



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

**PARKİNSON HASTALIĞINDA BEYİNDE GÖZLENEN
YAPISAL DEĞİŞİKLİKLER VE BUNLARIN MOTOR,
ALGI VE DUYUSAL BULGULARLA İLİŞKİSİ**

DOKTORA TEZİ

Murat GÖLPINAR

**Samsun
Eylül-2017**



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

**PARKİNSON HASTALIĞINDA BEYİNDE GÖZLENEN
YAPISAL DEĞİŞİKLİKLER VE BUNLARIN MOTOR,
ALGI VE DUYUSAL BULGULARLA İLİŞKİSİ**

DOKTORA TEZİ

Murat GÖLPINAR

**Danışman
Prof. Dr. Bünyamin ŞAHİN**

**Samsun
Eylül-2017**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Murat GÖLPINAR tarafından Prof. Dr. Bünyamin ŞAHİN danışmanlığında hazırlanan “Parkinson Hastalığında Beyinde Gözlenen Yapısal Değişiklikler ve Bunların Motor, Algı ve Duyusal Bulgularla İlişkisi” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından .../.../... tarihinde yapılan sınav ile Anatomi Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan:

Üye:

Üye:

Üye:

Üye:

ONAY

Bu tez Enstitümüz Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

/ /2017

Prof. Dr. Ahmet UZUN
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

TEŐEKKÜR

Anatomi Anabilim Dalında doktora eğitimim ve tez çalıőmamın her aőamasında ilminden ve tecrübelerinden faydalandığım, yol gostericiliği ve anlayıőı ile her zaman yanımda olan değerli hocam sayın Prof. Dr. Bũnyamin ŞAHİN'e,

Doktora eğitimimin Hollanda'nın Maastricht Őniversitesinde gerçekleşen bølũmũnde kendisiyle çalışma imkanına sahip olduğum, tez çalıőmamın uygulama kısmını gerçekleőtirmemde bana destek olan, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen sayın Doç. Dr. Albert F. G. LEENTJENS'a,

Hem doktora eğitimim hemde asistanlığım sũresince bana daima destek olan, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gosteren, desteklerini benden esirgemeyen değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Sait BİLGİ, Prof. Dr. Mehmet EMİRZEOĞLU, Prof. Dr. Ahmet UZUN ve Doç. Dr. Amani ELFAKİ'ye

Tez çalıőmam sũresince bana destek olan, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gosteren sayın Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ ve Doç. Dr. Mennan Ece PİRZİRENLİ'ye, eğitimim sũresince bende emeği olan değerli hocalarıma ve meslektaőlarıma, tezime ait resimlerin çizimindeki katkılarından dolayı meslektaőım Arő. Gör. Mert NAHİR'e

Son olarak doktora eğitimim sırasında verdikleri manevi destek ve sabırdan dolayı öncelikle annem Aysel GÖLPINAR ve babam Kazım GÖLPINAR'a, ablalarım Dr. Aynur DAĞDEMİR ve Dr. Selmin KARAMAN'a, eniőtmem Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR'e teőekkür ederim.

Bu tez, hayatım boyunca daima yanımda olan, kendime örnek aldığım bana olan emeğini asla ödeyemeyeceğim rahmetli ablam Dr. Aynur DAĞDEMİR'e ithaf edilmiştir.

ÖZET

PARKINSON HASTALIĞINDA BEYİNDE GÖZLENEN YAPISAL DEĞİŞİKLİKLER VE BUNLARIN MOTOR, ALGI VE DUYUSAL BULGULARLA İLİŞKİSİ

Amaç: Parkinson hastalığı ile ilgili morfolojik çalışmalar motor semptomlar ya da motor olmayan semptomlarla ilişkili olup elde edilen veriler birbirinden farklıdır. Bu çalışmanın amacı Parkinson hastalarında ve sağlıklı bireylerde beyindeki gri madde hacmi, ak madde hacmi, kortikal kalınlık, yüzey alanı miktarındaki total ve bölgesel farklılıkların belirlenmesi ve bu farklılıkların motor, duyuşal ve kognitif semptomlar ile olan ilişkisinin saptanmasıdır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya 52 Parkinson hastası ve 27 sağlıklı birey dahil edildi. Her iki gruptaki bireyler 3.0 T Gyroscan NT MRI cihazında manyetik rezonans görüntüleri alındı. Manyetik rezonans görüntüleri üzerinden serebral hemisferler ve ilgilenilen 12 bölgenin gri madde hacmi, ak madde hacmi, kortikal kalınlık ve yüzey alan miktarı BrainSuite programı ile hesaplandı.

Bulgular: Parkinson hastaları ve sağlıklı bireylere ait ortalama toplam beyin hacimleri (\pm SS) sırasıyla $789.78 \text{ cm}^3 \pm 71.75$, $793.71 \pm 76.89 \text{ cm}^3$ idi. Gruplar arasında beyinde gri madde, ak madde ve total hacim, kortikal kalınlık ve yüzey alan miktarında toplam ve bölgesel olarak fark bulunmadı. Buna karşın yaş ile sağ hemisfer ($r=-0.450$, $p=0.001$), sol hemisfer ($r=-0.497$, $p=0.001$) ve bir takım bölgelerin toplam hacim miktarları arasında istatistiksel olarak negatif bir ilişki vardı. Ayrıca klinik veriler ile çeşitli bölgelerin toplam hacimleri arasında da negatif bir ilişki mevcuttu.

Sonuç: Bu sonuçlar yaşlanmanın, erken Parkinson hastalığında beyin ve kortikal bölgelerdeki yapısal değişiklikler ile ilgili belirleyici bir faktör olduğunu göstermektedir. Ayrıca klinik veriler ve kortikal alanlara ait niceliksel veriler arasındaki ilişki, beyin ve kortikal alanlardaki yapısal değişikliklerin Parkinson hastalarının klinik özellikleri ile bağlantılı olduğuna işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Ak madde; gri madde; kortikal kalınlık; otomatik segmentasyon; parkinson hastalığı; yüzey alanı

Murat GÖLPINAR (Doktora Tezi)

Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Eylül-2017

ABSTRACT

STRUCTURAL BRAIN CHANGES IN THE PARKINSON'S DISEASE AND THEIR LINK TO THE MOTOR, COGNITIVE AND AFFECTIVE SYMPTOMS

Aim: Morphological studies in Parkinson's disease have either focused on motor symptoms, or nonmotor symptoms and they reported different results. The aim of this study was to investigate the mean and regional differences in grey and white matter volume, cortical thickness and surface area of the brain in patients with Parkinson's disease and healthy controls and their link to motor symptoms, affective symptoms and cognitive symptoms.

Material and Method: In the present study 52 Parkinson patients and 27 healthy controls participated. Structural magnetic resonance imaging (MRI) was done for both groups with a 3.0 T Gyroscan NT MRI scanner. Cortical thickness, surface area, grey matter and white matter volume of cerebral hemispheres and 12 regions of interest were measured on MR images using Brain Suite software.

Results: The mean (\pm SD) total brain volumes were $789.78 \pm 71.75 \text{ cm}^3$, $793.71 \pm 76.89 \text{ cm}^3$ in Parkinson patients and the healthy controls, respectively. The grey and white matter volume, cortical thickness and surface area measures were not significantly different between groups. However there were a statistically significant negative relationship between age and total volume in right hemisphere ($r=-0.450$, $p=0.001$), left hemispheres ($r=-0.497$, $p=0.001$) and several regions. There were also negative relationship between the clinical data and total volume in several brain regions.

Conclusion: Our findings suggested that the aging process is the mostly determining factor of the structural changes in brain and cortical regions in early Parkinson's disease. Additionally, the correlations between the clinical data and the quantitative values of the cortical areas also indicate that the structural changes in brain and cortical areas are related to the clinical features of the patients with Parkinson's disease.

Keywords: Automatic segmentation; cortical thickness; gray matter; Parkinson's disease; surface area; white matter

Murat GÖLPINAR (Ph.D. Thesis)

Ondokuz Mayıs University - Samsun, September-2017

SİMGELER VE KISALTMALAR

PH	: Parkinson Hastaları
KG	: Kontrol Grubu
MR	: Manyetik rezonans
MMSE	: Mini mental durum testi
H&Y	: Hoehn Yahr evrelemesi
UPDRS	: Birleşik parkinson hastalığı derecelendirme ölçeği
HAMD	: Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği
AES	: Apati değerlendirme ölçeği
LARS	: Lille apati değerlendirme ölçeği
CAMCOG	: Cambridge bilişsel değerlendirme
N	: Veri Sayısı
P	: Anlamlılık Düzeyi
RF	: Radyo Frekansı
SPSS	: Sosyal bilimler için istatistik programı
REM	: Hızlı göz hareketleri

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Parkinsonizm	6
2.2. Parkinson Hastalığı	6
2.3. Parkinson Hastalığının Belirti ve Bulguları.....	8
2.3.1. Motor Belirtiler	8
2.3.2. Duyusal Belirtiler.....	11
2.3.3. Otonom Belirtiler	12
2.3.4. Nöropsikiyatrik Belirtiler.....	13
2.4. Beyin Hemisferleri (Telencephalon)	14
2.4.1. Serebral Korteks	14
2.4.2. Beyin Dış Yüzeyindeki Oluklar.....	15
2.4.3. Beyin Lobları	15
2.4.4. Korteksin Fonksiyonel Alanları.....	21
2.4.5. Beyin Hemisferlerinin Beyaz Cevheri	27
2.4.6. Beyin Hemisferlerinin Gri Cevheri	29
2.5. Kortikal Kalınlık	30
2.6. Yüzey Alanı	31
2.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme Tekniği	32
2.8. Beyin Segmentasyonu.....	33
3. MATERYAL VE METOT	35
3.1. Materyal	35
3.1.1. Çalışma Grubu	35
3.1.2. Nöropsikolojik Değerlendirme	35
3.2. Metot.....	36

3.2.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme Prosedürü	36
3.2.2. MR Görüntülerinin Analizi.....	37
3.2.3. MR Görüntülerinin İşlenmesi	37
3.2.4. Beyin Segmentasyon Analizi.....	41
3.2.5. İstatiksel Analiz	51
4. BULGULAR.....	52
4.1. Sosyodemografik Özellikler	52
4.2. Klinik Özellikler ve Nöropsikolojik Testler	53
4.3. MR Görüntülerine Ait Analiz Sonuçları.....	57
4.3.1. Ortalama Toplam Hacim Sonuçları	57
4.3.2. Ortalama Gri Madde Hacmi Sonuçları	59
4.3.3. Ortalama Ak Madde Hacmi Sonuçları	61
4.3.4. Ortalama Kortikal Kalınlık Miktarı Sonuçları.....	63
4.3.5. Ortalama Yüzey Alanı Miktarı Sonuçları.....	65
4.3.6. Korelasyon Analizi Sonuçları.....	67
5. TARTIŞMA.....	69
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	82
KAYNAKLAR	84
EKLER	93
Ek 1: Maastricht Üniversitesi Tıp Merkezi Yerel Tıbbi Etik Komitesinden Alınan Etik Kurul Çalışma Onayı.....	93
Ek 2: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS).....	98
Ek 3: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAMD).....	106
Ek 4: Standardize Mini Mental Durum Test (MMSE)	107
ÖZGEÇMİŞ	109

1. GİRİŞ

Dünyada ortalama yaşam süresinin artmasıyla beraber, yaşlı nüfus giderek artmaktadır. Dünyada yaşlı nüfusun artması nörodejeneratif hastalıkların görülme sıklığını arttırmıştır (Reitz ve ark., 2011; Reeve ve ark., 2014). Nörodejeneratif hastalıklar, merkezi sinir sisteminin spesifik bölgelerindeki nöronların geri dönüşümsüz ve ilerleyici bir şekilde kaybına neden olan bir grup patolojiyi içermektedir. İlerleyen dejenerasyon belirli nöron tiplerinin yada belirli bölgeye ait nöron gruplarının kaybına neden olmaktadır. Nörodejeneratif hastalıkların temeli belirli bölgelerdeki nöronların geri dönüşümsüz kaybına dayanmasına karşın, nöronlardaki dejenerasyon mekanizmaları oldukça komplekstir (Lunn ve ark., 2011).

Nörodejeneratif hastalıklar, genel olarak sinsi bir şekilde ortaya çıkmakta ve ilerleyici bir özellik göstermektedir. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte, hem yeni belirtiler ortaya çıkmakta hem de hastalığın şiddeti artmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklarda, hastalığın ilerlemesine bağlı olarak ortaya çıkan yeni bulgular ve hastalığın şiddetinin artması hastanın günlük ve sosyal yaşamını olumsuz etkileyebilmekte hatta kişinin günlük yaşamını başkasına bağımlı bir şekilde sürdürmesine neden olabilmektedir. Nörodejeneratif hastalıklar, sağlık gider hesaplamalarında maliyeti en hızlı yükselen hastalık gruplarının başında gelmektedir. Bu nedenle son yıllarda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler sağlık giderlerinin düşürülmesi ve nörodejeneratif hastalıklar ile ilgili daha etkin tedavi yöntemlerinin araştırılması için klinik çalışmalara öncelik vermeye başlamışlardır (Ian, 2015).

İlk defa 1817 yılında James Parkinson tarafından tanımlanan Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığından sonra en sık gözlenen ikinci nörodejeneratif hastalıktır (Lau ve Breteler., 2006). Parkinson hastalığı erkeklerde, kadınlara oranla daha sık gözlenmek ile beraber, hastalığın görülme sıklığı yaş ile birlikte ciddi oranda artmaktadır. Parkinson hastalığının gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde 65 yaş üstü bireylerde görülme oranı yaklaşık olarak %1'dir (Wirdefelt ve ark., 2011).

Parkinson hastalığının ana belirtileri arasında tremor, bradikinezi, rijidite ve postural denge bozukluğunu gibi motor fonksiyon bozuklukları gözlenmekle beraber, hastalık sürecinde sıklıkla duyuşsal ve kognitif semptomlarda görülebilmektedir (Muslimovic ve ark., 2005; Wirdefelt ve ark., 2011). Parkinson hastalığında en sık gözlenen duyuşsal semptomların başında depresyon, anksiyete ve apati gelmektedir.

Parkinson hastalarında bu problemler yaygın olup, hastalığın belirli dönemlerinde hastaları ciddi şekilde etkileyebilmektedir (Tan, 2012). Duyusal semptomlar arasında özellikle major depresyon Parkinson hastalarının belirli dönemlerinde ortaya çıkabilmekte ve ciddi rahatsızlıklara neden olabilmektedir (Lieberman, 2006).

Parkinson hastalığında, hastalığın erken safhalarından itibaren, hastalığın ilerleyişi ile beraber kognitif bozukluklarda ortaya çıkabilmektedir. Parkinson hastalığında, yürütücü işlev bozukluğu, dikkat eksikliği, dil ve konuşma bozukluğu, bellek problemleri, görsel ve mekansal algılama problemleri ve sözel akıcılıkta bozukluk gibi çeşitli kognitif bozukluklar gözlenebilmektedir (Foltynie ve ark., 2004; Muslimovic ve ark., 2005; Aarsland ve ark., 2009; Elgh ve ark., 2009). Parkinson hastalığında erken evrelerden itibaren gözlenebilen kognitif bozukluklar yaşam kalitesinde azalmaya neden olduğu gibi, hastada ciddi kısıtlılığa hatta hastanın günlük yaşamında başkasına bağımlı hale gelebilmesine neden olabilmektedir (Raggi ve ark., 2011; Hurt ve ark., 2012; Leroi ve ark., 2012).

Parkinson hastalığı temel olarak, substantia nigra'daki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ile corpus striatum'daki dopamin kaybından kaynaklanmaktadır (Wirdefeldt ve ark., 2011). Bununla beraber Parkinson hastalığındaki dejenerasyon beyin sapıyla sınırlı kalmaz ve hastalığın ilerleyişi ile beraber serebral korteksin değişik bölgelerine yayılmaktadır. İlk olarak olfaktor yolda ve beyin sapının alt bölgesinde başlayan patoloji hastalığın şiddeti ve evresine bağlı olarak, farklı nöroanatomik siklus ve nörotransmitter sistemlerde rol oynayan farklı bölgeleri zincirleme bir şekilde etkilemektedir. Bu suretle zincirleme bir şekilde yayılış gösteren patoloji üst bölgelere doğru ilerleyerek sırasıyla orta beyin, ön beyin ve serebral kortekse yayılmaktadır. Bu patoloji neticesinde etkilenen bölgelerde hücre ölümü ve atrofi meydana gelmektedir (Braak ve ark., 2003). Beyin sapından başlayan ve beynin çeşitli bölgelerine yayılan bu patoloji Parkinson hastalığının motor, duyuşsal ve kognitif semptomlarını içeren klinik özelliklerinin temelini oluşturmaktadır.

Parkinson hastalığında, beyin sapında başlayan ve merkezi sinir sisteminin üst bölümlerine doğru zincirleme bir şekilde ilerleyen dejenerasyonun, hem hastalığın evresiyle hem de klinik semptomlarla olan ilişkisi araştırmacıların bu konuya olan ilgisini arttırmıştır.

Parkinson hastalığında, beyinde gerçekleşen morfolojik değişiklikler ve bunların klinik semptomlarla olan ilişkisine yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Camicioli ve ark., 2003; Burton ve ark., 2005; Feldmann ve ark., 2008; Hanganu ve ark., 2013; Pagonabarraga ve ark., 2013). Bu konuda yapılan çalışmaların büyük bir bölümünde beyin ve kortikal bölgelerdeki gri madde ve ak madde miktarındaki değişiklikler ve bu değişikliklerin klinik semptomlarla olan ilişkisine yöneliktir. Buna karşın bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar birbirinden farklı ve çelişkilidir.

Ayrıca bugüne kadar yapılan morfolojik çalışmalarda Parkinson hastalığında beyin ve kortikal bölgelerdeki morfolojik değişikliklerin ya motor semptomlarla olan ilişkisi incelenmiştir ya da duyuşal veya kognitif semptomlar olan ilişkisi incelenmiştir. Yapılan literatür araştırmasında Parkinson hastalığında beyin ve kortikal bölgelerdeki morfolojik değişikliklerin hem motor hem de duyuşal ve kognitif semptomlar ile olan ilişkisine yönelik kapsamlı bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Başka bir çalışmada ise Parkinson hastalarında beyinde ve kortikal bölgelerde gri madde ve ak madde miktarındaki değişiklikler ile bunların motor semptomlar arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Beninger ve ark. (2009), Parkinson hastalarında cerebellum'un quadrangular lobu ve declive bölgelerindeki gri madde hacmindeki azalmanın tremor ile bağlantılı olduğunu bildirmiştir. Rosenberg ve ark. (2013), parkinson hastalarında primer ve yardımcı motor bölgedeki gri madde hacmindeki azalma ile postural bozukluk arasında bir ilişki olduğunu belirtmiştir.

Yapılan çalışmaların bir bölümünde ise Parkinson hastalarında beyin ve kortikal bölgelerdeki gri madde ve ak madde miktarındaki değişiklikler ile duyuşal semptomlar arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Reijnders ve ark. (2010), bilateral gyrus precentralis, gyrus frontal inferior, gyrus insularis ile sağ gyrus cingularis ve sağ precuneus bölgelerinde gri madde yoğunluğundaki azalma ile apati arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. Feldmann ve ark. (2007), depresyonlu Parkinson hastaları üzerinde gerçekleştirmiş oldukları çalışmada ise, bilateral orbitofrontal korteks ve sağ temporal bölgelerdeki gri madde miktarında azalma ile depresyon arasında bağlantı olduğunu öne sürmüştür.

Parkinson hastalığında beyinde gri ve ak madde miktarındaki değişiklikler ile kognitif semptomlar arasındaki ilişkilere yönelik çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmaların bir bölümünde Parkinson hastalığında beyinde ve bir takım

kortikal bölgelerde morfolojik değişiklikler olduğu belirlenirken (Camicioli ve ark., 2003; Ibarretxe ve ark., 2009; Lee ve ark., 2013; Mak ve ark., 2014), bir takım çalışmalarda ise beyin ve kortikal bölgelerde her hangi bir morfolojik değişiklik olmadığı bildirilmiştir (Burton ve ark., 2005; Feldmann ve ark., 2008; Dalaker ve ark., 2009 ; Ellfolk ve ark., 2013).

Son yıllarda yapılan morfolojik çalışmalarda araştırmacılar Parkinson hastalığında beyin ve kortikal bölgelerdeki dejenerasyonu daha ayrıntılı araştırmak için hacimsel ölçümlerin yanında kortikal kalınlık, kortikal katlantı ve yüzey alanı gibi serebral korteksteki muhtemel değişikliklere duyarlı ve korteksteki değişiklikler hakkında detaylı bilgi sağlayan kortikal parametreleri kullanmaya yönelmiştir (Jubault ve ark., 2011; Pellicano ve ark., 2012; Hanganu ve ark., 2013; Pagonabarraga ve ark., 2013).

Araştırmacılar Parkinson hastalığında yapılan morfolojik çalışmalarda volumetrik ölçümlerin yanı sıra kortikal kalınlık, kortikal katlantı ve yüzey alanı gibi birden fazla kortikal parametrenin kullanılmasının Parkinson hastalığında hastalık sürecinde gerçekleşen nörodejenerasyon hakkında daha detaylı ve kapsamlı bilgi sağladığını ileri sürmüştür (Pereira ve ark., 2012; Ibarretxeve ark., 2012). Buna karşın Parkinson hastalığında beyin ve kortikal bölgelerdeki morfolojik değişiklikleri incelemek üzere çeşitli kortikal parametreleri ölçmek için birden fazla metodun bir arada kullanılması bir takım problemleri ve handikapları da beraberinde getirmektedir.

Şu ana kadar çeşitli metotlar kullanılarak Parkinson hastalığında beyin ve kortikal bölgelerdeki morfolojik değişiklikler ile bunların klinik semptomlarla olan ilişkisi incelenmiştir. Buna karşın elde edilen sonuçlar birbirinden farklı ve çelişkilidir. Bununla beraber şimdiye kadar yapılan morfolojik çalışmalar genel olarak motor semptomlara, ya da motor olmayan semptomlara yöneliktir. Semptomların tümüne yönelik kapsamlı bir morfolojik çalışmaya literatürde ulaşılamamıştır.

Bu tez çalışmasında Parkinson hastaları ve sağlıklı bireylere ait beyin manyetik rezonans görüntüleri üzerinden, beyinin ve her iki hemisferdeki bir takım kortikal ve subkortikal bölgelerin gri madde, ak madde ve total hacim miktarı ile kortikal kalınlık ve yüzey alan miktarının hesaplanması, gruplar arasındaki muhtemel farklılıkların belirlenmesi, bu suretle Parkinson hastalığında beyindeki muhtemel morfolojik

değişikler ile bu değişikliklerin motor, duyuşal ve kognitif bulgular ile olan ilişkişinin incelenmesi amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinsonizm

Değişik etiyolojik faktörlere bağlı olarak birçok bazal ganglion hastalığı Parkinsonizm tablosuna neden olmaktadır. Hareketin fakirleşmesi parkinsonizm tablosunun temel özelliğidir. Bu durum hareket miktarında azalma (hipokinezi), hareketlerde yavaşlama (bradikinezi), duraklama veya hareketin yokluğu (akinezi) şeklinde gerçekleşebilir. Parkinsonizm tanısının dört ana karakteristik özelliği; Tremor, Rijidite, Akinezi ve Postural denge bozukluğudur. Bu nedenle Parkinsonizm, genel anlamı ile bu dört ana karakteristik özelliğin değişik kombinasyonlarda bulunduğu klinik duruma verilen isimdir (Adler ve Ahlskog, 2000). Parkinsonizm genel olarak primer (idiyopatik) parkinsonizm ve sekonder (semptomatik) parkinsonizm olmak üzere iki grupta sınıflandırılır (Litvan, 2004).

2.2. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı ilk olarak İngiliz hekim James Parkinson tarafından 1817'de yayınlanan ve daha sonra hastalığın kendi adıyla anılmasına yol açan yazısında "Titrek Felç" başlığı altında hastalığın istirahat tremoru, gövdede öne eğik postür, gittikçe yavaşlanan yürüyüş, dizatri, disfaji ve konstipasyon bulgularından söz etmiştir (Parkinson, 1817). Ancak daha sonra Charcot, Parkinson hastalığında kas gücünün genellikle korunduğunu ifade ederek "Titrek Felç" adının yanıltıcı olduğunu ifade etmiştir (Jankovic, 2003).

James Parkinson'un Parkinson hastalığını tanımlamasının üzerinden yaklaşık 2 asır geçmesine karşın hastalığın etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Son yıllarda hastalığın etiyolojisini anlamaya yönelik yapılan genetik ve moleküler biyoloji araştırmalarında büyük ilerlemeler sağlanmıştır. Farklı moleküler bozukluklarının Parkinson hastalığına yol açtığı bilinmektedir (Dawson, 2008). Parkinson hastalarının büyük bir bölümünde etiyolojik faktörün multifaktöriyel gen-çevre etkileşimi olduğu düşünülmektedir (Lees ve ark., 2009).

Parkinson hastalığı, Parkinsonizm sendromunun en sık gözlenen varyantı olup, hareket bozukluğu grubu hastalıkları arasında ise esansiyel tremordan sonra en sık gözlenen tablodur. Parkinson hastalığı 65 yaş üzerinde %1 ve 85 yaş üzerinde %5

prevelans ile en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır (de Rijk ve ark., 2000; de Lau ve Breteler, 2006).

Parkinson hastalığının patalojisi, substantia nigra'da nöral kayıp ve gliosis yanında kalan nöronlarda intrasitoplazmik eozinofilik Lewy cisimcikleri ve aksonal Lewy nötritler'in varlığı ile tanımlanır. Parkinson hastalığında ilk motor klinik bulguların ortaya çıkması nigral dopaminerjik nöronların yaklaşık %60'ı kaybedildikten sonra yani tahminen 4-6 yıllık prelinik bir dönemi takiben gerçekleşir (Poewe ve Wenning, 1998).

Parkinson hastalığı yavaş ilerleme gösteren nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın başlangıcı hareket sistemi aksaklığı belirtileri ile karakterizedir. Kemiklerin fakirleşmesi, konuşmanın hipofonik ve monoton özellik kazanması, gövdede hafif öne eğik postür gelişimi ve üst ekstremitelerde ağrı ile birlikte hareket kısıtlılığı belirtilerinin sinsi seyri nedeniyle başlangıçta sıklıkla normal yaşlanma süreci, depresyon veya eklem hastalığı ile ilişkilendirilmesine neden olmaktadır. Parkinson hastalığının semptomatik döneminde en sık rastlanan başlangıç belirtisi ise bir el ya da parmaklarında istirahat tremoru ve aynı ekstremitede yürüyüşe eşlik eden kol salınımı hareketinin genliğinin azalması durumudur. Bununla beraber tremor olmaksızın bradikinezi de başlangıç belirtisi olabilmektedir. Bradikinezi, sıklıkla yürüyüşe eşlik eden spontan kol salınımı hareketinin asimmetrik azalması şeklinde belirlemektedir. Ayrıca etkilenen elde beceri azalması, yazıda küçülme (mikrografi), mimik hareketlerinin fakirleşmesi (hipomimi), yürürken bir bacakta tutukluk ve ayak sürümeye semptomatik dönemin başlangıç belirtileri arasında yer almaktadır. Hastalık süreci içinde ilk ortaya çıkan belirti genellikle aynı taraftaki diğer ekstremiteye yayılır ve hastalık ilerledikçe karşı ekstremitelerde de bulgular ortaya çıkmaya başlar. Parkinson hastalığı primer olarak hareket sistemi işlevsel bozukluğu olarak kabul edilmesine karşın diğer vücut sistemlerinde de çeşitli bulgular görülmekte ve bu bulgular bilhassa ileri evrelerde büyük sorunlar oluşturmaktadır (Elibol, 2011).

Parkinson hastalığının evrelerinin belirlenmesinde 1967'de Hoehn ve Yahr tarafından öne sürülen ölçekten yararlanılmaktadır. Buna göre 1. evrede belirti ve bulgular tek taraflıdır, hafif derecelidir, özürüllüğe yol açmaz. Sıklıkla bir ekstremitede tremor vardır. Mimikler, postür ve yürüyüşte ancak hastanın yakınındakilerin fark edebildiği derecede bozulma söz konusudur. 2. evrede belirtiler iki taraflıdır. Minimal

özürlülük hali söz konusudur. Postür ve yürüme forksiyonu etkilenmiştir. 3. evrede gövde hareketlerinde belirgin yavaşlama, denge bozukluğu ve düşme, orta derecede yaygın işlev bozukluğu mevcuttur. 4. evrede belirtiler şiddetlidir. Hasta zorda olsa yürüeyebilir. Bradikinezi ve rijidite mevcuttur, tremor önceki evrelere göre daha az olabilir. Yardımsız tek başına yaşama imkânı yoktur. Son evre olan 5. evrede ise hasta yatağa ya da tekerlekli iskemleye bağımlıdır ve sürekli bakıma gereksinim duyar (Hoehn ve Yahr, 1967).

2.3. Parkinson Hastalığının Belirti ve Bulguları

2.3.1. Motor Belirtiler

Bradikinezi: Parkinsonizm sendromlarının tümünde belirleyici özelliği olan bradikinezi hareketin yavaşlamasını ifade eder. Parkinson hastalığında özürlülüğün en önemli nedeni olan bradikinezi, hareketin fakirleşmesini ifade eden hipokinezi ve hareketin hiç yapılmaması anlamını taşıyan akinezi terimleri ile sıklıkla eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Yürüyüşe eşlik eden kol salınımının kaybı, mikrografi, el becerisi kaybı, hipomimi, monoton ve hipofinik konuşma, yürüyüşün yavaşlaması, yutma işlevinde rol alan kasların bradikinezisi ile ilişkilendirilen siyalore biçiminde ortaya çıkar. Tekrarlayan işaret ve başparmağının birbirine vurulması, avuç açıp kapama, ön kol pronasyon ve supinasyonu, ayak tabanını zeminden kaldırıp indirme hareketi değerlendirildiğinde hareketin yavaşladığı ve genliğinin gittikçe azaldığı gözlenir. Hareket başlatıldığında genlik normal olsada tekrarlandıkça genlik küçülür, hızı sabit kalabilir ve hatta bazen artabilir. Ekstremiteler hareketlerinin bu özelliği konuşma, yazı ve yürüme faaliyetleri içinde söz konusu olabilir. Hareketlerin başlatılması veya sonlandırılmasında gecikme olabilir. Hastaların sandalyeden kalkıp yürümeleri istendiğinde tüm hareket basamaklarının yavaşladığı gözlenir. İlk önce distal kas grupları, daha sonra ise tüm kas grupları etkilenir (Elibol, 2011).

Tremor: Parkinson hastalığının en göze çarpan ve bilinen belirtisidir. İstirahat durumunda belirlemesi Parkinson hastalığına özgüdür. Yürüyüş esnasında gözlenen el tremorunda istirahat tremoru niteliğindedir. Utanma ve toplumdan kaçınma nedeni olabilen istirahat tremoru hastalığın erken evrelerinde hasta tarafından istemli olarak baskılanabilir. Hastalığın başlangıç evrelerinde hemen hemen her zaman tek taraflı olan el tremoru ön kolda pronasyon-supinasyon şeklinde olabildiği gibi baş ve işaret parmağında fleksiyon-ekstansiyon şeklinde gözlenebilir (Şekil 1).

Tremor sıklıkla ellerde görülmekle beraber kol, ayak, bacak, çene, dudak ve dilde de ortaya çıkabilir. Tremor ayakta olduğu zaman pedala basma hareketini andıracak şekilde ritmik fleksiyon-ekstansiyondan oluşur. Frekansı 4-6 Hz olan yavaş tremordur. Heyecan, panik, kaygı, psişik baskı tremoru tetikleyen ya da şiddetlendiren faktörlerdir. Parkinson hastalığında istirahat tremorunun yanı sıra postural tremor ve aksiyon tremoruda gözlenebilir. Bu tremorun frekansı daha yüksek olup (7-12 Hz), bu tremorun farklı merkezce oluşturulduğu ileri sürülmüştür (Askenasy ve Yahr, 1990).

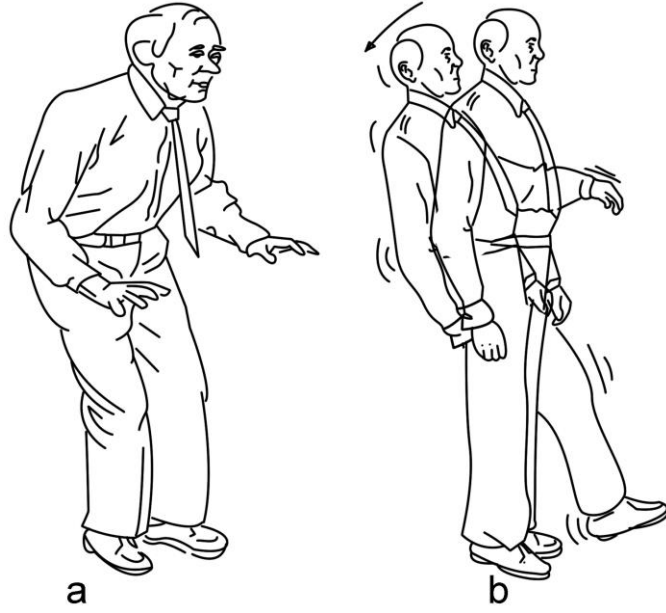


Şekil 1. Parkinson hastalarında fleksiyon-ekstansiyon şeklinde gözlenen el tremoru

Rijidite: Parkinson hastalığının tanılayıcı bulgularından biriside bir ekstremitenin her yöne pasif hareketi esnasında algılanan direnç artışı olan rijiditedir. Karşılaşılan direnç hareketin genliği ve hızı ile değişmez. Spastisite varlığında dar açılı ve yavaş pasif hareketler esnasında direnç düşük iken geniş açılı, hızlı hareket esnasında direnç belirgin olarak artar. Spastisitenin diğer bir özelliği olan ve izci çakısının açılmasını andıran pasif hareketin başlangıcında hissedilen direncin, hareketin geri kalan kısmında azalması durumu rijiditede gözlenmez. Parkinson hastalığındaki rijidite tarif edilirken hipertontinin basamaklı özelliğinden dolayı "Dişli Çark Bulgusu" tanımında kullanılır (Elibol, 2011).

Distoni ve Gövde ile Ekstremitelerde Postür Bozuklukları: Distoni özellikle genetik geçişin söz konusu olduğu Parkinson hastalarında ilk belirtiler arasında yer alabilir. En sık olarak bir ayakta inversiyon veya el ve ayak parmaklarında fleksiyon şeklindedir. Ancak genellikle hastalığın ilerleme süreci içinde ve kadınlarda daha sık olmakla beraber bazen levodopa tedavisinin komplikasyonu olarak ortaya çıkar (Jankovic ve Tintner, 2001). Bazı Parkinson hastalarında torakolomber omurganın belirgin fleksiyonu ile karakterize distonik bir postür gelişir (Djaldetti ve ark., 1999). Skolyoz da Parkinson hastalığının özellikleri arasında gösterilen bir belirtidir (Duvoisin ve Marsden, 1975). Parkinson hastalarında Pisa sendromu olarak da adlandırılan gövdede yana doğru eğik postür gelişebilir (Yokochi, 2006). Bununla beraber "Parkinsoniyen postür" olarak adlandırılan gövdede öne doğru eğik postür, kolların direk, bacakların diz ekseninde fleksiyonu ise sık bir şekilde gözlenen postür bozukluğudur (Elibol, 2011).

Postural Denge Bozukluğu ve Düşme: Parkinson hastalığında en fazla özürülük yaratan ve tedavisi en güç olan belirtilerden birisidir. Postural refleksin bozulması sonucunda düşmeler başlar (Şekil 2). Düşmeler, baş ve vücutta yaralanmalara veya kırıklara neden olabilir, düşme ayrıca demans ve disfalji ile birlikte önde gelen mortalite belirleyici faktörler arasında yer almaktadır (Hely ve ark., 1999). Parkinson hastalığında tanı kriterleri arasında yer alsada postural denge bozukluğu genellikle diğer Parkinsonizm belirtileri ve bulguları ortaya çıktıktan sonra ilerleme süreci içerisinde belirir. Parkinson hastalarında görülen düşmelerin çoğu altta yatan denge bozukluğu sonucu gelişir (Bloem ve ark., 2001).



Şekil 2. Parkinson hastalarında postural denge bozukluğu ve düşme

Yürüme Bozukluğu: Bradikinezi ile karakterize olan tüm Parkinsonizm sendromlarında denge bozukluğu ve düşmenin yanında yürüme bozukluğuda gözlenir. Yürüme bozukluğu çeşitleri süreğen ve epizodik olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (Korrel ve Tanner, 2005; Giladi ve ark., 2005). Hastalığın erken ve orta evrelerinde gözlenen süreğen yürüyüş bozuklukları görünürde devamlı olan ve hemen hemen her adımda fark edilebilen yürüyüş şeklindeki değişiklikleri ifade eder. Epizodik bozukluklar ise daha çok ileri evrelerde gözlenen, ara sıra gelişen güzel beliren anormallikler olup istem dışı bir şekilde öne doğru hızlanma, yürüyüşe başlamada tereddüt etme ve yürüyüşün donması durumlarını içerir (Elibol, 2011).

2.3.2. Duyusal Belirtiler

Parkinson hastalığı ile ilgili duyuşsal semptomlarının başında ağrı gelmektedir. Vücut bölgeleri dikkate alındığında ağrının en sık bacaklarda, sonrasında ise sırasıyla kollar, boyun, bel ve karında gözleendiği belirtilmektedir (Ford, 2005). Kas-iskelet sistemiyle ilgili olan ağrılar genel olarak rijidite ve bradikinezi ile bağlantılıdır. Ağrılı ekstremite veya vücut bölgesinde distoni gelişıyorsa ağrı distoniyle ilişkilendirilir. Parkinson hastalarında görülen bir diğere ağrı çeşidi ise talamus ve bazal gangliyonlardaki duyuşsal yolların işlev bozukluğu sonucu geliştii düşünölen

merkezi ağrıdır. Parkinson hastalığında duyuşsal semptom olarak parastezi ve akatizide görölür (Elibol, 2011).

2.3.3. Otonom Belirtiler

Kardiyovasküler İşlem Bozukluğu: Parkinson hastalarında kalbin kasılma gücü azalır, kalp hızı değişir ve baroreflaks işlevi bozulur, vazodilatasyon ve ortostatik hipotansiyon gelişebilir (Wolters, 2009).

Gastrointestinal İşlev Bozukluğu: Disfalji, siyalore ve mide boşalmasıdaki gecikme üst gastrointestinal sistem işlev bozukluğu olarak değerlendirilir. Dışkıının taşınmasının yavaşlaması sonucu gelişen konstipasyon ve anorektal işlev bozukluğu nedeniyle dışkıının dışarı atılmasıdaki zorluk ise alt gastrointestinal işlev bozukluğu başlığı altında incelenir (Castell ve ark., 2001).

Ürolojik İşlev Bozukluğu: Parkinson hastalığında iki çeşit alt üriner sistem bozukluğu gözükür. İdrarın depolanma problemleri, boşaltılma sorunlardan daha sık görölür. Depolama işlevindeki problem detrusor kasının aşırı aktivitesi ile ilgili olup, acele idrar yapma gereği, yetişememe nedeniyle idrar kaçırma, gündüz veya gece idrara çıkma sıklığının artmasına neden olur. İdrar boşaltılmasıdaki sorunlar ise genel olarak idrar tutukluğu ve idrar akımının azalmasıdır (Elibol, 2011).

Cinsel İşlev Bozukluğu: Parkinson hastalığında libido azalması veya dopaminerjik ilaçların yan etkisiyle ilişkilendirilen libido artışı gözlenebilir. Bu durum, erektil işlev bozukluğu ve hiposeksüalite merkezi veya postgangliyonik sempatik işlev bozukluğu ve testesteron eksikliği ile ilişkilendirilmiştir (Okun ve ark., 2002; Wolters, 2009).

Ağızda salya birikmesi, siyalore: İleri evlerde gözlenir. Özellikle gece yatar konumda öksürüğe neden olarak uyku kalitesini bozabilir ve aspirasyon pnömonisine neden olabilir (Elibol, 2011).

Bacaklarda Ödem: Özellikle bradikinezi'nin ön planda olduğu ve çoğu zaman hareketsiz yaşıyan Parkinson hastalarının bacaklarında venöz kan akımının yavaşlaması yada durmasına bağlı olarak ödem gelişebilir (Antonini ve ark., 2009).

2.3.4. Nöropsikiyatrik Belirtiler

Depresyon ve Anksiyete: Parkinson hastalarında nöropsikiyatrik işlev bozukluğu olarak depresyon ve kaygı gözükür. Parkinson hastalarında kaygı bozuklukları yaygın anksiyete, agorafobi, panik bozukluk, sosyal fobi biçiminde olabilir ve sıklıkla depresyonla birlikte. Depresyonda; affekt düzleşmesi, yorgunluk, çalışamama, hastalık belirtileri ile aşırı meşguliyet, ilgi, istek ve libido kaybı sık gözlenen belirtilerdir (Zesiewicz ve ark., 1999; Walsh ve Bennett, 2001).

Psikoz: Parkinson hastalarında depresyon ve kaygı dışındaki psikiyatrik belirtiler genel olarak tedavi ile ilişkili komplikasyonlar şeklinde ortaya çıkar. Bunlar canlı rüya görme, varsanılar, sanrılar, mani, deliryum, hiperseksüalite, dürtü kontrol bozukluğunu içerir. Varsanılar ilerleyici bir seyir izler. Genellikle görsel olup tehdit edici özellik içermez ve iç görü korunur. Sanrılar ise varsanıllara göre daha seyrek gözlenir (Aarsland ve ark., 2003).

Demans: Demans durumu Parkinson hastalığında nöropsikiyatrik işlev bozukluklarından birisidir. Hastalık boyunca %40-70 oranında demans gelişir (Aarsland ve ark., 2003). Demans'ın belirtisi olarak hastaların eşyaların yerini karıştırması, bunun için yakınlarının suçlamaları, yemek yapma ve alışveriş gibi yetilerinde aksamalar olması, gündelik konular dışındaki sohbetlerde suskun kalmaları, cevap vermeleri gerektiği zaman bazen uzun süre suskun kalmaları, hastalığın ileri evrelerinde ise ev içindeki odaları dahi karıştırabildikleri gözlenir (Elibol, 2011).

Uyku bozuklukları: Parkinson hastalığında uykuya dalma ve uykuyu sürdürme bozuklukları birçok sebep ile ilişkilidir. Özellikle hastalığın orta ve ileri evrelerinde levodopa'nın etkisinin tükendiği gece saatlerinde beliren tremor, rijidite ve akinezi uykuya dalmayı geciktirir. Depresyonda normal uyku düzenini bozan bir etmendir. Parkinson hastalarında gündüz aşırı uyuklama hali ise bir başka uyku bozukluğudur.

Parkinson hastalarında ani şekilde beliren karşı konulamaz uyku gereksinimi gözükülebilir. REM uykusu davranış bozukluğu ise şiddetli içerikli rüyalarla ilişkili otomatik hareketlerden oluşan bir davranış bozukluğudur. Uykuda konuşma, huzursuzluk, kavga edercesine davranışlar biçiminde ortaya çıkar. Kişi kendisine ya da yatağını paylaştığı kişiye zarar verebilir. Bir başka uyku bozukluğu ise huzursuz bacak

sendromudur. Huzursuz bacak sendromu, bacakları hareket ettirme dürtüsü duyma, rahatsız edici ve tanımlanması güç duyusal belirtir ile karakterizedir (Elibol, 2011).

2.4. Beyin Hemisferleri (Telencephalon)

Beyin hemisferlerinin oluşturduğu telencephalon, santral sinir sisteminin en büyük kısmıdır. Sağ ve sol beyin hemisferleri, fissura longitudinalis cerebri adı verilen bir yarık ile birbirinden kısmen ayrılmıştır. Bu yarığın içerisinde durameter'in bir bölümü olan falx cerebri ile a.cerebri anterior ve dalları bulunur. İki hemisfer birbirlerine corpus callosum ile bağlanmıştır. Sağ ve sol beyin hemisferleri ise cerebellum'dan fissura transversa cerebri ile ayrılmıştır. Fissura transversa cerebri içerisinde dura mater'in bir bölümü olan tentorium cerebelli bulunur (Arıncı ve Elhan, 2006).

Beyin hemisferlerinin dış yüzeyinde gyri cerebri adı verilen kıvrımlar ve bunların arasında yer alan ve bunları birbirinden ayıran sulci cerebri adı verilen çok sayıda oluk bulunmaktadır. Bu oluklardan bir bölümü daha derin olup beyin gelişimi esnasında oluşan ilk oluklardır. Bu oluklar beyin hemisferlerini, lobi cerebri adı verilen loblara ayırır. Beyin hemisferleri temel olarak 4 ana yapıdan meydana gelir. Beyin hemisferlerinin dış yüzünde gri cevher (cortex cerebri veya pallium) tabakası bulunur. Bunun altında beyaz cevher (substantia alba encephali) bulunur. Beyaz cevher içerisindeki bazal çekirdekler (nuclei basales) mevcuttur. Beyin hemisferlerinin iç orta bölümünde ise rhinencephalon adı verilen yapılar bulunur (Arıncı ve Elhan, 2006).

2.4.1. Serebral Korteks

Her bir beyin hemisferinin konveks olan üst-dış yüzeyine facies superolateralis hemisferii, düz olan iç yüzeyine facies medialis hemisferii ve girintili çıkıntılı olan alt yüzeyine ise facies inferior hemisferii denilir. Facies superolateralis hemisferii ile facies medialis hemisferii arasındaki belirgin kenara margo superior adı verilir. Üst dış ile alt dış yüzü birbirinden ayıran kenara margo inferior, alt yüz ile iç yüzü birbirinden ayıran kenara ise margo lateralis adı verilir. Hemisferlerin ön ucuna polus frontalis, arka ucuna polus occipitalis, temporal ucun önüne ise polus temporalis adı verilir (Arıncı ve Elhan, 2006).

2.4.2. Beyin Dış Yüzeyindeki Oluklar

Beyin dış yüzeyindeki oluklar intrauterin dönemin 5. ayında gözükmeye başlar ve doğumundan sonra 1 yaşına kadar devam eder. Oluklar beyin yüzeyini 3 kat kadar genişletir. Bunlardan sulcus centralis (Rolanda oluşu) beynin iç yüzünde ve üst kenarın ortalarından başlayarak dış yüzde öne ve aşağıya doğru sulcus lateralis'in ramus ascendens'inin 2,5 cm arkasına uzanır. Bu oluşun ön tarafındaki gyrus precentralis'de vücudun karşı tarafının hareketlerinden sorumlu olan somatomotor hücreler vardır. Arka tarafında bulunan gyrus postcentralis ise vücudun karşı tarafından gelen duyuvarın toplandığı yerdir (Arıncı ve Elhan, 2006).

Sulcus lateralis (sylvius oluşu) beynin dış yüzünün ortalarında, önden arkaya uzanan derin bir oluktur. Bu oluk yukarıdaki lobus frontalis ve lobus parietalis'i lobus temporalis'ten ayırır. Bu oluk beynin alt yüzeyinden başlar ve kısa bir seyirden sonra hemen dış yüze geçer ve burada öne, yukarı ve arkaya doğru uzanan dallarına ayrılır. Ramus anterior denilen ön dalı ve ramus ascendens denilen orta dalları kısa (2 cm) ramus posterior denilen arka dalı ise uzundur (7 cm). Sulcus centralis'in polus temporalis yakınında bulunan çukur kısmına fossa lateralis cerebri adı verilir. Bu yarık aralandığı takdirde lobus insularis gözükür (Arıncı ve Elhan, 2006).

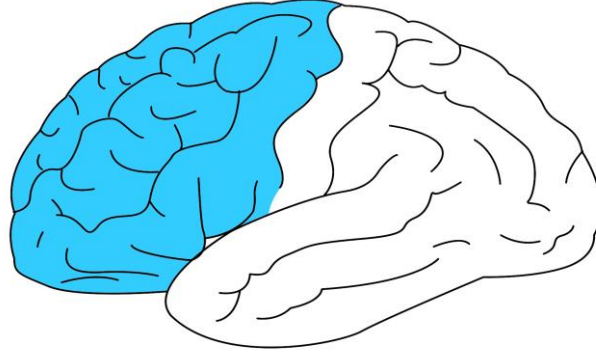
Sulcus parieto-occipitalis beynin üst-iç kenarında polus occipitalis'in yaklaşık 5 cm önünde başlar, hemisferin iç yüzünde öne ve aşağıya doğru uzanarak sulcus calcarinus ile birleşir. Sulcus calcarinus, beyin hemisferinin iç yüzünün arka bölümünde yer alır. Ön tarafta splenium corporis callosi'nin hemen aşağısından başlar ve konkavitesi yukarı doğru olan bir kavis çizerek polus occipitalis'e ulaşır. Sulcus parieto-occipitalis, sulcus calcarinus'un orta kısmıyla birleşir. Bu ana oluklardan başka beynin iç yüzünde bulunan sulcus cinguli, corpus callosum'un ön ucunun alt kısmından başlayarak bu oluşuma paralel bir seyirle öne, yukarı ve daha sonra arkaya dönmek suretiyle sulcus centralis'in arka kısmında yukarı doğru kıvrılır ve üst kenarda sonlanır. Beyin alt yüzeyindeki sulcus collateralis, polus occipitalis'den polus temporalis yakınına kadar alt dış kenara paralel olarak uzanır (Arıncı ve Elhan, 2006).

2.4.3. Beyin Lobları

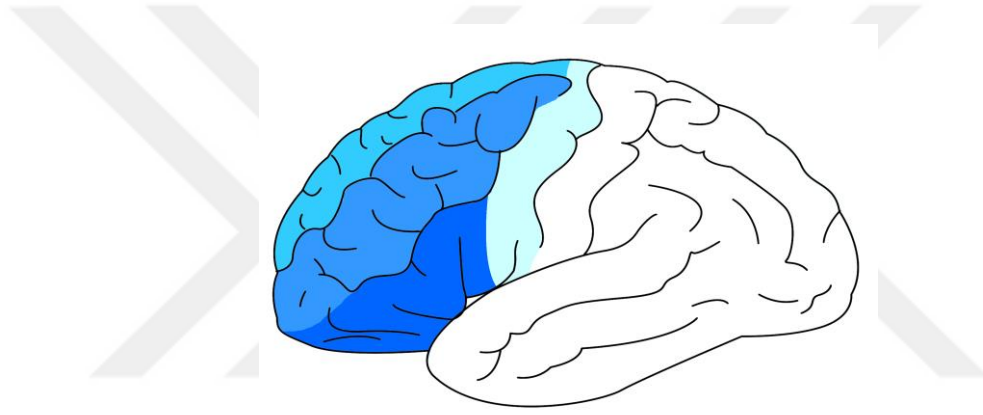
Her bir beyin hemisferi; lobus frontalis, lobus parietalis, lobus temporalis ve lobus occipitalis olmak üzere 4 bölüme ayrılır. Ayrıca derinde bulunan insula'ya lobus insularis adı verilir (Arıncı ve Elhan, 2006).

Lobus frontalis: Lobus frontalis, beyin hemisferlerinin ön kısmında bulunur ve beynin her üç yüzünde de bölümleri vardır. Arkada sulcus centralis'e, altta ise sulcus lateralis'e uzanır (Şekil 3). Ön ucuna polus frontalis adı verilir. Facies superolateralis'inde üç olukla birbirinden ayrılmış 4 gyrus yer alır. Sulcus centralis'in önünde buna paralel olarak uzanan oluğa sulcus precentralis, iki oluk arasında bulunan gyrusa ise gyrus precentralis adı verilir. Sulcus precentralis'ten ön tarafa, polus frontalis'e doğru uzanan oluklardan üsttekine sulcus frontalis superior, alttakine ise sulcus frontalis inferior adı verilir. Bu iki oluk gyrus precentralis'in ön tarafında kalan bölümü üç gyrusa ayırır. Üst iç kenar ile sulcus frontalis superior arasında kalan gyrusa, gyrus frontalis superior, bunun altındakine gyrus frontalis medius ve sulcus frontalis inferior'un altındakine ise gyrus frontalis inferior denilir. Gyrus frontalis inferior'u, sulcus lateralis'in ramus anterior ve ramus ascendens'i üç bölüme ayırır. Ramus anterior'un önünde kalan bölüme pars orbitalis, arkasında kalan kısma pars triangularis ve ramus ascendens'in arkasında bulunan kısmına ise pars opercularis adı verilir. Sol tarafın gyrus frontalis inferior'u genellikle sağ taraftakine göre daha kıvrıntılı olup arka kısmı Broca'nın konuşma merkezi (44-45. sahalar) olarak bilinir (Arıncı ve Elhan, 2006) (Şekil 4).

Frontal lobun iç yüzünün üst kısmında ve üst kısmına paralel olarak uzanan gyrus frontalis superior, bunun da altında corpus callosum'a komşu olarak gyrus cinguli'nin ön bölümü bulunur. Bu iki gyrus arasındaki oluğa sulcus cinguli, corpus callosum ve gyrus cinguli arasındaki oluğa ise sulcus corporis callosi adı verilir. Gyrus frontalis superior arkaya parietal loba doğru biraz uzanarak sulcus centralis'i alttan kuşatır. Bu son bölüme lobulus paracentralis denilir. Bu bölge miksiyon ve defekasyon merkezidir. Lobus frontalis'in alt yüzü orbita'nın üzerine oturur. Dolayısıyla bu yüzdeki gyrusa, gyri orbitales adı verilir. Bu yüzde fissura longitudinalis cerebri'ye paralel olarak uzanan gyrus rectus uzanır. Gyrus rectus ile gyri orbitales'in medial bölümü arasında bulunan oluğa sulcus olfactorius denilir. Bu olukta rhinencephalon'a ait tractus olfactorius bulunur (Arıncı ve Elhan, 2006).



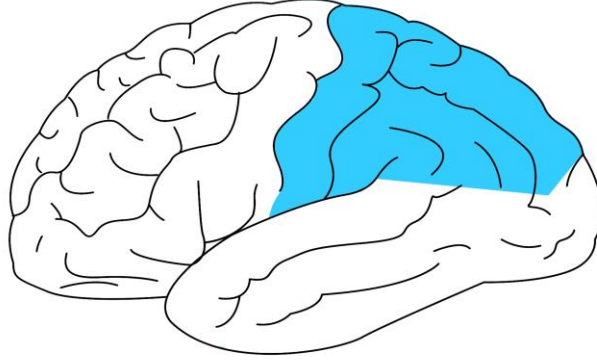
Şekil 3. Lobus frontalis'in serebral korteksteki yerleşimi



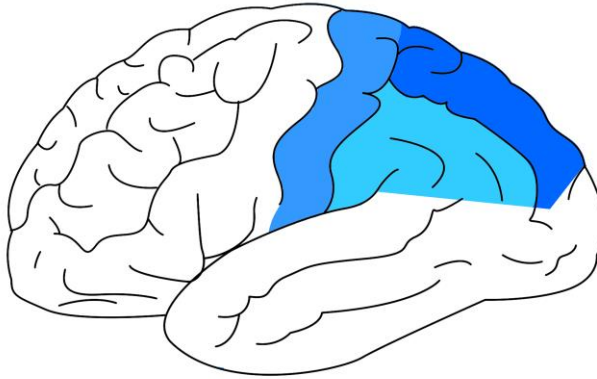
Şekil 4. Lobus frontalis'te yer alan önemli gyri

Lobus parietalis: Lobus parietalis, önden sulcus centralis, arkada sulcus parietooccipitalis, altta sulcus lateralis'in ramus posterior'u ve bunun arka ucundan sulcus parietooccipitalis'e çizilen çizgi sınırlar (Şekil 5). Lobus parietalis'in beynin hem dış hemde iç yüzünde bölümleri vardır. Sulcus centralis'e paralel ve arka kısmında bulunan oluğa sulcus postcentralis denilir ve iki oluk arasındaki gyrusa ise gyrus postcentralis adı verilir. Burası vücudun karşı tarafından gelen duyuların toplandığı yerdir (3., 1. ve 2. sahalar). Sulcus postcentralis'in ortalarından arkaya doğru uzanan oluğa sulcus intraparietalis denilir. Bu oluğun yukarısında bölüme lobulus parietalis superior, aşağısında ise lobulus parietalis inferior bulunur (Şekil 6). Lobulus parietalis inferior'un sulcus lateralis'in arka ucunu çevreleyen bölümüne gyrus supramarginalis, sulcus temporalis superior'un arka ucunu çevreleyen bölümüne ise gyrus angularis denilir. Lobulus parietalis inferior'un ön-alt kısmı, önde gyrus precentralis ve gyrus

frontalis inferior'un pars opercularis'i ile birleşerek operculum frontoparietale'yi oluşturur. Sulcus parieto-occipitalis ile sulcus cinguli'nin arka kısmı arasında bulunan parietal lob bölümüne precuneus adı verilir (Arıncı ve Elhan, 2006).



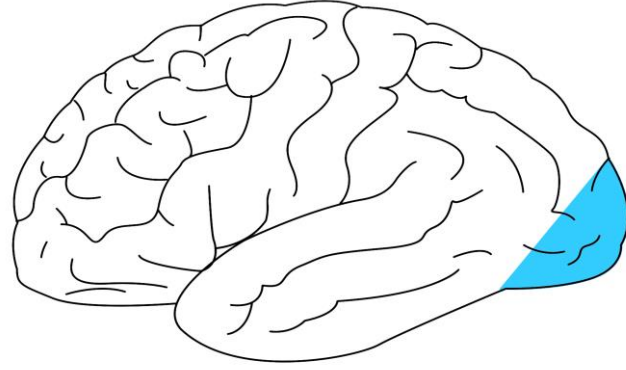
Şekil 5. Lobus parietalis'in serebral korteksteki yerleşimi



Şekil 6. Lobus parietalis'te yer alan önemli gyri

Lobus occipitalis: Lobus occipitalis diğer loblara nazaran daha küçük olup hemisferlerin arka bölümünü oluşturur (Şekil 7). İç, dış ve alt olmak üzere üç yüzü bulunur. Arka ucuna polus occipitalis adı verilir. Incisura preoccipitalis, hemisferlerin dış-alt kenarında lobus occipitalis'in ön sınırında bulunur. İç yüzde bulunan sulcus calcarinus bu yüzü iki kısıma ayırır, üstteki bölüme cuneus, alttaki bölüme ise gyrus lingualis adı verilir. Dış yüzündeki sulcus occipitalis transversus'un üst kısmında

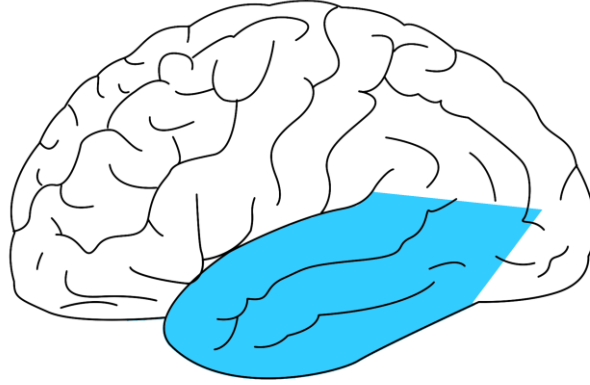
bulunan gri cevhere gyrus occipitalis superior, alt kısmında bulunan gri cevhere ise gyrus occipitalis inferior adı verilir.



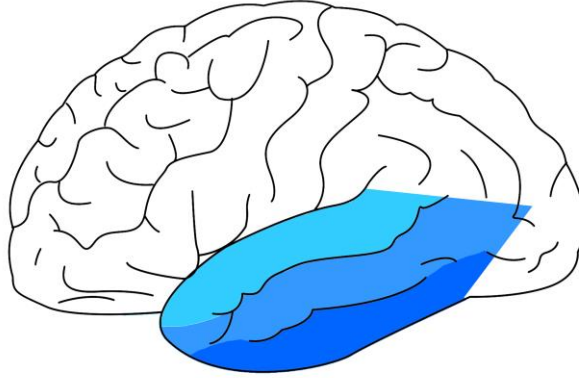
Şekil 7. Lobus occipitalis'in serebral korteksteki yerleşimi

Lobus temporalis: Lobus temporalis, yukarıda sulcus lateralis ile lobus frontalis'ten, arka üst kısımda sulcus lateralis'in arka ucunu polus occipitalies'e birleştiren çizginin ön yarısı ile lobus parietalis'ten, arkada sulcus parieto-occipitalis'i incisura occipitalis'e birleştiren çizginin alt yarısı ilede lobus occipitalis'ten ayrılır (Şekil 8). Ön tarafındaki çıkıntılı yere polus temporalis adı verilir. Lobus temporalis'in dış yüzünden arkaya doğru uzanan oluklardan üst taraftakine sulcus temporalis superior, alttakine ise sulcus temporalis inferior adı verilir. Bu oluklar dış yüzü üstten aşağıya doğru gyrus temporalis superior, gyrus temporalis medius ve gyrus temporalis inferior olmak üzere 3 gyrusa ayırır (Şekil 9).

Lobus temporalis'in medialinde bulunan lobus insularis'i örten kısma operculum temporale adı verilir. Bu yüzde öne ve dışa doğru 3-4 gyrus uzanır. Bunlara gyri temporales transversi (Heschl gyrusları) adı verilir. Alt yüzün medialinde gyrus hippocampi ile gyrus lingualis, ortasında ise gyrus occipitotemporalis medialis, lateral bölümünde ise gyrus temporalis inferior ile kaynaşmış olan gyrus occipitotemporalis lateralis bulunur. Gyrus hippocampi, arkada gyrus lingualis olarak devam eder. Bu yapıları iç kısımda önden sulcus hippocampi arkadan sulcus calcarinus, dıştan ise sulcus colletaralis sınırlar. Gyrus hippocampi'nin ön ucu çengel şeklinde kıvrık olup uncus adını alır (Arıncı ve Elhan, 2006).



Şekil 8. Lobus temporalis'in serebral korteksteeki yerleşimi

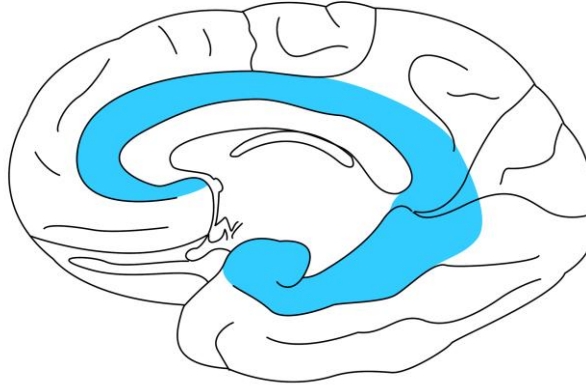


Şekil 9. Lobus temporalis'te yer alan önemli gyruslar

Lobus insularis: Lobus insularis (insula); lobus frontalis, lobus parietalis ve lobus temporalis tarafından örtülmüş olup, sulcus lateralis'in derininde bulunur. Sulcus lateralis aralandığında ya da etrafındaki dokular kesilerek uzaklaştırıldığında görülebilir. Bu üç lobun insula'yı kapatan bölümlerine operculum temporale, operculum frontale, operculum parietale denilir. Bu bölümler açılıp aralandığında lobus insularis rahatça görülebilmektedir.

Limen insulae denilen tepe kısmı ile bir üçgene benzemektedir ve etrafındaki yapılar ile arasında sulcus circularis insulae denilen derin bir oluk bulunur. Ortasındaki derin oluğa sulcus centralis insulae denilir. İnsula'daki kıvrımlara gyri insulae denilir. Bundan daha uzun olan arkadakilere ise gyrus longus insulae, daha kısa olan öndekilere ise gyrus breves insulae adı verilir (Arıncı ve Elhan, 2006).

Lobus limbicus: Lobus limbicus tam olarak bir lob olmamasına karşın beşinci lob olarak kabul edilir. Hemisferlerin iç yüzünde lobların iç kenarını kuşatır (Şekil 10). Lobus limbicus, gyrus cinguli, gyrus fasciolaris ve gyrus parahipocampalis'ten oluşur (Arıncı ve Elhan, 2006).

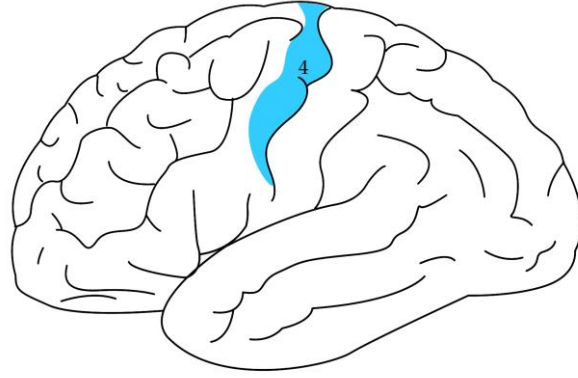


Şekil 10. Lobus limbicus'un serebral korteksteeki yerleşimi

2.4.4. Korteksin Fonksiyonel Alanları

Broadmann, Nissl boyama tekniği ile yapmış olduğu histolojik çalışma sonucunda, beyin korteksini 52 farklı fonksiyonel sahaya ayırmıştır. Vogts ise myelinli lifler arasındaki farklılara dayanarak yaptığı çalışmalar neticesinde 200 kadar farklı saha tarif etmiştir. Von Economo, 5 temel yapı tipini ihtiva eden bölgelerle ilgili korteksin haritasını çıkarmıştır (Arıncı ve Elhan, 2006).

Lobus frontalis'deki kortikal sahalara: Sulcus centralis'in ön kısmındaki motor merkezlerin bulunduğu sahaya area prefrontalis adı verilir. Area prefrontalis ön ve arka olmak üzere iki bölgeye ayrılır. Arka bölge (4. saha) primer motor saha olarak bilinir ve buraya gyrus precentralis ile hemisferin iç yüzündeki lobulus paracentralis'in ön kısmı dâhildir (Şekil 11). Ön bölüm sekonder motor saha olarak bilinir. Burası Broadmann sahalarından 6. sahanın tümü ile 8., 44. ve 45. sahaların bir bölümünü içerir. Premotor sahalara; gyrus frontalis superior, gyrus frontalis medius ve gyrus frontalis inferior'un gyrus precentralis'e komşu olan bölümlerinde bulunur. Tractus corticospinalis ve tractus corticonuclearis'e ait liflerin büyük bölümü area prefrontalis'te bulunan küçük pyramidal hücrelerden başlar. 4. sahada Betz'in dev hücresi bulunur.

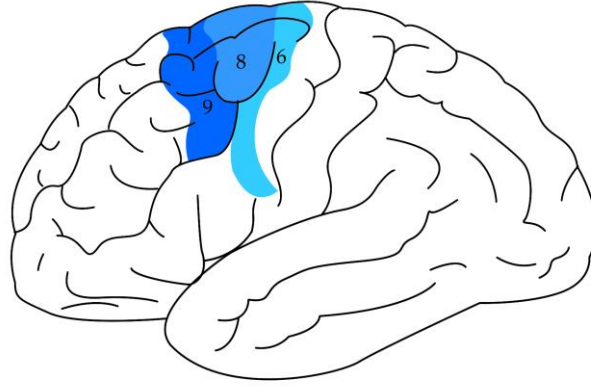


Şekil 11. Primer motor bölgenin serebral korteksteki yerleşimi

Vücudun farklı bölgelerine gönderilen uyarılar, gyrus precentralis'in farklı yerlerinden çıkar. Öyleki, el parmakları, dil ve dudaklar gibi çok yönlü fonksiyonu olan bölgeler, primer motor kortekste büyük alanlar kaplar. Buna göre sahalar tespit edildiğinde başı ve eli aşağıda, alt taraf ve alt ekstremitesi yukarıda ve hemisferin iç yüzünde bulunan farklı bir şekle sahip bir insan resmi elde edilir. Buna motor homunkulus adı verilir. Primer motor sahanın görevi vücudun muhtelif bölümlerine hareket yaptıran impulsları üretmektir. Yapılacak hareketlere dair planlamayı ise sekonder motor sahalar gerçekleştirir (Arıncı ve Elhan, 2006).

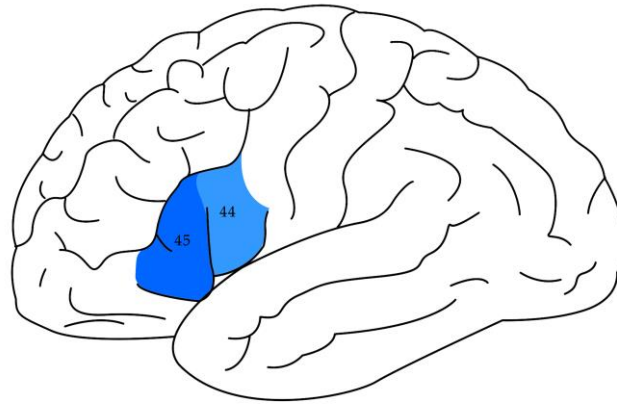
Suplamer motor saha, gyrus frontalis superior'un iç yüzündeki bölümü ile lobulus paracentralis'in ön kısmında bulunur. Bu sahanın uyarılması sonucunda karşı tarafın ekstremitesi hareket eder fakat aynı hareketi oluşturabilmek için primer motor sahaya nazaran daha fazla uyarılması gerekmektedir.

Frontal göz sahası, gyrus precentralis'deki yüze ait sahadan gyrus frontalis medius'a uzanır (6., 8. ve 9. sahalar) (Şekil 12). Bu bölgenin uyarılması sonucu gözler genellikle aynı tarafa bakacak şekilde hareket ederler. Frontal göz sahası görme duyusuna bağlı olmaksızın gözlerin istemli hareketlerini kontrol eder.



Şekil 12. Frontal göz sahasının serebral korteksteki yerleşimi

Motor konuşma merkezi (Broca Alanı) (44. ve 45. sahaların bir kısmı), gyrus frontalis inferior'un sulcus lateralis'in ramus anterior'u ile ramus ascendens'i arasında ve ramus ascendens ile ramus posterior'u arasında kalan bölümlerinde yer alır (Şekil 13). Canlıların büyük bir kısmında bu merkez sol hemisferde dominanttır, sol elini kullananlarda ise sağda dominanttır. Broca konuşma sahası, primer motor saha ile bağlantısı sayesinde kelimelerin şekillenmesinde rol oynar ve larinks, ağız, dil, yumuşak damak ve solunum kaslarına uygun uyarılar göndererek motor konuşma fonksiyonunu oluşturur (Arıncı ve Elhan, 2006).

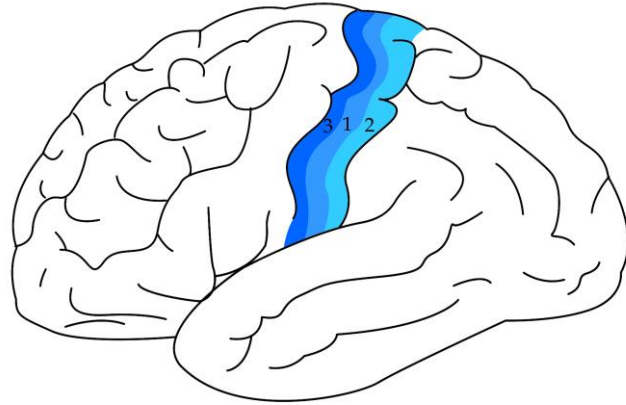


Şekil 13. Motor konuşma merkezinin (Broca Alanı) serebral korteksteki yerleşimi

Prefrontal korteks, precentral sahanın ön tarafında geniş bir saha işgal eder. Bu saha gyrus frontalis superior, gyrus frontalis medius, gyrus frontalis inferior'un büyük kısmı, gyri orbitales ilegyrus frontalis superior'un hemisferin iç yüzündeki kısmının

büyük bölümü ile gyrus cinguli'nin ön bölümünde bulunur. Prefrontal korteks şahısların kişilik ve davranışları ile ilgili merkezleri içerir. Birçok kortikal ve subkortikal merkezlerden buraya gelen veriler değerlendirilerek kişilerin olaylar karşısındaki duyarlılığını tayin eder. Aynı zamanda karar verme ve kişilik üzerinde etkili olur (Arıncı ve Elhan, 2006).

Lobus parietalis'deki kortikal sahalar: Primer duyu sahası (3., 1. ve 2. sahalar) hemisferlerin dış yüzünde gyrus postcentralis'de ve iç yüzünde de lobus paracentralis'in arka bölümünde bulunur (Şekil 14). Primer duyu sahasında, thalamus'un nucleus ventralis posteromedialis ve nucleus ventralis posterolateralis'den gelen projeksiyon lifleri (tractus thalamocorticalis) sonlanır. Vücudun bir yarısına ait duyuları karşı tarafın primer duyu sahasına gider. Vücudun belirli yerlerinden gelen duyuların sonlanacağı yerler vardır. Her ne kadar duyuların büyük bölümü korteksin karşı tarafına projekte olsada, ağız bölgesinden gelen bir kısım duyular aynı tarafa, farinks, larinks ve perineyum'dan kaynaklanan duyularda her iki tarafın korteksine projekte olur (Arıncı ve Elhan, 2006).

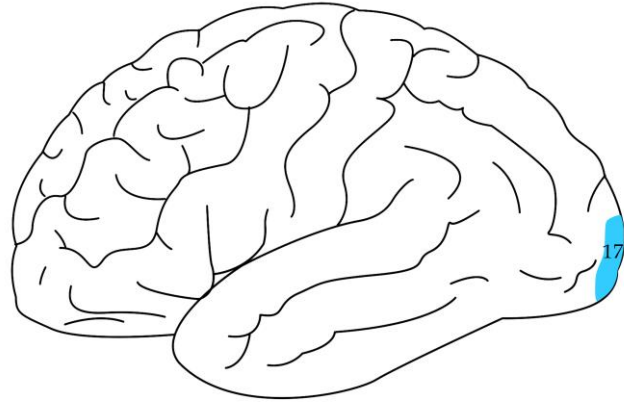


Şekil 14. Primer duyu sahasının serebral korteksteeki yerleşimi

Sekonder duyu sahası (40. saha), gyrus postcentralis'in alt ucu ile sulcus lateralis'in arkada oluşturduğu açı içinde bulunur. Bu bölümün ön kısmına yüz, arka kısmına ise bacak sahaları projekte olur. Gövde her iki tarafada projekte olur, ancak karşı taraf daha dominanttır. Bu sahanın bağlantıları tam olarak belli olmamakla beraber tr.spinothalamicus ile bağlantısı olduğu bilinmektedir (Arıncı ve Elhan, 2006). Duyu assosiasyon sahası (5. ve 7. sahalar) lobulus parietalis superior'un hem dış hemde iç

yüzünde bulunur. Bu sahanın diğer somestetik sahalarla bağlantısı vardır. Bu merkezin ana fonksiyonu aldığı çeşitli duyuları analiz ve sonrasında ise entegre etmektir. Primer merkeze gelen tüm duyular buraya da gelmektedir. Primer somestetik sahanın somatik duyuları değerlendirebilmesi için bu merkezin yardımına ihtiyacı vardır. Gyrus angularis’de kortikal okuma merkezi (39. saha) bulunur (Arıncı ve Elhan, 2006).

Lobus occipitalis’deki kortikal sahalar: Primer görme merkezi (17. saha), lobus occipitalis’in iç yüzeyinde bulunan sulcus calcarinus’un arka bölümünün duvarında bulunur ve genellikle polus occipitalis’den biraz dış yüze doğru uzanır (Şekil 15). Burası korteksin en ince yeridir. Primer görme merkezi afferentlerini corpus geniculatum laterale’den alır. Corpus geniculatum laterale’den çıkan lifler, lobus temporalis içerisinde önce ön tarafa doğru biraz uzanır, daha sonra dış taraftan dönerek aynı tarafın primer görme merkezinde sonlanır. Corpus geniculatum laterale ile primer görme sahası arasındaki bu liflere radiatio optica denilir. Primer görme merkezi aynı taraf retinasının temporal yarısından ve karşı tarafın da nazal yarısından lifler alır (Arıncı ve Elhan, 2006).



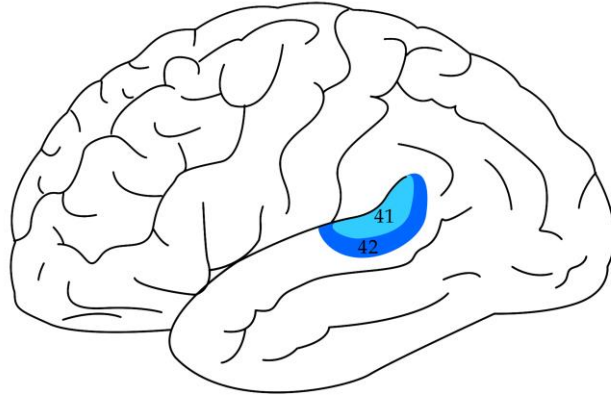
Şekil 15. Primer görme merkezinin serebral korteksteki yerleşimi

Sekonder görme merkezi (18. ve 19. sahalar), lobus occipitalis’in iç ve dış yüzeylerinde primer görme merkezini çevreleyen bir sahada bulunur. Bu sekonder merkez primer görme merkezinden, diğer kortikal merkezlerden ve thalamus’tan lifler alır. Bu sahanın esas görevi primer görme merkezinden aldığı duyuları muhafaza etmek

suretiyle daha sonra görülen aynı yapıyı tanımaktır. Bu bölge görme hafıza merkezidir (Arıncı ve Elhan, 2006).

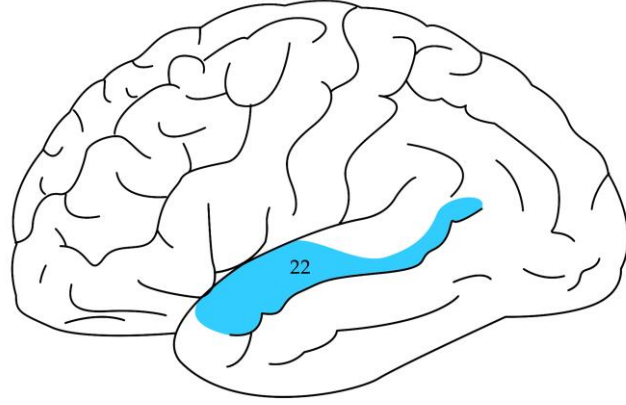
Oksipital göz sahası, insanlarda sekonder görme merkezi olarak kabul edilir. Buranın uyarılması ile göz karşı tarafa yönelir. Bu bölgenin fonksiyonu, düşen bir yıldızı isteğimiz dışında izlemede olduğu gibi, bir cisimi gözle takip ederkenoluşan gözün refleks hareketlerini yönettiği kabul edilir. Halbuki frontal göz sahası, uçan bir uçağı izlemede olduğu gibi, isteğimizle bir cisimi takip sırasında gözlerimizin yapmış olduğu hareketlerin kontrolü ile ilgilidir (Arıncı ve Elhan, 2006).

Lobus temporalis'deki kortikal sahalar: Lobus temporalis'te primer işitme merkezi (41. ve 42. sahalar) gyrus temporalis superior'un sulcus lateralis'e bakan üst yüzeyindeki gyrus transversus'larda bulunur (Şekil 16). Diğer bir deyişle sulcus lateralis'in alt duvarında bulunur. 41. saha granüler bir yapıdadır. 42. saha ise homotipik bir yapıda olup, başlıca işitme assosiasyon merkezidir. Primer işitme merkezine afferent lifler corpus geniculatum mediale'den gelir. Bu liflere radiatio acustica adı verilir (Arıncı ve Elhan, 2006).



Şekil 16. Primer işitme merkezinin serebral korteksteki yerleşimi

Sekonder işitme merkezi (Wernicke sahası, 22. saha), primer işitme merkezinin gerisinde yer alır ve işitilen sesin veya kelimenin daha önce öğrenilmiş olan anlamını muhafaza eder (Şekil 17). Böylece işitilen seslerin anlamından kişiyi haberdar eder. Kısacası hafıza merkezidir (Arıncı ve Elhan, 2006).



Şekil 17. Sekonder işitme merkezinin (Wernicke sahası) serebral korteksteki yerleşimi

Sekonder konuşma merkezi sol beyin hemisferinde dominanttır. Gyrus temporalis superior'da bulunur ve sulcus lateralis'in arka ucu etrafında parietal bölgeye kadar uzanır. Wernicke sahası fasciculus arcuatus aracılığıyla Broca sahasına bağlanmıştır. Wernicke sahası kortikal görme ve işitme merkezinden duyuşal uyarılar alır ve esas fonksiyonu kişiye okunan ve konuşulan şeylerin anlamını vermektir. Yani bir kişinin bir yazıyı sessiz veya sesli olarak okuyabilmesini ve anlamını anlayabilmesini sağlar (Arıncı ve Elhan, 2006).

Diğer Kortikal Merkezler: İnsanlardaki yeri tam olarak bilinmemekle beraber tat merkezi (43. saha), gyrus postcentralis'in sulcus lateralis'e bakan alt ucu ile insula'nın buraya komşu bölümlerinde olduğu kabul edilmektedir (Arıncı ve Elhan, 2006).

2.4.5. Beyin Hemisferlerinin Beyaz Cevheri

Serebral korteksin derininde yer alan beyin dokusu, substantia alba olarak adlandırılan beyaz beyin dokusu ile bu doku içerisine gömülü bazal çekirdeklerden oluşmaktadır. Hemisferin beyaz dokusu çeşitli miyelinli sinir lifleri ile nöroglia'lardan oluşur. Buradaki sinir lifleri komissural, assosiasyon ve projeksiyon lifleri olmak üzere üç gruba ayrılır (Yıldırım, 2013).

Komissural lifler, İki hemisferin karşılıklı olarak aynı bölgelerini birbirine bağlayan liflerdir. Bu lifler; corpus callosum, comissura anterior, comissura posterior, comissura hippocampi ve comissura habenulorum gibi kitleleri oluştururlar.

Corpus callosum, en büyük komissural lif demetidir. Radiatio corporis callosi şeklinde dağılan bu liflerin median kesitlerde görülen kitlesi önden arkaya doğru rostrum, genu, truncus ve splenium olarak dört bölüme ayrılır. Rostrum ve genu'yu oluşturan lifler sağ-sol frontal lobların ön bölümlerini; truncus'u oluşturan lifler sağ-sol frontal lobların arka bölümlerini, parietal loblar ve temporal lobların üst bölümlerini; splenium'u oluşturan lifler sağ-sol oksipital lobların ön bölümlerini birbirine bağlarlar. Rostrum ve genuyu oluşturan liflerin öne doğru yapmış oldukları kavise forceps minor, splenium'u oluşturan liflerin arkaya doğru yapmış oldukları kavise ise forceps major adı verilir (Yıldırım, 2013).

Comissura anterior, sagittal kesitlerde rostrum corporis callosi ile lamina terminalis arasında küçük, yuvarlak bir yapı olarak görülür. Koku ve limbik sisteme ait yapıları birbirine bağlayan liflerden oluşur.

Comissura posterior, ventriculus tertius'un arka duvarında, aqueductus mesencephali'nin üzerinde yer alır. Oluşumuna katılan lifler tam olarak ortaya çıkarılmamakla beraber sağ-sol colliculus superior, nuclei pretectalis, nuclei posteriores thalami'yi birbirine bağlayan lifleri içerdiği bilinmektedir.

Comissura hippocampi, corpus callosum'un ventralinde corpus fornicis oluşumundan hemen önce sağ-sol crus fornicis'ler arasında oluşur. Bu liflerin bir bölümü formatio hippocampi yapılarını karşılıklı birbirine bağlarken, bir kısmı ise karşı taraf hipotalamus ve septal bölgeye ulaşır.

Comissura habenulorum, corpus pineale'nin üst ayakçıklarının bağlandığı habenula bölümleri arasındaki küçük bir bileşiktir (Yıldırım, 2013).

Assosiasyon lifleri, aynı hemisferdeki farklı bölgeleri birbirine bağlayan bu liflerin uzun ve kısa grupları vardır. Fasciculus longitudinalis superior ve inferior, fasciculus uncinatus ile cingulum uzun assosiasyon lif topluluklarına örnek teşkil eder. Fasciculus arcuatus en büyük assosiasyon lif demeti olup, frontal lobun ön bölümleri ile oksipital ve temporal lob oluşumlarını birbirine bağlar. Broca ve Wernicke merkezleri bu demetin lifleri ile bağlantı kurarlar. Fasciculus longitudinalis inferior, polus occipitalis ile temporal lob arasında uzanır. Fasciculus uncinatus, polus temporalis korteksi ile frontal lobtaki gyri orbitales ve motor konuşma alanlarını birbirine bağlar. Cingulum, gyrus cinguli içerisinde yer alan uzun kavisli bir demet olup paraterminal

girus'tan uncus'a kadar uzanır. Frontal ve parietal loblar ile parahipokampal girus ve komşu temporal lob bölümlerini birbirine bağlar (Yıldırım, 2013).

Projeksiyon lifleri, afferent ve efferent karakterli olup cortex cerebri ile daha aşağıda yer alan merkezi sinir sistem bölümlerini (beyin sapı ve omurilik) birbirine bağlayan liflerdir (Yıldırım, 2013).

2.4.6. Beyin Hemisferlerinin Gri Cevheri

Bazal çekirdekler telencephalon'un derininde ki beyaz cevher içerisinde yerleşmiş gri cevher kitleleridir (Şekil 19). Bu yapılar thalamus ile beyaz cevher arasında bulunur. Bunlar nucleus caudatus, nucleus lentiformis, claustrum ve corpus amygdaloideum'dur.

Nucleus caudatus: Ventriculus lateralis'in pars centralis'inin tabanında thalamus'un lateralinde ve yan karıncıkların ön boynuzunun dış duvarında yer alır. Caput, corpus ve cauda olmak üzere üç bölümü vardır.

Caput kısmı, nuc. caudatus'un ön bölümündeki en kalın kısımdır. Ventriculus lateralis'in ön boynuzunun dış duvarını oluşturur. Aşağıda putamen ile devam eder. Putamen ile birleşme yerinin yukarı bölümünde, gri cevher sütunları capsula interna içerisinden geçer. Bu yapıya çizgili görünümünden dolayı striatum adı verilir.

Corpus kısmı, nucleus caudatus'un foramen interventriculare hizasından thalamus'un arka kısmına kadar uzanan kısımdır. Arkaya ve dışa doğru incelerek uzanır. Ventriculus tertius'un pars centralis'inin tabanının dış kısmında yer alır. Burada thalamus ile aralarında oluşan ve sulcus terminalis denilen olukta stria terminalis ve bununda derininde vena thalamostriata bulunur.

Cauda kısmı, nucleus caudatus'un thalamus'un arka ucu hizasında başlayarak, aşağı ve öne doğru kıvrılan ince, uzun son bölümüdür. Ventriculus tertius'un cornu temporale'sinin tavanında öne doğru uzanarak corpus amygdaloideum ile birleşir.

Nucleus lentiformis: Nucleus caudatus ve thalamus'un lateralinde bulunan mercek şeklinde bir gri cevher kitesidir. Lamina medullaris lateralis denilen ince bir beyaz cevher yaprağı ile iki bölüme ayrılır. Dışta daha büyük olan bölüme putamen, içteki bölümüne ise globus pallidus adı verilir.

Putamen, ön tarafta crus anterior capsulae internae vasıtasıyla nucleus caudatus'tan ayrılmıştır. Sadece ön kısmında iki çekirdek birbirleriyle bir takım çizgi şeklindeki gri cevher sütunlarıyla birleşmişlerdir. Çizgili görünümünden dolayı bu iki

yapıya striatum adı verilir. Dış yüzü insula'ya uyacak şekilde konvektir. Fakat ikisi arasında capsula extrema, claustrum ve capsula externa bulunur.

Globus pallidus, önde crus anterior capsula interna ile nucleus caudatus'tan, crus posterior capsulae interna ile thalamus'dan ve dış tarafta lamina medullaris lateralis vasıtasıyla da putamen'den ayrılır. Dıştaki bölümüne globus pallidus lateralis, içteki bölümüne globus pallidus medialis adı verilir. Corpus striatum, nucleus caudatus ve nucleus lentiformis'e birlikte verilen isimdir. Ekstrapiramidal sistem içerisinde motor aktivite ile ilgilidir.

Clastrum: Putamen ile insula arasında kalan ince bir gri cevher tabakasıdır. Capsula externa aracılığı ile putamen'den, capsula extrema aracılığıyla ile insula'dan ayrılır. Clastrum'un dış yüzü insula'nın girinti ve çıkıntılara uyacak şekilde çentiklidir.

Corpus amygdaloideum: Ventriculus lateralis'in cornu temporale'sinin ön ucunun üst-iç kısmında bulunan, badem şeklinde ve büyüklüğündeki gri cevher kitlesidir. Corpus amygdaloideum, gyrus hippocampi'nin unicus bölümünü örten gri cevher ile yakın komşuluk gösterir. Nuc. caudatus'un kuyruk kısmı burada sonlanır, ayrıca putamen ve clastrum'un bir bölümü ile temas eder. İnce beyaz cevher yaprakları ile birçok bölümlere ayrılmıştır. Limbik sistemin bir bölümüdür (Arıncı ve Elhan, 2006).

2.5. Kortikal Kalınlık

Kortikal kalınlık beyaz ve gri madde arasındaki sınır ile korteksin dış yüzeyi arasında kalan mesafe olarak tanımlanır (Salat ve ark., 2004). Kortikal kalınlık, kortikal tabakaları, çeşitli sayıda, büyüklükte ve yoğunluktaki sinir hücre gövdelerini, sinaptik bağlantıları ve miyelinli sinir liflerini içermesi nedeniyle, beyin hücresel ve miyelinli olan yapısını yansıtmaktadır (Luders ve ark., 2006). Serebral korteks'in kalınlığı bulunduğu bölgeye göre 1 ile 4,5 mm arasında değişkenlik gösterirken, serebral korteks'in ortalama kalınlığı 2,5 mm kadardır.

Kortikal kalınlık değeri serebral korteksin farklı bölgeleri arasında büyük değişkenlik göstermektedir. Sulcus centralis'in arka kısmındaki 3 nolu Broadman alanı 2 mm'den daha az kortikal kalınlık değeri ile kortikal bölgeler arasındaki en ince kalınlığa sahip bölge durumundadır. Buna karşın sulcus centralis'in önünde bulunan 4 nolu Broadman alanı ise 4 mm'den daha fazla olan kortikal kalınlık değeri ile kortikal

bölgeler içerisindeki en büyük kalınlığa sahip bölgedir. Tabaka boyunca kortikal kalınlıktaki dağılım aynı olmadığı gibi, kortikal tabakalardaki kalınlığın değişiminde total kalınlığa ait değişimle de orantılı değildir (Fischl ve ark., 2000).

Kortikal kalınlık miktarının her ne kadar bölgesel gri madde miktarıyla ilişkili olduğu bildirilse de, kortikal kalınlık miktarı gri madde hacmi yada yoğunluk miktarından ziyade kognitif yada entelektüel yetenek ile çok daha yakın bir ilişki içerisinde (Narr ve ark., 2006).

Hem normal gelişim süreci hem de çok çeşitli nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıklar ile ilgili olarak korteks kalınlığını ölçmeye ve değerlendirmeye yönelik artan bir ilgi mevcuttur. Kortikal katmanı oluşturan gri maddede ki değişimin normal yaşlanma, Alzheimer hastalığı ile Huntington gibi diğer demans hastalıklarıyla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Fischl ve ark., 2000).

2.6. Yüzey Alanı

Serebral korteks temel olarak iç yüzey, pial yüzey ve merkez yüzey adı verilen yüzey alanlarından meydana gelen kıvrımlı bir tabakaya sahiptir. Bu yüzeylerden içte bulunan iç yüzey; gri madde ile beyaz madde arasındaki ara yüzeydir. Pial yüzey; gri madde ile beyin omurilik sıvısı arasındaki ara yüzeydir. Merkez yüzey ise iç ve pial yüzeyler arasındaki geometrik merkezi yüzeydir (Narr ve ark., 2006).

Yüzey alanı ölçümü, bu yüzeylerin beynin kıvrımlı olan geometrisine dahil olmaları nedeniyle zordur. Yüzey alanı ölçümünde kullanılan metotlar üç ana kategoriye ayrılır. İlk kategoriye ait ölçümler, kalınlığı ve ağırlığı bilinen bir folyo ile beyin yüzeyinin kaplanmasıyla gerçekleştirilen direk yapılan ölçümlerdir. İkinci kategori ise beyin kesitleri üzerinden yüzey alanını hesaplamaya yönelik olan stereolojik metotlara dayanmaktadır. Üçüncü kategori ise modelleme metotlarıdır. Bunlar korteksin geometrik modelini yapan ya da yüzey ve yüzey alanı arasındaki voxel sayısını tahmin etmeye dayanan metotlardır (Barta ve Dazzan, 2003). Son zamanlarda BrainSuite ve FreeSurfer gibi gelişmiş segmentasyon metotları ile kortikal yüzey alanı kolay bir şekilde ölçülebilmektedir.

2.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme Tekniği

Manyetik rezonans görüntüleme tekniği güçlü bir manyetik alan ve radyo dalgalarının kullanılmasıyla kesitsel görüntülerin elde edilmesini sağlayan ve bu işlem sürecinde iyonlaştırıcı radyasyonun kullanılmadığı bir görüntüleme yöntemidir. MRgörüntüleme, radyolojik yöntemler arasında yumuşak dokuya ait en ayrıntılı görüntülemenin sağlandığı yöntemdir. MR görüntüleme ile elde edilen dijital veriler bir bilgisayar yardımı ile görüntüye çevrilir. Dijital ortamdaki görüntüler bilgisayar vasıtası ile üç boyutlu görüntülere dönüştürülebilir. MR görüntülemenin bir diğer avantajı ise hastanın pozisyonunu değiştirmeden istenilen planda görüntülerin elde edilebilmesidir (Ceydeli, 2000).

MR görüntüleme işleminde radyo dalgaları kullanılır. Radyo frekansı olarak adlandırılan bu dalgaların referansı hücre sıvısı ve lipitler içerisinde bulunan hidrojen atomudur (Oyar, 1998). Bir MR görüntüsünün elde edilme süreci hücre içindeki protonlar ile başlar. Hücre içerisinde bulunan protonlar normal koşullarda bir aks etrafında dönüş yaparlar. Referans kaynağı olan bu protonların radyo frekansı ile uyarılabilir duruma getirilmesi gerekmektedir. Bu yüzden hasta çok güçlü bir manyetik alan içerisine yerleştirilir, bu güçlü manyetik alan vasıtasıyla protonlar manyetik alanın vektörü doğrultusunda paralel ve anti paralel dizilim göstermek suretiyle dönüş yaparlar. Bu dizilim protonların bir sonraki aşamada radyo frekansı yardımı ile uyarılmadan önce standart bir vektörde dönüş yapmalarını sağlar. Güçlü manyetik alan sayesinde kesit almaya uygun hale getirilen bölgeye radyo frekansı gönderilir. Protonlar bu radyo frekansı şiddetine göre konumlarından sapma gösterirler. Her dokunun yoğunluk farkına göre sapma miktarı da değişiklik gösterir. Radyo frekans dalgası kesildiğinde protonlar manyetik alan etkisi altındaki eski konumlarına dönerler. Bu dönüş esnasında daha önce aldıkları enerjiyi tekrardan geri yayarlar. MR görüntüleri bu geri yayılan enerjiden meydana gelir. Bir alıcı vasıtasıyla yayılan bu enerji sinyallere dönüştürülür. Her doku için oluşan sapmalar farklı olması nedeniyle protonların eski pozisyonlarına dönme sürelerinde de farklılıklar olur. Görüntünün oluşumunda bu farklılıklardan yararlanılır (Oyar, 1998).

MR görüntülemede görüntü oluşturmak için yararlandığımız H^+ iyonları insan vücudunun belirli bölgelerinde farklı oranlarda bulunmaktadır. Örneğin kafatası H^+ iyonunun Ca elementinden daha az miktarda bulunması nedeniyle kafatası yani

kemikler MR görüntülerinde kontrast içermez. Bu nedenle MR'da kemikli dokuların patolojisi izlenemez. Buna karşın H^+ iyonundan zengin yumuşak dokular ise kontrastlama ve görüntülenme yeteneğine sahiptir. Bu sayede MR ile yumuşak dokulardaki lezyon ve patolojik yapılar çok daha kolay incelenebilir (Oyar, 1998; Ceydeli, 2000).

2.8. Beyin Segmentasyonu

Beyin dokusu, MR görüntülerinde genel olarak gri madde, ak madde ve beyin omurilik sıvısı olmak üzere üç ana tip doku olarak ayırt edilir (Kasiri ve ark., 2010).

En yaygın kullanılan segmentasyon tekniği manuel segmentasyon yöntemidir. Bu teknik güvenilir bir yöntem olmasına karşın bir takım dezavantajlara sahiptir. Manuel segmentasyonda, uygulamada kullanılan manyetik görüntü sayısı oldukça fazla olup ve manuel segmentasyon işlemi uzun zaman alan ve maliyeti yüksek olan bir tekniktir (Kasiri ve ark., 2010). Deneyimli bir araştırmacı tarafından tek bir yapıya ait sınırların manuel segmentasyon yöntemi ile çevrelenmesi işlemi yaklaşık 2 saat süre alırken, beyindeki büyük yapılara ait sınırların çevrelenmesi işlemi ise bir haftadan daha fazla süre alabilmektedir.

Araştırmacıların uygulama esnasında farklı kriterleri baz alması, beynin ilgili bölgelerine ait hesaplanan hacim değerlerinin araştırmacılar arasında sistematik olarak farklı olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle manuel segmentasyon yönteminde en hassas ve tutarlı sonuç ölçümlerin aynı araştırmacı tarafından yapılmasıyla sağlanabilir. Buna karşın uzman olan bir uygulayıcı tarafından kullanılan uygulama kriteri uzun çalışma sürecinde farkında olunmaksızın sapma gösterebilmekte bu durum ise elde edilen sonuçlardaki tutarlılığı olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Manuel segmentasyon yönteminin yapılan ölçümlerde hata ve tutarsızlığa neden olabilen dezavantajları, beyin ve beyine ait bölgelerin ölçümlerinde otomatik segmentasyon yöntemlerine olan ilginin artmasına neden olmuştur (Morey ve ark., 2009).

BrainSuite, FreeSurfer ve MRI Studio otomatik segmentasyon yapan yazılım programlarıdır. BrainSuite insan beynine ait MR görüntülerinin otomatik olarak işlenmesini sağlayan yazılım programları bütünüdür. BrainSuite otomatik gerçekleşen zincirleme işlemler ile MR görüntülerinden kortikal yüzey örgü modelleri çıkarır, yazılım programları vasıtasıyla bunları belirli atlaslara kaydeder, ilgilenilen anatomik bölgeleri belirler ve görüntü verilerinin işlenmesini sağlar. BrainSuite elde edilen

verileri analiz eden görüntüleme araçlarını içerir ve bölgesel bağlantıları gösteren interaktif haritalar üretir. BrainSuite'in en önemli fonksiyonu; serebral korteksin iç ve dış yüzeylerini çıkartmak, bunları parametrelerle ifade etmek ve bunları gri madde ve ak madde olarak bölümlere ayırmasıdır (Shattuck ve Leahy, 2002).

FreeSurfer, beyin görüntü serisinin yapısal ve fonksiyonel görüntülenmesini ve analizini sağlayan yazılım araçları bütünüdür. FreeSurfer geriye dönük ya da ileriye dönükte edilen verilerin işlenmesine yönelik tam otomatik yapısal görüntüleme dizimine sahiptir. FreeSurfer, hem gri/beyaz madde yüzeyi hemde pial yüzey modellerinin geometrik ve topografik olarak doğru rekonstrüksiyonu sağlayan, kortikal kalınlık, yüzey alanı ve yüzey katlantı ölçümleri ve kortikal katlantı paternini temel alan verileri sağlayan yazılım araçlarını içerir. Buna ilaveten bu yazılım, kortekse ait olmayan otomatik olarak tanımlı 35 bölgeyi tanımlamaktadır (Fischl, 2012).

MRI Studio görüntü işleme programıdır. Bu program, görüntü izleme, difüzyon tensor hesaplama, lif izleme (takibi) ve biçimlendirme, üç boyutlu görüntüleme, görüntü dosyalama, ilgilenilen bölgelerin çizimi, istatistiğini ve görüntü kaydını gerçekleştiren yazılım araçlarını içerir. Bu program, tensor hesaplama, renkli haritalama, lif izleme (takibi) ve üç boyutlu görüntüleme için oldukça uygundur (Cazal ve Kornprobst, 2013).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Çalışma Grubu

Çalışmaya Maastricht Üniversitesi Tıp Merkezi Nöroloji ve Hafıza Kliniğinde idiopatik Parkinson hastalığı tanısı ile takip edilen 60 Parkinson hastası ile kontrol grubu olarak herhangi nörolojik ve psikiyatrik rahatsızlığı olmayan 30 sağlıklı birey dahil edildi. Çalışmaya ait etik kurul onayı Maastricht Üniversitesi Tıp Merkezi Tıbbi Etik Komitesinden alındı (Ek 1). Hasta grubunda, idiopatik Parkinson tanısının konulması Queens Square Brain Bank kriterlerine göre yapıldı (De Rijkve ark., 1997). Parkinson hastalığı dışında nörolojik ve psikiyatrik hastalığı olan, alkol ve ilaç bağımlıları, psikofarmakolojik tedavi altında olanlar ve Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE) skoru 24'ün altında olan yüksek kognitif bozukluğa sahip olan kişiler çalışmaya dahil edilmedi (Folstein ve ark., 1975). Ayrıca derin beyin stimülasyonu tedavisi gören ve kalp pili kullanan hastalar gibi MR görüntüleme işlemi için uygun olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubuna dahil edilen sağlıklı bireyler, hasta yakınlarından ve gönüllü bireylerden oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubuna ait tüm bireylerden çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair onay alındı.

3.1.2. Nöropsikolojik Değerlendirme

Hasta ve kontrol grubuna ait bireylerin motor, duyuşal ve kognitif durumlarını analiz etmek için bir takım nöropsikolojik testler uygulandı. Parkinson hastalarında hastalığın evresi Hoehn Yahr Evreleme Ölçeği (H&Y) kullanılarak belirlendi (Hoehn ve Yahr, 1967). Parkinson hastalarında motor semptomların şiddeti Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği'nin (UPDRS) motor değerlendirme bölümü olan 3. bölümü kullanılarak değerlendirildi (Ek 2) (Fahn ve ark., 1987). Ayrıca Parkinson hastalarının tremor, rijidite ve postural denge bozukluğu alt motor skorları da hesaplandı. UPDRS testinin 20 ve 21. maddeleri baz alınarak hastaların tremor skoru, UPDRS testinin 22, 23, 24, 25, 26 ve 31. maddeleri kullanılarak rijidite skoru, UPDRS testinin 27, 28, 29 ve 30. maddeleri kullanılarak ise postural denge bozukluğu skoru hesaplandı (Levy G ve ark., 2000).

Parkinson hastalarında, duyuşal semptomlardan biri olan depresif bulguların klinik değerlendirilmesi Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAMD) kullanılarak geręekleřtirildi (Ek 3) (Hamilton, 1960). Bir diğer duyuşal bozukluk olan apati'nin şiddeti ise Apati Değerlendirme Ölçeği (AES) ve Lille Apati Değerlendirme Ölçeği (LARS) testleri kullanılarak değerlendirildi (Marin ve ark., 1991, Sockeel ve ark., 2006; Clarke ve ark., 2007). Lille Apati Değerlendirme Ölçeği vasıtasıyla, total apati skoru ve bu total skoru oluşturan dört temel alt skor (entelektüel ilgi, duyuş durum, kişisel farkındalık ve harekete başlama) hesaplandı.

Hasta grubunun genel kognitif durumu ve demans seviyesini belirlemek için MMSE testi uygulandı (Ek 4) (Folstein ve ark., 1975). Hasta grubunun kognitif semptomlarının değerlendirilmesi Cambridge Kognitif Değerlendirme Testine (CAMCOG) göre yapıldı (Derix ve ark., 1991). CAMCOG testi ile hasta grubunun dikkat, uyum sağlama, dil algılama, ifade etme, hafıza, alışkanlık, akıl yürütme ve algılama durumları değerlendirildi. Stroop renk-kelime testi, frontal bölge dikkat kontrolü ve dikkatin dağılımını değerlendirilmek amacıyla uygulandı (Stroop, 1935).

3.2. Metot

3.2.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme Prosedürü

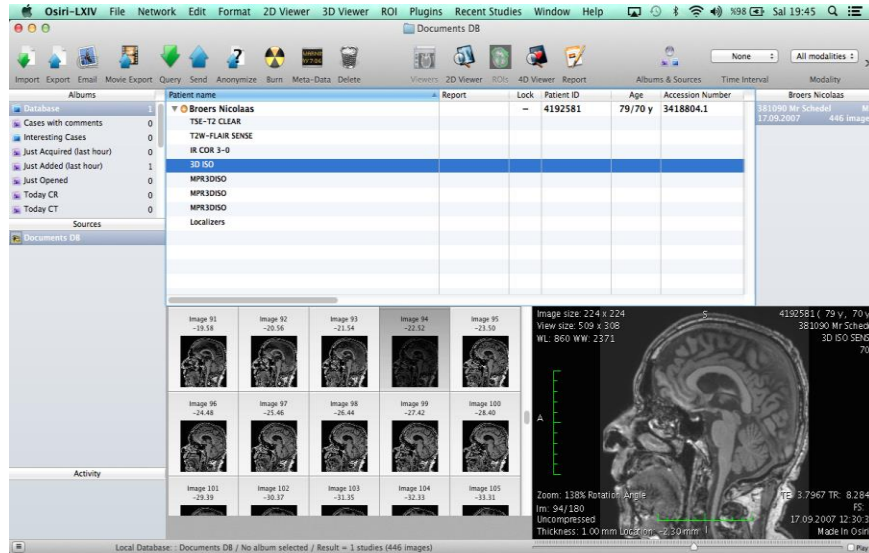
Çalışmaya katılan tüm bireylerin MR görüntüleri Philips Medical Systems 3.0 T Gyroscan NT MRI tarayıcı ile alındı. Alınan görüntülerin özellikleri; Voxel size: = 1 mm x 1 mm x 1 mm; TR = 8,1 ms; TE = 3,7 ms; TFE = 230 ms; flip angle = 8°; matrix = 224 x 224 pixels; FOV = 224 cm x 224 cm. Alınan MR görüntülerinin kalitesi ve uygunluğu görüntü analiz prosedüründen önce kontrol edildi. Görüntü analiz prosedürüne uygun olmadığı gerekçesi ile hasta grubuna ait 8 MR görüntüsü ile kontrol grubuna ait 3 MR görüntüsü çalışmadan çıkartıldı. Sonuç olarak çalışmanın görüntü analiz bölümüne Parkinson hastalarına ait 52 MR görüntüsü ile kontrol grubuna ait 27 MR görüntüsü dahil edildi.

3.2.2. MR Görüntülerinin Analizi

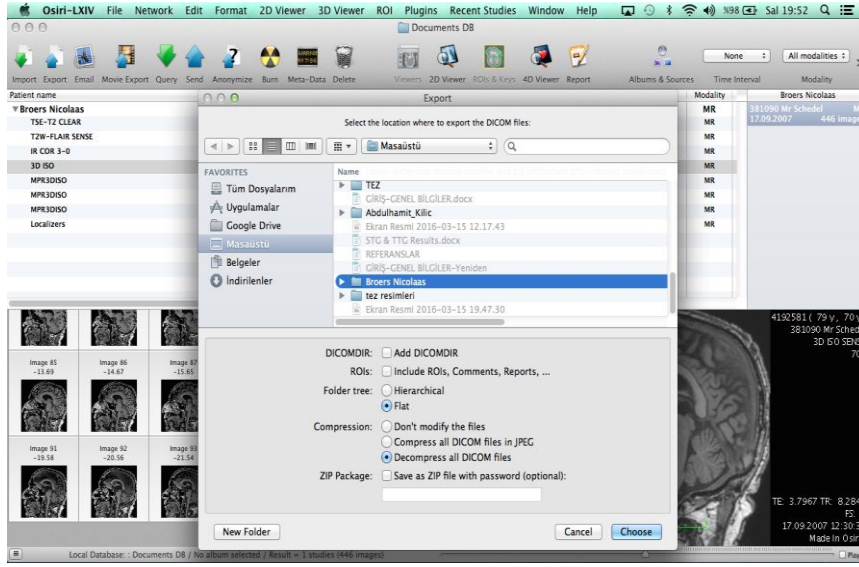
MR görüntülerinin analizi, çalışmayı yürüten araştırmacı tarafından Macintosh bilgisayarda gerçekleştirildi. MR görüntülerinin görüntü analizine hazır hale getirilmesi ve analizi için OsiriX, ImageJ ve BrainSuite programları kullanıldı. OsiriX, görüntü serilerinin hızlı ve pratik bir şekilde DICOM formatına çeviren görüntü analiz programıdır (Rosset ve ark., 2004). ImageJ, görüntülerin ölçeklerini ayarlama ve görüntüleri ölçmede, görüntülerin dönüştürülmesinde ve DICOM görüntülerinin transvers ekseninde kümelenmesinde kullanılan bir görüntü analiz programıdır (Schneider ve ark., 2012).

3.2.3. MR Görüntülerinin İşlenmesi

MR görüntüleri BrainSuite programı ile analiz edilmeden önce OsiriX ve ImageJ programları kullanılarak işlendi ve görüntü analizine uygun hale getirildi. MR görüntülerinin işlenmesinde ilk olarak OsiriX programı kullanıldı. Öncelikle, analiz edilecek kişiye ait MR görüntü serisi OsiriX programına aktarıldı. Bu programda görüntü serisi içerisindeki 3D ISO isimli sagittal yönelimli görüntü serisi seçildi (Şekil 19). Bu görüntü serisi DICOM formatıyla dış ortama aynı kişiye ait klasöre aktarıldı (Şekil 20).

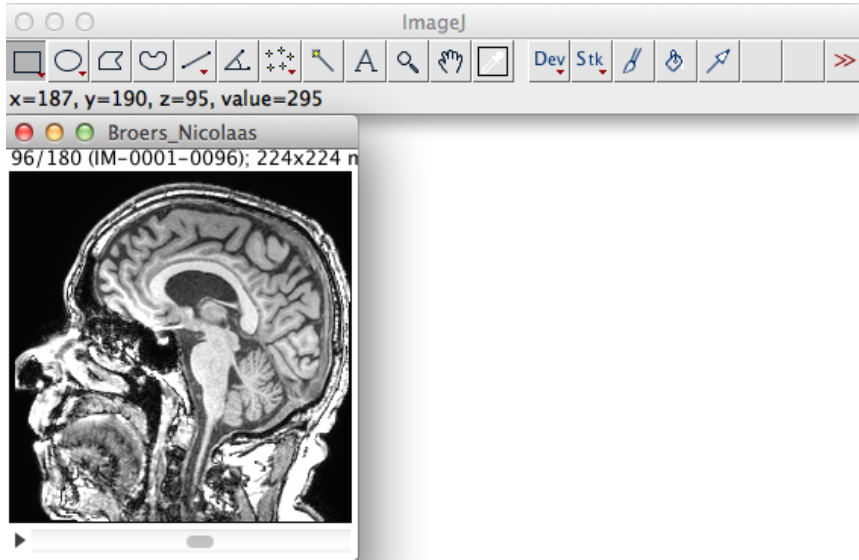


Şekil 19. MR görüntü serisinin OsiriX programına aktarılması ve uygun görüntü serisinin seçilmesi

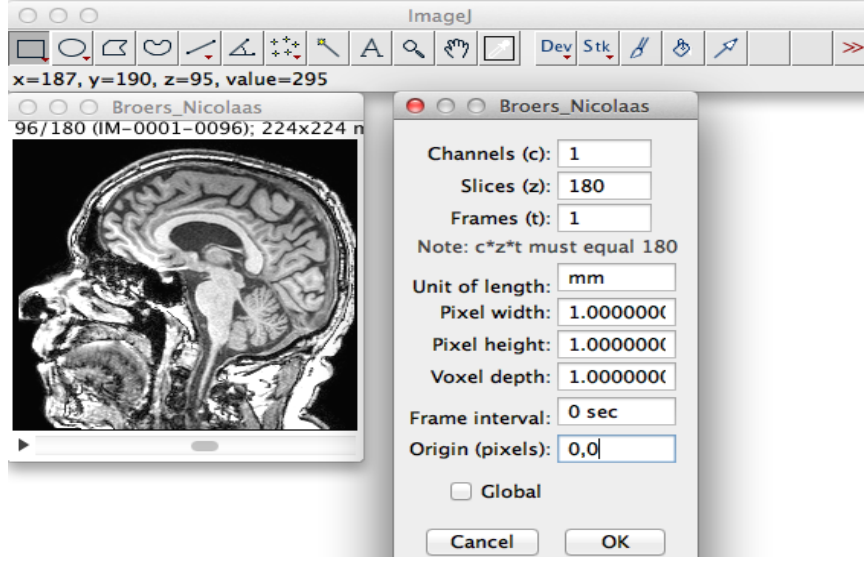


Şekil 20. OsiriX programında MR görüntü serisinin DICOM formatıyla kişiye ait klasöre aktarılması

DICOM formatıyla dış ortama aktarılan görüntü serisi öncelikle ImageJ programının menü çubuğuna sürüklenip bırakılmak suretiyle ImageJ programında açıldı (Şekil 21). Görüntü serisi ImageJ programında açıldıktan sonra, programın properties kısmında birim uzunluk mm olarak seçildi ve görüntü serisinin piksel yüksekliği, piksel genişliği ve voksel derinliği 1,00 olarak ayarlandı (Şekil 22).

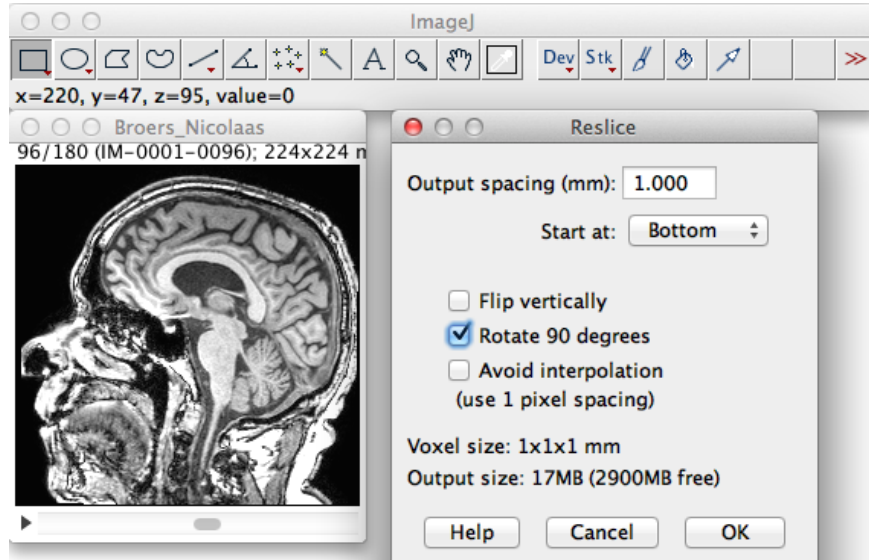


Şekil 21. MR görüntü serisinin ImageJ programına aktarılması ve açılması

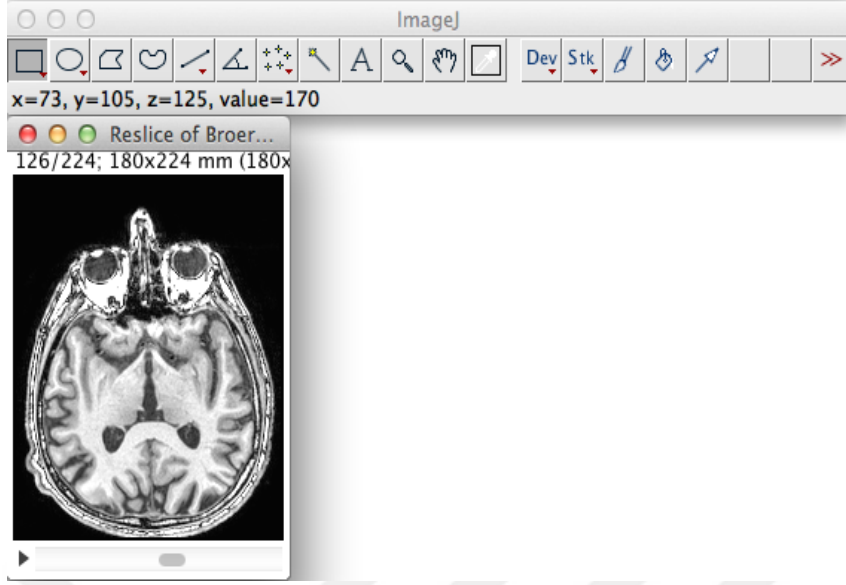


Şekil 22. ImageJ programında MR görüntü serisinin boyut özelliklerinin ayarlanması

MR görüntü serisinin boyut özellikleri ayarlandıktan sonra, programın stack kısmından reslice menüsüne girildi. Reslice menüsünde, bottom ve rotate 90 degrees seçenekleri seçildi (Şekil 23). Bu şekilde görüntü serisi 90 derece çevrildi ve taban kısmından itibaren kesit kalınlığı 1 mm olmak üzere tekrar dilimlendi ve 1 mm kesit kalınlığında aksiyal yönelimli görüntü serisi elde edildi (Şekil 24).

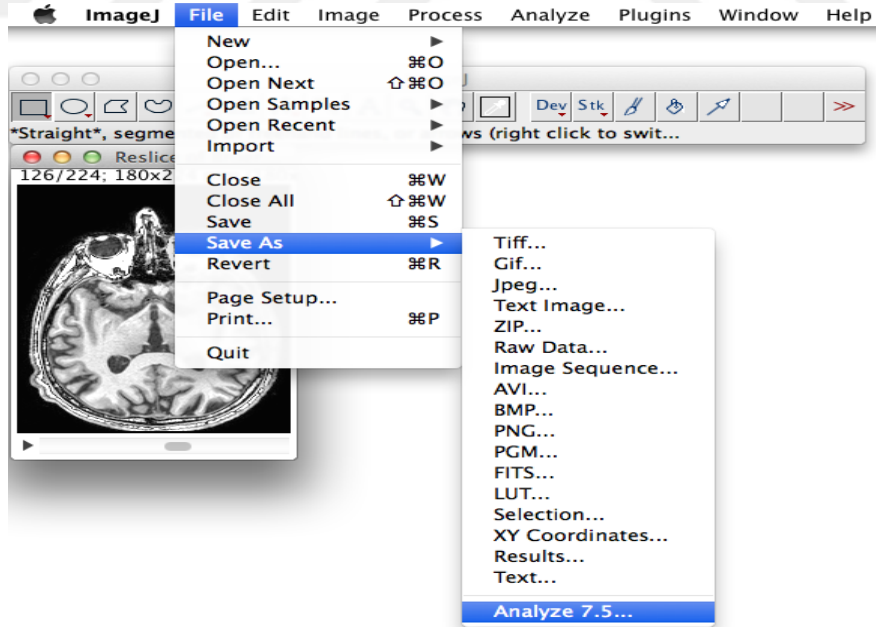


Şekil 23. MR görüntüsünün ImageJ programında, 90 derece çevilerek taban kısmından itibaren dilimlenmesi



Şekil 24. ImageJ programında aksiyal yönelimli MR görüntüsünün elde edilmesi

1 mm kesit kalınlığındaki aksiyal yönelimli görüntü serisi Analyze 7.5 formatında bireye ait klasöre kaydedildi (Şekil 25). Böylece bireye ait klasörde hdr ve img uzantılı iki görüntü serisi elde edilmiş oldu.

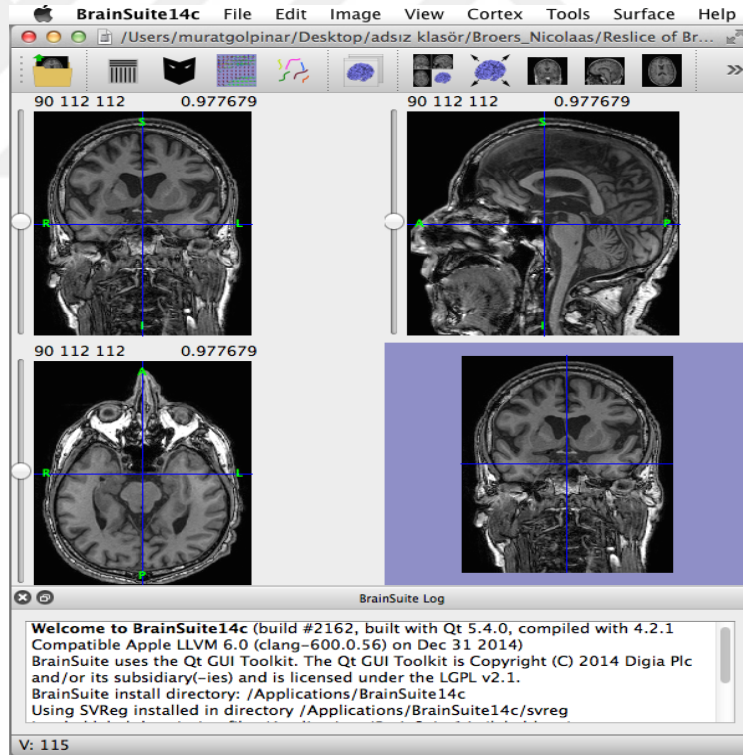


Şekil 25. ImageJ programında aksiyal yönelimli MR görüntülerinin analyze 7.5 formatında kaydedilmesi

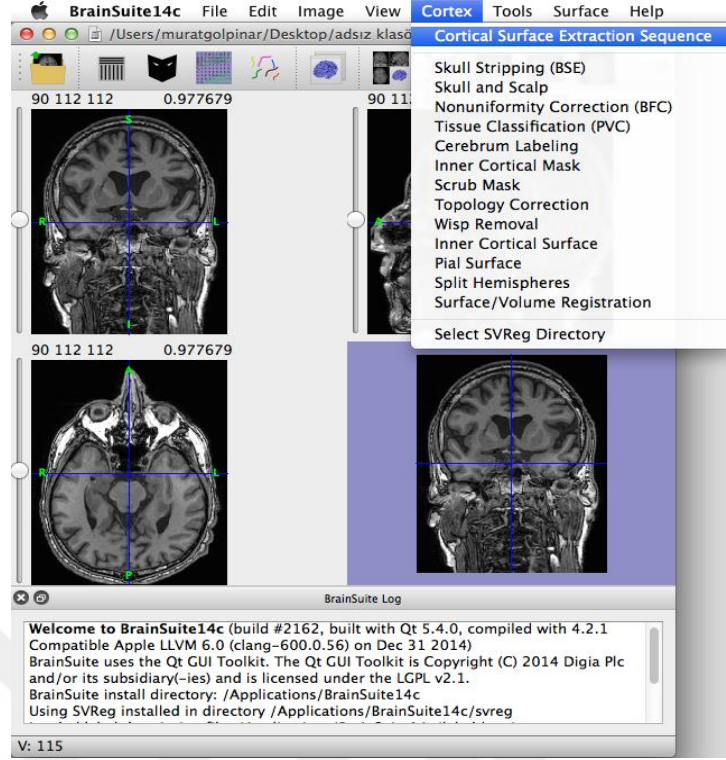
3.2.4. Beyin Segmentasyon Analizi

MR görüntülerinin beyin segmentasyon analizi, Macintosh bilgisayarda otomatik segmentasyon yazılımı olan BrainSuite programı ile gerçekleştirildi. MR görüntülerinin beyin segmentasyon analizi Kortikal Yüzey Çıkartma Dizisi (Cortical Surface Extraction sequence (CSE)) ve Yüzey ve Hacim Kaydetme (Surface and Volume Registration) olmak üzere iki aşamada yapıldı. Tek bir görüntünün analizi yaklaşık 55 dakika sürdü.

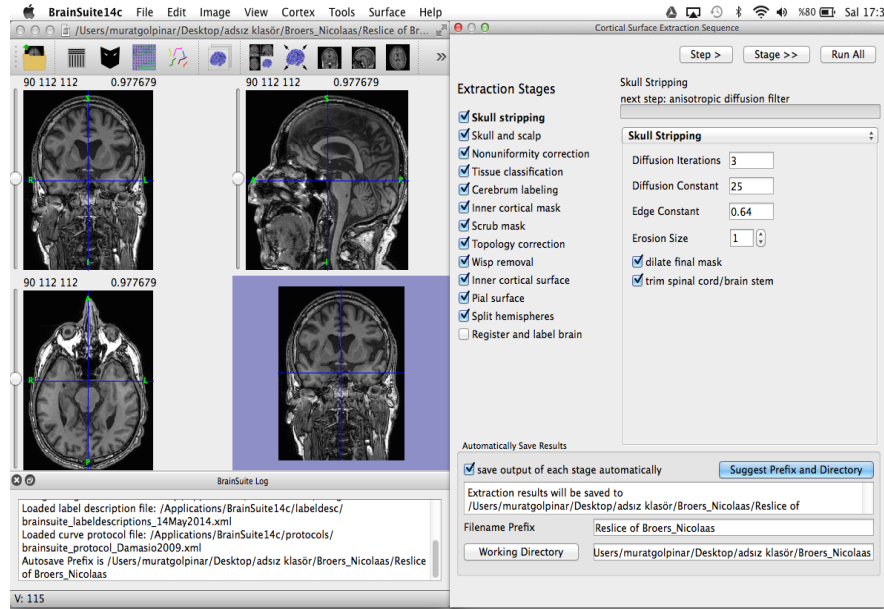
MR görüntülerinin analizine başlamadan önce BrainSuite programı açıldı. Analizi yapılacak kişiye ait klasördeki hdr ve img uzantılı görüntü serisinden herhangi biri BrainSuite programında programın üstüne sürükleyip bırakılmak suretiyle açıldı (Şekil 26). Programdaki cortex menüsünden Kortikal Yüzey Çıkartma Dizisi (Cortical Surface Extraction sequence (CSE)) seçildi ve Kortikal Yüzey Çıkartma Dizisine ait menü açıldı (Şekil 27).



Şekil 26. MR görüntüsünün BrainSuite programına aktarılması ve görüntü serisinin açılması



Şekil 27. Menü çubuğunda kortikal yüzey çıkartma dizisinin seçimi

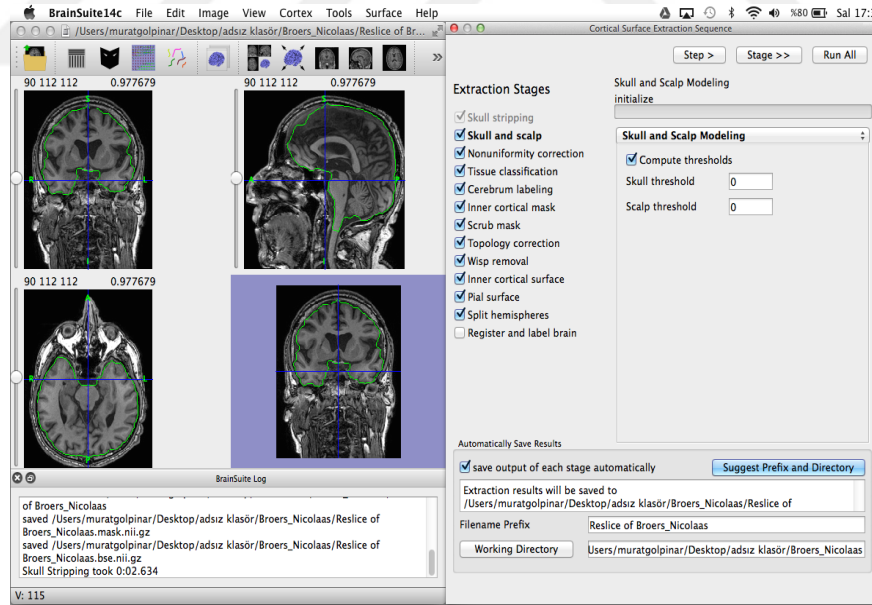


Şekil 28. Kortikal yüzey çıkartma dizisine ait menünün açılması

Kortikal Yüzey Çıkartma Dizisi (Cortical Surface Extraction Sequence):

Kortikal yüzey çıkartma dizisi, beyin segmentasyon analizinin birçok basamağının gerçekleştiği ilk ve temel aşamadır. Bu aşamada T1 ağırlıklı MRI görüntülerinde otomatik olarak kraniyum bölümü uzaklaştırılır, ak madde, gri madde ve beyin omurilik sıvısı ayrıştırılır, iç kortikal ve pial yüzeylerin üç boyutlu modelleri oluşturulur. Kortikal yüzey çıkartma dizisi aşağıdaki basamakları içerir;

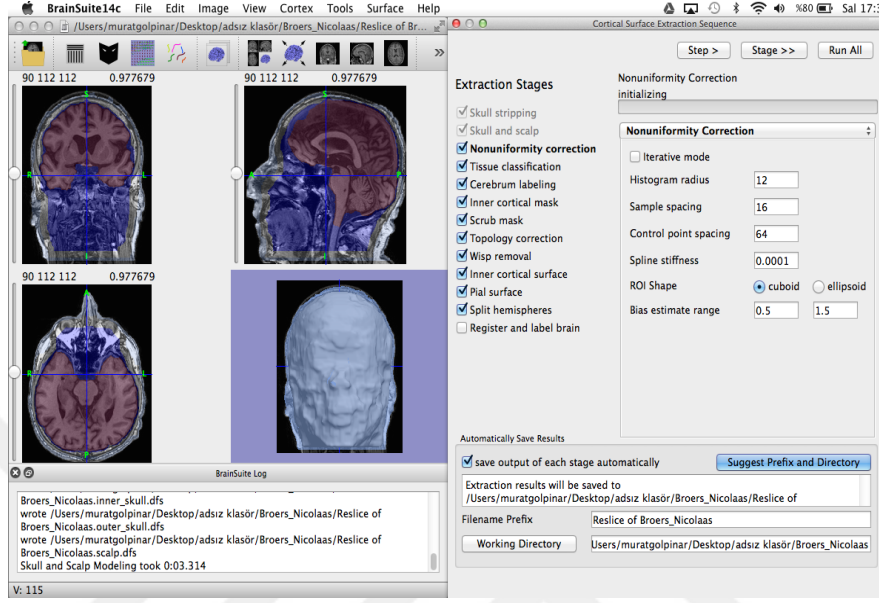
Kraniumu Uzaklaştırma (Skull Stripping): Bu basamakla beraber kafa derisi ve kranium'un beyinden uzaklaştırılması süreci başlar. Bu basamak sona erdiğinde beyni çevreleyen kenar belirleme çizgisi ortaya çıkar. Bu basamakta kenar belirleme çizgisinin sadece beyin dokusunu çevrelediğinden emin olmak gerekmektedir. Eğer bu çizgi tam olarak beyin dokusunu çevrelemiyorsa yada beyin dokusunun dışındaki bölümleri içeriyorsa, menüde bulunan difüzyon yenileme (diffussion iteration), difüzyon sabiti (diffussion constant) ve kenar sabiti (edge iteration) değerleri değiştirilerek kenar belirleme çizgisinin sadece beyni çevreleyecek şekilde olması sağlanır (Şekil 29).



Şekil 29. Kraniumu uzaklaştırma basamağı

Kranium ve Kafa derisinin Uzaklaştırılması Basamağı (Skull and Scalp):

Bu basamakla beraber bir önceki basamakta belirlenmiş olan kenar belirleme çizgisinin oluşturduğu sınıra göre kafa derisi ve kranium tamamen uzaklaştırılır (Şekil 30).

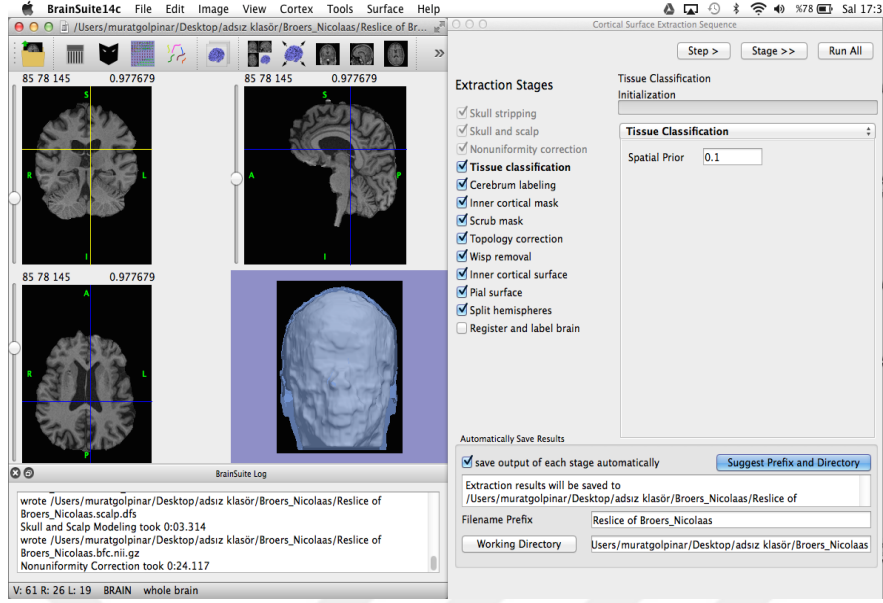


Şekil 30. Kranium ve kafa derisinin uzaklaştırılması basamağı

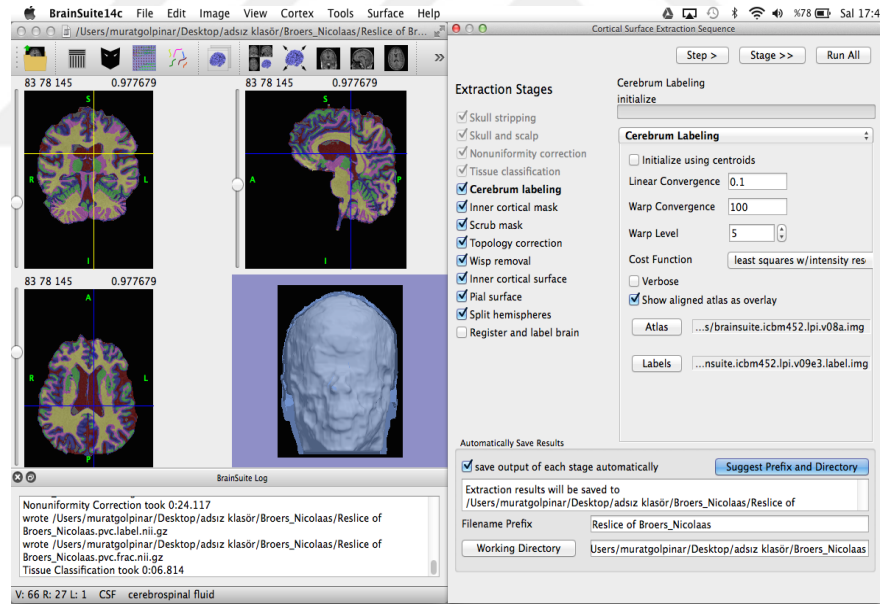
Heterojenliğin Düzeltilmesi Basamağı (Non-Uniformity Correction):

Manyetik rezonans görüntüleri genellikle anatomik farklılıklardan ziyade manyetik alan değişiminden kaynaklanan homojen olmayan yapay yoğunluk sergiler. Bu basamakta kraniumu uzaklaştırılmış olan MRI görüntüsündeki yapay gölgeler düzeltilir (Şekil 31).

Dokuları Tasnif Etme Basamağı (Tissue Classification): Bu basamakta, program beyin dokusunu; ak madde, gri madde ve beyin omurilik sıvısı ve bunların ikili kombinasyonu şeklinde ayırır. Aynı zamanda ak madde, gri madde ve beyin omurilik sıvısının her bir voksel için kısmi ölçümünü hesaplar (Şekil 32).



Şekil 31. Heterojenliğin düzeltilmesi basamağı



Şekil 32. Dokuları tasnif etme basamağı

Beynin Tasnif Edilmesi Basamağı (Cerebellum labelling): Bu aşamada çıkartılan tüm beyin dokusu, beyin, beyincik ve diğer yapılara tasnif edilmek suretiyle sınıflandırılır.

Korteks Maskesinin Seçimi Basamağı (Cortex Masks Selection): Tüm beyin dokusu; beyin, beyincik ve beyin sapı olarak tasnif edilir edilmez, program serebral korteksi ayırarak çıkarır.

Maskeyi Temizleme Basamağı (Mask Scrubbing): Bu basamakta küçük yüzey çukurlukları ve şişkinlikleri belirlenerek uzaklaştırılır.

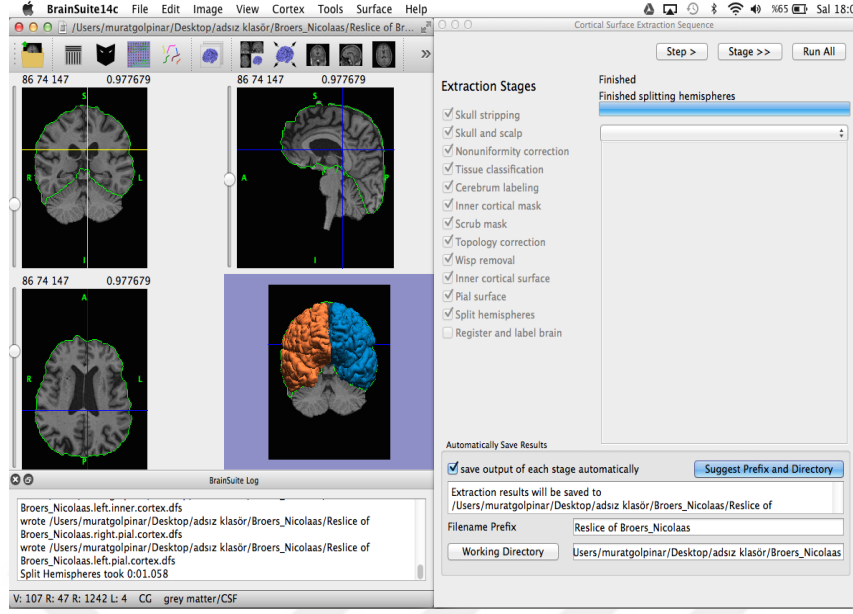
Süpürme Basamağı (Wisp Removal): Bu basamakta segmentasyon hatasına sebebiyet verebilecek ufak ve ince yapılar uzaklaştırılır.

İç korteks Yüzeyi Basamağı (Inner Cortical Surface): Bu basamakta, program temizlenmiş ve düzeltilmiş iç kortikal hat maskesine göre yüzey örgüsü oluşturur.

Pial Yüzeyi Oluşturma Basamağı (Pial Surface Generation): Başlangıçtaki beyin maskesine ait ak madde, gri madde bilgileri kullanılarak sınırlarına göre yüzey belirlenir. Pial yüzeyi oluşturmada, beyin görüntüsünde her bir vokselin ne kadar gri madde, ak madde ve beyin omurilik sıvısı içerdiğini belirleyen doku fraksiyon değerleride kullanır. İç kortikal yüzey modeli ile pial yüzey modeli üzerindeki noktalar arasındaki birebir olan eşleşmeden elde edilen sonuç doğrudan kortikal kalınlığın hesaplanmasını sağlar.

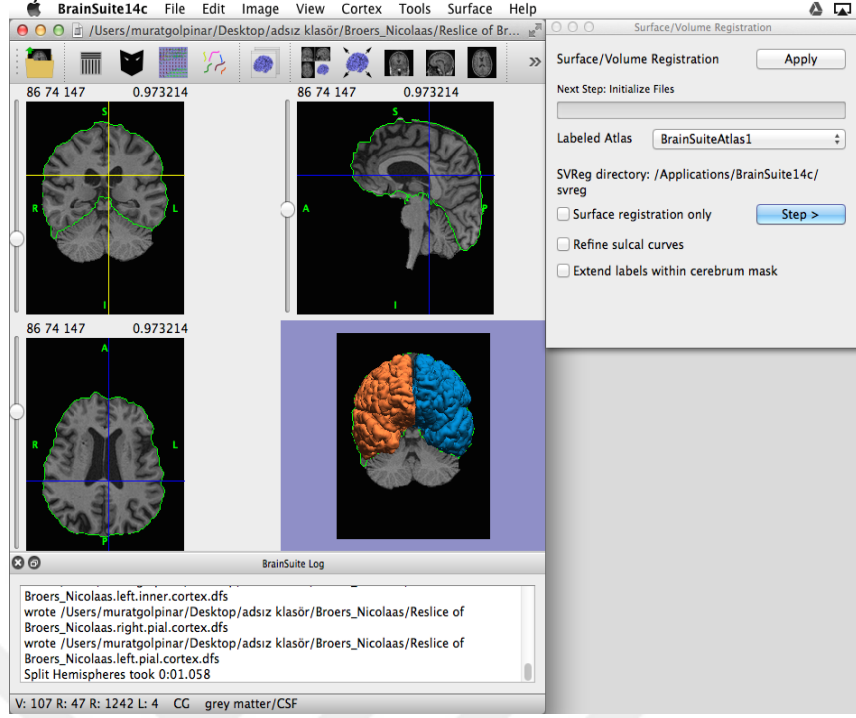
Hemisferleri Ayırma Basamağı (Split Hemispheres): Bu aşamada beynin tasnifi sürecinde belirlenen yapı temel alınarak, başlangıçtaki kortikal yüzey, sağ ve sol hemisferlere ayrılır. Bu aşamada sağ ve sol hemisfere ait yüzeyler farklı renklerde gösterilmiştir (Şekil 33).

Kortikal yüzey çıkartma dizisi sonucunda elde edilen dosyalar otomatik olarak kaydedilir. Böylece kortikal yüzey çıkartma dizisi sonucunda oluşturulan kranium'u uzaklaştırılmış görüntü ve pial yüzeyler sonraki aşamalarda kullanılmak üzere hazırdır.



Şekil 33. Hemisferleri ayırma basamağı

Yüzey ve Hacim Kaydı (Surface and Volume Registration (SVReg)): Ortak bir alan oluşturan kayıtlı görüntüler kortikal ve subkortikal yapıların tanımlanmasını sağladığı gibi, ilgilenilen bölgelerin otomatik olarak analiz edilmesine de imkan sağlamaktadır. Kortikal yüzey çıkartma dizisi basamağı sona erdikten sonra ikinci basamak olan yüzey ve hacim kaydı bölümü seçilerek analiz için ikinci bölümüne geçilir. Programdaki cortex menüsünden Yüzey ve Hacim Kaydı (Surface and Volume Registration (SVReg)) ait menü seçildi ve Yüzey ve Hacim Kaydı menüsü açıldı. Bu menüde BrainSuite Atlas 1 seçilir ve apply bölümü tıklanarak suretiyle Yüzey ve Hacim Kaydı basamağı başlatıldı (Şekil 34).



Şekil 34. Yüze ve hacim kaydı basamağının başlatılması

Yüze ve hacim kaydı bölümü aşağıdaki basamakları içerir;

Kurvaturun Tanımlanması ve Yüze Düzleştirme Basamakları (Curvature Representation and Surface Smoothing): Yüze uyumlaştırma sürecinde, özne ve atlas olmak üzere iki farklı beyni temsil eden yüze örgü modellerine ait bilgiden faydalanılır. Bu basamakta, iç ve dış sınırları temel alan iç kortikal yüze örgüsü kullanılır. Bu ilk basamakta bu yüzeyler tekrarlı bir şekilde düzleştirilir ve daha sonra uyumlaştırılmış korteks elde edilir.

Düzleştirilmiş Yüzelerin Kabaca Uyumlaştırılması Basamağı (Coarse Alignment of Smoothed Surfaces): Bu basamakta bir önceki basamakta düzleştirilen yüzeyler üç boyutlu olarak uyumlaştırılır. Düzleştirilen yüzeyler lokal özelliklerinden ziyade üç boyutlu olarak yerleşimlerinde çok daha iyi tanımlandıkları için, bu kaba uyumlaştırma basamağı düz bir alandan ziyade üç boyutta gerçekleştirilir ve büyük lobların uyumlaştırılması sağlanır.

Yüzeyin Parametreleştirilme Basamağı (Surface parameterization): Bu basamakta her bir hemisfer birim kareye eşleştirilir, önceki adımlarda oluşturulmuş olan eğrilik haritalarında birim kareye dönüştürülür.

Eğrilik Tabanlı Uyumlaştırma Basamağı (Curvature-Based Alignment):

Atlasın, özneye kaydı yapıldıktan sonra, atlastaki sulkal kıvrımlar ve kortikal etiketler, öznenin kortikal yüzeyine uygulanır.

Düzeltilme Basamağı (Refinement):

Bu basamakta ise sulkal kıvrımlar ve etiketlerin düzeltilmesi gerçekleştirilir.

Uyumlu Genişletme (Harmonic Extension):

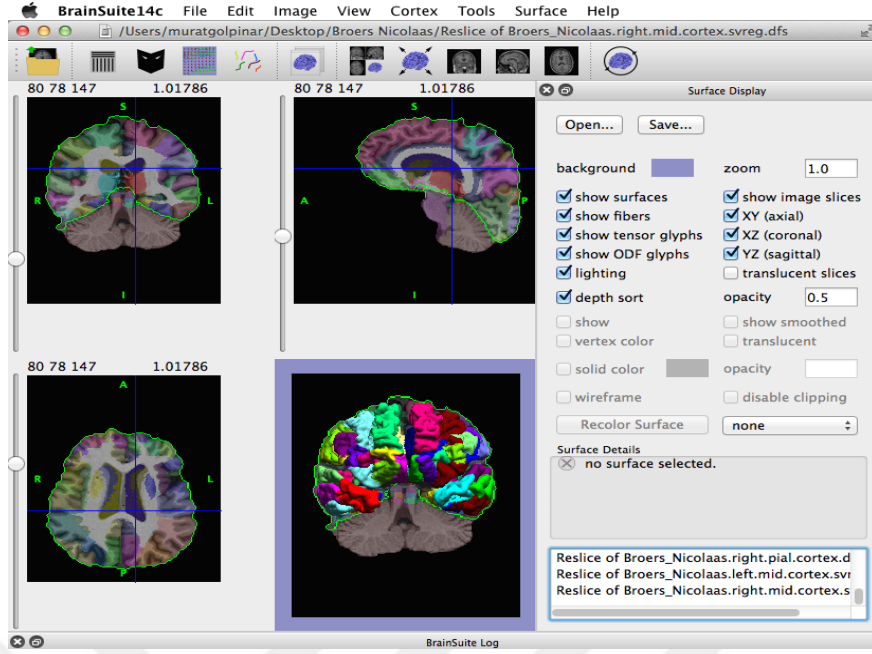
Yüzey kaydının tüm hacime genişletilmesiyle, beyinlerin hacimsel olarak uzaysal olarak uyumlaştırılması gerçekleştirilir.

Elastik Bozulma Basamağı (Elastic Deformation):

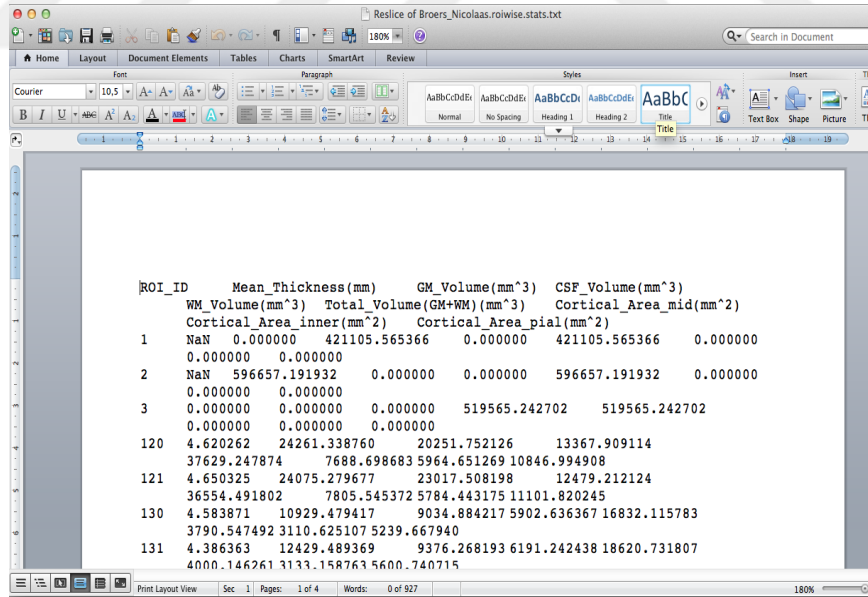
Bu basamakta ki işlem iki beyin hacminin uyumsallaşmasına dayanır. Kortikal sınırlama kullanılarak, bir yüzeyin diğerine tam olarak eşleştiğinden emin olunur. Atlas hacmi öznenin hacmine kayıtladığı için, atlasın taraflı hacmi öznenin nitelendirilmiş hacmi olarak rol oynar.

Yüzey ve Hacim Kaydı dizisi basamağı bitince program tarafından iç, orta ve pial yüzeyleri tanımlanmış olur. Beyin analizi bittiğinde beyin, hemisferler ve tüm kortikal bölgelerin, ak madde hacmi, gri madde hacmi, toplam hacim, kortikal kalınlık ve yüzey alanı değerleri otomatik olarak hesaplanmış olur (Şekil 35).

Her bir bireye ait MR görüntüleri analiz edildikten sonra, program tarafından otomatik olarak hesaplanan tüm data analizi yapılan kişiye ait klasör içerisinde roiwise.stats.txt uzantılı dosyaya kaydedildi. Bu dosya Microsoft Word belgesiyle açıldı (Şekil 36). Bu dosyadaki veriler özel olarak hazırlanmış excel dosyasına aktarılır (Şekil 37). Böylece BrainSuite tarafından hesaplanan her bireyin beyin, serebral hemisferler, kortikal ve subkortikal bölgelere ait gri madde, ak madde ve toplam hacim, kortikal kalınlık ve yüzey alanı miktarı excel dosyasına aktarılmış oldu.



Şekil 35. Yüze ve hacim kaydı dizisi basamağının tamamlanması



Şekil 36. Beyin segmentasyon analiz sonuçlarının Microsoft Word belgesiyle açılması

Region of Interest	Mean_Thk (mm)	GM_Volu (cm³)	CSF_Volu (cm³)	WM_Volu (cm³)	Total_Volu (cm³)	Cortical_Area (cm²)	Cortical_Area (cm²)	Cortical_Area (cm²)	Surface Fr. of mid cort area %	Surface Fr. of Inn cort area %	Surface Fr. of Plaf Surf area %	Frontal Lobe Volume	Middel Cortical Area	Inner Cortical Area	Plaf Surface Area	
120-R superior frontal gyrus	4.62	24.24	10.21	13.87	37.63	76.80	59.65	108.47	27.00	24.85	22.61	26.58	139.36	309.42	263.38	408.04
130-R middle frontal gyrus	4.58	10.93	9.03	5.90	16.83	37.91	31.11	52.40	12.08	12.25	11.81	12.84				
142-R pars opercularis	4.24	2.87	2.04	1.99	4.86	10.37	8.92	13.29	3.49	3.35	3.39	3.26				
144-R pars triangularis	4.29	6.46	4.47	4.72	11.18	22.66	21.01	28.70	6.09	7.32	7.98	7.03				
146-R pars orbitalis	4.98	1.77	1.49	0.68	2.44	5.57	4.45	7.68	1.75	1.80	1.69	1.88				
150-R pre-central gyrus	3.87	12.95	9.15	8.36	21.32	45.16	40.11	55.00	15.30	14.59	15.23	13.48				
162-R transverse frontal gyrus	3.65	1.12	0.90	0.59	1.71	5.29	4.66	6.93	1.23	1.71	1.71	1.70				
164-R gyrus rectus	3.30	3.34	1.72	2.73	6.08	15.64	14.87	19.00	4.36	5.06	5.65	4.66				
166-R middle orbito-frontal gyrus	3.18	2.21	1.15	1.74	3.95	10.48	9.71	12.25	2.83	3.39	3.69	3.00				
168-R anterior orbito-frontal gyrus	4.95	1.76	1.11	0.64	2.39	5.74	5.06	7.65	1.72	1.85	1.92	1.88				
170-R posterior orbito-frontal gyrus	4.34	3.97	2.47	1.53	5.50	12.91	11.02	16.82	3.95	4.17	4.18	4.12				
172-R lateral orbitofrontal gyrus	4.83	2.14	1.10	0.76	2.90	6.83	5.23	10.21	2.08	2.21	1.99	2.50				
181-R paracentral lobule	3.99	3.45	3.29	2.27	5.72	11.86	9.45	15.76	4.10	3.83	3.59	3.86				
184-R cingulate gyrus	4.02	11.11	7.75	5.61	16.72	41.40	37.51	52.90	12.00	13.38	14.24	15.88				
186-R subcallosal area	1.19	0.13	0.24	0.00	0.13	0.73	0.64	0.94	0.09	0.24	0.24	0.23				
171-L superior frontal gyrus	4.65	24.08	23.02	12.48	36.55	78.06	57.84	111.02	27.07	25.59	22.36	27.61	135.02	305.08	258.75	402.10
131-L middle frontal gyrus	4.39	12.43	9.38	6.19	18.62	40.00	31.33	56.01	13.79	13.11	12.11	13.93				
143-L pars opercularis	4.10	3.47	2.82	2.61	6.08	12.31	10.82	15.51	4.50	4.03	4.18	3.86				
145-L pars triangularis	3.96	4.81	3.47	3.30	8.12	18.65	18.18	23.71	6.01	6.05	6.25	5.90				
147-L pars orbitalis	3.61	1.22	0.84	0.74	1.96	5.14	5.06	5.82	1.45	1.68	1.96	1.45				
151-L pre-central gyrus	3.59	11.36	7.26	7.50	18.86	39.18	36.84	45.50	13.97	12.84	14.24	13.32				
163-L transverse frontal gyrus	4.64	0.61	0.49	0.35	0.96	2.20	2.16	2.66	0.71	0.72	0.83	0.84				
165-L gyrus rectus	3.17	3.06	1.62	2.78	5.84	16.79	15.68	20.76	4.33	5.50	6.06	5.16				
167-L middle orbito-frontal gyrus	3.14	1.87	1.13	1.60	3.47	9.84	8.89	12.92	2.57	3.23	3.44	3.21				
169-L anterior orbito-frontal gyrus	5.57	1.72	0.98	0.62	2.34	4.86	4.29	6.78	1.73	1.59	1.66	1.69				
171-L posterior orbito-frontal gyrus	4.26	4.37	2.78	1.75	6.13	15.24	12.76	19.12	4.54	4.99	4.93	4.75				
173-L lateral orbitofrontal gyrus	4.42	1.67	0.92	0.77	2.44	6.13	4.61	9.31	1.80	2.01	1.78	2.32				
183-L paracentral lobule	3.89	4.05	3.57	2.93	6.98	14.24	11.86	18.46	3.17	4.67	4.58	4.59				
185-L cingulate gyrus	4.35	10.49	6.78	5.96	16.45	41.55	39.20	53.36	12.18	13.62	15.15	13.27				
187-L subcallosal area	3.45	0.20	0.30	0.01	0.22	1.09	1.22	1.22	0.16	0.36	0.47	0.32				

Şekil 37. Beyin segmentasyon analiz sonuçlarının excel dosyasına aktarılmasına

3.2.5. İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS paket programı (SPSS 21.0) kullanılarak yapıldı. Elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu her bir grupta Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Kontrol ve hasta grubundaki klinik ve sosyodemografik özellikleri student t testi ile karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre dağılım ve gruplar arasındaki cinsiyet açısından fark olup olmadığı ki kare testi ile belirlendi. Gruplar arasında ilgilenilen bölgelere ait hacim, kortikal kalınlık ve yüzey alan ölçümlerinin karşılaştırılması one-way ANOVA testi ile yapıldı. Parkinson hastalarında değişkenler ile nöropsikolojik test puanları arasında ilişki Pearson ve Spearman korelasyon analizleri ile değerlendirildi. Bu çalışmada iki grup arasında çoklu karşılaştırılma yapıldığı için Bonferroni düzeltmesi ile p değeri $(0.05/120)=0.004$ olarak hesaplandı.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya toplam 79 kişi dahil edildi. Hasta grubu 38'i erkek ve 14'ü kadın olmak üzere toplam 52 Parkinson hastasından, kontrol grubu ise 18'i erkek ve 9'u bayan olmak üzere 27 sağlıklı kişiden oluşturuldu. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi ($P>0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Parkinson hastaları ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımının istatistiksel olarak karşılaştırılması

Grup	Cinsiyet		P değeri
	Erkek	Kadın	
PH	38	14	0.607
KG	18	9	

PH: Parkinson hastaları, KG: Kontrol grubu

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin yaş ortalaması 61,97 yıldır. Parkinson hastalarının yaş ortalaması 62,60 yıl iken, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 60,78 yıldır. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi ($P>0.05$) Gruplara ait ortalama yaş, standart sapma değerleri ve istatistiksel değerler ile ilgili ayrıntılı bilgi tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Parkinson hastaları ve kontrol grubunun yaş özelliklerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma	P Değeri
Yaş	PH	52	62,60	9,68	0.446
	KG	27	60,78	10,61	

PH: Parkinson hastaları, KG: Kontrol grubu

Çalışma grubunu oluşturan bireylerin eğitim derecesi 4,10 olarak belirlendi. Parkinson hastalarının eğitim derecesi 4,06; kontrol grubunun eğitim derecesi ise 4,19 olarak belirlendi. Gruplar arasında eğitim seviyesi açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Gruplara ait ortalama eğitim durumu, standart sapma değerleri ve istatistiksel değerler ile ilgili ayrıntılı bilgi tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. Parkinson hastaları ve kontrol grubunun eğitim seviyesinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma	P Değeri
Eğitim Seviyesi	PH	52	4,06	1,95	0.78
	KG	27	4,19	1,88	

PH: Parkinson hastaları, KG: Kontrol grubu

4.2. Klinik Özellikler ve Nöropsikolojik Testler

Yapılan klinik değerlendirme neticesinde hasta grubunu oluşturan Parkinson hastalarının ortalama hastalık süresi 6,70 yıldır. Parkinson hasta grubuna ait Hoehn Yahr Evreleme ölçeği 2,22 birim olarak belirlenmiş olup buna göre hastalar hastalığın 2. evresindedir. Parkinson hastalarına ait Hoehn Yahr Evreleme ölçeği skoru ve hastalık süresine ait ayrıntılı bilgi tablo 4’te verilmiştir.

Hasta grubunun motor skoru 17,61 puan olup, hasta grubu hafif şiddette motor bozukluğa sahiptir. Hasta grubunun tremor, rijidite ve postural denge motor alt skorları sırasıyla 6,83 puan, 19,46 puan ve 3,33 puan olarak bulundu. Buna göre hastalarda hafif postural denge bulguları, orta derecede ise tremor ve rijidite bulguları mevcuttu. Parkinson hastalarına ait UPDRS testi ve tremor, rijidite ve postural denge testlerine ait ayrıntılı bilgi tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 4. Parkinson hastalarında hastalık süresi ve Hoehn Yahr's Evreleme ölçeği skoru

Klinik Özellik	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma
Hastalık Süresi	PH	52	6,70	4,12
H&Y skoru			2,22	0,41

PH: Parkinson hastaları

Tablo 5. Parkinson hastalarının UPDRS-3 ve motor alt grup testi skorları

Klinik Özellik	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma
UPDRS skoru	PH	52	17,61	4,91
Tremor skoru			6,83	3,19
Rijidite skoru			19,46	6,24
Postural denge skoru			3,33	1,87

PH: Parkinson hastaları

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında HAMD, LARS ve AES skorları arasında istatistiksel anlamda fark vardı ($p<0.05$). Hasta grubuna ait HAMD skoru kontrol grubundan daha yüksek olmasına karşın bu skor depresyon skorunun altındaydı. Bu nedenle hasta grubunda depresyon bulgusu yoktu. Hasta grubuna ait LARS ve AES skorları kontrol grubuna göre yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Parkinson hastalarına HAMD, LARS ve AES skorlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

Klinik Testler	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma	P değeri
HAMD skoru	PH	52	6,17	3,27	0.002
	KG	27	1,81	1,92	
LARS skoru	PH	52	-21,94	6,77	0.001
	KG	27	-28,33	4,48	
AES skoru	PH	52	28,86	6,01	0.001
	KG	27	24,48	4,53	

PH: Parkinson hastaları, KG: Kontrol grubu

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında MMSE ve CAMCOG test skorları arasında istatistiksel açıdan fark vardı ($p<0.05$). Buna karşın gruplar arasında STROOP testi skorları arasında fark yoktu ($p>0.05$) (Şekil 45). Hasta grubunun MMSE skoru kontrol grubundan daha düşüktü. Bütün bireylerin MMSE skoru 23 puandan düşük değildi ve hastalarda demans yoktu. Hasta grubu kontrol grubuna göre düşük CAMCOG test skoruna sahipti, bu nedenle hasta grubunda hafif kognitif bozukluk mevcuttu. Hasta grubuna ait STROOP test skoru kontrol grubundan yüksek olup hasta grubunda başlangıç düzeyinde dikkat eksikliği bulguları mevcuttu (Tablo 7). Nöropsikolojik test sonuçlarına göre Parkinson hastaları hafif orta şiddette motor ve kognitif bozukluk gösterirken duyuşal bozukluk göstermemekteydi.

Tablo 7. Parkinson hastalarının HAMD, LARS ve AES testi skorlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

Klinik Testler	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma	P değeri
MMSE skoru	PH	52	27,77	1,94	0.005
	KG	27	28,96	1,16	
CAMCOG skoru	PH	52	91,88	7,29	0.002
	KG	27	97,55	3,50	
STROOP skoru	PH	52	26,45	18,34	0.104
	KG	27	44,48	26,45	

PH: Parkinson hastaları, KG: Kontrol grubu

4.3. MR Görüntülerine Ait Analiz Sonuçları

4.3.1. Ortalama Toplam Hacim Sonuçları

Parkinson hastalarında ve kontrol grubunda serebral korteksin ortalama toplam hacim değerleri sırasıyla $789,89 \pm 71,75 \text{ cm}^3$ ve $793,71 \pm 76,90 \text{ cm}^3$ olarak bulundu. Gruplara ait kortikal ve subkortikal bölgelerinin toplam hacim değerleri tablo 8 ve tablo 9'da verilmiştir. Gruplar arasında kortikal ve subkortikal bölgelerin ortalama toplam hacim miktarları bakımından istatistiksel anlamda bir fark yoktu ($p > 0,05$) (Şekil 46) (Şekil 47).

Tablo 8. Kortikal bölgelerin ortalama toplam hacim değerleri

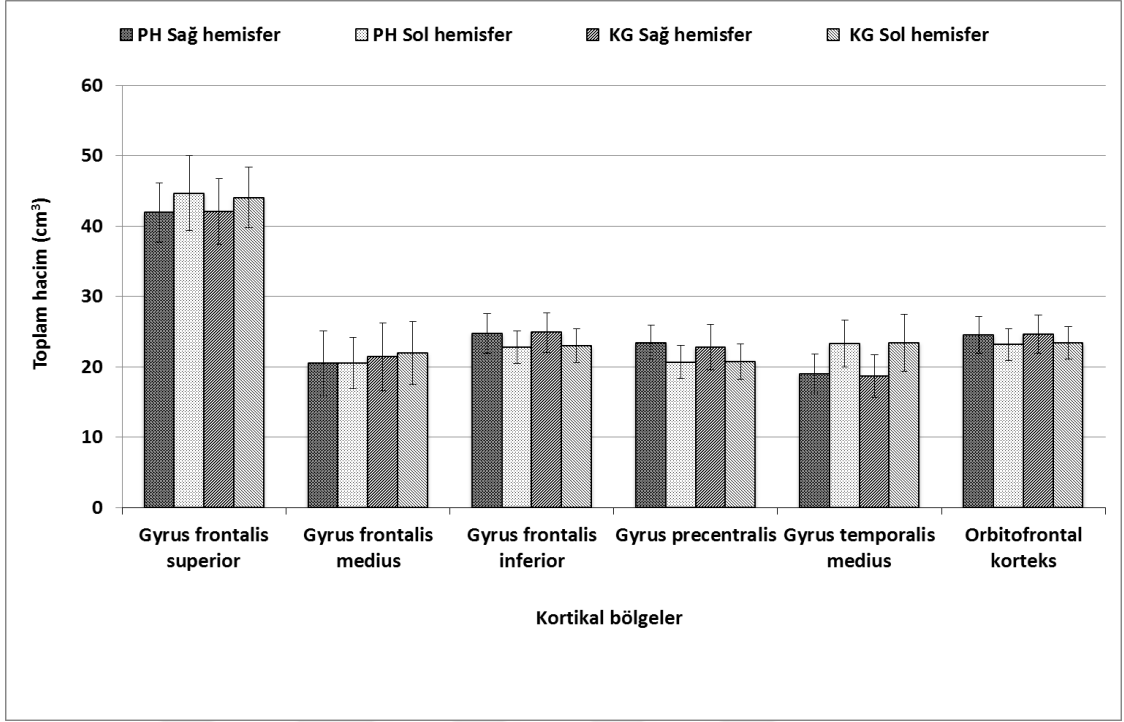
Kortikal Bölge	Toplam hacim (cm^3)			
	Parkinson hastaları		Kontrol grubu	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Gyrus frontalis superior	41,92±4,24	44,65±5,34	42,08±4,65	44,02±4,31
Gyrus frontalis medius	20,49±4,58	20,51±3,66	21,41±4,82	21,92±4,46
Gyrus frontalis inferior	24,74±2,80	22,79±2,27	24,88±2,82	22,97±2,41
Gyrus precentralis	23,44±2,43	20,64±2,35	22,77±3,25	20,74±2,54
Gyrus temporalis medius	19,01±2,79	23,29±3,34	18,67±3,01	23,43±4,05
Orbitofrontal korteks	24,56±2,60	23,16±2,25	24,63±2,71	23,42±2,31
Gyrus cinguli	15,47±2,16	15,43±2,47	15,53±2,33	15,64±2,60
Gyrus lingualis	14,90±2,89	12,12±2,46	15,23±2,55	11,76±2,17
Precuneus	13,16±2,17	14,38±2,67	13,44±1,95	14,52±1,79
Insula	6,27±1,18	5,14±0,98	6,32±1,18	5,07±1,10

Toplam hacim değerleri ortalama±standart sapma şeklinde cm^3 cinsinden belirtilmiştir.

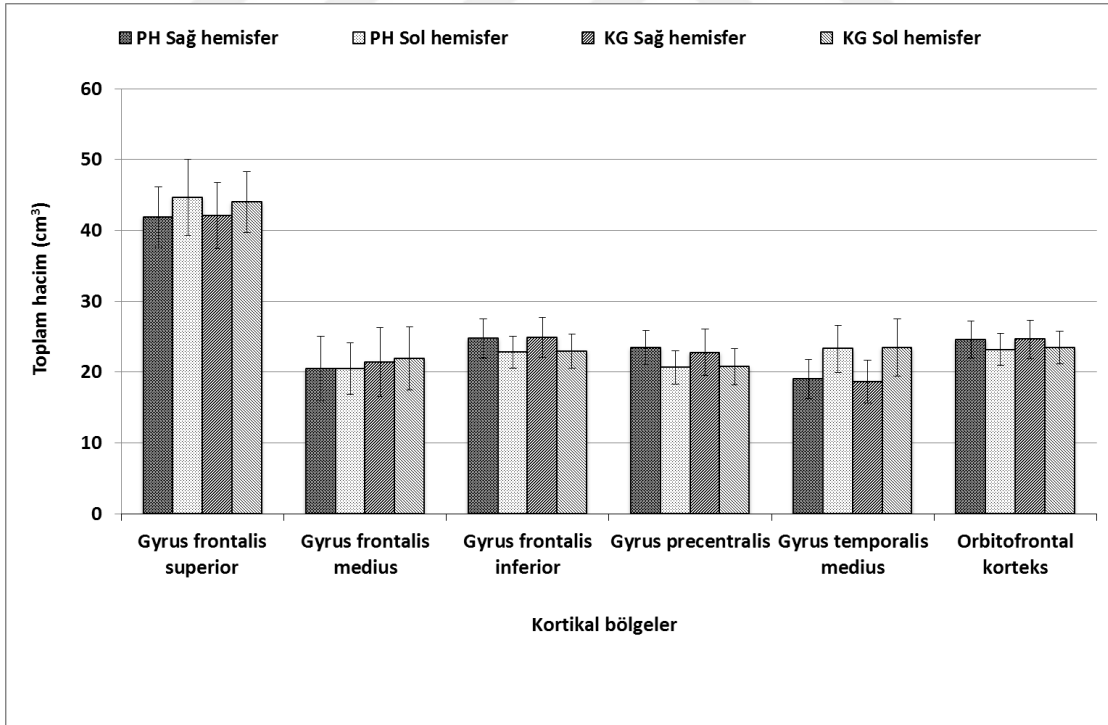
Tablo 9. Subkortikal bölgelerin ortalama toplam hacim değerleri

Subkortikal Bölge	Toplam hacim (cm^3)			
	Parkinson hastaları		Kontrol grubu	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Hippocampus	2,20±0,72	1,83±0,71	2,09±0,65	1,92±0,82
Amygdala	0,78±0,30	0,62±0,36	0,75±0,28	0,60±0,21

Toplam hacim değerleri ortalama±standart sapma şeklinde cm^3 cinsinden belirtilmiştir.



Şekil 46. Parkinson hastaları ve kontrol grubunda kortikal bölgelerin ortalama toplam hacim miktarları



Şekil 47. Parkinson hastaları ve kontrol grubunda kortikal ve subkortikal bölgelerin ortalama toplam hacim miktarları

4.3.2. Ortalama Gri Madde Hacmi Sonuçları

Parkinson hastalarında ve kontrol grubunda serebral korteksin ortalama toplam gri madde hacim değerleri sırasıyla $464,80 \pm 39,65 \text{ cm}^3$ ve $466,87 \pm 51,07 \text{ cm}^3$ olarak bulundu. Gruplara ait kortikal ve subkortikal bölgelerinin toplam hacim değerleri tablo 10 ve tablo 11’de verilmiştir. Gruplar arasında ilgili kortikal ve subkortikal bölgelerin ortalama gri madde hacim miktarları bakımından istatistiksel anlamda bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Şekil 48) (Şekil 49).

Tablo 10. Kortikal bölgelerin ortalama gri madde hacim değerleri

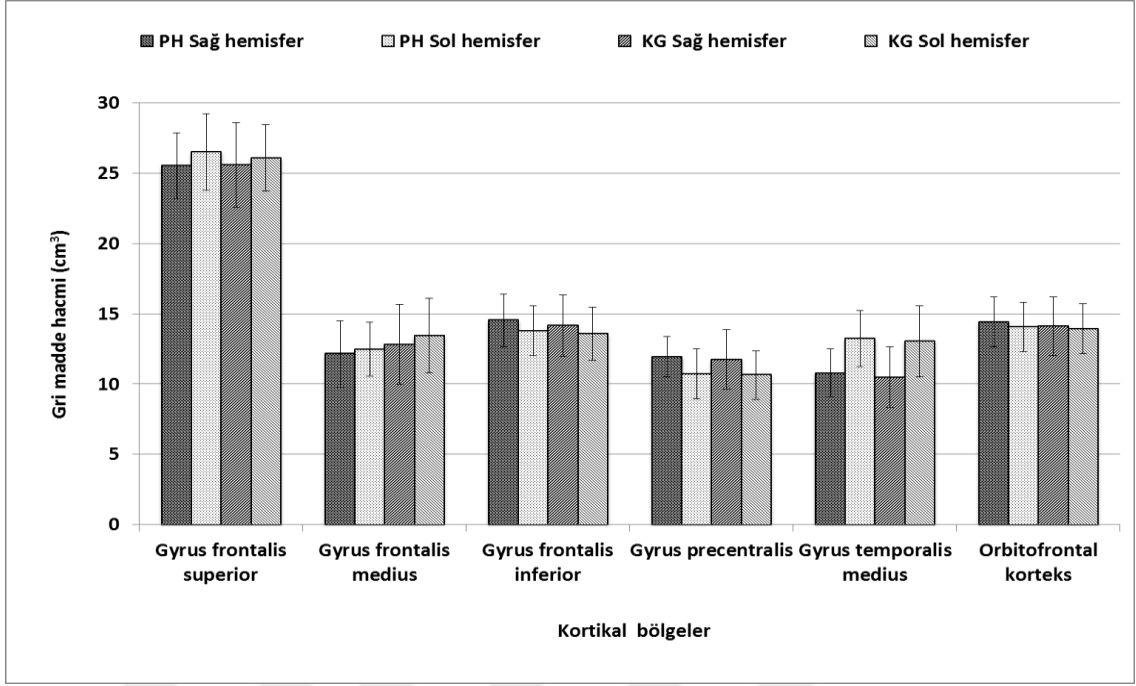
Kortikal Bölge	Gri madde hacmi (cm^3)			
	Parkinson hastaları		Kontrol grubu	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Gyrus frontalis superior	25,52±2,32	26,48±2,73	25,57±3,01	26,06±2,36
Gyrus frontalis medius	12,15±2,35	12,48±1,91	12,81±2,85	13,43±2,65
Gyrus frontalis inferior	14,53±1,88	13,78±1,79	14,16±2,19	13,57±1,89
Gyrus precentralis	11,94±1,43	10,73±1,76	11,75±2,11	10,64±1,72
Gyrus temporalis medius	10,78±1,70	13,23±2,01	10,48±2,17	13,04±2,51
Orbitofrontal korteks	14,40±1,77	14,05±1,75	14,10±2,10	13,94±1,77
Gyrus cinguli	10,36±1,33	10,05±1,44	10,46±1,53	10,21±1,64
Gyrus lingualis	8,70±1,75	7,01±1,50	8,90±1,60	6,82±1,46
Precuneus	8,75±1,30	9,44±1,62	9,16±1,28	9,67±1,18
Insula	5,55±0,92	4,76±0,88	5,59±1,00	4,70±0,76

Toplam gri madde değerleri ortalama±standart sapma şeklinde cm^3 cinsinden belirtilmiştir.

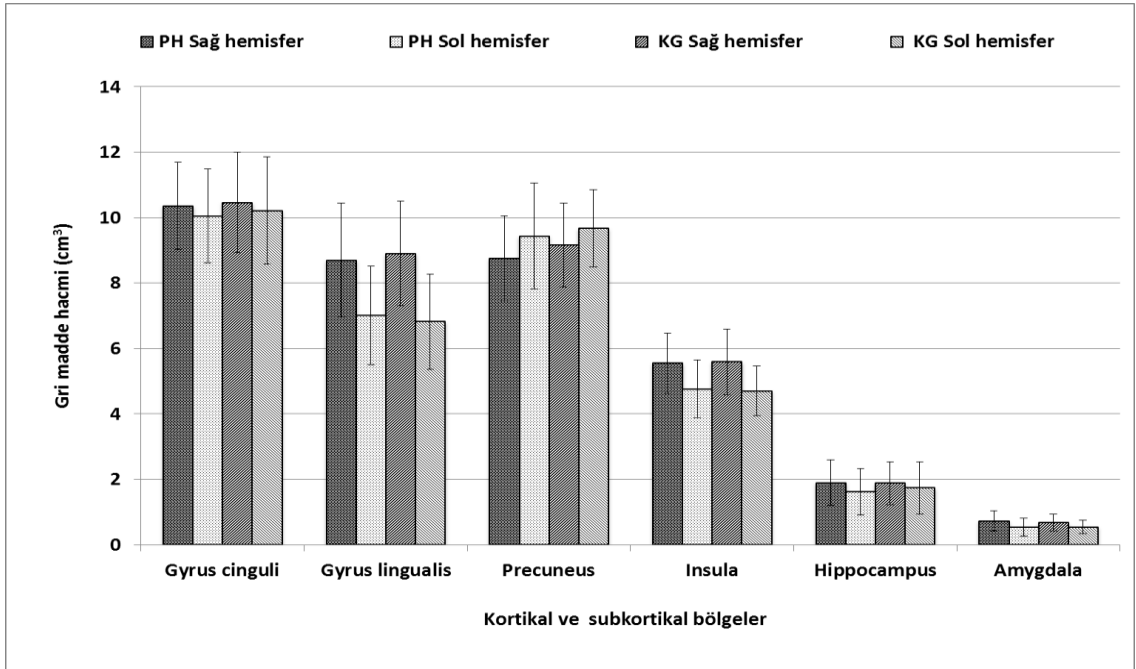
Tablo 11. Subkortikal bölgelerin ortalama gri madde hacim değerleri

Subkortikal Bölge	Gri madde hacmi (cm^3)			
	Parkinson hastaları		Kontrol grubu	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Hippocampus	1,90±0,69	1,62±0,71	1,88±0,66	1,74±0,80
Amygdala	0,73±0,30	0,54±0,28	0,68±0,26	0,54±0,20

Toplam gri madde değerleri ortalama±standart sapma şeklinde cm^3 cinsinden belirtilmiştir.



Şekil 48. Parkinson hastaları ve kontrol grubunda kortikal bölgelerin ortalama gri madde hacim miktarları



Şekil 49. Parkinson hastaları ve kontrol grubunda kortikal ve subkortikal bölgelerin ortalama gri madde hacim miktarları

4.3.3. Ortalama Ak Madde Hacmi Sonuçları

Parkinson hastalarında ve kontrol grubunda serebral korteksin ortalama toplam ak madde hacmi sırasıyla $324,99 \pm 36,99 \text{ cm}^3$ ve $362,84 \pm 35,16 \text{ cm}^3$ olarak bulundu. Gruplara ait kortikal ve subkortikal bölgelerinin ortalama ak madde hacim değerleri tablo 12 ve tablo 13’de verilmiştir. Gruplar arasında ilgili kortikal ve subkortikal bölgelerin ortalama ak madde hacim miktarları bakımından istatistiksel anlamda bir fark yoktu ($p > 0,05$) (Şekil 50) (Şekil 51).

Tablo 12. Kortikal bölgelere ait ak madde hacim değerleri

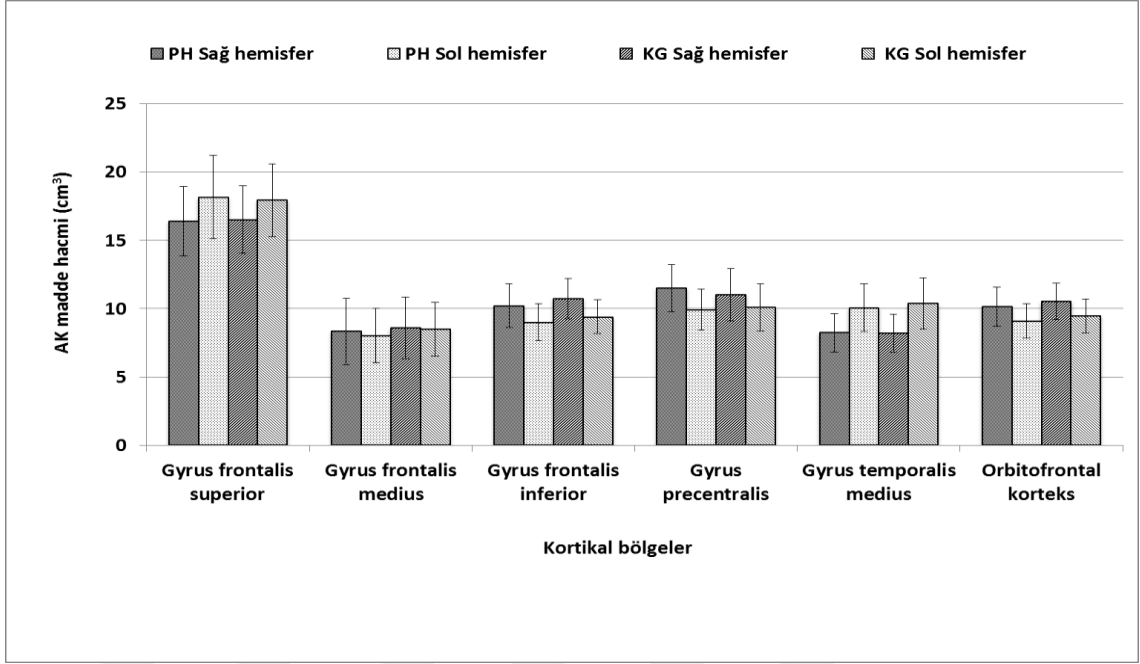
Kortikal Bölge	Ak madde hacmi (cm^3)			
	Parkinson hastaları		Kontrol grubu	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Gyrus frontalis superior	16,41 \pm 2,55	18,17 \pm 3,04	16,52 \pm 2,49	17,95 \pm 2,67
Gyrus frontalis medius	8,34 \pm 2,42	8,03 \pm 1,97	8,59 \pm 2,24	8,49 \pm 1,96
Gyrus frontalis inferior	10,21 \pm 1,59	9,00 \pm 1,34	10,72 \pm 10,49	9,40 \pm 1,23
Gyrus precentralis	11,50 \pm 1,70	9,91 \pm 1,50	11,03 \pm 1,91	10,10 \pm 1,71
Gyrus temporalis medius	8,24 \pm 1,41	10,05 \pm 1,75	8,2 \pm 1,40	10,38 \pm 1,86
Orbitofrontal korteks	10,15 \pm 1,44	9,10 \pm 1,25	10,53 \pm 1,34	9,48 \pm 1,23
Gyrus cinguli	5,10 \pm 1,02	5,38 \pm 1,19	5,07 \pm 0,96	5,43 \pm 1,14
Gyrus lingualis	6,20 \pm 1,38	5,10 \pm 1,16	6,33 \pm 1,24	4,93 \pm 0,92
Precuneus	4,40 \pm 0,98	4,93 \pm 1,11	4,28 \pm 0,83	4,85 \pm 0,72
Insula	0,72 \pm 0,38	0,38 \pm 0,19	0,73 \pm 0,29	0,37 \pm 0,18

Toplam ak madde değerleri ortalama \pm standart sapma şeklinde cm^3 cinsinden belirtilmiştir.

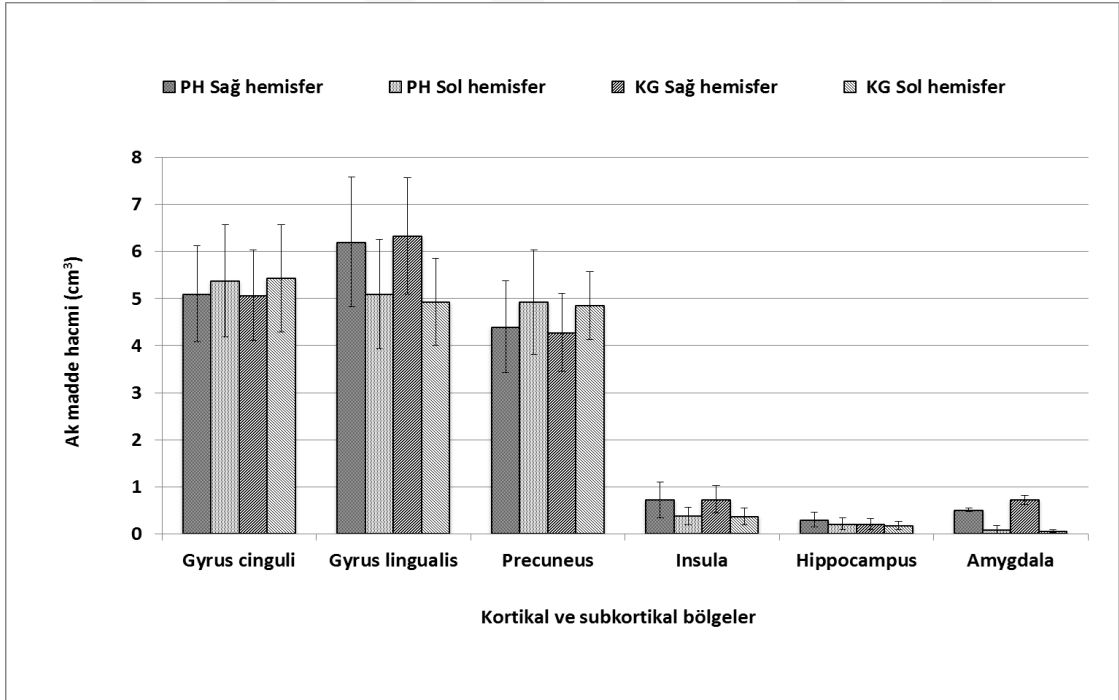
Tablo 13. Subkortikal bölgelere ait ak madde hacim değerleri

Subkortikal Bölge	Ak madde hacmi (cm^3)			
	Parkinson hastaları		Kontrol grubu	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Hippocampus	0,30 \pm 0,16	0,21 \pm 0,13	0,21 \pm 0,12	0,18 \pm 0,09
Amygdala	0,51 \pm 0,04	0,08 \pm 0,10	0,72 \pm 0,09	0,06 \pm 0,03

Toplam ak madde değerleri ortalama \pm standart sapma şeklinde cm^3 cinsinden belirtilmiştir.



Şekil 50. Parkinson hastaları ve kontrol grubunda kortikal bölgelerin ortalama ak madde hacim miktarları



Şekil 51. Parkinson hastaları ve kontrol grubunda kortikal ve subkortikal bölgelerin ortalama ak madde hacim miktarları

4.3.4. Ortalama Kortikal Kalınlık Miktarı Sonuçları

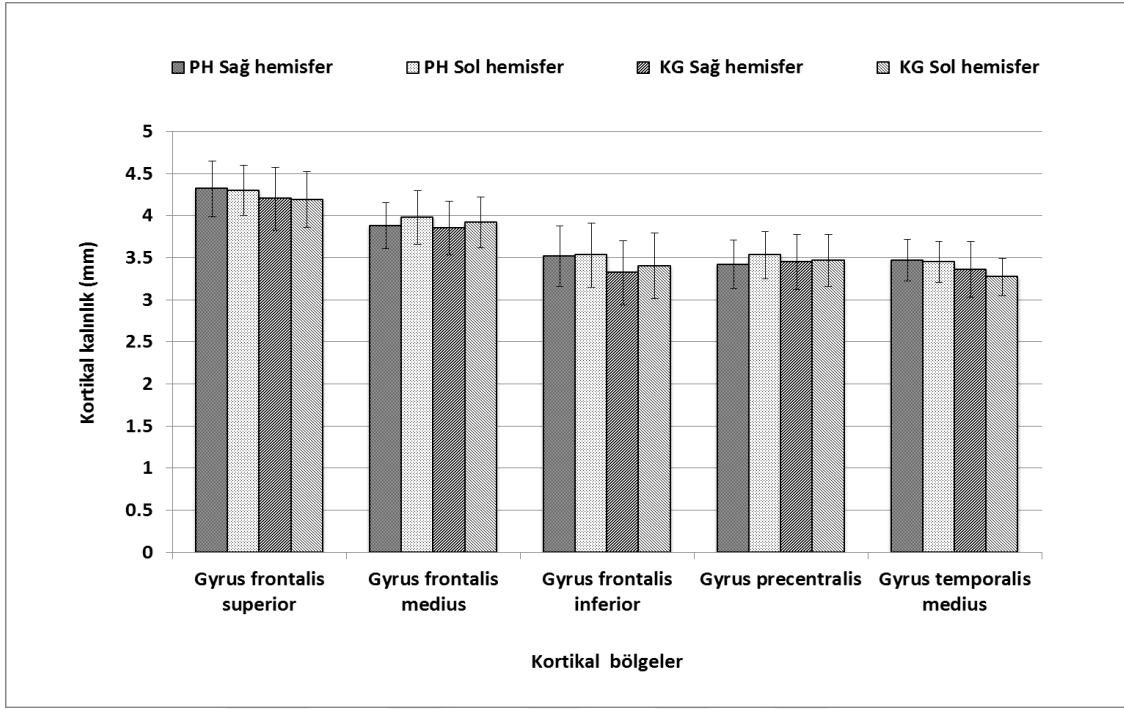
Parkinson hastalarında ve kontrol grubunda serebral korteksin ortalama kortikal kalınlık miktarı sırasıyla $3,56\pm 0,14$ mm ve $3,50\pm 0,17$ mm olarak bulundu. Gruplara ait kortikal bölgelerinin ortalama kortikal kalınlık miktarı tablo 14’te verilmiştir. Gruplar arasında ilgili kortikal bölgelerin ortalama kortikal kalınlık miktarları açısından istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p>0.05$) (Şekil 52) (Şekil 53).

Tablo 14. Kortikal bölgelere ait ortalama kortikal kalınlık değerleri

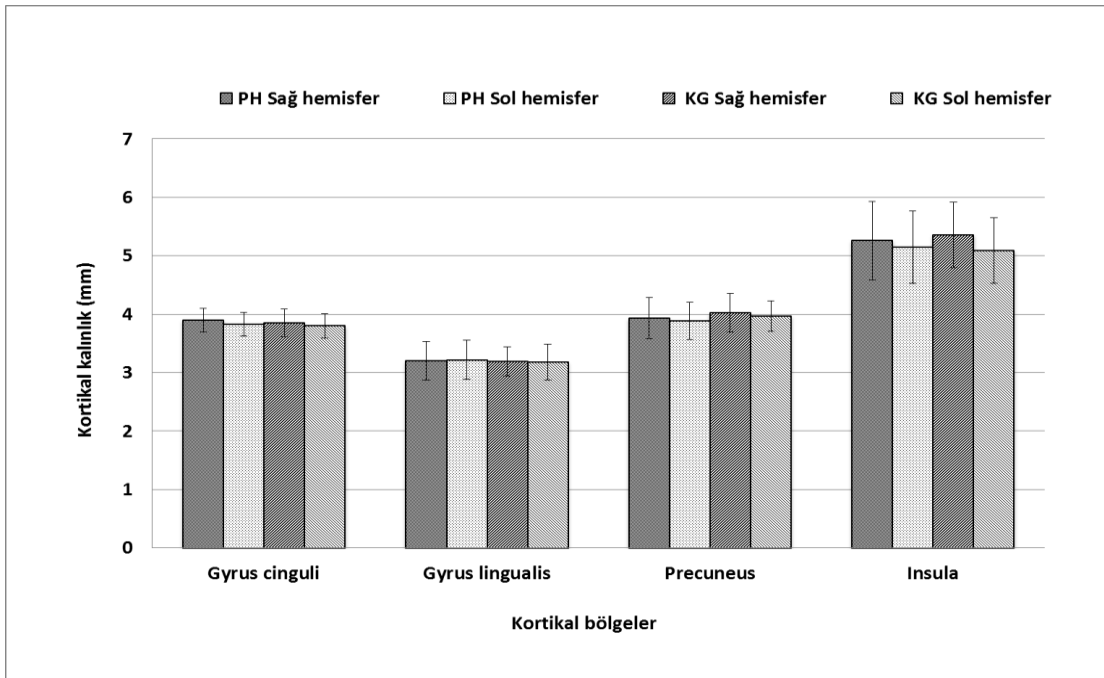
Kortikal Bölge	Kortikal kalınlık (mm)			
	Parkinson hastaları		Kontrol grubu	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Gyrus frontalis superior	4,32±0,33	4,30±0,30	4,20±0,37	4,19±0,33
Gyrus frontalis medius	3,88±0,27	8,03±1,97	3,85±0,32	3,92±0,30
Gyrus frontalis inferior	3,52±0,36	3,53±0,38	3,32±0,38	3,40±0,39
Gyrus precentralis	3,42±0,29	3,53±0,28	3,45±0,33	3,47±0,31
Gyrus temporalis medius	3,47±0,25	3,45±0,24	3,36±0,33	3,27±0,22
Orbitofrontal korteks	4,32±0,33	4,30±0,30	4,20±0,37	4,19±0,33
Gyrus cinguli	3,90±0,20	3,83±0,20	3,85±0,24	3,80±0,21
Gyrus lingualis	3,20±0,33	3,22±0,34	3,19±0,25	3,18±0,31
Precuneus	3,93±0,35	3,89±0,32	4,02±0,33	3,97±0,26
Insula	5,26±0,67	5,15±0,62	5,36±0,56	5,09±0,56

Kortikal kalınlık değerleri ortalama±standart sapma şeklinde mm cinsinden belirtilmiştir.

Şekil 52. Parkinson hastaları ve kontrol grubunda kortikal bölgelerin ortalama kortikal kalınlık miktarı



Şekil 53. Parkinson hastaları ve kontrol grubunda kortikal bölgelerin ortalama kortikal kalınlık miktarı (devamı)



4.3.5. Ortalama Yüzey Alanı Miktarı Sonuçları

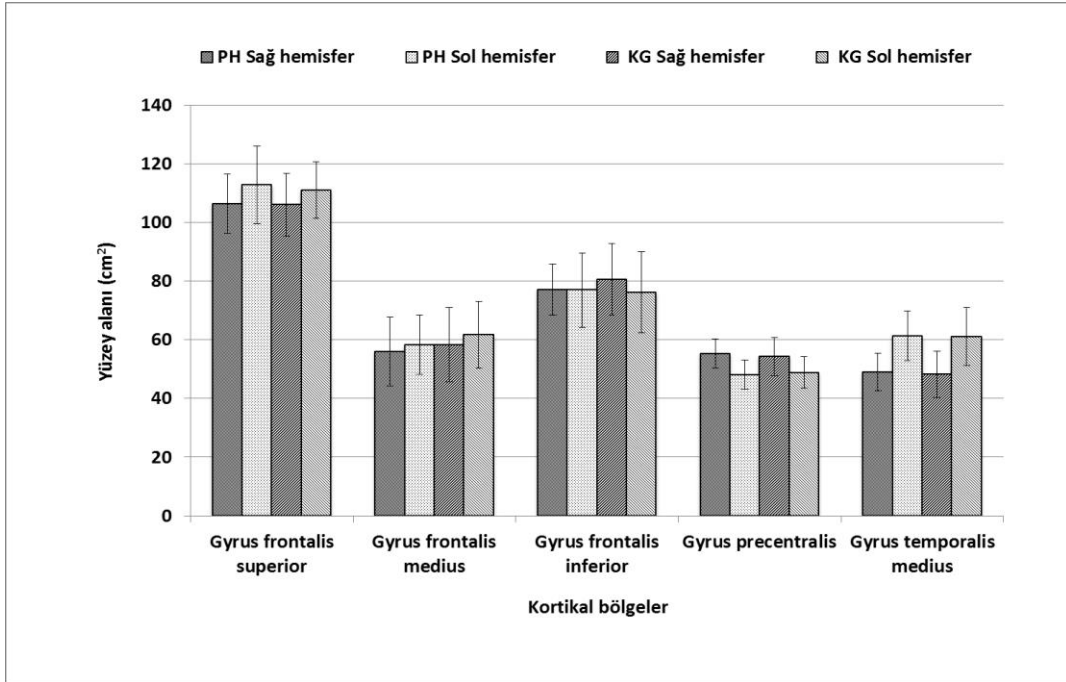
Parkinson hastalarında ve kontrol grubunda serebral hemisferlerin ortalama yüzey alanı miktarı sırasıyla $2124,50 \pm 161,87 \text{ cm}^2$ ve $2130,26 \pm 182,38 \text{ cm}^2$ olarak bulundu. Gruplara ait ortalama yüzey alanı miktarları tablo 15’de verilmiştir. Gruplar arasında ilgili kortikal bölgelerin ortalama yüzey alanı miktarları açısından istatistiksel anlamda bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Şekil 54) (Şekil 55).

Table 15. Kortikal bölgelere ait ortalama yüzey alan değerleri

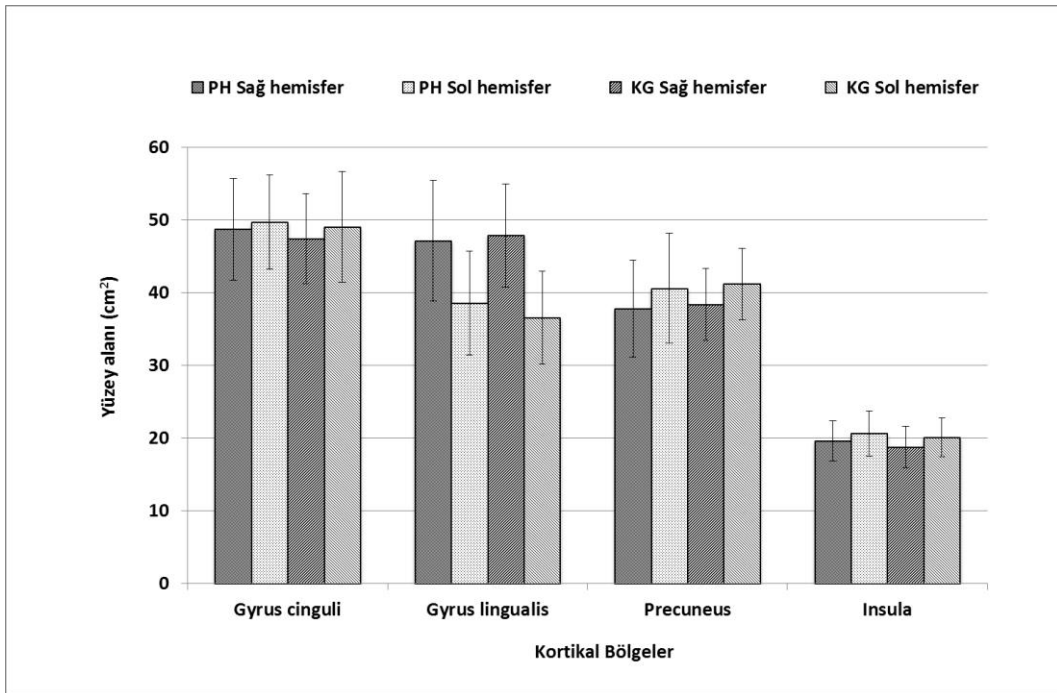
Kortikal Bölge	Yüzey alanı (cm^2)			
	Parkinson hastaları		Kontrol grubu	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Gyrus frontalis superior	106,35±10,06	112,76±13,32	106,00±10,76	110,98±9,66
Gyrus frontalis medius	56,00±11,78	58,27±10,05	58,34±12,70	61,66±11,42
Gyrus frontalis inferior	77,16±8,71	76,96±12,67	80,60±12,25	76,18±13,83
Gyrus precentralis	55,32±5,02	48,09±4,98	54,24±6,48	48,81±5,36
Gyrus temporalis medius	49,06±6,34	61,34±8,50	48,16±7,90	61,00±9,87
Orbitofrontal korteks	106,35±10,06	112,76±13,32	106,00±10,76	110,98±9,66
Gyrus cinguli	48,73±6,96	49,72±6,44	47,47±6,20	49,09±7,63
Gyrus lingualis	47,17±8,31	38,60±7,12	47,86±7,13	36,56±6,38
Precuneus	37,85±6,65	40,62±7,54	38,42±4,96	41,21±4,92
Insula	19,62±2,79	20,66±3,08	18,78±2,85	20,09±2,68

Yüzey alanı değerleri ortalama±standart sapma şeklinde cm^2 cinsinden belirtilmiştir.

Şekil 54. Parkinson hastaları ve kontrol grubunda kortikal bölgelerin ortalama yüzey alanı miktarı



Şekil 55. Parkinson hastaları ve kontrol grubunda kortikal bölgelerin ortalama yüzey alanı miktarı



4.3.6. Korelasyon Analizi Sonuçları

Parkinson hastalarında kortikal parametreler ile sosyodemografik özellikler, klinik özellikler ve nöropsikiyatrik testler arasında bir takım korelasyonlar saptandı.

Parkinson hastalarında tedavi süresiyle birlikte sağ hemisfer ($r=-0.316$, $p=0.023$), sol hemisfer ($r=-0.343$, $p=0.013$) ve beynin tümünde ($r=-0.390$, $p=0.004$) kortikal kalınlık miktarı azalmaktadır. Bununla beraber Parkinson hastalarında yaşlanmayla birlikte beyinde ve beynin belirli bölgelerinde hacimsel azalma gözükmektedir. Parkinson hastalarında yaşlanmayla beraber hacimsel azalma gözlenen kortikal bölgeler tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16. Parkinson hastalarında yaşlanma ile beraber hacimsel olarak azalma gözlenen kortikal ve subkortikal bölgelere ait istatistiksel veriler

Kortikal Bölgeler	İstatistiksel Veriler	
	r	p
Sağ gyrus frontalis superior		
Toplam hacim	-0.46	0.001
Sol gyrus frontalis superior		
Toplam hacim	-0.49	0.000
Sağ gyrus frontalis medius		
Toplam hacim	-0.33	0.015
Sol gyrus precentralis		
Toplam hacim	-0.32	0.019
Sağ hipokampus		
Toplam hacim	-0.48	0.000
Sol hipokampus		
Toplam hacim	-0.49	0.000
Sağ amygdala		
Toplam hacim	-0.30	0.003
Sol amygdala		
Toplam hacim	-0.40	0.003
Sol Insula		
Toplam hacim	-0.32	0.017
Sol gyrus cinguli		
Toplam hacim	-0.41	0.002
Sol precuneus		
Toplam hacim	-0.31	0.023

Parkinson hastalarında genel kognitif durum ve demans seviyesini gösteren MMSE skoru ile bir takım kortikal bölgelerde korelasyon bulundu. MMSE skoru ile sağ gyrus frontal superior ($r=0.294$, $p=0.034$), sol gyrus frontal superior ($r=0.401$, $p=0.003$), sol gyrus precentralis ($r=0.322$, $p=0.020$), sağ hippocampus ($r=0.409$, $p=0.003$) ve sağ insula ($r=0.360$, $p=0.09$) bölgelerinin toplam hacmi arasında pozitif korelasyon saptandı. Parkinson hastalarında, hastalığın evresini nitelendiren H&Y skoru ile sağ gyrus frontalis medius'un toplam hacim miktarı arasında negatif korelasyon gözlemlendi ($r=-0.293$, $p=0.035$).

Parkinson hastalarında genel motor semptomların şiddetini belirten UPDRS testinin 3. bölüm skorları ile sağ gyrus frontalis medius arasında negatif bir korelasyon gözlemlendi ($r=-0.317$, $p=0.022$). Ayrıca motor alt skorları ile bir takım kortikal bölgeler arasında korelasyonlar olduğu belirlendi. Tremor skoru ile gyrus frontalis medius ($r=-0.280$, $p=0.044$) arasında, postural dengesizlik ile ise sol gyrus frontalis superior ($r=-0.302$, $p=0.030$), sağ gyrus frontalis medius ($r=-0.315$, $p=0.023$) ve sol gyrus precentralis ($r=-0.280$, $p=0.045$) bölgelerinin toplam hacim miktarları arasında negatif korelasyon saptandı.

Parkinson hastalarında duyuşsal semptomlardan depresyon ölçeği olarak kullanılan HAMD testi ve apati'nin şiddetini gösteren LARS ve AES skorları ile ilgili bölgelere ait kortikal parametreler arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Parkinson hastalarında hastaların genel kognitif durumunu değerlendirmek amacıyla kullanılan CAMCOG test skoru ile sağ gyrus frontalis superior ($r=0.279$, $p=0.047$) ve sol gyrus frontalis superior ($r=0.398$, $p=0.004$) arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bununla beraber frontal bölgenin fonksiyonundan biri olan dikkat kontrolünü değerlendirmek amacıyla kullanılan STROOP testi ile bir takım kortikal bölgeler arasında ilişki saptandı. STROOP testi skoru ile sağ gyrus frontalis superior ($r=-0.364$, $p=0.009$), sol gyrus frontalis superior ($r=-0.440$, $p=0.010$) ve sağ gyrus frontalis medius ($r=0.310$, $p=0.028$) arasında negatif korelasyon gözlemlendi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, Parkinson hastaları ve sağlıklı bireylere ait beyin MR görüntüleri üzerinden serebral korteks ve her iki serebral hemisferlerdeki gyrus frontalis superior, gyrus frontalis medius, gyrus frontalis inferior, gyrus temporalis medius, gyrus precentralis, gyrus lingualis, gyrus cinguli, orbitofrontal korteks, hipokampus, amygdala, insula ve precuneus bölgelerine ait kortikal kalınlık, gri madde, ak madde ve toplam hacim ile yüzey alan miktarı otomatik segmentasyon programı ile hesaplanarak, gruplar arasındaki muhtemel farklılıklar ve bunların motor, duyuşsal ve algısal bulgular ile olan ilişkisi incelendi. Çalışmamızdan elde edilen bulgulara göre, hasta grubu ile kontrol grubu arasında serebral korteks ve ilgili kortikal bölgelerde, kortikal kalınlık, gri madde, ak madde ve toplam hacim ile yüzey alan miktarı bakımından herhangi bir farklılık belirlenmedi. Bununla beraber Parkinson hastalarında serebral korteks ve bazı kortikal bölgelerde, kortikal parametreler ile bir takım sosyodemografik veriler, klinik veriler ve nöropsikiyatrik testler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı.

Günümüze kadar Parkinson hastalığında, beyinde gerçekleşen morfolojik değişiklikler ve bunların klinik semptomlarla olan ilişkisine yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmaların büyük bir bölümü beyin ve kortikal bölgelerdeki gri ve ak madde miktarındaki değişiklikler ve bu değişikliklerin motor ve motor olmayan semptomlarla olan ilişkisine yöneliktir. Buna karşın bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar birbirinden farklı ve çelişkilidir.

Yapılan çalışmaların bir bölümünde Parkinson hastalarında beyinde ve kortikal bölgelerde gri madde ve ak madde miktarındaki değişiklikler ile bunların motor semptomlar arasındaki ilişkileri araştırılmıştır. Benninger ve ark. (2009), Parkinson hastalarında cerebellum'un quadrangular lobu ve declive bölgelerindeki gri madde hacmindeki azalmanın tremor ile bağlantılı olduğunu bildirmiştir. Rosenberg-Katz ve ark. (2013), Parkinson hastalarında primer ve yardımcı motor bölgedeki gri madde hacmindeki azalma ile postural dengesizlik arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir. Yapılan bir diğer çalışmada ise Parkinson hastalarında lobus parietalis ve gyrus angularis'teki gri madde miktarındaki azalmanın yürüme güçlüğü ile ilgili olduğunu bildirilmiştir (Herman ve ark., 2014).

Yapılan çalışmaların bir bölümünde ise Parkinson hastalarında beyin ve kortikal bölgelerdeki gri madde ve ak madde miktarındaki değişiklikler ile duyuşal semptomlar arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda da, motor semptomlar ile yapılan çalışmalarda olduğu gibi, birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir (Kostićve Filippi, 2011).

Reijnders ve ark. (2010), biletaral gyrus precentralis, biletaral gyrus frontalis inferior, bilateral gyrus insularis, sağ gyrus cingularis ve sağ precuneus bölgelerinde gri madde yoğunluğundaki azalma ile apati arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. Feldmann ve ark. (2007), depresyonlu Parkinson hastaları üzerinde gerçekleştirmiş oldukları çalışmada, bilateral orbitofrontal korteks ve sağ temporal bölgelerdeki gri madde miktarında azalma ile depresyon arasında bağlantı olduğunu bildirmiştir. Yapılan bir diğerk çalışmada ise Parkinson hastalarında hipokampus ve amygdala'nın gri madde hacmindeki azalma ile depresif semptomlar arasında bir ilişki olduğunu belirtmiştir (Van Mierlo ve ark., 2015).

Parkinson hastalarında beyinde gri madde ve ak madde miktarındaki değişiklikler ile kognitif semptomlar arasındaki ilişkilere yönelik olarak çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmaların bir bölümünde Parkinson hastalığında beyin ve kortikal bölgelerde morfolojik değişiklikler olduğu gösterilirken (Camicioli ve ark., 2003; Ibarretxe ve ark., 2009; Lee ve ark., 2013; Mak ve ark., 2014); yapılan diğerk çalışmalarda ise beyin ve kortikal bölgelerde morfolojik olarak her hangi bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (Burton ve ark., 2005; Feldmann ve ark., 2008; Dalaker ve ark., 2009; Ellfolk ve ark., 2013).

Erken evre Parkinson hastalarıyla yapılan bir takım çalışmalarda, Parkinson hastaları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve Parkinson hastalarında beyinde bölgesel gri madde ve ak madde hacimleri açısından her hangi bir farklılık olmadığı bildirmiştir (Burton ve ark., 2005; Feldmann ve ark., 2008; Dalaker ve ark., 2009 ; Ellfolk ve ark., 2013).

Burton ve ark. (2005), demansı olan ve demansı olmayan Parkinson hastalarını kontrol grubuyla karşılaştırarak, Parkinson hasta gruplarında beyin morfolojisindeki muhtemel değişimleri MIDAS yazılımı ile seri MRI görüntüleri üzerinden değerlendirmişlerdir. Yapmış oldukları bu çalışmada demansı olan Parkinson hastalarında beyinde bir takım bölgelerde atrofi olduğunu buna karşın demansı olmayan

Parkinson hastalarında ise beyinde her hangi morfolojik bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir.

Ellfolk ve ark. (2013), demansı olan ve demansı olmayan Parkinson hastalarını ile sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak, Parkinson hastalarında beyinde bölgesel gri madde hacmindeki muhtemel değişiklikleri voksel tabanlı morfometri tekniği kullanarak incelemişlerdir. Çalışmalarında her iki hasta grubunda da beyinde bölgesel gri madde hacimleri açısından her hangi bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir.

Lee ve ark. (2013), demansı olan ve demansı olmayan Parkinson hastaları ile sağlıklı bireyleri karşılaştırarak, Parkinson hastalarında demansın beyinde gri madde, ak madde ve toplam hacim miktarına olan muhtemel etkisini voksel tabanlı morfometri yöntemi ile araştırmışlardır. Çalışmalarında sağlıklı kontrol grubu ile her iki Parkinson grubu arasında beyindeki gri madde miktarı açısından her hangi bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Buna karşın her iki hasta grubu karşılaştırıldığında, demansı olan Parkinson hastalarında beyinde sağ gyrus frontalis medius, gyrus insularis, gyrus temporalis superior ve precuneus bölgelerinin gri madde hacminde azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Dalaker ve ark. (2009), Parkinson hastalarını sağlıklı bireyler ile karşılaştırmak suretiyle, Parkinson hastalarında beynin total hacmi ve beyaz madde hacmindeki muhtemel değişimleri SIENEX yazılımı ile incelemişlerdir. Çalışmalarında hasta ve kontrol grupları arasında beynin total hacmi ve beyaz madde hacmi açısından herhangi bir fark olmadığını belirtmişlerdir.

Feldmann ve ark. (2008), yapmış oldukları çalışmada depresyonu olan ve depresyonu olmayan Parkinson hastalarını sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak, Parkinson hastalarında beyinde gri madde yoğunluğundaki muhtemel değişiklikleri voksel tabanlı morfometri tekniği ile incelemiştir. Çalışmada sağlıklı kontrol grubu ile her iki Parkinson grubu arasında beyindeki gri madde miktarı açısından herhangi bir fark olmadığını belirtmişlerdir.

Yukarıda belirtilen literatürlere uygun olarak olarak, çalışmamızda Parkinson hastaları ile sağlıklı bireyler arasında beyinde ve ilgili kortikal bölgelerde gri madde, ak madde ve toplam hacim miktarı açısından her hangi bir farklılık belirlenmedi.

Ayrıca çalışmamızda elde edilen bulgular, Parkinson hastalığında dejenerasyonun evrelere göre merkezi sinir sistemindeki gelişimini ve yayılımını

açıklayan Braak hipotezi ile de uyum göstermektedir (Braak ve ark., 2003). Braak ve ark. (2003), yapmış olduğu çalışmada Parkinson hastalığını; patolojinin durumu, gözlendiği yer ve yayılışına göre 6 evreye ayırmıştır. Buna göre hastalığın erken evresinin başlangıcı olan 1. evrede patoloji sadece beyin sapında medulla oblongata'da gözlenirken, erken evrenin son dönemi olan 2. evrede ise patoloji medulla oblongata ile beraber pons'ta da gözlenmektedir. Hastalığın orta evresinin başlangıç safhası olan 3. evrede patoloji artık mesencephalon'a ulaşmıştır. Orta evrenin sonuna tekabül eden 4. evrede patoloji diencephalon'a kadar yayılmıştır. Hastalığın ileri evresinin başlangıcı olan 5. evrede patoloji prefrontal neokorteks ile neokorteks'in yardımcı duyu merkezlerinde gözlenirken, 6. evrede ise patoloji artık temel duyu ve temel motor alana kadar yayılmıştır. Bu hipoteze göre çalışmamızda yer alan erken evre Parkinson hastaları muhtemelen beyin sapındaki patolojinin henüz beyine ulaşmadığı hastalık evresinde yer almaktadır.

Çalışmamızda hasta grubunu oluşturan Parkinson hastaları, hastalığın şiddeti ve evresini gösteren Hoehn Yahr Evreleme ölçeğine göre hastalığın 2. evresindedir. Bu evre, Braak'ın hipotezinde belirttiği evrelerden 2. evrenin son bölümüne tekabül etmektedir. Bu nedenle çalışmamızda Parkinson hastalarında beyinde ve ilgili kortikal bölgelerde gri madde, ak madde ve toplam hacimde her hangi bir değişikliğin gözlenmemesi, bu evredeki patolojinin ve henüz beyin mesencephalon ve neocorteks bölümlerini etkilememesi ile açıklanabilir.

Demansı olan ve demansı olmayan Parkinson hastalarının kontrol grubuyla karşılaştırıldığı morfolojik çalışmalarda, demansı olmayan erken evre Parkinson hastalarında beyin ve kortikal bölgelerde gri madde ve ak madde hacminde her hangi bir farklılık gözlenmemesine karşın demansı olan Parkinson hastalarında beyinde ve beyin belirli bölgelerinde atrofi olduğu bildirilmiştir (Burton ve ark., 2005; Lee ve ark., 2013).

Parkinson hastalığında gözlenen ciddi kognitif bozukluklardan biri olan demans, erken evrelerde de ortaya çıkabildiği gibi sıklıkla hastalığın orta evrelerinde belirmeye başlar ve hastalığın ileri evrelerinde ise yaşın ilerlemesine bağlı olarak şiddetini artırır. Demansı olan Parkinson hastalarında beyin ve kortikal bölgelerde atrofının gözlenmesi muhtemelen hastalıkla ilgili patolojinin beyine ulaşmasının bir göstergesi olup ve Braak'a ait hipotez ile de uyum göstermektedir (Braak ve ark., 2003).

Çalışmamızda Parkinson hastalarında beyin ve ilgili kortikal bölgelerde gri ve ak madde miktarında her hangi bir azalmanın gözlenmemesinin bir diğer nedeni ise muhtemelen çalışmamızdaki hasta grubunun henüz demans gelişmemiş Parkinson hastalarından oluşmasıdır. Çalışmamızın hasta grubunu oluşturan Parkinson hastalarında, hastalık evresinin ilerlemesine bağlı olarak, demansın gelişmesi ve artmasıyla birlikte beyin ve ilgili kortikal bölgelerde gri ve ak madde miktarında azalma olması ise muhtemeldir.

Çalışmamızda hasta grubuyla elde edilen sonuçlar erken evre Parkinson hastalarıyla ilgili yukarıda bahsedilen çalışmalarla ve Braak hipotezi ile uyum göstermiş olsada, hasta grubumuzda beyinde ve ilgili kortikal bölgelerde gri ve ak madde miktarındaki muhtemel değişiklikler beklide uyguladığımız metotla belirlenemeyecek derecede düşük seviyede de olabilir. Bu nedenle mevcut hasta grubuyla ileriye dönük belirli aralıklarla çalışma yapılması hasta grubunda; beyin ve ilgili kortikal bölgelerde gerçekleşen ya da gerçekleşebilecek muhtemel değişiklikleri belirlemek ve evrelere göre takip edebilmek açısından faydalı olabilir.

Son yıllarda gelişen teknolojiye paralel olarak, üç boyutlu görüntüleme tekniklerinde ciddi düzeyde ilerlemeler sağlanmıştır. Bu durum beyin ve beyine ait kortikal bölgelerin daha spesifik şekilde incelenmesine olanak sağlayan beyin görüntüleme ve analiz programlarının geliştirilmesine ön ayak olmuştur. Beyin görüntüleme ve analiz programlarının gelişmesiyle beraber Parkinson hastalığında beyin morfolojisiyle ilgili son yıllarda yapılan çalışmalarda gri madde ve ak madde miktarındaki değişimin yanında kortikal kalınlık, kortikal katlanma ve yüzey alanı gibi beyindeki morfolojik değişimler hakkında bilgi sağlayan farklı parametrelerde kullanılmaya başlanmıştır (Jubault ve ark., 2011; Pellicano ve ark., 2012; Hanganu ve ark., 2013; Pagonabarraga ve ark., 2013).

Yapılan söz konusu çalışmalarda Parkinson hastaları sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılarak, Parkinson hastalarında beyinde ve çeşitli kortikal bölgelerindeki kortikal kalınlık, kortikal katlantı ve yüzey alanındaki farklılıklar incelenmiştir. Yapılan bu çalışmalarda genel olarak aynı ya da benzer metotlar kullanılmasına rağmen elde edilen sonuçlar birbirinden farklı ve birbiriyle çelişkilidir.

Tinaz ve ark. (2011), yapmış oldukları çalışmada otomatik segmentasyon metodu kullanarak erken evre Parkinson hastalarını kontrol grubuyla karşılaştırmış ve

orbitofrontal korteks, prefrontal korteks ve occipitoparietal alanlarda kortikal incelmeye olduğunu bildirmiştir.

Jubault ve ark. (2011), ise yapmış oldukları çalışmada kortikometri tekniği kullanmış, erken evre Parkinson hastalarında beyinde bilateral parietal lopta, sağ gyrus frontalis superior, sol cingulate ve sol insular kortekste yüzey alanında genişleme, bilateral yardımcı motor alanlarda kortikal incelmeye olduğunu belirtmişlerdir.

Pellicano ve ark. (2012), yapmış oldukları pilot çalışmada otomatik segmentasyon yöntemi ile demansı olmayan Parkinson hastalarında beyin sağ gyrus temporalis medius ve sol gyrus fusiform'te kortikal incelmeye olduğunu, sol gyrus fusiform'te kortikal incelmenin sözel bellek ile ilişkisi olduğunu bildirmişlerdir.

Pereira ve ark. (2012) ise üç farklı metot kullanarak Parkinson hastalarında beyin ve kortikal bölgelerde gri madde ve ak madde hacmi, kortikal kalınlık ve kortikal katlantıyı ölçmüştür. Sol gyrus temporalis'te gri madde hacminde azalma; frontal, parietal, temporal, oksipital ve premotor bölgelerde kortikal kalınlık miktarında azalma ve sol frontal bölgede ve sağ sulcus collateralis'te kortikal katlantıda azalma olduğunu belirtmişlerdir.

Bilbao ve ark. (2012) ise erken evre Parkinson hastaları ile yapmış oldukları çalışmada, kortikal kalınlığı otomatik segmentasyon metodu ile gri madde ve ak madde miktarını ise VBM metodu ile analiz etmişler, Parkinson hastaları ile kontrol grubu arasında kortikal kalınlık miktarı arasında bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Pagonabarraga ve ark. (2013), otomatik segmentasyon metodu ile yapmış oldukları çalışmada ise Parkinson hastalarında bilateral gyrus temporalis medius, sol gyrus frontalis superior, sol lateral occipital korteks, sağ parietal lobun alt kısmında ve cingulate kortekste kortikal incelmenin kognitif bozukluk ile bağlantılı olduğunu bildirilmiştir.

Biundo ve ark. (2013), otomatik segmentasyon metodu kullandıkları çalışmada Parkinson hastalarında, oksipitoparietal, orbitofrontal ve olfaktör alanlarda kortikal incelmenin öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızda Parkinson hasta grubu ile kontrol grubu arasında beyin ve ilgili kortikal bölgelerde, kortikal kalınlık ve yüzey alanı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Elde edilen sonuçlar gri madde, ak madde ve total hacim ile ilgili veriler ile uyumludur. Ak madde ve özellikle gri madde hacminde her hangi bir değişiklik

olmaması nedeniyle kortikal kalınlık ve yüzey alanında bir azalma saptanmaması beklenen bir durumdur. Bununla beraber hasta grubumuzla ileriye dönük bir çalışma yapılması durumunda, motor, duyuşal ve kognitif semptomlardaki artışla beraber gri madde ve ak madde miktarındaki muhtemel azalmaya paralel olarak söz konusu bölgelerde korteks kalınlığında incelme ve yüzey alanında genişleme gözlenmesi muhtemeldir.

Çalışmamızda Parkinson hastaları ve sağlıklı bireyler arasında beyin, beyin hemisferleri ve ilgili kortikal bölgelerde, gri madde, ak madde ve toplam hacim ile kortikal kalınlık ve yüzey alanı miktarı açısından herhangi bir farklılık bulunmamasına karşın Parkinson hastalarında beyin ve bazı kortikal bölgeler ile sosyodemografik veriler ve nöropsikiyatrik testler arasında bir takım korelasyonlar saptandı.

Çalışmamızda elde edilen bulgulara göre yaşlanma ile birlikte bilateral gyrus frontalis superior, sağ gyrus frontalis medius, sol gyrus precentralis, hipokampus, amygdala, sol insula ve sol precunes bölgelerinin toplam hacminde azalma, sağ gyrus frontalis superior ve sağ gyrus precentralis bölgelerinde ise kortikal incelme olduğu gözlemlendi.

Parkinson hastalarında yaşlanmanın beyindeki önemli patolojik ve nörodejeneratif değişiklikler ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Emre, 2003; Bouchard ve ark., 2012). Ayrıca yaşlanma demansın gelişiminde belirleyici bir faktördür (Hobson ve Meara, 2004). Parkinson hastalarında yaş ile beraber beyinde toplam gri madde miktarında azalma ve kortikal kalınlıkta genel anlamda bir incelme olduğunu bildirilmiştir (Pereira ve ark., 2012). Bir diğer çalışmada ise Parkinson hastalığında yaş ile birlikte hipocampus ve amygdala'da atrofi olduğu belirtilmiştir (Bouchard ve ark., 2012). Parkinson hastalarında yaş ile birlikte özellikle kognitif ve motor bozukluklarda ve bu bozuklukların şiddetinde bir artış olmaktadır. Bu nedenle yaş ile birlikte kognitif ve motor davranışlarda fonksiyonel etkisi olan frontal lob ve burada yer alan bölümlerde ayrıca hipocampus ve amygdala gibi kognitif fonksiyonlarda görev alan bölgelerde, yaş ile birlikte hacimsel azalma ve kortekste incelme olması olası bir durumdur.

Çalışmamızda Parkinson hastalarında genel kognitif değerlendirme testi olan MMSE skoru ile bilateral gyrus frontalis superior, sol gyrus precentralis, sağ hipocampus ve sağ insula'nın toplam hacmi arasında pozitif bir ilişki bulundu. Parkinson hastalarında genel kognitif bozukluk arttıkça bu bölgelerde hacimsel olarak

azalma eğilimindeydi. Daha önce yapılan çalışmalarda MMSE skoru ile hipocampus ve insula'nın hacmi arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Camicioli ve ark., 2003; Lee ve ark., 2013). Hipocampus hafıza ile özellikle önemli kognitif fonksiyonlardan biri olan episodik hafıza ilgili olduğu bildirilmiştir (Riekkinen ve ark., 1998). Insula ise kognitif fonksiyonlar arasında yer alan yönetici işlev ve dikkat ile ilgili olduğu gösterilmiştir (Mak ve ark., 2014). Çalışmamızda Parkinson hastalarında genel kognitif semptomlarda ki artış ile episodik hafıza ve yönetici işlev gibi kognitif fonksiyonlardaki bozukluklardaki artışa bağlı olarak beynin frontal bölgesinde, hipokampus ve insula'da hacimsel bir azalmanın gözlenmiş olması literatürle uyum göstermektedir.

Çalışmamızda, CAMCOG testi skoru ile sağ gyrus frontalis superior ve sol gyrus frontalis superior arasında pozitif korelasyon olduğu belirlendi. Hastaların kognitif bozukluğu ilerledikçe bu bölgelerin hacminde bir azalma gözükmekteydi. Parkinson hastalığında gyrus frontalis superior bölgesinin kognitif bir özellik olan yönetici işlev ile ilgili olduğu daha önceki bir çalışmada gösterilmiştir (Gerrits ve ark., 2013). Bu bölgenin kognitif fonksiyonlardan biri olan yönetici işlevdeki rolü nedeniyle, Parkinson hastalarında kognitif hasardaki ilerlemeye paralel olarak bu bölgede hacimsel bir değişme olması beklenen bir durumdur.

Çalışmamızda ayrıca frontal bölgenin kontrolünde bulunan odaklanmış dikkati değerlendirmek amacıyla kullanılan STROOP testi skoru ile bilateral gyrus frontalis superior ve sağ gyrus frontalis medius arasında negatif korelasyon bulundu. Hasta grubunda odaklanmış dikkatte azalma ile bu bölgelere ait toplam hacim miktarında azalma gözlenmekteydi. Gyrus frontalis superior bölgesinin dikkat bozukluğu ile ilgili olduğu bilinmektedir (Mak ve ark., 2014). Bu nedenle Parkinson hastalarında odaklanmış dikkatte azalma ile birlikte gyrus frontalis superior bölgesinin hacimsel olarak azalma eğiliminde olması beklenen bir durumdur.

Genel motor fonksiyonları değerlendirmede kullanılan UPDRS testi, tremor ve postural dengesizlik skorları ile frontal bölgede yer alan gyrus frontalis superior, gyrus frontalis medius ve gyrus precentralis bölgelerinin hacimleri arasında negatif bir ilişki belirlendi. Hasta grubunda genel motor bulgularında, tremor ve postural dengesizlikteki artışla beraber bu bölgelerin hacimlerinin azalma eğiliminde olduğu gözlemlendi.

Yapılan bir çalışmada Parkinson hastalarında motor semptomlarda artış ile birlikte frontal loba atrofi olduğu bildirilmiştir (Hu ve ark., 2001). Melzer ve ark.

(2011), Parkinson hastalarıyla yapmış olduğu çalışmada, genel motor bulgulardaki artışı gösteren UPDRS test skoru ile birlikte sağ gyrus frontalis medius'un hacminde azalma olduğunu bildirmiştir. Rosenberg-Katz ve ark. (2013), Parkinson hastalarında motor alt gruplarıyla yapmış oldukları çalışmada hastalarda postural bozukluktaki ilerleme ile gyrus precentralis bölgesinin hacmi arasında negatif bir korelasyon olduğunu bildirmiştir.

Motor fonksiyonların oluşturulmasında ve düzenlenmesinde fonksiyonu olan premotor ve yardımcı motor bölgeler, gyrus frontalis superior'da yer almaktadır. Bu nedenle gyrus frontalis superior, motor aktivasyonda görev alan temel bölgelerden birisidir. Yapılan çalışmalarda Parkinson hastalarında, hastalığın ilerleyişiyle beraber her iki bölgenin aktivasyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (Playford ve ark., 1992; Grafton, 2004). Yapılan çalışmalarda premotor bölgenin harekete başlamada, hareketin planlanmasında rol oynadığı gösterilmiştir (Shima ve ark., 1996; Cunnington ve ark., 2002). Precentral gyrus'unise postür kontrolünden sorumlu olduğu bildirilmiştir (Alon ve ark., 2012). Literatüre bakıldığında, Parkinson hastalığında ana bulgular olan motor semptomlardaki bozukluklara bağlı olarak, hastalığın ilerlemesi ile birlikte motor fonksiyonlarda görev alan gyrus frontalis superior, gyrus frontalis medius ve gyrus precentralis bölgelerinin toplam hacimlerinde azalma olması daha önce yapılan çalışmalarla uyumludur.

Çalışmada duyuşal semptomları değerlendirmede kullanılan HAMD, LARS ve AES skorları ile elde edilen veriler arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Bu durum muhtemelen çalışmamızda hasta grubunu oluşturan Parkinson hastalarının klinik olarak duyuşal bozukluk göstermemesinden kaynaklanmaktadır.

Parkinson hastalarında beyin ve ilgili kortikal bölgelerdeki morfolojik değişimleri belirlemek için gri madde ve ak madde hacminin yanında korteksin dış yüzey özelliklerini tanımlayıcı kortikal kalınlık, kortikal katlanma ve yüzey alanı gibi parametrelerin incelenmesi, beyin ve ilgili kortikal bölgelerdeki nörodejeneratif değişiklikler hakkında detaylı ve kapsamlı bilgi verebilmektedir. Bununla beraber yapılan çalışmaların bir bölümünde birden fazla parametrenin analiz edilebilmesi için birden fazla yöntem kullanılmıştır (Ibarretxe-Bilbao ve ark., 2009; Pereira ve ark., 2012).

Çeşitli kortikal parametreleri ölçmek için birden fazla farklı metodun kullanılması çeşitli problemleri ve handikapları da beraberinde getirmektedir. Öncelikle çeşitli kortikal parametreler için birden fazla farklı metodun kullanılması çalışmanın analiz bölümünün uzun zaman almasına neden olabilmektedir. Bununla beraber bir kaç metodun bir arada kullanılması birden fazla uygulayıcının ölçüm yapmak amacıyla çalışmaya dahil olmasına ve çalışmanın uygulama kısmının pratik olmamasına neden olabilmektedir. Ayrıca farklı metotlar tarafından elde edilen parametrelerin beyin ve ilgili kortikal bölgelerdeki muhtelif değişiklikleri değerlendirmek için beraber yorumlanması subjektif ve yanıltıcı değerlendirmelere da yol açabilmektedir.

BrainSuite otomatik segmentasyon programı; insan beynine ait MR görüntüleri üzerinden küresel topoloji ile kortikal yüzey temsillerini üreten MR görüntüleri analiz programıdır. Programın en önemli özelliği, serebral korteksin iç ve dış yüzeylerini çıkartarak bunları parametre olarak ifade etmesi, serebral korteksi segmentlere ayırması ve gri ve ak maddeyi belirlemesidir. BrainSuite aynı zamanda, otomatik bir şekilde kortikal kalınlık, gri madde hacmi, ak madde hacmi, total hacim ile yüzey alanını tek başına hesaplayabilmektedir (Shattuck ve Leahy, 2002). Bu program bahsi geçen kortikal parametreleri analiz etmek için tarafsız, pratik ve hızlı bir yaklaşım sağlamaktadır.

Erken evre Parkinson hastalığı ile ilgili şu ana dek yapılan morfolojik çalışmalarda elde edilen sonuçların birbirinden farklı ve çelişkili olması; muhtemelen çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Başlıca metodolojik farklılıklardan birisi, çalışılan hasta grubunun heterojen olmasıdır. Hasta grubunun; hastalık süresi, tedavi süresi ve hastalık evresi birbirinden farklı olan Parkinson hastalarından oluşturulması hasta grubunu heterojen bir hale getirmektedir. Bir diğeri ise yapılan morfolojik çalışmalarda hasta grubunu oluşturan bireylerin motor, duyuşal ve kognitif fonksiyonlarını ölçmek için birbirinden farklı nöropsikiyatrik testlerin uygulanmasıdır. Bir diğere faktör ise bu morfolojik çalışmalarda uygulama protokolünde uygulayıcılar arasında çeşitlilik gösterebilen voksel tabanlı morfometri gibi tekniklerin kullanılmasıdır (Ibarretxe-Bilbao ve ark., 2009; Lee ve ark., 2013). Bununla beraber yapılan morfolojik çalışmaların bir kısmında kontrol grubu kullanılmaksızın sadece Parkinson hastaları üzerinden gerçekleştirilmiştir. Ayrıca

mevcut çalışmaların bir bölümünde kontrol grubuna dair nöropsikiyatrik test mevcut değildir. Bu faktörlerde metodolojik farklılıkları neden olabilmektedir.

Bu çalışmada kullanılan veriler, uygulanan metot ve çalışma prosedürü, yukarıda bahsedilen metodolojik problemleri bertaraf etmek amacıyla özenle dizayn edildi. Öncelikle hasta grubu; tedavi süresi, hastalık süresi ve hastalık evresi birbirine yakın İdiyopatik Parkinson tanısı konulmuş erken evre Parkinson hastalarından oluşturulmak suretiyle hasta grubunun homojen olması amaçlandı. Ayrıca Parkinson hastaları sayıca geniş tutulmak suretiyle, hasta grubundaki homojenliğin daha da artırılması hedeflendi. Çalışma grubuna; hasta grubunu kıyaslamak için yeterli sayıya sahip sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Çalışmada hasta grubu ve kontrol grubunun motor, duysal ve kognitif bulgularını test etmek için uluslararası standarta sahip, kabul görmüş çok sayıda nöropsikiyatrik test kullanıldı. Ayrıca hasta grubunun motor semptomlarını ayrıntılı bir şekilde test etmek için hastaların motor alt skorları belirlendi. Çalışmanın analiz kısmında kortikal parametrelerin ölçülmesinde; elde edilecek sonuçların uygulayıcı faktörüne bağımlı kalmasını, uygulayıcı kaynaklı subjektif sonuçların engellenmesi ve birden fazla tekniğin bir arada kullanılmasının oluşturabileceği muhtemel problemleri bertaraf etmek amacıyla otomatik segmentasyon metodu kullanıldı.

Çalışmamızda hem Parkinson hastaları hem de sağlıklı bireylerden oluşan sayıca geniş bir çalışma grubunun kullanılması; çalışma grubuna ait bireylerin manyetik rezonans görüntülerinin 3T manyetik görüntüleme cihazında gerçekleştirilmesi; motor, duysal ve kognitif semptomları belirlemek için çok sayıda nöropsikolojik test kullanılması; hasta grubuna ait motor alt grupların belirlenmesi; ak madde, gri madde, kortikal kalınlık ve yüzey alanının hesaplanmasında manuel metotlar yerine otomatik segmentasyon programının kullanılması; grupların karşılaştırılmasında yanıltıcı pozitiflikleri azaltmak ve keskin doğruluk değerlerini elde etmek için Bonferroni düzeltmesi kullanılması çalışmamızın güçlü yönlerini oluşturmaktadır.

Çalışmamızda bir takım sınırlayıcı faktörlerde mevcuttur. Bunlar; kontrol grubuna motor semptomları belirlemek için nöropsikolojik test uygulanmamış olması, çalışmamızın hasta grubunu oluşturan Parkinson hastalarının yapılan nöropsikolojik testlere göre duysal semptomlar göstermemesi, MR görüntülerindeki hareket yada

ilgili bölgedeki duyarlılığın neden olabileceği muhtemel artefaktların, otomatik segmentasyon programı tarafından gerçekleştirilen analizi etkileyebilme ihtimalidir.

Parkinson hastalığında beyinde ve kortikal bölgelerde gerçekleşen morfolojik değişiklikleri incelemek için gri madde ve ak madde hacmindeki değişiklikleri analiz etmenin yanı sıra kortikal dejenerasyon hakkında bilgi sağlayan kortikal kalınlık ve yüzey alanı gibi kortikal parametrelerinde ölçülmesinin beyin ve kortikal bölgelerde gerçekleşen muhtemel değişiklikler hakkında nispeten daha kapsamlı bilgi sağladığını düşünmekteyiz. Bunun yanısıra Parkinson hastalığında beyinde ve kortikal bölgelerde gerçekleşen muhtemel morfolojik değişikliklerin sadece motor yada motor olmayan semptomlarla olan ilişkisinin incelenmesi yerine; motor, duyuşal ve kognitif semptomların tümüyle olan ilişkisinin incelenmesi, hastalıktaki dejenerasyonun klinik semptomlarla olan ilişkisi hakkında daha net ve tutarlı bilgiler sağlayabilir. Bu nedenle çalışmamızda uygulanan protokolün Parkinson hastalığında beyin ve kortikal bölgelerdeki dejenerasyonun kapsamlı ve detaylı bir şekilde analiz edilmesi ve muhtemel dejenerasyonun Parkinson hastalığındaki motor, duyuşal ve kognitif bulgular ile ilişkisinin belirlenmesi açısından faydalı olduğu kanısındayız.

Burada uygulanan protokol aynı şekilde Parkinson hastalığı gibi Alzheimer, Multiple Skleroz, Amyotrofik Lateral Skleroz, Huntington hastalığı gibi serebral kortekste ve çeşitli kortikal bölgelerde ciddi dejenerasyona neden olabilen diğer nörodejeneratif hastalıklarda uyarlanabilir. Böylece nörodejeneratif hastalığa sahip bireylerle yapılacak uzun vadeli belirli aralıklarla yapılacak çalışmalarla, beyin ve ilgili kortikal bölgelerdeki evreye ve evrelere özgü muhtemel değişimlerin belirlenebilir. Bununla beraber nörodejeneratif hastalıklarda, beyin ve ilgili kortikal bölgelerde tespit edilen patoloji ile nöropsikiyatrik testler arasındaki ilişkiye bakılarak, patolojinin evrelere özgü gelişimi ve bu patolojinin ilişkili olduğu semptomlar hakkında bilgi edinmek mümkün olabilir. Bu bilgi ilgili hastalığın patolojisini daha detaylı incelemek için daha sonra yapılacak mikrokobik, patolojik ve farmakolojik çalışmalara ışık tutabilir.

Günümüzde nörodejeneratif hastalıkların tedavisi semptomatik tedavi ile sınırlıdır. Tedavi hastadaki mevcut semptomları azaltmaya yönelik olup, altta yatan patolojiye yönelik bir tedavi mümkün olamamaktadır. Nörodejeneratif hastalıklar ile mücadelede semptomatik tedavinin önemi düşünüldüğünde nörodejeneratif

hastalıklarda beyinde gerçekleşen dejenerasyonun hastalığın evresine göre gelişimi ve beyinde lokalize olduğu kortikal alanlar, dejenerasyonun şekli ve bu dejenerasyonun motor, duyuşal ve kognitif semptomlar ile olan bağlantısının bilinmesi önemlidir. Özellikle hastalığın gelişim evrelerine göre kortikal dejenerasyonun gerçekleştiğı bölgelerin, dejenerasyon şeklinin ve semptomlarla olan ilişkisinin bilinmesi, hastaya uygulanacak uygun semptomatik tedavinin belirlenmesi kadar, hastalığın erken teşhisi ve tedavisinin bir an önce başlatılabilmesi açısından önemli olabilir.

Çalışmamızda erken evre Parkinson hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında beyin ve ilgili kortikal bölgelerde kortikal kalınlık, ak madde, gri madde ve total hacim ile yüzel alanı açısından her hangi bir fark bulunmadı. Bununla birlikte beyin ve kortikal bölgeler ile sosyodemografik özellikler ve nöropsikiyatrik testler arasında çeşitli korelasyonlar bulundu.

Yaşlanmanın Parkinson hastalığında beyin ve çeşitli kortikal bölgelerde gerçekleşebilecek muhtemel dejenerasyonlar için önemli bir etken olduğu gözlemlendi. Bununla birlikte çalışmamızda elde edilen bulgulara göre Parkinson hastalığında hastalığın ilerleyişi ile birlikte motor ve kognitif semptomlarda artışa bağılı olarak beyin ve çeşitli kortikal bölgeler hacimsel olarak azalma eğilimindeydi. Nöropsikiyatrik veriler ve kortikal alanlara ait niceliksel veriler arasındaki ilişki beyin ve kortikal alanlardaki yapısal değişikliklerin Parkinson hastalarının klinik özellikleri ile ilişkili olduğunu işaret etmektedir.

Bu çalışmada kullanılan metot, beyin ve beynin fonksiyonel bölgelerine ait kortikal kalınlık, gri madde hacmi, ak madde hacmi, total hacim ve yüzey alanı miktarını ilave başka bir metoda ihtiyaç duyulmaksızın pratik, hızlı ve otomatik bir şekilde hesaplayarak, beyin ve kortikal bölgelerdeki morfolojik değişiklikler hakkında objektif bir yaklaşım sağlayabilmektedir.

Çalışmamızda kullanılan mevcut hasta grubu ile uzun vadede belirli aralıklarla gerçekleştirilecek olan çalışmalar, hastalığın ilerleyişiyle birlikte beyin ve ilgili kortikal bölgelerde gerçekleşebilecek muhtemel değişimleri ve bu değişikliklerin hastalardaki motor, duyuşal ve kognitif semptomlarla olan ilişkisini daha ayrıntılı bir şekilde belirlenebilmesi açısından faydalı olacağı kanaatindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, Parkinson hastaları ve sağlıklı bireyler arasında beyin ve her iki hemisferdeki gyrus frontalis superior, gyrus frontalis medius, gyrus frontalis inferior, gyrus temporalis medius, gyrus precentralis, gyrus lingualis, gyrus cinguli, orbitofrontal cortex, hippocampus, amygdala, insula ve precuneus bölgelerinde kortikal kalınlık, gri madde, ak madde ve toplam hacim ile yüzey alan miktarı arasında her hangi bir fark tespit edilmedi. Bununla beraber ilgili serebral kortekste ve ilgili kortikal bölgelerin bir bölümünde, toplam hacim ve kortikal kalınlık miktarı ile tedavi süresi, yaşlanma, MMSE, H&Y, UPDRS, CAMCOG ve STROOP test skorları arasında bir takım korelasyonlar belirlendi.

Erken evre Parkinson hastalığında serebral korteks ve ilgili kortikal bölgelerde her hangi bir morfolojik değişim olmamasına karşın, yaşlanma sürecinin Parkinson hastalığında beyin ve çeşitli kortikal bölgelerde gerçekleşebilecek muhtemel dejenerasyonlar için önemli bir etken olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda elde edilen bulgulara göre Parkinson hastalığında hastalığın ilerleyişi ile beraber motor ve kognitif semptomlarda artışa bağlı olarak beyin ve çeşitli kortikal bölgeler hacimsel olarak azalma eğilimindedir. Nöropsikiyatrik veriler ve kortikal alanlara ait niceliksel veriler arasındaki ilişki beyin ve kortikal alanlardaki yapısal değişikliklerin Parkinson hastalarının klinik özellikleri ile ilişkili olduğunu işaret etmektedir.

Parkinson hastalığında, serebral korteks ve kortikal bölgelerdeki, gri madde ve ak madde miktarının yanı sıra kortikal kalınlık ve yüzey alan miktarı gibi farklı kortikal parametrelerin kullanılması, Parkinson hastalığında serebral kortekste ve kortikal bölgelerde gerçekleşebilecek muhtemel değişiklikler hakkında daha kapsamlı ve ayrıntılı bilgiler sağlayabilir. Ayrıca Parkinson hastalığında beyinde ve kortikal bölgelerde gerçekleşen muhtemel morfolojik değişikliklerin motor semptomların yanısıra duyuşsal ve kognitif semptomlar ile olan ilişkisinin incelenmesi, hastalıktaki dejenerasyonun klinik semptomlarla olan ilişkisi hakkında daha kapsamlı ve ayrıntılı bilgiler sağlayabilir.

Bu çalışmada uygulanan çalışma protokolü, Parkinson hastalığında olduğu gibi serebral kortekste dejenerasyonun gözlemlendiği Alzheimer, Multiple Skleroz, Amyotrofik Lateral Skleroz, Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda serebral korteks ve kortikal bölgelerdeki kortikal kalınlık, gri madde, ak madde ve toplam hacim ile

yüzey alan miktarındaki muhtemel değişiklikler ve bu değişikliklerin klinik semptomlar ile olan ilişkisini belirlemek amacıyla kullanılabilir.

Mevcut hasta grubu ile belirli aralıklarla uzun vadede gerçekleştirilecek olan çalışmalar, hastalığın ilerleyişiyle beraber hastalığın orta ve ileri evrelerinde, beyin ve ilgili kortikal bölgelerde gerçekleşebilecek muhtemel değişimleri ve bu değişikliklerin hastalardaki motor, duyuşsal ve kognitif bulgularla olan ilişkisini daha ayrıntılı ve kapsamlı bir şekilde belirlemek açısından faydalı olacağı düşünölmektedir.



KAYNAKLAR

- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003;60(3):387-392.
- Aarsland D, Brønnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G; Norwegian ParkWest Study Group. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology* 2009;72(13):1121-1126.
- Adler CH, Ahlskog JE. *Parkinson's Disease and Movement Disorders. Diagnosis and Treatment Guidelines for the Practicing Physician. First Edition, New Jersey, Humana Press. 2000; 1-34.*
- Alon G, Yungher DA, Shulman LM, Rogers MW. Safety and immediate effect of noninvasive transcranial pulsed current stimulation on gait and balance in Parkinson disease. *Neurorehabil Neural Repair* 2012;26(9):1089-1095.
- Antonini A, Tolosa E, Mizuno Y, Yamamoto M, Poewe WH. A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009;8(10):929-937.
- Arıncı K, Elhan A. *Anatomi. 4. Baskı, Ankara, Güneş Kitap Evi. 2006; 298-312.*
- Askenasy JJ, Yahr MD. Parkinsonian tremor loses its alternating aspect during non-REM sleep and is inhibited by REM sleep. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53(9):749-753.
- Barta P, Dazzan P. Hemispheric surface area: sex, laterality and age effects. *Cerebral Cortex* 2003;13(4):364-70.
- Benninger DH, Thees S, Kollias SS, Bassetti CL, Waldvogel D. Morphological differences in Parkinson's disease with and without rest tremor. *J Neurol* 2009;256(2):256-263.
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24(2):197-211.
- Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, O'Brien JT. Brain atrophy rates in Parkinson's disease with and without dementia using serial magnetic resonance imaging. *Mov Disord* 2005;20(12):1571-1576.
- Biundo R, Calabrese M, Weis L, Facchini S, Ricchieri G, Gallo P, Antonini A. Anatomical correlates of cognitive functions in early Parkinson's disease patients. *PLoS One* 2013;8(5):e64222

- Bloem BR, Valkenburg VV, Slabbekoorn M, van Dijk JG. The multiple tasks test. Strategies in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2001;137(3-4):478-486.
- Bouchard TP, Malykhin N, Martin WRW, Hanstock CC, Emery DJ, Fisher NJ, Camicioli RM. Age and dementia associated atrophy predominates in the hippocampal head and amygdale in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2008;29:1027-1039.
- Camicioli R, Moore MM, Kinney A, Corbridge E, Glassberg K, Kaye JA. Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy. *Mov Disord* 2003;18(7):784-790.
- Castell JA, Johnston BT, Colcher A, Li Q, Gideon RM, Castell DO. Manometric abnormalities of the oesophagus in patients with Parkinson's disease. *Neurogastroenterol Motil* 2001;13(4):361-364.
- Cazal F, Kornprobst P. *Modeling in Computational Biology and Biomedicine: A Multidisciplinary Endeavor*. First Edition, London, Springer. 2013; 229-231.
- Ceydeli N, *Radyolojik Görüntüleme Tekniği*. 1. Baskı, İzmir, Ege Üniversitesi. 2000.
- Clarke DE, Reekum Rv, Simard M, Streiner DL, Freedman M, Conn D. Apathy in dementia: an examination of the psychometric properties of the apathy evaluation scale. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007;19(1):57-64.
- Cunnington R, Windischberger C, Deecke L, Moser E. The preparation and execution of self-initiated and externally-triggered movement: a study of event-related fMRI. *Neuroimage* 2002;15(2):373-385.
- Dalaker TO, Larsen JP, Bergsland N, Beyer MK, Alves G, Dwyer MG, Tysnes OB, Benedict RH, Kelemen A, Bronnick K, Zivadinov R. Brain atrophy and white matter hyperintensities in early Parkinson's disease(a). *Mov Disord* 2009;24(15):2233-2241.
- Dawson M. What causes cell death in Parkinson's disease? *Ann Neurol* 2008;64(2):3-15.
- De Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, Fratiglioni L, Lobo A, Martinez-Lage J, Trenkwalder C, Hofman A. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000;54(5):21-23.
- De Rijk MC, Rocca WA, Anderson DW, Melcon MO, Breteler MMB, Maraganore DM. A population perspective on diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Neurology* 1997;48:1277-1281.

- Derix MM, Hofstede AB, Teunisse S, Hijdra A, Walstra GJ, Weinstein HC, van Gool WA. [CAMDEX-N: the Dutch version of the Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly with automatic data processing]. *Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie* 1991;22:143-150.
- Djaldetti R, Mosberg-Galili R, Sroka H, Merims D, Melamed E. Camptocormia (bent spine) in patients with Parkinson's disease--characterization and possible pathogenesis of an unusual phenomenon. *Mov Disord* 1999;14(3):443-447.
- Duvoisin RC, Marsden CD. Note on the scoliosis of Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975;38(8):787-793.
- Elgh E, Domellöf M, Linder J, Edström M, Stenlund H, Forsgren L. Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. *Eur J Neurol* 2009;16(12):1278-1284.
- Elibol B. Hareket Bozuklukları. 1. Baskı, Ankara, Rotatıp Kitapevi. 2011; 61-123
- Ellfolk U, Joutsa J, Rinne JO, Parkkola R, Jokinen P, Karrasch M. Brain volumetric correlates of memory in early Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2013;3(4):593-601.
- Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003;2(4):229-237.
- Fahn S, Elton RL. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent developments in Parkinson's disease*. 1st Ed., New Jersey, McMillan Health Care. 1987; 153-163.
- Feldmann A, Illes Z, Kosztolanyi P, Illes E, Mike A, Kover F, Balas I, Kovacs N, Nagy, F. Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: A voxel-based morphometry study. *Movement Disorders* 2008;23(1):42-46.
- Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. *Brain* 2004;127(3):550-560.
- Ford B, Pfeiffer RF. Pain Syndromes and Disorders of Sensation. In: Pfeiffer RF, Bodis-Wolner, editors. *Parkinson's Disease and Nonmotor Dysfunction*. First edition, Ottawa, Humana Press. 2005; 255-267.
- Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage* 2012;62(2):774-81.
- Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images: Proceedings of the National Academy of Sciences 2000;97(20):11050-11055.

- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
- Gerrits NJ, van der Werf YD, Hofman M, Foncke EM, Klein M, Berendse HW, van den Heuvel OA. Gray matter differences contribute to variation in cognitive performance in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2014;21(2):245-252.
- Giladi N, Hausdorff JM, Balash Y. Episodic and continuous gait disturbances. In: Galvez-Jimene N, editor. *Scientific Basis for the Treatment of Parkinson's Disease*. Second Edition, London, Taylor & Francis. 2005; 321-332.
- Grafton ST. Contributions of functional imaging to understanding parkinsonian symptoms. *Curr Opin Neurobiol* 2004;14(6):715-719.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
- Hanganu A, Bedetti C, Jubault T, Gagnon JF, Mejia-Constain B, Degroot C, Lafontaine AL, Chouinard S, Monchi O. Mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease is associated with increased cortical degeneration. *Mov Disord* 2013;28(10):1360-1369.
- Hely MA, Morris JG, Traficante R, Reid WG, O'Sullivan DJ, Williamson PM. The sydney multicentre study of Parkinson's disease: progression and mortality at 10 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(3):300-307.
- Herman T, Rosenberg-Katz K, Jacob Y, Giladi N, Hausdorff JM. Gray matter atrophy and freezing of gait in Parkinson's disease: Is the evidence black-on-white? *Mov Disord* 2014;29(1):134-139.
- Hurt CS, Landau S, Burn DJ, Hindle JV, Samuel M, Wilson K, Brown RG; PROMS-PD Study Group. Cognition, coping, and outcome in Parkinson's disease. *Int Psychogeriatr* 2012;24(10):1656-1663.
- Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord* 2004;19:1043-1049.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17(5):427-442.
- Hu MT, White SJ, Chaudhuri KR, Morris RG, Bydder GM, Brooks DJ. Correlating rates of cerebral atrophy in Parkinson's disease with measures of cognitive decline. *J Neural Transm* 2001;108(5):571-580.
- Ian P. Johnson. Age-related neurodegenerative disease research needs aging models. *Frontiers Aging Neurosci* 2015;7:168.

- Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Segura B, Baggio HC, Marti MJ, Valldeoriola F, Bargallo N, Tolosa E. Progression of cortical thinning in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27(14):1746-1753.
- Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Tolosa E, Marti MJ, Valldeoriola F, Bargallo N, Zarei M. Neuroanatomical correlates of impaired decision-making and facial emotion recognition in early Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2009;30(6):1162-1171.
- Jankovic, J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and Signs. In: Pahwa R, Lyons KE, Koller WC, editors. *Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and Signs. Handbook of Parkinson's disease. Fourth Edition, NewYork-Basel, Marcel Dekker Inc. 2003; 71-107.*
- Jankovic J, Tintner R. Dystonia and parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2001;8(2):109-121.
- Jubault T, Gagnon JF, Karama S, Ptito A, Lafontaine AL, Evans AC, Monchi O. Patterns of cortical thickness and surface area in early Parkinson's disease. *Neuroimage* 2011;55(2):462-467.
- Kasiri K, Dehghani M, Kazemi K, Helfroush M, Kafshgari S. Comparison Evaluation of Three Brain MRI Segmentation Methods in Software Tools. *Proceedings of the 17th Iranian Conference of Biomedical Engineering, Iranian, Abstracts, 2010; 48*
- Korrell M, Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease: an overview. In: Ebadi M, Pfeiffer RF, editors. *Parkinson's disease. First Edition, Florida, CRC Press. 2005; 39-50.*
- Kostić VS, Filippi M. Neuroanatomical correlates of depression and apathy in Parkinson's disease: magnetic resonance imaging studies. *J Neurol Sci* 2011;310(1-2):61-63.
- Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5(6):525-535.
- Lee EY, Sen S, Eslinger PJ, Wagner D, Shaffer ML, Kong L, Lewis MM, Du G, Huang X. Early cortical gray matter loss and cognitive correlates in non-demented Parkinson's patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19(12):1088-1093.
- Lees, AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's Disease. *Lancet* 2009;373:2055-2066.
- Lee SH, Kim SS, Tae WS, Lee SY, Lee KU, Jhoo J. Brain volumetry in Parkinson's disease with and without dementia: where are the differences? *Acta Radiol* 2013;54(5):581-586.

- Leroi I, McDonald K, Pantula H, Harbishettar V. Cognitive impairment in Parkinson disease: impact on quality of life, disability, and caregiver burden. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2012;25(4):208-214.
- Levy G, Tang MX, Cote LJ, Louis ED, Alfaró B, Mejia H, Stern Y, Marder K. Motor impairment in PD: relationship to incident dementia and age. *Neurology* 2000;55(4):539-544.
- Lieberman A. Depression in Parkinson's disease-a review. *Acta Neurol Scand* 2006;113(1):1-8.
- Litvan, I. Atypical parkinsonian disorders. First edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2005; 1-11.
- Luders E, Narr KL, Thompson PM, Rex DE, Woods RP, Deluca H. Gender effects on cortical thickness and the influence of scaling: *Human Brain Mapping* 2006;27(4):314-324.
- Lunn JS, Sakowski SA, Hur J, Feldman EL. Stem cell technology for neurodegenerative diseases. *Ann Neurol* 2011;70(3):353-361.
- Mak E, Zhou J, Tan LC, Au WL, Sitoh YY, Kandiah N. Cognitive deficits in mild Parkinson's disease are associated with distinct areas of grey matter atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(5):576-580.
- Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res* 1991;38(2):143-162.
- Melzer TR, Watts R, MacAskill MR, Pitcher TL, Livingston L, Keenan RJ, Dalrymple-Alford JC, Anderson TJ. Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(2):188-194.
- Morey RA, Petty CM, Xu Y, Hayes JP, Wagner HR, 2nd, Lewis DV. A comparison of automated segmentation and manual tracing for quantifying hippocampal and amygdala volumes: *NeuroImage* 2009;45(3):855-866.
- Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2005;65(8):1239-1245.
- Narr KL, Woods RP, Thompson PM, Szeszko P, Robinson D, Dimtcheva T. Relationships between IQ and Regional Cortical Gray Matter Thickness in Healthy Adults: *Cerebral Cortex* 2006;17(9):2163-2171.
- Okun MS, McDonald WM, DeLong MR. Refractory nonmotor symptoms in male patients with Parkinson disease due to testosterone deficiency: a common unrecognized comorbidity. *Arch Neurol* 2002;59(5):807-811.

- Oyar O. Radyolojide Temel Fizik Kavramlar. 1. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri. 1998; 151-210.
- Pagonabarraga J, Corcuera-Solano I, Vives-Gilabert Y, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Delfino M, Kulisevsky J, Gómez-Ansón B. Pattern of regional cortical thinning associated with cognitive deterioration in Parkinson's disease. *PLoS One* 2013;8(1):1-8.
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14(2):223-236.
- Pellicano C, Assogna F, Piras F, Caltagirone C, Pontieri FE, Spalletta G. Regional cortical thickness and cognitive functions in non-demented Parkinson's disease patients: a pilot study. *Eur J Neurol* 2012;19(1):172-175.
- Pereira JB, Ibarretxe-Bilbao N, Marti MJ, Compta Y, Junqué C, Bargallo N, Tolosa E. Assessment of cortical degeneration in patients with Parkinson's disease by voxel-based morphometry, cortical folding, and cortical thickness. *Hum Brain Mapp* 2012;33(11):2521-2534.
- Playford ED, Jenkins IH, Passingham RE, Nutt J, Frackowiak RS, Brooks DJ. Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 1992;32(2):151-161.
- Poewe WH, Wenning GK. The natural history of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998;44(1):1-9.
- Raggi A, Leonardi M, Ajovalasit D, Carella F, Soliveri P, Albanese A, Romito L. Disability and profiles of functioning of patients with Parkinson's disease described with ICF classification. *Int J Rehabil Res* 2011;34(2):141-150.
- Reeve A, Simcox E, Turnbull D. Ageing and Parkinson's disease: why is advancing age the biggest risk factor? *Ageing Res Rev* 2014;14:19-30.
- Reijnders JS, Scholtissen B, Weber WE, Aalten P, Verhey FR, Leentjens AF. Neuroanatomical correlates of apathy in Parkinson's disease: A magnetic resonance imaging study using voxel-based morphometry. *Mov Disord* 2010;25(14):2318-2325.
- Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2011;7(3):137-152.
- Riekkinen P Jr, Kejonen K, Laakso MP, Soininen H, Partanen K, Riekkinen M. Hippocampal atrophy is related to impaired memory, but not frontal functions in non-demented Parkinson's disease patients. *Neuroreport* 1998;9(7):1507-1511.

- Rosenberg-Katz K, Herman T, Jacob Y, Giladi N, Hendler T, Hausdorff JM. Gray matter atrophy distinguishes between Parkinson's disease motor subtypes. *Neurology* 2013;80:1476-1484.
- Rosset A, Spadola L, Ratib O. OsiriX: an open-source software for navigating in multidimensional DICOM images. *J Digit Imaging* 2004;17(3):205-216.
- Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ, Greve DN, Desikan RS, Busa E. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral Cortex* 2004;14(7):721-730.
- Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods* 2012;9(7):671-675.
- Shattuck DW, Leahy RM. BrainSuite: an automated cortical surface identification tool. *Med Image Anal* 2002;6(2):129-142.
- Shima K, Mushiake M, Saito N, Tanji J. Role for cells in the presupplementary motor area in updating motor plans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(16):8694-8698.
- Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Deneve C, Destee A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:579-584.
- Stroop, J. R. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 1935;18(6):643-662.
- Tinaz S, Courtney MG, Stern CE, Phil D. Focal Cortical and Subcortical Atrophy in Early Parkinson's Disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 2011;26(3):436-441.
- Tan LC. Mood disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(1):74-76.
- Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol* 2011;26(1):1-58.
- Wolters ECh. Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(3):6-12
- Walsh K, Bennett G. Parkinson's disease and anxiety. *Postgraduate Medical Journal* 2001;770:89-93.
- Yıldırım M. Resimli Sistemantik Anatomi. 1. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2013; 662-665.

Yokochi F. Lateral flexion in Parkinson's disease and Pisa syndrome. *J Neurol* 2006;253(7):17-20.

Zesiewicz TA, Gold M, Chari G, Hauser RA. Current issues in depression in Parkinson's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999;7(2):110-118.

Van Mierlo TJ, Chung C, Foncke EM, Berendse HW, van den Heuvel OA. Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to decreased hippocampus and amygdala volume. *Mov Disord* 2015;30(2):245-252.



EKLER

Ek 1: Maastricht Üniversitesi Tıp Merkezi Yerel Tıbbi Etik Komitesinden Alınan Etik Kurul Çalışma Onayı.

academisch ziekenhuis
Maastricht

P. Debyelaan 25
postbus 5800
6202 AZ Maastricht

telefoon 043-387 65 43
telefax 043-387 78 78



academisch ziekenhuis
Maastricht

azM

Dr. P. Aalten
Psychiatrie en Neuropsychologie
Dr. Tanslaan 12
UM

afdeling **Medisch Ethische Commissie azM/UM**
uw kenmerk
ons kenmerk MEC 09-3-038.7/ivb
doorkiesnummer 043-387 6009
datum 22 oktober 2009
secretariaat.mec@mumc.nl
www.azm.nl/info/azMorganisatie/MEC

Betreft: **Positief besluit NL25214.068.09 / MEC 09-3-038**
ABR versie 02
Titel: **Novel diagnostic approaches for the diagnosis of Alzheimer's Disease: Technology Assessment and Clinical Effectiveness**
Acroniem: **LeARN**
Verrichter: **academisch ziekenhuis Maastricht (azM)**
Hoofdonderzoeker: **Prof. dr. F.R.J. Verhey**
Indiener: **Dr. P. Aalten**

Geachte dr. Aalten,

De Medisch Ethische Commissie azM/UM heeft bovengenoemd onderzoeksvoorstel in volledige vorm op 24-06-2009 ontvangen. Op grond van artikel 2, tweede lid onder a van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) heeft zij het onderzoeksvoorstel in haar vergadering van 08-07-2009 besproken, in aanwezigheid van alle volgens de WMO verplichte disciplines. De samenstelling van de Medisch Ethische Commissie azM/UM is vermeld in bijlage 1. Bij schrijven d.d. 15-07-2009 werden door de commissie vragen aan u gesteld. Deze vragen heeft u beantwoord bij schrijven d.d. 31-07-2009 (ontvangen op 04-08-2009), dat door de commissie werd besproken op 12-08-2009. Op 13-10-2009 ontving de commissie aanvullende informatie. Op 14-10-2009 oordeelde de commissie dat alle vragen naar tevredenheid zijn beantwoord.

besluit

hierbij bericht ik u dat de Medisch Ethische Commissie azM/UM **positief** oordeelt, en het op het gestelde onder artikel 3 van de WMO, over de uitvoering van bovengenoemd onderzoeksvoorstel. Naar mening van de commissie voldoet het onderzoeksvoorstel aan de in de WMO gestelde voorwaarden, de bepalingen uit het CH-GCP richtsnoer (voor zover relevant) en de Verklaring van Helsinki. De commissie is tot het oordeel gekomen dat het aannemelijk is geworden dat het onderzoek een bijdrage levert aan nieuwe inzichten op het gebied van de medische wetenschap, dat het belang van het onderzoek in evenredige verhouding staat tot de risico's en het risico voor de proefpersonen, dat er aan alle overige in art. 3 WMO genoemde voorwaarden is voldaan en dat er sprake is van een zorgvuldige informed consentprocedure.

Documenten

De commissie heeft de volgende documenten in haar beoordeling betrokken:

- A1: aanbiedingsbrief d.d. 22-06-2009;
- B1: ABR-formulier versie 02;
- C1: onderzoeksprotocol versie d.d. 30-07-2009;
- E1: proefpersoneninformatie versie d.d. juli 2009 (inclusief de verzekeringsinformatie over de wijze waarop de verzekering ex artikel 7 lid 1 WMO voor de in het Maastricht UMC+ geïnccludeerde proefpersonen is geregeld);
- E2: toestemmingsverklaringen voor patiënt, mantelzorger en wettelijk vertegenwoordiger, versie d.d. juli 2009;
- E2: formulier voor intrekken eerder verleende toestemming, versie d.d. juli 2009;
- F1: de vragenlijsten LeARN HTA deel, aangeboden bij brief d.d. 31-07-2009;
- H1: curriculum vitae van de onafhankelijke arts dr. M.P.J. van Boxtel;
- H2: curriculum vitae (en publicatielijst) van de hoofdonderzoeker in het Maastricht UMC+ Prof. dr. F.R.J. Verhey;
- I1: lijst deelnemende centra met hoofdonderzoeker aangeboden bij brief d.d. 22-06-2009;
- K3: onderzoekscontract LeARN 2008166 CTMM d.d. 12-09-2008 voor alle deelnemende centra;
- K3: statement behorend bij CTMM contract, ontvangen op 13-10-2009.

Verzekering

Als opdrachtgever van dit onderzoek heeft het azM bij de verzekeraar Marketform/Lloyd's London een WMO-verzekering afgesloten.

De aansprakelijkheidsverzekering van het azM, afgesloten bij verzekeraar Marketform/Lloyd's London, is op dit onderzoek van toepassing voor de in het azM geïnccludeerde proefpersonen.

De andere participerende centra dienen zelf zorg te dragen voor een adequate proefpersonenverzekering voor de patiënten die in het betreffende centrum worden geïnccludeerd.

Uitvoering onderzoek

Aangezien voor de uitvoering van deze studie azM-patiënten worden ingesloten dan wel van faciliteiten van het azM gebruik wordt gemaakt, is het onderzoeker eerst toegestaan *-na ontvangst van een expliciet goedkeuringsbesluit van de Raad van Bestuur van het azM -* te starten met deze studie.

Het positief besluit betreft momenteel uitvoering in het Maastricht UMC+, hoofdonderzoeker prof. dr. F.R.J. Verhey.

Alvorens andere centra kunnen participeren aan dit onderzoek, dienen de Raden van Bestuur/Directies van deze centra advies uit te brengen over de lokale uitvoerbaarheid aldaar en dient de MEC azM/UM de deelname van deze centra vervolgens bij amendement te accorderen.

Verplichtingen

U dient de commissie melding te doen van onderstaande aspecten (voor uitgebreide informatie verwijzen we u naar bijlage 2 en onze website):

1. melding start- en einddatum onderzoek;
2. voortgangsrapportage: het positief besluit is geldig tot **22-10-2010**;
3. SAE's en een voor de proefpersonen in noemenswaardige mate ongunstiger verloop van het onderzoek dan in het protocol voorzien;
4. amendementen;
5. voortijdige beëindiging onderzoek met vermelding van reden;
6. eindrapportage met resultaten en conclusies.


Beroep

Op grond van artikel 23 van de Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) kan een ieder wiens belang rechtstreeks bij dit besluit is betrokken tegen dit besluit beroep instellen binnen zes weken na de dag waarop het besluit bekend is gemaakt. Het beroepschrift dient de belanghebbende te richten aan de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO), adres: CCMO, Postbus 16302, 2500 BH 's-Gravenhage.

Met vriendelijke groet, namens de Medisch Ethische Commissie azM/UM,



mevr. mr. R.C.W. van Gils,
ambtelijk secretaris



mevr. dr. E.P.M. van Raak,
vice-voorzitter

Cc: CCMO (digitaal)

Clinical Trial Center Maastricht

Prof. dr. F.R.J. Verhey, Psychiatrie en Neuropsychologie, Dr. Tanslaan 12, UM

**Bijlage 1 behorende bij het positief besluit inzake MEC 09-3-038
Samenstelling Medisch Ethische Commissie azM/UM per 01-03-2009**

Artsen

- Mw. dr. C.E.M. de Die-Smulders klinisch geneticus (*voorzitter*)
- Dr. J.P. Kooman internist/nefroloog (*vice-voorzitter*)
- Dr. W.J.M. Gerver kinderarts
- Dr. G.V.A. van Ommen cardioloog
- Mw. dr. J.J.M.H. Strik psychiater
- Mw. dr. L.J. Boersma radiotherapeut/oncoloog –
plaatsvervangend lid
- Dr. J.P.M. Offermans gynaecoloog – *plaatsvervangend lid*

Ziekenhuisapothekers / klinisch farmacologen

- Dr. L.M.L. Stolk ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog
- Dr. G.R.M.M. Haenen klinisch farmacoloog/toxicoloog
- Prof. dr. C. Neef ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog/
hoogleraar – *plaatsvervangend lid*

Methodologen

- Dr. ir. P.C. Dagnelie methodoloog/universitair hoofddocent
epidemiologie/ voedingskundige
- Mw. dr. E.P.M. van Raak methodoloog/arts-epidemioloog
- Prof. dr. M.H. Prins methodoloog/hoogleraar epidemiologie/
arts – *plaatsvervangend lid*
- Dr. J.B. Staal methodoloog/universitair docent
epidemiologie – *plaatsvervangend lid*

Ethici

- Dr. R. Berghmans ethicus/filosoof
- Mw. dr. C. Widdershoven-Heerding ethicus /filosoof
- Dr. R.H. Houtepen ethicus/filosoof- *plaatsvervangend lid*

Juristen

- Mw. mr. dr. W. Kieboom (gezondheids)jurist
- Mw. mr. R. Talma (gezondheids)jurist
- Mr. J.M.G. Smeets (gezondheids)jurist

Proefpersonenleden

- Mw. I. Swane-van Geleijn Vitringa proefpersonenlid
- Mw. drs. barones J.M. van Voorst tot
Voorst- Bloys van Treslong proefpersonenlid
- Mw. M. Raven-van Buggenum proefpersonenlid – *plaatsvervangend lid*

Overige leden

- Dr. P.R.J. Falger medisch psycholoog
- Dr. P.J.M. Portegijs universitair docent huisartsgeneeskunde
- Dr. J. Plat universitair docent voedingskunde
- Dr. R. van Diest universitair hoofddocent psychiatrie en
neuropsychologie – *plaatsvervangend lid*

Bijlage 2 behorende bij het positief besluit inzake MEC 09-3-038

Verplichtingen onderzoekers

1. *Melding startdatum:* de commissie dient op de hoogte te worden gebracht van de startdatum van het onderzoek (datum inclusie eerste proefpersoon). Het positief besluit verliest zijn geldigheid, als met het uitvoeren van het onderzoek niet is begonnen, binnen een jaar nadat dit besluit is genomen.
2. *Herbeoordeling na 1 jaar / voortgangsrapportage:* een positief besluit van de commissie is slechts een jaar geldig (gerekend vanaf de dagtekening van het positief besluit). U dient jaarlijks verlenging van het positief besluit te vragen voor studies die een langere looptijd hebben dan één jaar. Bij het verzoek tot herbeoordeling dient u tevens een voortgangsrapportage over de studie in te leveren, om de commissie op de hoogte te van de uitvoering van de studie. Hierbij dient onder meer het aantal proefpersonen dat aan het onderzoek heeft deelgenomen te worden gemeld. Tevens dient u *aan het eind van het kalenderjaar* aan de commissie opgave te doen van het daadwerkelijk aantal geïncludeerde proefpersonen in dat jaar, ten behoeve van de dekking van de proefpersonenverzekering van het azM.
3. *SAE's en nadere beoordeling:* SAE's zijn ernstige ongewenste voorvallen en dienen aan de commissie te worden gemeld via een SAE-meldformulier. Daarnaast dient u een nadere beoordeling aan de commissie te vragen indien het onderzoek een verloop neemt dat in noemenswaardige mate voor de patiënt of gezonde proefpersoon ongunstiger is dan in het onderzoeksprotocol is voorzien.
4. *Amendementen:* elke wijziging van het protocol dient aan de commissie te worden gemeld, met vermelding van de reden van de wijziging en toezending van de aangepaste documenten.
5. *Voortijdige beëindiging studie:* indien uw onderzoek voortijdig beëindigd wordt, dient u dit binnen 15 dagen te melden aan de commissie, met opgave van de redenen voor de voortijdige beëindiging van het onderzoek.
6. *Einde studie/opgave aantal deelnemers:* de commissie dient op de hoogte te worden gebracht van de einddatum van het onderzoek (datum laatste meting bij de laatste proefpersoon). Ook dient opgave gedaan te worden van het daadwerkelijk aantal proefpersonen dat aan de gehele studie heeft deelgenomen.
7. *Eindrapportage:* tenslotte dient u een eindrapportage aan de commissie aan te leveren met de resultaten en conclusies van de studie en alle publicaties.

Ek 2: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (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 hafif ama kesin bir bozukluk ve zaman zaman yönlendirme gereksinimi mevcut.

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

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

2. Düşünce Bozuklukları (Demans veya İlaç Entoksikasyonuna Bağlı)

0- Yoktur.

1- Canlı rüyalar vardır.

2- İç görünüm korunduğu "benign" halüsinasyonlar.

3- Ara sıra veya sık sık halüsinasyon ya da hezeyanlar, iç görü bozulmuştur; günlük aktiviteleri engelleyebilir.

4- Sürekli halüsinasyon veya belirgin psikoz vardır. Kendine bakamaz.

3. Depresyon

0- Semptomlar ve intihar düşünceleri ya da niyeti ile giden sürekli depresyon.

4. Motivasyon / İnisiyatif

0- Normal

1- Eskisinden daha az hakkını savunur, daha pasif.

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

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

4- İç kapanıklık, tam motivasyon yitimi.

II. GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ

“On/off” dönemleri belirtilir.

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

6. Salivasyon

- 0- Normal.
- 1- Hafif, ancak ağızda tükürük birikmesi kesindir; geceleri tükürük akabilir.
- 2- Orta derecede tükürük birikimi, minimal derece akabilir.
- 3- Belirgin tükürük artışı ile giden bir miktar tükürük akması olur.
- 4- Belirgin biçimde tükürük birikimi ve sürekli mendil gereksinimi mevcut.

7. Yutma

- 0- Normal.
- 1- Nadiren yutma problemi.
- 2- Ara sıra yutma problemi.
- 3- Yumuşak gıda gerektirecek kadar yutma problemi
- 4- Nazogastrik tüp veya gastrostomi gereklidir.

8. Yazı

- 0- Normal.
- 1- Hafif yavaşlama veya harflerde küçülme.
- 2- Orta derecede yavaşlama veya harflerde küçülme; tüm kelimeler okunabilir.
- 3- Ağır derecede bozulma, kelimelerin tümü okunamaz.
- 4- Kelimelerin büyük çoğunluğu okunamaz.

9. Bıçak ve Diğer Mutfak Gereçlerini Kullanma

- 0- Normal.
- 1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur.
- 2- Beceriksiz ve yavaş olmasına karşın birçok gıda maddesini kesebilir, kısmen yardım gereksinimi vardır.
- 3- Gıdalar başkası tarafından kesilmelidir, ancak halen, yavaş bir şekilde yiyebilir.
- 4- Beslenmede tamamen yardıma muhtaçtır.

10. Giyinme

- 0- Normal.
- 1- Biraz yavaş, fakat yardım gereksinimi yoktur.
- 2- Zaman zaman düğme ilikleme, giysilerin kollarını geçirmede yardım gerekir.
- 3- Önemli ölçüde yardım gereksinimi vardır, ancak bazılarını yalnız yapabilir.
- 4- Tamamen yardım gerekir.

11. Kişisel Temizlik

- 0- Normal.
- 1- Biraz yavaş, ancak yardım gereksinimi yoktur.
- 2- Duş ya da banyo yapmasında yardım gerekir veya çok yavaş olarak yapabilir.
- 3- Yıkama, diş fırçalama, saç tarama, banyoya gitmede yardım gerekir.

4- Foley sonda veya diğerk mekanik araçlara gereksinimi vardır.

12. Yatakta Dönme ve Yatak Örtüleri ile Baş edebilme

0- Normal.

1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur.

2- Yalnız başına dönebilir veya örtüler ile baş edebilir/düzeltebilir, ancak büyük ölçüde güçlük vardır.

3- Başlayabilir, fakat tek başına dönemez ya da örtüler ile baş edemez/düzeltemez.

4- Yardımsız yapamaz.

13. Düşme (Donma ile İlişkisiz)

0- Yoktur.

1- Nadiren düşme.

2- Ara sıra düşme, günde bir kereden az.

3- Günde ortalama bir kere düşme.

4- Günde bir kereden fazla düşme.

14. Yürürken Donma

0- Yoktur.

1- Yürürken nadiren donma; 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- İlimli güçlük. Kollarını sallamayabilir ya da ayaklarını sürüyebilir.

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; ıstırap verici ölçüde değil.

3- Sık sık ağrılı duyumlar.

4- İstırap 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- İlimli 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- İlimli, 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 ara sıra mevcuttur.
- 3- Orta amplitüdü ve çoğu zaman vardır.
- 4- Yüksek amplitüdü ve çoğu zaman vardır.

21. Ellerde Aksiyon veya Postüral Tremor

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

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

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

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

- 0- Normal.
- 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.
- 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, ara sıra hareket

duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

24. EI 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, ara sıra 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 art arda 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 süregelenharekette 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 erek postür.

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

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

3- 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- Güçlkle yürür ancak pekaz yardım gerekir ya da gerekmez; giderek hızlanma, küçük adımlar veya öne eğilme biraz olabilir.

3- Destek gerektiren ileri derecede yürüyüş bozukluğu.

4- Destekle bile hiç yürüyemez.

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

0- Normal.

1- Geriye doğru gider, ancak yardımsız toparlanır.

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

3- Çok dengesizdir, kendiliğinden dengesini kaybetme eğilimindedir.

4- Destek olmadan ayakta duramaz.

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

0- Yoktur.

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

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

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

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

IV. TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI (Son bir haftaya ait)

A. DİSKİNEZİLER

32. Süre: Diskineziler uyanıkken günün ne kadarını kapsıyor? (anamnez bilgisi)

- 0- Yoktur
- 1- Günün %1-25'ini
- 2- Günün %26-50'sini
- 3- Günün %51-75'ini
- 4- Günün %76-100'ünü

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

- 0- Özürlülük yaratmaz.
- 1- Hafif derecede özürlülük
- 2- Orta derecede özürlülük
- 3- Ağır derecede özürlülük.
- 4- Tamamen.

34. Ağrılı Diskineziler: Diskineziler ne kadar ağrılıdır?

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

35. Erken Sabah Distonisi Varlığı: (Anamnez bilgisi)

- 0- Hayır
- 1- Evet

B- KLİNİK DALGALANMALAR

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

- 0- Hayır
- 1- Evet

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

- 0- Hayır
- 1- Evet

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

- 0- Hayır
- 1- Evet

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

- 0- Yoktur
- 1- Günün %1-25'i
- 2- Günün %26-50'si

- 3- Günün %51-75'i
4- Günün %76-100'ü

C. DİĞER KOMPLİKASYONLAR

40. Hastanın anoreksi, bulantı veya kusması var mı?

- 0- Hayır
1- Evet

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

- 0- Hayır
1- Evet

42. Hastanın semptomatik ortostatik hipotansiyonu var mı?

- 0- Hayır
1- Evet

Ek 3: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAMD)

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

HAMILTON 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. HİPOKONDİRİ	(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"/>
TOPLAM	

HAMILTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Ek 4: Standardize Mini Mental Durum Test (MMSE)

Ad Soyad:
Eğitim (yıl):
T. Puan:

Tarih:
Meslek:

Yaş:
Aktif El:

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)

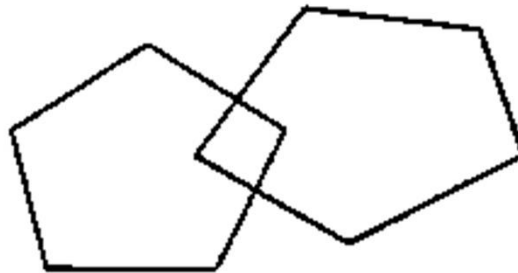
Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ()
DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 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 işlem 1 puan..... ()
d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada)..... ()
e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)..... ()
f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan) ()



BAŞLANGIÇ

1. Doğru kişinin test edildiğinden emin olmak üzere, kişinin isim ve soyadı sorulur.
2. Görme ve işitme için yardımcı cihazı varsa test esnasında bunların kullanılması sağlanır.
3. Testin uygulanacağı kişilere, bazı sorular sorulacağı söylenerek bilgilendirilir ve testin yapılması için izin alınır.
4. Sorular, anlaşılmadığı veya cevap vermeye teşebbüs edilmediği görüldüğünde, en fazla üç kez tekrar edilir ve yine cevap alınmazsa sözel veya fiziksel hiç bir ipucu vermeden sonraki soruya geçilir.
5. Test uygulanırken, bazı sorularda kullanılmak üzere, bir yüzünde büyük harflerle ve rahat okunabilecek biçimde yazılmış "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" yazısı diğer yüzünde dört yanlı bir figür oluşturacak biçimde de iç içe geçmiş iki beşgenin çizildiği olduğu bir kağıt bulundurulmalıdır.

UYGULAMA

1. SMMT "Sizce bazı sorular sormak ve çözümler için bazı problemler göstermek istiyorum, lütfen elinizden gelen en iyi cevabı vermeye çalışın" sorusu ile başlar.
2. Her bir sorunun klinik tecrübeye dayanan ve kolay anlaşılır kendi özel talimatı vardır.
3. Soruların soruluş şekli görüşmeyle bırakılmamış olup, önceden belirlenmiştir. Soruların tamamen belirle ne şekliyle sorulması gereklidir.
4. Soruların yanlarında cevapların yazılabileceği ve puanlandırılabilir boşluklar bırakılmıştır. Böylelikle toplam puan test bittikten sonra sağlanabilir.
5. Zaman sınırlaması verilen sorularda, görüşme talimatı bittikten itibaren süre tutar. Hızlı cevaplama telaşına kapılmayı önlemek için testin uygulandığı kişiye süre tutulduğu bildirilmez. Müsaade edilen süre aşıldığında, görüşme "Teşekkürler, bu kadarı yeterli" diyerek bir sonraki soruya geçer. Zaman sınırlaması, değişkenliği azaltmak, güvenilirliği arttırmak, hastanın yetersiz kaldığı sorular karşısında katastrofik reaksiyonlar geliştirmesini önleyerek sükunetini muhafaza etmek için konulmuştur. Zor bir soru üzerinde çalışıldığında; örneğin beş kenarlı figürlerin kopyasında, zaman dolduğu halde işlem sürmekteyse tamamlanması beklenir.

YÖNELİM

1. Hangi günde bulunduğu sorulduğunda, bulunulan günün bir gün öncesi ve bir gün sonrası doğru kabul edilir. Ay sorulduğunda ayın son günü ise yeni ay ve yeni ayın ilk günü ise eski ay doğru kabul edilir. Mevsimlerde hava şartlarına göre görüşme cevabının doğruluğunu değerlendirmelidir.
2. Bulunulan ülke, şehir, semt, bina ve kat sorulur.

KAYIT HAFIZASI

1. Görüşme hastadan 1 sn ara ile söyleyeceği 3 kelimeyi tekrar etmesini ister. 20 sn süre verilir, her doğru kelimeye 1 puan verilir, sıra ile tekrarı gerekmez.
2. Cevap verildikten sonra puanlandırılır. Yanlış veya eksik cevap verilmişse en fazla beş kez olmak üzere kelimeler tekrarlanıp testteki hatırlama bölümü için öğrenilmesi sağlanır.

DİKKAT ve HESAP

100'den geriye doğru 7 çıkartılarak sayılır. Her bir doğru çıkarma işlemi için 1 puan verilir. Yanlış yapılan işlemde puan düşüldükten sonra hastaya doğru rakam söylenerek devam edilmesi istenir.

HATIRLAMA

Kayıt hafızası bölümündeki üç kelimenin (masa, bayrak, elbise) hatırlanması istenir. Sıra önemsenmez.

LİSAN TESTLERİ

1. Kalem ve saat gösterilerek ne olduğu sorulur. Cevap için 10 sn verilir. (Toplam puan 2)
2. Yandaki cümlelerin tekrarı istenir: "Eğer ve fakat istemiyorum" 10 sn süre verilerek kelime kelimesine tekrara puan verilir. Cümleyi uygun biçimde telaffuz etmek için dikkat göstermek gerekir. Zira yaşlılarda görülen yüksek frekanslardaki işitme kayıplarında cümlelerin anlaşılması zor olabilir. Doğru cevap 1 puandır. (Toplam puan 1)
3. Hastanın birazdan söylenecek 3 basamaklı işlem uygulaması istenir. Öncelikle hastanın dominant olarak kullandığı elini öğrenmek gerekir. Hastaya "Masada duran kağıdı sol/sağ (nondominant) elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve kağıdı yere bırakın lütfen" cümlesi söylenerek 30 sn süre ve her bir doğru işlem için 1 puan verilir. Bu işlem öncesinde (talimat okunmadan) kağıdın hasta tarafından alınmasına izin verilmaz. Görüşme kağıdı hastanın uzanamayacağı bir mesafede ve kendi vücuduna göre orta hatta tutulmalı, talimat verildikten sonra kağıdı hastanın ulaşabileceği alana doğru itmeliştir.
4. Bir kağıda büyük harflerle ve puntolarla rahatça okunabilecek şekilde yazılmış cümle okunarak ne yazıyorsa onu yapması istenir. (Toplam puan 1)
5. Hastaya bir kağıt ve kalem vererek tam bir cümle yazması istenir. 30 saniye süre tanınır. Anlam içeren doğru bir cümle için 1 puan verilir (özne, yüklem, nesne bulunmalıdır).
6. Hastaya bir kağıt, kalem ve silgi verilerek şekli gösterilen birbirini içine geçmiş iki beşgeni kopya etmesi istenir. 1 dakika süre tanınır. Beşgenlerin kenar sayılarının tam olmasına dikkat edilir. (Toplam 1 puan)

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Murat GÖLPINAR

Doğum Yeri: Sinop

Doğum Tarihi: 18.04.1979

Medeni Hali: Bekâr

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl): Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü,
Yüksek Lisans, 2005

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi
Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi, 2011-

E-posta: golpinarmurat@hotmail.com