognitif fonksiyonlarda etkilenme olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur(200). Ayrıca Kawabata ve arkadaşları görsel geri çağırmanın bozulduğu olgularda oksipital bölgenin posterior ve lateral kısımlarında kan akımının azaldığını saptamıştır(201). Bu verilere dayanarak dopaminerjik uyarının azalması ile retinal sinir iletiminde etkilenme, retina, görsel korteks ve görsel yolaklarda nörodejanerasyonun GV gelişiminde etkili oldukları düşünülmüştür. Görme fonksiyonunun gerçekleşmesiyle ilgili basamakların çoğunun PH'de etkileniyor olması nedeniyle GV'nin diğer varsanrı tiplerinden daha sık ve öncelikli olarak ortaya çıktığı düşünülebilir.

Bu çalışmada demografik ve klinik faktörlerden hasta yaşı, hastalık başlangıç yaşı ve evreleri verilerinde tüm psikozlu PH veayrıca alt bölüm olarak GV olgu grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Hastalık süresi ise GV'li olgu grubunda anlamlı değerde yüksek bulundu. Benzer şekilde PH olgularında psikotik bulguların gelişimi ile ilişkili demografik ve klinik faktörlerin araştırıldığı çalışmalardan Aarsland ve arkadaşlarının 235 PH tanılı olguyla çalışmada psikozun yaş, cinsiyet, hastalık evresi ile ilişkili olduğu, süresi ise ilişkisiz olduğu saptanmıştır(202).

Morgante ve arkadaşlarının ise 495 PH tanılı erken evre (Hoehn&Yahr evre 1 ve 2) olgunun 2 yıllık izlemini yaptıkları çalışmada hastalık başlangıç yaşının ve hastalık süresinin psikoz gelişimi için risk faktörü olduğunu belirtmişler(203). Tanı süresi uzadıkça

nörodejenerasyonun artmasıyla GV gelişme riskinin arttığı şeklinde yorumlanmıştır. Çalışmamızda psikoz varlığının hastalık süresi ile ilişkili bulunamamasının nedeni olarak sanırları olan 4 yıllık PH olgusunun gruba dahil edilmesi ile ortalama hastalık süresinin düşmesi olabileceği değerlendirilmiştir. Bu hastanın verileri çalışma dışı bırakılıp kalan hastaların hastalık süreleri karşılaştırıldığında psikoz grubunda da hastalık süresi uzunluğu ile psikoz varlığı ilişkili bulunmuştur ( $p= 0,026$ ).

Psikozlu olguların BPHDÖ toplam puan, alt gruplardan mental durum, motor, günlük aktivite puanlarının kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık. Bu farklılık GV'li alt grupta da aynı şekilde tespit edildi. Verilerimiz klinik değerlendirme ölçeklerinden BPHDÖ'nün psikoz ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışma ile uyumludur. Maindreville ve arkadaşları 141 PH tanılı varsanısı bulunmayan olguyu 1 yıl izleyerek varsanı gelişimi üzerine etkili faktörleri değerlendirdikleri çalışmalarında BPHDÖ toplam ve alt grup puanlarında psikozlu olgularda anlamlı puan artışı saptamışlardır. Kognitif ve motor etkilenimlerine psikozun katkı yaptığını hipotez etmişlerdir(204). Felon ve arkadaşlarınca yapılan 216 olguluk çalışmada BPHDÖ açık dönem motor puanlar ile günlük aktivite puanları değerlendirildiğinde ise psikotik belirtileri olan grupta olmayan gruba göre anlamlı yükseklik bulunduğunu belirtilmişlerdir ( $p<0,0001$ )(110). Bu sonuçlar PH motor ve diğer bulgularının ağırlığıyla psikoz varlığının ilişkili olduğunu düşündürmektedir ki sonuçlarımız ile uyumludur. Aslında bir bütün olarak değerlendirildiğinde PH tanısı daha uzun süredir olan hastaların motor etkilenmeleri daha fazla ve elbetteki süre ile ilişkili olarak da GV alt grubu da dahil olmak üzere psikotik belirtiler daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Nörodejenerasyonun artması tüm bu motor ve non-motor belirti ve bulguların artmış olarak ortaya çıkmasının sebebi olarak değerlendirilebilir.

Hasta gruplarımızın kognitif değerlendirmeleri SMMT ve MOBİD testleri ile yapıldı. Psikozlu olgu grubu ve GV'li alt olgu grubu verileri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SMMT puanlarında anlamlı fark bulunmadı. MOBİD değerlendirmesinde ise hem psikozlu grupta hem de GV alt grubunda kontrol grubuna göre MOBİD toplam puan ve alt grup değerlendirmesinde dikkat, lisan ve yönelim puanlarında anlamlı olarak düşüklük saptandı.

Kognitif fonksiyonlarda bozulma ve demansın PH psikozu ile ilişkisine bakıldığında bunların psikoz gelişiminde risk faktörü olarak çalışmalarda sıkça belirtildiğini

görmekteyiz. Leroi ve arkadaşları hafif bilişsel etkilenmesi olan olgu grubunda psikoz oranını %16,7, bilişsel etkilenmesi olmayan olgu grubunda ise %12,9, PH demansı tanıılı olgularda da %48 olarak belirtmiştir (205).Poletti ve arkadaşları kognitif fonksiyonları normal olan grupta %23,98 görme varsanısı ve %2,48 sanrı saptarken demanslı olgularda varsanı %48,11, sanrı ise %2,36 sıklığında bildirmiştir(193). Morgante ve arkadaşları SMMT puanları denk olan iki grubun12 ve 24 aylık takiplerinde, psikozu olan grupta SMMT puanlarında daha hızlı düşüş saptayarak SMMT puanlarındaki hızlı düşmenin varsanılarının ve kognitif fonksiyonların bozulması üzerinde bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Psikozlu olgularda hastalık evresinde artış ve BPHDÖ puan artışı da psikozlu olmayan PH olgularına göre daha hızlı progresyon göstermiştir(203). Yine başka bir çalışmada demansı olmayan varsanlı PH olgularında yürütücü işlevlerin varsansız olgulara göre daha hızlı bozulduğu saptanmıştır(206).

MOBİD testi sıklıkla PH'de kognitif etkilenmeyi değerlendirmek amacı ile kullanılmaktadır. MOBİD toplam 30 puan üzerinden değerlendirilmekte ve farklı alt testler ile ağırlıklandırılmaktadır(207). Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile MOBİD skorlama puanları eğri altında kalan alan yöntemi ile farklı ağırlıklandırma sistemleri ile duyarlılık oranları %65 gibi oranlardan %92 gibi yüksek oranlara çekilmektedir. Bu ağırlıklandırma yöntemleri ile spesifisite oranları ise değişmemektedir. Eğri altında kalan alan yöntemi ile ağırlıklandırmaya gerekçe ise MOBİD alt test puanlarından bir kısmının sağlıklı kontrol, hafif kognitif bozukluk ve demans hastalarını ayırmaya katkı sağlamadığının saptanmasıdır. Ohta ve arkadaşları 304 kişilik çalışmasında iz sürme, adlandırma ve yönelim alt testlerinin sağlıklı kontrol, hafif kognitif bozukluk ve Alzheimer hastalığı gruplarını ayırmada katkısının olmadığını ortaya koymuştur(208). Cecato ve arkadaşları 136 kişilik çalışmalarında MOBİD testinin cümle tekrarlama, ters sayı dizisi, seri olarak 7'şer geri çıkarma, sözel akıcılık testlerinin sağlıklı kontrol ve hafif kognitif bozukluğun ayırımında farklılık arz ettiğini; saat çizimi, hayvan isimlendirme, oryantasyon ve gecikmiş 5 kelime hatırlama testlerinin ise hafif kognitif bozukluk ile Alzheimer hastalığı demansı arasında ayırımında anlamlı farklılık gösterdiğini ortaya koymuşlardır(209).

Bu bulgulardan yola çıkarak PH süresince ortaya çıkan kognitif durumlar arasında ayırım yapmak amacı ile Fengler ve arkadaşları SMMT'ye göre daha sensitif olan MOBİD testi toplam puanlarını kullanmak yerine PH' de farklı ağırlıklandırma yöntemini önermişler ve bu önerme ile testin istatistiksel duyarlılık oranlarını % 90'ların üzerine çekmiştir(207).

Parkinson hastalığında ön planda bozulma beklediğimiz sözel akıcılık testinin toplam test skoruna katkısı 1 puan iken çok az sıklıkta bozulma beklediğimiz adlandırma testinin toplam puana katkısı 3 puandır. Bu sebeple iz sürme, küp kopyalama, saat çizimi, öğrenme, cümle tekrarı puanları ve kelime akıcılığı puanlarının pozitif ağırlıklandırılması, başta oryantasyon olmak üzere, bellek testinde geri çağırma, benzerlik, dikkat ve adlandırma testleri negatif ağırlıklandırılması önerilmiştir.

Bu öneriler ışığında bulgularımızı değerlendirdiğimizde çalışmamızın negatif yönlerinden biri olan bilişsel değerlendirme ölçeklerimizin ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirme ile desteklenememiş olması yorum gücümüzü azaltmaktadır. Lisan puanlarının daha ayrıntılı değerlendirilmesi ve ağırlıklı puanlarının artırılması durumunda çalışmamızda saptadığımız istatistiksel farklılığın devam etmesini beklememekteyiz. Keza psikozlu ve GV'li hasta gruplarımız ile kontrol grubumuz arasında beyin 18F-FDG PET/BT incelememizde sol frontotemporal konnektivitenin azaldığına işaret eden bulgu saptanmamıştır. Buna karşın negatif ağırlıklandırmaya tabi tutulması gereken dikkat ve oryantasyon puanlarının farklılıklarının yeni bir istatistiksel değerlendirmede farklılık arz etmesini bekleyebiliriz. Bir diğer MOBİD alt grubu olan dikkat değerlendirme bölümü 3 ayrı test içermektedir. Birincisi çalışma belleğini değerlendiren ileri ve geri sayı menzili testleridir. Dorsolateral prefrontal korteks fonksiyonlarını değerlendirir. İkinci kısım interferans duyarlılık (uyanıklılık), üçüncü kısım ise yüzden geriye doğru yedişer çıkarma (seri olarak yedişer çıkarma) testidir. Dikkat kısmını altındaki bu testler ve yönelim grup soruları frontal bölge fonksiyonlarının bir kısmını değerlendirmede kullanılır. Dikkatin sürdürülmesi işlevlerine yürütücü ya da yönetici işlevler denilir. İnsanın bağımsız ve amaçlı davranışları başarıyla yürütmesine hizmet eden yönetici işlevlere frontal lob aracılık eder(210).

Çalışmamızda psikozlu olgu grubu ve GV'li grup MOBİD toplam puan ve alt gruplarından dikkat ve yönelim puanlarının istatistiksel olarak anlamlı farklılıkla kontrol grubundan yüksek olması literatürle uyumlu olarak frontal işlevlerin bozukluğu ile ilişkilendirilmiş olup beyin 18F-FDG PET/BT görsel değerlendirme sonuçlarımızda karşılık bulunmamıştır.

Literatürde PH'li olgularda frontal işlevlerin değerlendirilmesi ile ilgili çalışmalardan Moustafa ve arkadaşlarınca psikozlu PH, psikozu olmayan PH ve sağlıklı olgular olmak üzere 3 ayrı grupta çalışma belleği ileri ve geri sayı menzili ile



değerlendirilmiştir. Psikozlu ve psikoz belirtileri olmayan PH tanılı olgu gruplarında istatistiksel anlamlı olarak sağlıklı olgulardan daha düşük değerler elde edilmiştir(211).

Görme varsanlı olguların postmortem patolojik çalışmalarında orta frontal gyrusları ve temporal kortekslerinde Lewy body sayısının artışı saptanmış ve bu bölgelerde fonksiyonel bozuklukla GV gelişiminin ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (212).

Çalışmamızda Hamilton anksiyete ve depresyon ölçekleri puanları psikozlu olgu grubunda ve GV'li grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıkla yüksek bulundu. Literatürde depresyon ve anksiyetenin psikoz ile ilişkisini bildiren birçok çalışma vardır. Varsanı, sanrı veya deliryum kliniği olan 102 PH tanılı olgunun dahil edildiği Holroyd ve arkadaşlarının çalışmasında GV grubunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek depresyon ölçeği puanları saptanmıştır(213). Aarsland ve arkadaşları lojistik regresyon analizi ile yaptıkları istatistiksel değerlendirmede depresyon ve günlük yaşam aktivitelerinde düşüklüğün şiddeti ile psikozu ilişkili bulduklarını belirtmişlerdir(202). Rai ve arkadaşlarının 126 demansı olmayan PH tanılı olguda yaptıkları çalışmalarında depresyonun psikozlu, evresi yüksek ve hastalık süresi uzun olan kişilerde daha sık bulunduğunu belirtmişlerdir(214). Olgu sayımız depresyon ve anksiyetenin psikoz gelişimi için bağımsız olarak risk faktörü olup olmadığını değerlendirmek için az olmakla beraber bulgular karşılıklı olarak ilişkili olduklarını düşündürmektedir.

Çalışma gruplarımızda beyin 18F-FDG PET/BT görsel bulguları değerlendirildiğinde temporal, parietal ve kaudat alanlarda hipometabolizma bulguları saptanmış fakat olgu grupları arasında bu bulgularda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatür PH tanılı GV'li olguların nörogörüntüleme çalışmaları sonuçları incelendiğinde frontal, parietal, görsel korteks ve singulat bölgelerde etkilenim bulguları bildirilmiştir(8, 9, 10, 175). Çalışmamızda beyin PET/BT bulgularının sadece görsel değerlendirilmesi yapılmıştır. Görsel değerlendirmede bölgelerin etkilenimin betimlenmesi hipo-hipermetabolizma görünümü var-yok şeklinde yapıldığı, etkilenim derecelendirmesi yapılamadığı ayrıca görsel olarak ayırt edilemeyecek farklılıklar atlanabileceğinden sayısal değerlendirmelerin yapılabilmesi durumunda daha değerli ve ayırt edici bulgular elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

### **Çalışmanın negatif yönleri:**

Çalışma olgularının tamamı PH medikal tedavileri altındaydı. Hiç tedavi almamış grup olmadığı için beyin 18F-FDG PET/BT bulguları ile ilaç kullanımı ilişkisi çalışmada araştırılamadı.

Hasta sayısı azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bağımsız risk faktörleri saptanamadı. Daha yüksek hasta sayıları ile yapılacak çalışmalarla risk faktörlerinin psikoz gelişimi üzerine bağımsız etkilerinin değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

Psikoz bulguları olan olguların psikotik belirtilerinin sürekli devam etmemesi, gün içerisinde değişen saatlerde şikayetlerinin belirginleşmesi ve beyin PET/BT uygulamasının aktif olarak varsanı, sanrı veya diğer bulguların bulunduğu dönemlerde uygulanabilme imkanı bulunmadığından, glukoz metabolizması değişikliğinin tespitine yönelik uygulanan 18F-FDG PET/BT tetkikinin yeterli metabolik değişikliği yanıtsıtmayabileceği düşünülmektedir. PET/BT uygulamasının hastanın psikotik bulgularının bulunduğu dönemlerde eş zamanlı olarak yapılabileceği şekilde planlanacak çalışmalarda daha doğru ve belirgin bulgular saptanabilir.

Beyin PET/BT tetkikleri yorumlanmasında sayısal değerlendirmenin yapılmıyor olması nedeniyle görsel olarak saptanamayan metabolik değişikliklerin gözden kaçabileceği, beyin PET/BT tetkikinde sayısal değerlendirmelerin yapılabilmesi durumunda daha değerli ve ayırt edici bulgular elde edilebileceği düşünülmektedir.

### **Çalışmanın pozitif yönleri:**

Çalışmanın multidisipliner ve prospektif tasarlanmış olması, literatürde daha önce psikoz bulgularının tamamının irdelendiği, risk faktörleri ile beyin PET/BT verileri ilişkisinin araştırıldığı bir çalışma bulunmaması, çalışma tasarımının üstün özelliği olarak düşünülmüştür.

## 6. SONUÇLAR

1. Psikoz ve psikoz bulgularından biri olan görme varsanısı gelişimi ile MOBİD toplam puanı, lisan, dikkat ve yönelim alt grup puanları; BPHDÖ toplam ve alt gruplarından mental durum, günlük aktivite, motor puanları; HAM-A ve HAM- D ölçekleri artan puanları ilişkili bulundu.
2. Psikoz bulgularından biri olan varsanılar en sık bulgu olarak kaydedildi.
3. Varsanı tiplerinden de en sık olarak görme varsanısı saptandı.
4. Parkinson hastalığı motor ve diğer bulgularının ağırlığıyla psikoz varlığının ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Nörodejenerasyonun artması tüm bu motor ve non-motor belirti ve bulguların artmış olartak ortaya çıkmasının sebebi olarak değerlendirilebilir.
5. Çalışma sonuçları gözden geçirildiğinde PH tanılı olguların takibinde psikoz bulgularının sorgulanmasının, psikoz bulgularının varlığı durumunda motor bulgularla bilişsel fonksiyonlar gibi non-motor bulgularda ilerleyişin daha ayrıntılı değerlendirerek zamanında müdahale edilmesinin yaşam kalitesine olumlu yönde etkileyeceği kanaatine varılmıştır.
6. Daha fazla sayıda olgu dahil edilerek çalışmamızdaki gibi psikoz bulguları olan ve olmayan olgu gruplarının, bulgularının olduğu dönemde yapılacak olan perfüzyon, metabolizma, katekolaminerjik sistem ve patolojik proteinlerin çalışılabildiği fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarının sayısal değerlendirmelerinin de yapılmasıyla PH non-motor bulguların fizyopatolojisinin aydınlatılabileceği düşünülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Jankovic J, *Pathophysiology and clinical assessment of parkinsonian symptoms and signs*. Neurological Disease and Therapy, 2003. 59: p. 71-108.
2. Fahn S , Jankovic J, Akbostancı C (Çeviri. Ed.), *Hareket Bozuklukları, İlkeler ve Uygulamalar*. Veri Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2008: p. 307-451.
3. Whitehouse PJ, *Clinical and neurochemical consequences of neuronal loss in the nucleus basalis of Meynert in Parkinson's disease and Alzheimer's disease*. Advances in neurology, 1987. 45: p. 393-397.
4. Graham JM, Grünewald RA , Sagar HJ, *Hallucinosi in idiopathic Parkinson's disease*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1997. 63(4): p. 434-440.
5. Loane C , Politis M, *Positron emission tomography neuroimaging in Parkinson's disease*. American journal of translational research, 2011. 3(4): p. 323.
6. Weingarten CP, Sundman MH, Hickey P , Chen N-k, *Neuroimaging of Parkinson's disease: Expanding views*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2015. 59: p. 16-52.
7. Seethalakshmi R, Parkar S, Nair N, Adarkar S, Pandit A, Batra S, Baghel N , Moghe S, *Regional brain metabolism in schizophrenia: An FDG-PET study*. Indian journal of psychiatry, 2006. 48(3): p. 149.
8. Marcus C, Mena E , Subramaniam RM, *Brain PET in the diagnosis of Alzheimer's disease*. Clinical nuclear medicine, 2014. 39(10): p. e413.
9. Park HK, Kim JS, Im KC, Kim MJ, Lee J-H, Lee MC, Kim J , Chung SJ, *Visual hallucinations and cognitive impairment in Parkinson's disease*. The Canadian Journal of Neurological Sciences, 2013. 40(05): p. 657-662.
10. Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, Iwai K, Kawatsu S, Ito K, Nakamura A, Abe Y, Yamada T , Kato T, *Visual hallucination in Parkinson's disease with FDG PET*. Movement disorders, 2004. 19(7): p. 801-806.
11. Boecker H, Ceballos-Baumann AO, Volk D, Conrad B, Forstl H , Haussermann P, *Metabolic alterations in patients with Parkinson disease and visual hallucinations*. Archives of Neurology, 2007. 64(7): p. 984-988.
12. Burke RE , O'Malley K, *Axon degeneration in Parkinson's disease*. Experimental neurology, 2013. 246: p. 72-83.
13. Parkinson J, *Essay on the Shaking Palsy (London: Whittingham and Rowland)*. 1817.
14. Hall M, *On the Diseases and Derangements of the Nervous System: In Their Primary Forms and in Their Modifications by Age, Sex, Constitution, Hereditary Predisposition, Excesses, General Disorder, and Organic Disease*. 1841: H. Baillière.
15. Pearce JM, *Aspects of the history of Parkinson's disease*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1989. 52(Suppl): p. 6-10.
16. Pollanen MS, Dickson DW , Bergeron C, *Pathology and biology of the Lewy body*. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 1993. 52(3): p. 183-191.
17. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Steur ENJ , Braak E, *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease*. Neurobiology of aging, 2003. 24(2): p. 197-211.
18. Harada H, Nishikawa S , Takahashi K, *Epidemiology of Parkinson's disease in a Japanese city*. Archives of neurology, 1983. 40(3): p. 151.
19. Tanner C, Hubble J , Chan P, *Epidemiology and genetics of Parkinson's disease*. Mov Disord, 1997: p. 137-152.
20. Lang AE , Lozano AM, *Parkinson's disease*. New England Journal of Medicine, 1998. 339(15): p. 1044-1053.
21. Klein C , Westenberger A, *Genetics of Parkinson's disease*. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2012. 2(1): p. a008888.

22. Forno LS, *Neuropathology of Parkinson's disease*. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 1996. 55(3): p. 259-272.
23. Jankovic J, *Parkinson's disease: clinical features and diagnosis*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2008. 79(4): p. 368-376.
24. Paulson HL , Stern MB, *Clinical manifestations of Parkinson's disease*. Movement disorders: neurological principles and practice. New York: McGraw-Hill, 1997: p. 183-199.
25. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S , Lees AJ, *A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease*. Archives of neurology, 1993. 50(2): p. 140-148.
26. Roze E, Coêlho-Braga MC, Gayraud D, Legrand AP, Trocello JM, Fénelon G, Cochen V, Patte N, Viallet F , Vidailhet M, *Head tremor in Parkinson's disease*. Movement disorders, 2006. 21(8): p. 1245-1248.
27. Ashour R , Jankovic J, *Joint and skeletal deformities in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy*. Movement disorders, 2006. 21(11): p. 1856-1863.
28. ÇAKMUR R, *Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri*. Turkiye Klinikleri Journal of Neurology, 2003. 1(3): p. 160-163.
29. Nandhagopal R, McKeown MJ , Stoessl AJ, *Invited article: functional imaging in Parkinson disease*. Neurology, 2008. 70(16 Part 2): p. 1478-1488.
30. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Nelson J, Markesbery W, Davis D, Hardman J, Launer L, Masaki K , Tanner CM, *Parkinsonian signs and substantia nigra neuron density in decedents elders without PD*. Annals of neurology, 2004. 56(4): p. 532-539.
31. Lozza C, Marie R , Baron J, *The metabolic substrates of bradykinesia and tremor in uncomplicated Parkinson's disease*. Neuroimage, 2002. 17(2): p. 688-699.
32. Berardelli A, Rothwell J, Thompson P , Hallett M, *Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease*. Brain, 2001. 124(11): p. 2131-2146.
33. Bagheri H, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Cismondo S, O'Connell D, Senard J-M, Rascol O , Montastruc J-L, *A study of salivary secretion in Parkinson's disease*. Clinical neuropharmacology, 1999. 22(4): p. 213-215.
34. Distler M, Schlachetzki JC, Kohl Z, Winkler J , Schenk T, *Paradoxical kinesia in Parkinson's disease revisited: Anticipation of temporal constraints is critical*. Neuropsychologia, 2016. 86: p. 38-44.
35. Albanese A, *Diagnostic criteria for Parkinson's disease*. Neurological Sciences, 2003. 24(1): p. s23-s26.
36. Hoehn MM , Yahr MD, *Parkinsonism: onset, progression, and mortality*. Neurology, 1998. 50(2): p. 318-318.
37. Vercueil L, *[Clinical diagnostic criteria in Parkinson's disease and parkinsonian syndromes: review of the literature]*. Revue neurologique, 1999. 156: p. 14-22.
38. Kelvin LC HI, John FD, *Diagnosis and differential diagnosis of Parkinson disease*. Erişim (<http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-parkinson-disease#H16>) Erişim tarihi 15.08.2016.
39. H A, *Alfa-Sinüklein hastalıkları*. Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları dergisi 1999. 2(1):23-30.
40. De Lau LM , Breteler MM, *Epidemiology of Parkinson's disease*. The Lancet Neurology, 2006. 5(6): p. 525-535.
41. Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ , Rocca WA, *Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease*. Journal of clinical epidemiology, 2002. 55(1): p. 25-31.
42. Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, Vanni P, Maggi S, Perissinotto E, Grigoletto F, Amaducci L, Inzitari D , Group IW, *Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study Two-fold higher incidence in men*. Neurology, 2000. 55(9): p. 1358-1363.

43. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales-Gonzalez J, Porta-Etessam J, Trincado R, Vega S, Louis E , Group NDicSS, *Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain*. *Neurology*, 2004. 62(5): p. 734-741.
44. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA , Nelson LM, *Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity*. *American journal of epidemiology*, 2003. 157(11): p. 1015-1022.
45. De Rijk M, *Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of*. *Neurology*, 2000. 54(5): p. s214323.
46. Zhang Z-X, Roman GC, Hong Z, Wu C-B, Qu Q-M, Huang J-B, Zhou B, Geng Z-P, Wu J-X , Wen H-B, *Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai*. *The Lancet*, 2005. 365(9459): p. 595-597.
47. Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, Cunningham MCQ, Guerra HL, Lima-Costa MF , Cardoso F, *Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: A community-based survey in Brazil (the Bambuí study)*. *Movement Disorders*, 2006. 21(6): p. 800-808.
48. Emre M. *Parkinson Hastalığı*. Ankara GTK, 2010.
49. Roos R, Jongen J , Van der Velde E, *Clinical course of patients with idiopathic Parkinson's disease*. *Movement disorders*, 1996. 11(3): p. 236-242.
50. Tanner CM , Aston DA, *Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes*. *Current opinion in neurology*, 2000. 13(4): p. 427-430.
51. Dekker M, Bonifati V , Van Duijn C, *Parkinson's disease: piecing together a genetic jigsaw*. *Brain*, 2003. 126(8): p. 1722-1733.
52. Louis ED, Tang MX, Schupf N , Mayeux R, *Functional correlates and prevalence of mild parkinsonian signs in a community population of older people*. *Archives of Neurology*, 2005. 62(2): p. 297-302.
53. Schoenberg B, *Descriptive epidemiology of Parkinson's disease: disease distribution and hypothesis formulation*. *Advances in neurology*, 1986. 45: p. 277-283.
54. Adler CH , Ahlskog JE, *Parkinson's disease and movement disorders: diagnosis and treatment guidelines for the practicing physician*. 2000: Springer Science & Business Media.
55. Wirdefeldt K, Adami H-O, Cole P, Trichopoulos D , Mandel J, *Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence*. *European journal of epidemiology*, 2011. 26(1): p. 1-58.
56. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R , Langston JW, *Parkinson disease in twins: an etiologic study*. *Jama*, 1999. 281(4): p. 341-346.
57. Wirdefeldt K, Gatz M, Schalling M , Pedersen NL, *No evidence for heritability of Parkinson disease in Swedish twins*. *Neurology*, 2004. 63(2): p. 305-311.
58. Cordato DJ , Chan DK, *Genetics and Parkinson's disease*. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2004. 11(2): p. 119-123.
59. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM , Morris JG, *The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years*. *Movement Disorders*, 2008. 23(6): p. 837-844.
60. Hardy J, *Genetic analysis of pathways to Parkinson disease*. *Neuron*, 2010. 68(2): p. 201-206.
61. Lubbe S , Morris HR, *Recent advances in Parkinson's disease genetics*. *Journal of neurology*, 2014. 261(2): p. 259-266.
62. Langston JW , Palfreman J, *The Case of the Frozen Addicts: How the Solution of a Medical Mystery Revolutionized the Understanding of Parkinson's Disease*. 2013: IOS Press.
63. Koller W, Vetere-Overfield B, Gray C, Alexander C, Chin T, Dolezal J, Hassanein R , Tanner C, *Environmental risk factors in Parkinson's disease*. *Neurology*, 1990. 40(8): p. 1218-1218.

64. Shahed J , Jankovic J, *Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease*. Parkinsonism & related disorders, 2007. 13(2): p. 67-76.
65. Semchuk KM, Love EJ , Lee RG, *Parkinson's disease A test of the multifactorial etiologic hypothesis*. Neurology, 1993. 43(6): p. 1173-1173.
66. Stern Y, Tetrud J, Martin W, Kutner S , Langston J, *Cognitive change following MPTP exposure*. Neurology, 1990. 40(2): p. 261-261.
67. De Michele G, Filla A, Volpe G, De Marco V, Gogliettino A, Ambrosio G, Marconi R, Castellano A , Campanella G, *Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: A case-control study in southern Italy*. Movement disorders, 1996. 11(1): p. 17-23.
68. Chen H, Huang X, Guo X, Mailman R, Park Y, Kamel F, Umbach D, Xu Q, Hollenbeck A , Schatzkin A, *Smoking duration, intensity, and risk of Parkinson disease*. Neurology, 2010. 74(11): p. 878-884.
69. Searles Nielsen S, Gallagher LG, Lundin JI, Longstreth W, Smith-Weller T, Franklin GM, Swanson PD , Checkoway H, *Environmental tobacco smoke and Parkinson's disease*. Movement Disorders, 2012. 27(2): p. 293-297.
70. Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK , Uhler MD, *Basic neurochemistry*. 1999.
71. Parain K, Marchand V, Dumery B , Hirsch E, *Nicotine, but not cotinine, partially protects dopaminergic neurons against MPTP-induced degeneration in mice*. Brain research, 2001. 890(2): p. 347-350.
72. Quik M, Parameswaran N, McCallum SE, Bordia T, Bao S, McCormack A, Kim A, Tyndale RF, Langston JW , Di Monte DA, *Chronic oral nicotine treatment protects against striatal degeneration in MPTP-treated primates*. Journal of neurochemistry, 2006. 98(6): p. 1866-1875.
73. Hill-Burns EM, Singh N, Ganguly P, Hamza TH, Montimurro J, Kay DM, Yearout D, Sheehan P, Frodey K , Mclear JA, *A genetic basis for the variable effect of smoking/nicotine on Parkinson's disease*. The pharmacogenomics journal, 2013. 13(6): p. 530-537.
74. Chen J-F, Xu K, Petzer JP, Staal R, Xu Y-H, Beilstein M, Sonsalla PK, Castagnoli K, Castagnoli Jr N , Schwarzschild MA, *Neuroprotection by caffeine and A (2A) adenosine receptor inactivation in a model of Parkinson's disease*. J Neurosci, 2001. 21(10): p. 143.
75. Checkoway H, Powers K, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth W , Swanson PD, *Parkinson's disease risks associated with cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake*. American journal of epidemiology, 2002. 155(8): p. 732-738.
76. Thacker EL, Chen H, Patel AV, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Schwarzschild MA , Ascherio A, *Recreational physical activity and risk of Parkinson's disease*. Movement disorders, 2008. 23(1): p. 69-74.
77. Shulman JM, De Jager PL , Feany MB, *Parkinson's disease: genetics and pathogenesis*. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 2011. 6: p. 193-222.
78. Abeliovich A, Schmitz Y, Fariñas I, Choi-Lundberg D, Ho W-H, Castillo PE, Shinsky N, Verdugo JMG, Armanini M , Ryan A, *Mice lacking  $\alpha$ -synuclein display functional deficits in the nigrostriatal dopamine system*. Neuron, 2000. 25(1): p. 239-252.
79. Braak H, Müller C, Rüb U, Ackermann H, Bratzke H, De Vos R , Del Tredici K, *Pathology associated with sporadic Parkinson's disease—where does it end?*, in *Parkinson's Disease and Related Disorders*. 2006, Springer. p. 89-97.
80. Klein C , Schlossmacher MG, *Parkinson disease, 10 years after its genetic revolution: multiple clues to a complex disorder*. Neurology, 2007. 69(22): p. 2093-2104.
81. Mizuno Y, Hattori N, Kubo S-i, Sato S, Nishioka K, Hatano T, Tomiyama H, Funayama M, Machida Y , Mochizuki H, *Progress in the pathogenesis and genetics of Parkinson's disease*. Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences, 2008. 363(1500): p. 2215-2227.

82. Schulz JB, *Update on the pathogenesis of Parkinson's disease*. Journal of neurology, 2008. 255(5): p. 3-7.
83. Gregory A, Westaway S, Holm IE, Kotzbauer P, Hogarth P, Sonek S, Coryell J, Nguyen T, Nardocci N , Zorzi G, *Neurodegeneration associated with genetic defects in phospholipase A2*. Neurology, 2008. 71(18): p. 1402-1409.
84. Gasser T, *Genomic and proteomic biomarkers for Parkinson disease*. Neurology, 2009. 72(7 Supplement 2): p. S27-S31.
85. Waters CH , Büyükkal B, *Parkinson hastalığının tanısı ve tedavisi*. 2000: Turgut Yayıncılık.
86. staff. Bc, "*Blausen gallery 2014*". Wikiversity Journal of Medicine *doi:10.15347/wjm/2014.010*. ISSN 20018762.
87. <http://learn.genetics.utah.edu/content/addiction/beyond/> IgGSLC.
88. Arias-Carrión O, Stamelou M, Murillo-Rodríguez E, Menéndez-González M , Pöppel E, *Dopaminergic reward system: a short integrative review*. International archives of medicine, 2010. 3(1): p. 24.
89. Crossman A, *Functional anatomy of movement disorders*. Journal of anatomy, 2000. 196(04): p. 519-525.
90. Alexander GE , Crutcher MD, *Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing*. Trends in neurosciences, 1990. 13(7): p. 266-271.
91. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, Blesa FJ, Guridi J, Marin C , Rodriguez M, *Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease*. Movement Disorders, 2008. 23(S3): p. S548-S559.
92. Trevitt J, Carlson B, Correa M, Keene A, Morales M , Salamone J, *Interactions between dopamine D1 receptors and  $\gamma$ -aminobutyric acid mechanisms in substantia nigra pars reticulata of the rat: neurochemical and behavioral studies*. Psychopharmacology, 2002. 159(3): p. 229-237.
93. Lewis SJ , Barker RA, *Understanding the dopaminergic deficits in Parkinson's disease: insights into disease heterogeneity*. Journal of clinical neuroscience, 2009. 16(5): p. 620-625.
94. Biju G , De la Fuente-Fernandez R, *Dopaminergic function and progression of Parkinson's disease: PET findings*. Parkinsonism & related disorders, 2009. 15: p. S38-S40.
95. Shih MC, Hoexter MQ, Andrade LAFd , Bressan RA, *Parkinson s disease and dopamine transporter neuroimaging: a critical review*. Sao Paulo Medical Journal, 2006. 124(3): p. 168-175.
96. Spessot AL, Plessen KJ , Peterson BS, *Neuroimaging of Developmental Psychopathologies: The Importance of Self-Regulatory and Neuroplastic Processes in Adolescence*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2004. 1021(1): p. 86-104.
97. Blandini F, *Neural and immune mechanisms in the pathogenesis of Parkinson's disease*. Journal of Neuroimmune Pharmacology, 2013. 8(1): p. 189-201.
98. McGeer P, Itagaki S, Boyes B , McGeer E, *Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains*. Neurology, 1988. 38(8): p. 1285-1285.
99. Lee J-K, Tran T , Tansey MG, *Neuroinflammation in Parkinson's disease*. Journal of Neuroimmune Pharmacology, 2009. 4(4): p. 419-429.
100. Koziorowski D, Tomasiuk R, Szlufik S , Friedman A, *Inflammatory cytokines and NT-proCNP in Parkinson's disease patients*. Cytokine, 2012. 60(3): p. 762-766.
101. Hirsch EC , Hunot S, *Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection?* The Lancet Neurology, 2009. 8(4): p. 382-397.
102. Kannarkat GT, Boss JM , Tansey MG, *The role of innate and adaptive immunity in Parkinson's disease*. Journal of Parkinson's disease, 2013. 3(4): p. 493-514.



103. Orr CF, Rowe DB, Mizuno Y, Mori H , Halliday GM, *A possible role for humoral immunity in the pathogenesis of Parkinson's disease*. Brain, 2005. 128(11): p. 2665-2674.
104. Sadock BJ, *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. Vol. 2. 2000: lippincott Williams & wilkins Philadelphia, PA.
105. Öztürk MO , Uluşahin A, *Ruh sağlığı ve bozuklukları*. 2011: Nobel Tıp Kitapları.
106. Köroğlu E, *Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Ruhsal Elkitabı*. 2001, Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
107. Papapetropoulos S , Mash D, *Psychotic symptoms in Parkinson's disease*. Journal of neurology, 2005. 252(7): p. 753-764.
108. Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Goetz CG, Stebbins GT, Aarsland D , Alves G, *A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease*. Archives of Neurology, 2010. 67(8): p. 996-1001.
109. Diederich NJ, Fénelon G, Stebbins G , Goetz CG, *Hallucinations in Parkinson disease*. Nature Reviews Neurology, 2009. 5(6): p. 331-342.
110. Fénelon G , Alves G, *Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease*. Journal of the neurological sciences, 2010. 289(1): p. 12-17.
111. Chou KL, Messing S, Oakes D, Feldman PD, Breier A , Friedman JH, *Drug-induced psychosis in Parkinson disease: phenomenology and correlations among psychosis rating instruments*. Clinical neuropharmacology, 2005. 28(5): p. 215-219.
112. Ravina B, Marder K, Fernandez HH, Friedman JH, McDonald W, Murphy D, Aarsland D, Babcock D, Cummings J , Endicott J, *Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group*. Movement Disorders, 2007. 22(8): p. 1061-1068.
113. Wint DP, Okun MS , Fernandez HH, *Psychosis in Parkinson's disease*. Journal of Geriatric psychiatry and Neurology, 2004. 17(3): p. 127-136.
114. Hindle JV, *The practical management of cognitive impairment and psychosis in the older Parkinson's disease patient*. Journal of Neural Transmission, 2013. 120(4): p. 649-653.
115. Thanvi B, Lo T , Harsh D, *Psychosis in Parkinson's disease*. Postgraduate medical journal, 2005. 81(960): p. 644-646.
116. Postuma RB, Bertrand JA, Montplaisir J, Desjardins C, Vendette M, Rios Romenets S, Panisset M , Gagnon JF, *Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study*. Movement disorders, 2012. 27(6): p. 720-726.
117. Biglan KM, Holloway RG, McDermott MP, Richard IH , Investigators PSGC-P, *Risk factors for somnolence, edema, and hallucinations in early Parkinson disease*. Neurology, 2007. 69(2): p. 187-195.
118. Kiziltan G, Özekmekçi S, Ertan APDS, Ertan T , Erginöz APDE, *Relationship between age and subtypes of psychotic symptoms in Parkinson's disease*. Journal of neurology, 2007. 254(4): p. 448-452.
119. Ecker D, Unrath A, Kassubek J , Sabolek M, *Dopamine Agonists and their risk to induce psychotic episodes in Parkinson's disease: a case-control study*. BMC neurology, 2009. 9(1): p. 1.
120. Evans AH , Lees AJ, *Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease*. Current opinion in neurology, 2004. 17(4): p. 393-398.
121. Evans AH, Strafella AP, Weintraub D , Stacy M, *Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease*. Movement Disorders, 2009. 24(11): p. 1561-1570.
122. Wu K, Politis M , Piccini P, *Parkinson disease and impulse control disorders: a review of clinical features, pathophysiology and management*. Postgraduate medical journal, 2009. 85(1009): p. 590-596.

123. Thiel A, Hilker R, Kessler J, Habedank B, Herholz K, Heiss W-D, *Activation of basal ganglia loops in idiopathic Parkinson's disease: a PET study*. Journal of neural transmission, 2003. 110(11): p. 1289-1301.
124. Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW, *L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease*. Neuropsychologia, 2003. 41(11): p. 1431-1441.
125. Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ, *Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry?* The Lancet Neurology, 2003. 2(10): p. 595-604.
126. Oishi N, Udaka F, Kameyama M, Sawamoto N, Hashikawa K, Fukuyama H, *Regional cerebral blood flow in Parkinson disease with nonpsychotic visual hallucinations*. Neurology, 2005. 65(11): p. 1708-1715.
127. Ramírez-Ruiz B, Martí MJ, Tolosa E, Gimenez M, Bargallo N, Valldeoriola F, Junque C, *Cerebral atrophy in Parkinson's disease patients with visual hallucinations*. European journal of neurology, 2007. 14(7): p. 750-756.
128. Stebbins G, Goetz C, Carrillo M, Bangen K, Turner D, Glover G, Gabrieli J, *Altered cortical visual processing in PD with hallucinations An fMRI study*. Neurology, 2004. 63(8): p. 1409-1416.
129. Botha H, Carr J, *Attention and visual dysfunction in Parkinson's disease*. Parkinsonism & related disorders, 2012. 18(6): p. 742-747.
130. Akdemir ÜÖ, Kapucu LÖA, *Parkinsonizmin Görüntülenmesinde Son Gelişmeler: Nükleer Tıp Yaklaşımı*.
131. Wahl RL, Beanlands RS, *Principles and practice of PET and PET/CT*. 2009: Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, PA:.
132. Bakanlığı S, Kliniği Nt, *Rekürren Over Kanserinin Tesbitinde Fdg-Pet/Bt'nin Rolü*.
133. CAYVARLI H, *Mide kanserinde yeniden evrelemede PET/BT'nin yeri*. 2012, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi.
134. Levin CS, Hoffman EJ, *Calculation of positron range and its effect on the fundamental limit of positron emission tomography system spatial resolution*. Physics in medicine and biology, 1999. 44(3): p. 781.
135. Ziegler SI, *Positron emission tomography: principles, technology, and recent developments*. Nuclear Physics A, 2005. 752: p. 679-687.
136. Saha GB, MacIntyre WJ, Go RT. *Radiopharmaceuticals for brain imaging*. in *Seminars in nuclear medicine*. 1994. Elsevier.
137. Ruth T, Wolf A, *Absolute cross sections for the production of <sup>18</sup>F via the <sup>18</sup>O (p, n) <sup>18</sup>F reaction*. Radiochimica Acta, 1979. 26(1): p. 21-24.
138. Jueptner M, Weiller C, *Review: does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity? Implications for PET and fMRI*. Neuroimage, 1995. 2(2): p. 148-56.
139. Jueptner M, Weiller C, *Review: does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity?—Implications for PET and fMRI*. Neuroimage, 1995. 2(2): p. 148-156.
140. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borght T, Booij J, Nobili F, Någren K, Darcourt J, Kapucu ÖL, Tatsch K, Bartenstein P, *EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [<sup>18</sup>F] FDG, version 2*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2009. 36(12): p. 2103-2110.
141. Fahey FH, *Data acquisition in PET imaging*. Journal of nuclear medicine technology, 2002. 30(2): p. 39-49.
142. Fahey FH, *Positron emission tomography instrumentation*. Radiologic Clinics of North America, 2001. 39(5): p. 919-929.
143. Knešaurek K, *New developments in PET instrumentation: quo vadis PET?* Journal of Nuclear Medicine, 2001. 42(12): p. 1831-1832.

144. Ell PJ , von Schulthess GK, *PET/CT: a new road map*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2002. 29(6): p. 719-720.
145. Okada M, Sato N, Ishii K, Matsumura K, Hosono M , Murakami T, *FDG PET/CT versus CT, MR Imaging, and 67Ga Scintigraphy in the Posttherapy Evaluation of Malignant Lymphoma 1*. Radiographics, 2010. 30(4): p. 939-957.
146. Lin EC , Alavi A, *PET and PET/CT: a clinical guide*. 2011: Thieme.
147. Kinahan P, Townsend D, Beyer T , Sashin D, *Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner*. Medical physics, 1998. 25(10): p. 2046-2053.
148. Workman R , Coleman R, *PET/CT: Essentials for Clinical Practice*. 2006. Springer: New York.
149. Kamel E, Hany TF, Burger C, Treyer V, Lonn AH, von Schulthess GK , Buck A, *CT vs 68Ge attenuation correction in a combined PET/CT system: evaluation of the effect of lowering the CT tube current*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2002. 29(3): p. 346-350.
150. Yaylalı O, Koç PM, Aydın F, Salancı BV, Kaya M, Akdemir Ö , Çakır T, *TNTD, F-18 FDG Beyin PET Görüntüleme Uygulama Kılavuzu*. Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, 2015. 1(1): p. 62-74.
151. Drzezga A, Arnold S, Minoshima S , Noachtar S, *18F-FDG PET studies in patients with extratemporal and temporal epilepsy: evaluation of an observer-independent analysis*. The Journal of Nuclear Medicine, 1999. 40(5): p. 737.
152. Walker Z, Jaros E, Walker RW, Lee L, Costa DC, Livingston G, Ince PG, Perry R, McKeith I , Katona CL, *Dementia with Lewy bodies: a comparison of clinical diagnosis, FP-CIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2007. 78(11): p. 1176-1181.
153. Mizumura S, Kumita S-i, Cho K, Ishihara M, Nakajo H, Toba M , Kumazaki T, *Development of quantitative analysis method for stereotactic brain image: assessment of reduced accumulation in extent and severity using anatomical segmentation*. Annals of nuclear medicine, 2003. 17(4): p. 289-295.
154. Goerres GW, von Schulthess GK , Hany TF, *Positron emission tomography and PET CT of the head and neck: FDG uptake in normal anatomy, in benign lesions, and in changes resulting from treatment*. American Journal of Roentgenology, 2002. 179(5): p. 1337-1343.
155. Faulhaber P, Mehta L, Echt E, Nelson A, O Donnell J, Bakale G , Sodee D, *Perfecting the practice of FDG-PET: pitfalls and artifacts*. Nuclear Medicine Annual, 2002: p. 149-214.
156. Brooks DJ, *Imaging end points for monitoring neuroprotection in Parkinson's disease*. Annals of neurology, 2003. 53(S3): p. S110-S119.
157. Marek K, Jennings D , Seibyl J, *Do dopamine agonists or levodopa modify Parkinson's disease progression?* European Journal of Neurology, 2002. 9(s3): p. 15-22.
158. Van Laere K, Varrone A, Booij J, Vander Borghet T, Nobili F, Kapucu ÖL, Walker Z, Någren K, Tatsch K , Darcourt J, *EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT/PET using dopamine D2 receptor ligands, version 2*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2010. 37(2): p. 434-442.
159. Brooks DJ , Pavese N, *Imaging biomarkers in Parkinson's disease*. Progress in neurobiology, 2011. 95(4): p. 614-628.
160. Piccini P, Burn DJ, Ceravolo R, Maraganore D , Brooks DJ, *The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins*. Annals of neurology, 1999. 45(5): p. 577-582.
161. Wang J, Zuo C-T, Jiang Y-P, Guan Y-H, Chen Z-P, Xiang J-D, Yang L-Q, Ding Z-T, Wu J-j , Su H-L, *18F-FP-CIT PET imaging and SPM analysis of dopamine transporters in Parkinson's disease in various Hoehn & Yahr stages*. Journal of neurology, 2007. 254(2): p. 185-190.

162. Niethammer M, Tang CC, Ma Y, Mattis PJ, Ko JH, Dhawan V , Eidelberg D, *Parkinson's disease cognitive network correlates with caudate dopamine*. Neuroimage, 2013. 78: p. 204-209.
163. Cummings JL, Henchcliffe C, Schaier S, Simuni T, Waxman A , Kemp P, *The role of dopaminergic imaging in patients with symptoms of dopaminergic system neurodegeneration*. Brain, 2011: p. awr177.
164. Van Laere K, Clerinx K, D'Hondt E, de Groot T , Vandenberghe W, *Combined striatal binding and cerebral influx analysis of dynamic 11C-raclopride PET improves early differentiation between multiple-system atrophy and Parkinson disease*. Journal of Nuclear Medicine, 2010. 51(4): p. 588-595.
165. Eckert T, Barnes A, Dhawan V, Frucht S, Gordon MF, Feigin AS , Eidelberg D, *FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders*. Neuroimage, 2005. 26(3): p. 912-921.
166. Tang CC, Poston KL, Eckert T, Feigin A, Frucht S, Gudesblatt M, Dhawan V, Lesser M, Vonsattel J-P , Fahn S, *Differential diagnosis of parkinsonism: a metabolic imaging study using pattern analysis*. The Lancet Neurology, 2010. 9(2): p. 149-158.
167. Teune LK, Bartels AL, de Jong BM, Willemsen A, Eshuis SA, de Vries JJ, van Oostrom JC , Leenders KL, *Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases*. Movement Disorders, 2010. 25(14): p. 2395-2404.
168. Eckert T, Tang C, Ma Y, Brown N, Lin T, Frucht S, Feigin A , Eidelberg D, *Abnormal metabolic networks in atypical parkinsonism*. Movement disorders, 2008. 23(5): p. 727-733.
169. Spetsieris PG, Ma Y, Dhawan V , Eidelberg D, *Differential diagnosis of parkinsonian syndromes using PCA-based functional imaging features*. Neuroimage, 2009. 45(4): p. 1241-1252.
170. Eidelberg D, *Metabolic brain networks in neurodegenerative disorders: a functional imaging approach*. Trends in neurosciences, 2009. 32(10): p. 548-557.
171. Berardelli A, Wenning G, Antonini A, Berg D, Bloem B, Bonifati V, Brooks D, Burn D, Colosimo C , Fanciulli A, *EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease*. European journal of neurology, 2013. 20(1): p. 16-34.
172. Mure H, Hirano S, Tang CC, Isaias IU, Antonini A, Ma Y, Dhawan V , Eidelberg D, *Parkinson's disease tremor-related metabolic network: characterization, progression, and treatment effects*. Neuroimage, 2011. 54(2): p. 1244-1253.
173. Juh R, Pae C-U, Lee C-U, Yang D, Chung Y, Suh T , Choe B, *Voxel based comparison of glucose metabolism in the differential diagnosis of the multiple system atrophy using statistical parametric mapping*. Neuroscience research, 2005. 52(3): p. 211-219.
174. Kwon KY, Choi C, Kim J, Lee M , Chung S, *Diagnostic value of brain MRI and 18F-FDG PET in the differentiation of parkinsonian type multiple system atrophy from Parkinson's disease*. European journal of neurology, 2008. 15(10): p. 1043-1049.
175. Brooks D, Ibanez V, Sawle G, Quinn N, Lees A, Mathias C, Bannister R, Marsden C , Frackowiak R, *Differing patterns of striatal 18F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy*. Annals of neurology, 1990. 28(4): p. 547-555.
176. Brooks DJ, *The early diagnosis of Parkinson's disease*. Annals of neurology, 1998. 44(S1): p. S10-S18.
177. van Royen E, Verhoeff NF, Speelman JD, Wolters EC, Kuiper MA , Janssen AG, *Multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy: diminished striatal D2 dopamine receptor activity demonstrated by 123I-IBZM single photon emission computed tomography*. Archives of neurology, 1993. 50(5): p. 513-516.

178. Thobois S, Jahanshahi M, Pinto S, Frackowiak R , Limousin-Dowsey P, *PET and SPECT functional imaging studies in Parkinsonian syndromes: from the lesion to its consequences*. Neuroimage, 2004. 23(1): p. 1-16.
179. Akdemir ÜÖ, Tokçaer AB, Karakus A , Kapucu LÖ, *Brain 18F-FDG PET imaging in the differential diagnosis of parkinsonism*. Clinical nuclear medicine, 2014. 39(3): p. e220-e226.
180. Fong G, Fong K, Mak W, Tsang K, Chan K, Cheung R, Ho S , Ho W, *Postictal psychosis related regional cerebral hyperperfusion*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2000. 68(1): p. 100-101.
181. Moran E, Becker J, Satlin A, Lyoo IK, Fischman A , Johnson K, *Psychosis of Alzheimer's disease: Gender differences in regional perfusion*. Neurobiology of aging, 2008. 29(8): p. 1218-1225.
182. Gasca-Salas C, Clavero P, García-García D, Obeso JA , Rodríguez-Oroz MC, *Significance of visual hallucinations and cerebral hypometabolism in the risk of dementia in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment*. Human brain mapping, 2016. 37(3): p. 968-977.
183. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, Hara N, Komatsu K, Kubori T , Udaka F, *Hypoperfusion of the visual pathway in parkinsonian patients with visual hallucinations*. Movement disorders, 2006. 21(12): p. 2140-2144.
184. Shin S, Lee JE, Hong JY, Sunwoo M-K, Sohn YH , Lee PH, *Neuroanatomical substrates of visual hallucinations in patients with non-demented Parkinson's disease*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2012. 83(12): p. 1155-1161.
185. Goldman JG, Stebbins GT, Dinh V, Bernard B, Merkitich D , Goetz CG, *Visuoperceptive region atrophy independent of cognitive status in patients with Parkinson's disease with hallucinations*. Brain, 2014: p. awt360.
186. Gündüz Ag, Otman As, Köse N, Bilgin S , Elibol B, *Parkinson hastalığında farklı denge ölçeklerinin karşılaştırılması*.
187. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R , Engin F, *Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tan›s›nda geçerlik ve güvenilirliği*. Türk Psikiyatri Dergisi, 2002. 13: p. 273-281.
188. Selekler K, Cangoz B , Uluc S, *Power Of Discrimination Of Montreal Cognitive Assessment (Moca) Scale In Turkish Patients With Mild Cognitive Impairment And Alzheimer's Disease*. Turkish Journal Of Geriatrics-Turk Geriatri Dergisi, 2010. 13(3): p. 166-171.
189. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N , Özbay H, *Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı*. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi, 1996. 4(4): p. 251-259.
190. Yazıcı MK DB, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. *Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, Değerlendiriciler Arası Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması*. Türk Psikiyatri Dergisi. 1998; 9:114-7.
191. Erkoç ř, Arkonaç O, Atakh C , Özmen E, *Pozitif semptomlar! değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği*. Düşünen Adam, 1991. 4: p. 20-24.
192. Sanchez-Ramos JR, Ortoll R , Paulson GW, *Visual hallucinations associated with Parkinson disease*. Archives of neurology, 1996. 53(12): p. 1265-1268.
193. Poletti M, Perugi G, Logi C, Romano A, Del Dotto P, Ceravolo R, Rossi G, Pepe P, Dell'Osso L , Bonuccelli U, *Dopamine agonists and delusional jealousy in Parkinson's disease: A cross-sectional prevalence study*. Movement Disorders, 2012. 27(13): p. 1679-1682.
194. Nir I, Haque R , Iuvone PM, *Diurnal metabolism of dopamine in the mouse retina*. Brain research, 2000. 870(1): p. 118-125.
195. Bodis-Wollner I, *Visual deficits related to dopamine deficiency in experimental animals and Parkinson's disease patients*. Trends in neurosciences, 1990. 13(7): p. 296-302.

196. Ehinger B, *Functional role of dopamine in the retina*. Progress in retinal research, 1983. 2: p. 213-232.
197. Denis P, Nordmann J, Elena P, Dussaillant M, Saraux H , Lapalus P, *Physiological roles of dopamine and neuropeptides in the retina*. Fundamental & clinical pharmacology, 1993. 7(6): p. 293-304.
198. Palmowski-Wolfe AM, Perez MT, Behnke S, Fuss G, Martziniak M , Ruprecht KW, *Influence of dopamine deficiency in early Parkinson's disease on the slow stimulation multifocal-ERG*. Documenta ophthalmologica, 2006. 112(3): p. 209-215.
199. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM-Y, Trojanowski JQ, Jakes R , Goedert M,  *$\alpha$ -Synuclein in Lewy bodies*. Nature, 1997. 388(6645): p. 839-840.
200. Levin B, Tomer R , Rey G, *Cognitive impairments in Parkinson's disease*. Neurologic clinics, 1992. 10(2): p. 471-485.
201. Bodis-Wollner I, *Neuropsychological and perceptual defects in Parkinson's disease*. Parkinsonism & related disorders, 2003. 9: p. 83-89.
202. Aarsland D, Larsen JP, Cummings JL , Laake K, *Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study*. Archives of Neurology, 1999. 56(5): p. 595-601.
203. Morgante L, Colosimo C, Antonini A, Marconi R, Meco G, Pederzoli M, Pontieri FE, Cicarelli G, Abbruzzese G , Zappulla S, *Psychosis associated to Parkinson's disease in the early stages: relevance of cognitive decline and depression*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2012. 83(1): p. 76-82.
204. Doé de Maindreville A, Fénelon G , Mahieux F, *Hallucinations in Parkinson's disease: A follow-up study*. Movement disorders, 2005. 20(2): p. 212-217.
205. Leroi I, Pantula H, McDonald K , Harbishettar V, *Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia*. Parkinson's Disease, 2012. 2012.
206. Ramirez-Ruiz B, Junque C, Marti M-J, Valldeoriola F , Tolosa E, *Cognitive changes in Parkinson's disease patients with visual hallucinations*. Dementia and geriatric cognitive disorders, 2007. 23(5): p. 281-288.
207. Fengler S, Kessler J, Timmermann L, Zapf A, Elben S, Wojtecki L, Tucha O , Kalbe E, *Screening for Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Improving the Diagnostic Utility of the MoCA through Subtest Weighting*. PloS one, 2016. 11(7): p. e0159318.
208. Ohta K, Takahashi K, Gotoh J, Yamaguchi K, Seki M, Nihei Y, Iwasawa S , Suzuki N, *Screening for impaired cognitive domains in a large Parkinson's disease population and its application to the diagnostic procedure for Parkinson's disease dementia*. Dementia and geriatric cognitive disorders extra, 2014. 4(2): p. 147-159.
209. Cecato JF, Martinelli JE, Izbicki R, Yassuda MS , Aprahamian I, *A subtest analysis of the Montreal cognitive assessment (MoCA): which subtests can best discriminate between healthy controls, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease?* International Psychogeriatrics, 2016. 28(05): p. 825-832.
210. Mesulam M-M, *Principles of behavioral and cognitive neurology*. 2000: Oxford University Press.
211. Moustafa AA, Krishna R, Frank MJ, Eissa AM , Hewedi DH, *Cognitive correlates of psychosis in patients with Parkinson's disease*. Cognitive neuropsychiatry, 2014. 19(5): p. 381-398.
212. Gallagher DA, Parkkinen L, O'Sullivan SS, Spratt A, Shah A, Davey CC, Bremner FD, Revesz T, Williams DR , Lees AJ, *Testing an aetiological model of visual hallucinations in Parkinson's disease*. Brain, 2011. 134(11): p. 3299-3309.
213. Holroyd S, Currie L , Wooten G, *Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2001. 70(6): p. 734-738.

214. Rai NK, Goyal V, Kumar N, Shukla G, Srivastava AK, Singh S , Behari M, *Neuropsychiatric co-morbidities in non-demented Parkinson's disease*. Annals of Indian Academy of Neurology, 2015. 18(1): p. 33.



## 8. EKLER

### EK-1

#### STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST (SMMT)

Ad Soyad: Tarih:

Yaş: Eğitim (yıl): Meslek: Aktif El:

Toplam Puan:

#### YÖNELİM (Toplam puan 10)

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 ..... ( )

#### KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)



Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan.....( )

### **DİKKAT ve HESAP YAPMA** (Toplam puan 5)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.

Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ..... ( )

### **HATIRLAMA** (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.(Masa, Bayrak, Elbise)..... ( )

### **LİSAN** (Toplam puan 9)

a) Bu gördüğünüz nesnelere isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut)....( )

b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan.....( )

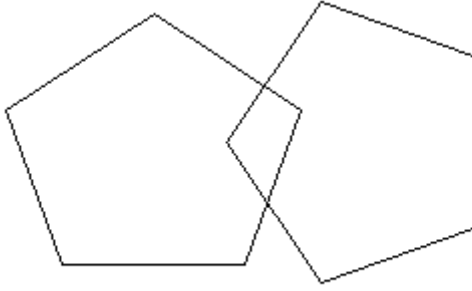
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru ..... ( )

d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)

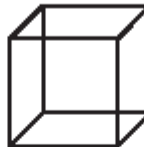
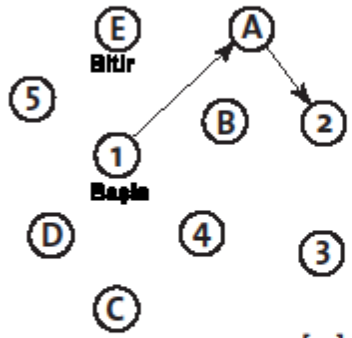
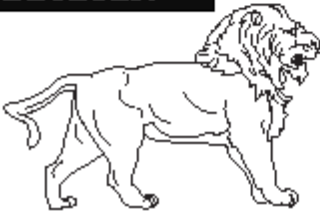
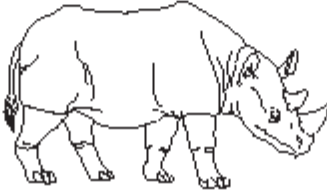

**GÖZLERİNİZİ KAPATIN** ..... ( )

e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)...( )

f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (1 puan) .....()



## Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOBİD)

MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ						İsim:	Protokol:
Montreal Cognitive Assessment (MOCA)						Eğitim:	Test Tarihi:
						Cinsiyet:	Doğum Tarihi:
<b>GÖRSEL MEKANSEL / YÖNETİCİ İŞLEVLER</b>		 <p>Küp Kopyalama</p>		<b>BAAT çizme (On biri on geçe)</b> (3 puan)		<b>PUAN</b>	
		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		Çevresel <input type="checkbox"/> Rakamlar <input type="checkbox"/> Kollar <input type="checkbox"/>	
						___/5	
<b>ADLANDIRMA</b>							
						<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ___/3	
<b>BELLEK</b>							
Kelime bellek testi oluşturun ya hastaya kelime okutun. İki dakika sonra, 5 dakika sonra kelime sorun.		BURLUN KADİFE CAMI PAPATYA MOR		Puan yok		1. deneme 2. deneme	
<b>DİKKAT</b>							
Beyin bellek testi oluşturun (1 sayı / soru.) Her iki sayıların toplamı doğru sayın. Her iki sayıların farkını doğru sayın.		[ ] 2 1 8 5 4 [ ] 7 4 2		___/2		Her iki sayıyı toplama Her iki sayıyı çıkarma	
<b>HEZİF</b>							
Her iki kelimeyi hastaya okutun. Hastaya her A harfi okunduğunda mesajı 1 ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla kelime varsa her kelime için puan verin.		[ ] FBACMNAAJKLBFAKDEAAAJAMOFAB		___/1		Her iki kelimeyi okutun.	
100 den büyük sayıları yazdırın.		[ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65		___/3		4 veya 5 doğru cevaplar: 3 puan, 3 veya 2 doğru cevaplar: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan.	
<b>LİSAN</b>							
Telgraf atılır: Tak bildiğin bağ ile yazdın. İhtiyacı olan kişilerin Ahmet bildiğidir. Köpekler adıyla her kelimeyi yazdırın.		[ ]		___/2		Ahmet / 1 dakikada K harfi kelimeyi yazdırın.	
Ahmet / 1 dakikada K harfi kelimeyi yazdırın.		[ ] ___ K 11 kelime		___/1		Ahmet / 1 dakikada K harfi kelimeyi yazdırın.	
<b>BOYUT DÜŞÜNME</b>							
Benzerlik. Örn. rüya-portakal = rüya. [ ] tavuk - tavuk [ ] tavuk - tavuk		[ ]		___/2		Benzerlik. Örn. rüya-portakal = rüya.	
<b>GEÇİCİ HATIRLAMA</b>							
Kelimeleri İLÇÜ ÇİLEBİDAN listelenen.		BURLUN KADİFE CAMI PAPATYA MOR		___/5		Kelimeleri İLÇÜ ÇİLEBİDAN listelenen.	
Kelimeyi yazdırın.		[ ]		[ ]		Kelimeyi yazdırın.	
Çıktı kelimeyi yazdırın.		[ ]		[ ]		Çıktı kelimeyi yazdırın.	
<b>YÖNELİM</b>							
[ ] Gün [ ] Ay [ ] Yıl [ ] Gün adı [ ] Yer [ ] Gölge		[ ]		___/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-3**

#### **Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ)**

#### **Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)**

### **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 hafifama kesin bir bozukluk ve zaman zaman yönlendirme gereksinimi mevcut.

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

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

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

0- Yoktur

1- Canlı rüyalar vardır

2- İç görünün korunduğu "benign" varsanılar

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

4- Sürekli varsanı ya da sanrılar 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- İçe kapanıklık, tam motivasyon yitimi.

## **II. GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ (GYA)**

"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 yeterliliğihakkındaki sorularınızı 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 anlaşılamaz.

## **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 ilişkisiz)**

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; yürümeyi başlatmada tereddüt olabilir.

2- Zaman zaman yürürken donma.

3- Sık sık donma, ara sıra donmaya bağlı düşme.

4- Donmaya bağlı sık sık düşme.

### **15. Yürüme**

0- Normal

1- Ilımlı güçlük. Kollarını sallamayabilir ya da ayaklarını sürüeyebilir.

2- Orta derecede güçlük, ancak hafif destek gerekebilir ya da gerekmez.

3- Yürümede ağır derecede bozukluk, destek gerekir.

4- Destekle dahi hiç yürüyemez.

### **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 ağırlı duyular.

4- İzdırap 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- İlmli ekspresyon, diksiyon ve/veya volüm kaybı.

2- Orta derecede bozulma: Monoton, dizartrik, fakat anlaşılabilir.

3- Belirgin derecede bozulmuştur, anlaşılması güçtür.

4- Anlaşılamaz.

### **19. Yüz İfadesi**

0- Normal

1- Minimal hipomimi, normal olabilir (Pokerci Yüzü)

2- İlmli, 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 Postural 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 gevşek bir haldeyken büyük eklemlerin pasif hareketlerine göre değerlendirilir, dişli çark ihmal edilir)**

0- Yoktur

1- Hafiftir veya sadece karşı uzvun hareketi sırasında saptanabilir.

2- Hafif - orta derecededir.

3- Belirgindir, hareketin tüm "range"i kolaylıkla gerçekleştirilir.

4- Ağırdır, hareketin tüm "range"i güçlükle 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, ara sıra 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, ara sıra 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 yapabilir.

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

4- Yardımsız kalkamaz.

**28. Postür**

0- Normal erekte postür.

1- Tam olarak erekte 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- Kifozla 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 sürüyebilir, ancak giderek hızlanma (festination) veya öne eğilme (propulsion) yoktur.

2- Güçlükle 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. Postural 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- Postural 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 kimseler 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.

## **EK-4**

### **Modifiye Hoehn & Yahr Evrelemesi**

**Evre 1:** Tek taraflı bulgular.

**Evre 1.5:** Tek taraflı ve aksiyel bulgular.

**Evre 2:** Bilateral bulgular, denge bozukluğu yok.

**Evre 2.5:** Çekme testinde düzelme ile birlikte bilateral ılımlı bulgular.

**Evre 3:** Hafif-orta derecede bilateral bulgular ve kısmi postural instabilite, ancak hasta tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir.

**Evre 4:** Ağır disabilite, hala desteksiz yürür ve ayakta durur ancak günlük yaşam aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardım gereksinimi duymaktadır.

**Evre 5:** Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlıdır.

EK-5

Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)

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

**HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ**

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

EK-6

Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)

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

**HAMILTON ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (HARS)**

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

	Puan
1. ANKSİYETELİ MİZAÇ	<input type="checkbox"/>
2. GERİLİM	<input type="checkbox"/>
3. KORKULAR	<input type="checkbox"/>
4. UYKUSUZLUK	<input type="checkbox"/>
5. ENTELLEKTÜEL (kognitif)	<input type="checkbox"/>
6. DEPRESİF MİZAÇ	<input type="checkbox"/>
7. SOMATİK (muskuler)	<input type="checkbox"/>
8. SOMATİK (duygusal)	<input type="checkbox"/>
9. KARDİOVASKÜLER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
10. SOLUNUM SEMPTOMLARI	<input type="checkbox"/>
11. GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
12. GENİTOÜRİNER SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
13. OTONOMİK SEMPTOMLAR	<input type="checkbox"/>
14. GÖRÜŞME SIRASINDAKİ DAVRANIŞ	<input type="checkbox"/>
<i>TOPLAM PUAN:</i>	.....
<i>PSİŞİK (1,2,3,5,6)</i>	.....
<i>SOMATİK (4,7,8,9,10,11,12,13,14)</i>	.....



## EK-7

### Pozitif Belirtiler Değerlendirme Ölçeği (PBDÖ)

ADI-SOYADI:

TEST TARİHİ:

DOĞUM TARİHİ:

TANI:

### POZİTİF BELİRTİLERİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (PBDÖ)

0: YOK

1:ŞÜPHELİ

2:HAFİF

3:ORTA

4:BELİRGİN

5:ŞİDDETLİ

#### VARSANILAR:

**1. İşitme varsanıları**

Hasta başkalarının duymadığı sesler, gürültüler veya başka sesler duyduğunu bildirir. 0 1 2 3 4 5

**2. Yorumlayıcı sesler**

Hasta, davranış ve düşüncelerini yorumlayan sesler duyduğunu bildirir. 0 1 2 3 4 5

**3. Aralarında konuşan sesler**

Hasta, iki veya daha fazla kişinin aralarında konuştuklarını bildirir. 0 1 2 3 4 5

**4. Somatik ve dokunma varsanıları**

Hasta, vücudunda acayip fizik duyumsamalar olduğunu bildirir. 0 1 2 3 4 5

**5. Koku varsanıları**

Hasta, başkalarının fark etmediği olağandışı kokular duyduğunu bildirir. 0 1 2 3 4 5

**6. Görme varsanıları**

Hasta, gerçekte var olmayan şekil veya insanlar görür. 0 1 2 3 4 5

**7. Varsanıların bütünsel derecelendirilmesi**

Bu derecelendirme varsanının süresi ve ciddiyeti ve hastanın yaşamına olan etkisi göz önüne alınarak yapılmalıdır. 0 1 2 3 4 5

#### HEZEYANLAR:

**8. Kötülük görme hezeyanları**

Hasta kendisine komplo hazırlandığına veya bir yolunu bulup kötülük yapılacağına inanır. 0 1 2 3 4 5

**9. Kıskançlık hezeyanları**

Hasta, eşinin bir başkası ile ilişkisi olduğuna inanır. 0 1 2 3 4 5

**10. Suçluluk ve günahkarlık hezeyanları**

Hasta bazı kötü, günahkar veya affedilmez şeyler yaptığına inanır. 0 1 2 3 4 5

**11. Büyüklük hezeyanları**

Hasta, özel güç veya yeteneklerinin varlığına inanır. 0 1 2 3 4 5

**12. Dinsel hezeyanlar**

Hasta, dinsel nitelikli yanlış inançları ile aşırı uğraşır. 0 1 2 3 4 5

**13. Somatik hezeyanlar**

Hasta, her nasılsa vücudunun hasta, anormal olduğuna inanır. 0 1 2 3 4 5

**14. Alınma hezeyanları**

Hasta, önemsiz işaret ve olayları üzerine alır veya özel anlamlar çıkarır. 0 1 2 3 4 5

**15. Kontrol edilme hezeyanları**

Hasta, his ve karakterlerinin bazı dış güçlerce kontrol edildiğini hisseder. 0 1 2 3 4 5