



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALARINDA, MR
GÖRÜNTÜLEMEDE SUBSTANSİYA NİGRADA
NÖROMELANİN KAYBININ HASTALIK EVRESİ İLE
KORELASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
PARKİNSON PLUS SENDROMLU HASTALARDA
AYIRICI TANIDAKİ YERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Sultan Didem AYDENİZ

UZMANLIK TEZİ

ANTALYA, 2024



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALARINDA, MR
GÖRÜNTÜLEMEDE SUBSTANSİYA NİGRADA
NÖROMELANİN KAYBININ HASTALIK EVRESİ İLE
KORELASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
PARKİNSON PLUS SENDROMLU HASTALARDA
AYIRICI TANIDAKİ YERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Sultan Didem AYDENİZ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sehür Sibel ÖZKAYNAK ,

Prof. Dr. Kamil KARAALİ

““Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

ANTALYA, 2024

TEŞEKKÜR

Nörolojiyi seçmemin en büyük nedeni canım babam Hasan AYDENİZ seni çok seviyorum ve senin kızın olmaktan gurur duyuyorum.

Tez sürecimde en büyük destekçilerim canım annem Lale AYDENİZ ve kardeşim Ahmet AYDENİZ' e çok teşekkür ederim.

Yine bu süreçte her zaman yanımda olan, beraber saatlerce çalıştığımız, yardımını benden esirgemeyen canım arkadaşım Gizem KIZILAY 'a çok teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar	iv
Çizelgeler Dizini	vi
Grafikler Dizini	ix
Resimler Dizini	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	6
2.1.1. Yaş	7
2.1.2. Cinsiyet	7
2.1.3. Çevresel Faktörler	7
2.1.4. Genetik Faktörler	7
2.1.5. Koruyucu Faktörler	10
2.1.6. Bazal Ganglion Devresi	12
2.2. Klinik Belirtiler	14
2.2.1. Tremor	15
2.2.2. Bradikinezi	16
2.2.3. Rijidite	17
2.2.4. Postural İnstabilite	17
2.2.5. Diğer Motor Belirtiler	18
2.2.6. Motor Olmayan Belirtiler	20
2.3. Değerlendirme	21

2.4. İlaç Tedavisi	22
2.5. Ayırıcı Tanı	23
2.6. Ayırıcı Tanıda Kullanılan Yardımcı Görüntüleme Tetkikleri	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Araştırmanın tipi, Evreni ve Zaman	34
3.2. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	34
3.3. Araştırmadan Hariç Tutulma Kriterleri	34
3.4. Araştırmada Kullanılan Yöntem ve Araçlar	34
3.4.1. Hoehn-Yahr Evrelendirme Ölçeği	35
3.4.2. Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS)	35
3.4.3. Nöromelanin duyarlı T1 sekansında MRG inceleme	36
3.5. Etik Kurul Onayı	39
3.6. Örnek Büyüklüğü Hesabı	39
4. VERİ ANALİZİ	40
5. BULGULAR	41
6. TARTIŞMA	82
7. KISITLILIKLAR	89
8. SONUÇLAR	90
9. ÖZETLER	
9.1. Türkçe Özet	93
9.2. İngilizce Özet	95
10. KAYNAKLAR	97
11. EKLER	
11.1. Hoehn-Yahr Evrelendirme Ölçeği	110
11.2. Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS)	111

SİMGELER VE KISALTMALAR

COMT	Katekol O- Metiltransferaz
DAT	Dopamin taşıyıcı transporter
DAT-SCAN SPECT	Dopamin taşıyıcı transporter görüntüleme
DAT SPECT	Dopamin taşıyıcı transporter tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi
DBS	Derin Beyin Stimülasyonu
GH	Gaucher Hastalığı
GPe	Globus Pallidus Externus
GPI	Globus Pallidus Internus
GM	Gri Madde
FA	Fraksiyonel Anizotropi
I-FP-CIT SPECT	^{123}I - <i>N</i> - ω -floropropil-2 β -karbometoksi-3 β -(4iodofenil)nortropan SPECT
I-IBF	[(1-etil-2-pirolidinil)metil]karboksamido-2,3-dihidrobenezofuran
I-IBZM SPECT	İyodobenzamid SPECT
İPH	İdiyopatik Parkinson Hastalığı
KBD	Kortikobazal Dejenerasyon
LC	Locus Coeruleus
LCD	Lewy Cisimcikli Demans
L-dopa	Levodopa
LN	Lentiform Nükleus
MAO-B	Monoamin Oksidaz B
MCP	Orta Serebellar Pedinkül
MMSE	Mini Mental Durum Muayenesi
MPTP	1-metil-4-fenil-4-propiyonoksipiperidin
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSA	Multi Sistem Atrofi
MSA-P	MSA-Parkinsonizm
MSA-S	MSA-Serebellar

PSP	Progresif Supranükleer Palsi
REMUDB	REM Uyku Davranış Bozukluğu
SCP	Superior Serebellar Pedinkül
SN	Substansiya Nigra
SNc	Substansiya Nigra Pars Compacta
SNr	Substansiya Nigra Pars Reticulata
SWI	Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme
ROI-SI	Region of Interest- Signal İntensity
UKPDSBB	Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası
UPDRS	Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği
ÜA	Ürik Asit
VBM	Voksel Bazlı Morfometri
VMAT2	Vesiküler monoamin taşıyıcı 2
TDS	Transkranial Doppler Sonografi
11C-DTBZ	11-C Dihidrotetrabenazin
18-F-AV-1451	¹⁸ F-flortausipir PET

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
5.1. Hastalık Grupları	41
5.2. Çalışmaya Katılan Hastaların Yaş İstatistikleri	42
5.3. Parkinson Hastalarında Hoehn Yahr Evresi	42
5.4. Parkinson Hastalarında UPDRS Değerleri	42
5.5. Parkinson Hastalarında Hastalığın Baskın Olduğu Taraf	43
5.6. Sağ ve Sol Taraf ROİ-Sİ değerleri	43
5.7. Sağ Taraf Kayıp Değerlendirmeleri	44
5.8. Sol Taraf Kayıp Değerlendirmeleri	45
5.9. Sağ ve Sol Taraf ROİ-Sİ Kayıp Değerleri	47
5.10. Hastalık Gruplarına Göre Yaş Dağılımı	50
5.11. Hastalık Gruplarına Göre Sağ ve Sol Taraf ROİ-Sİ değerleri	51
5.12. Hastalık Gruplarına Göre Sağ Lateral Kayıp Değerlendirmeleri	53
5.13. Hastalık Gruplarına Göre Sağ Median Kayıp Değerlendirmeleri	55
5.14. Hastalık Gruplarına Göre Sağ Medial Kayıp Değerlendirmeleri	57
5.15. Hastalık Gruplarına Göre Sol Lateral Kayıp Değerlendirmeleri	59
5.16. Hastalık Gruplarına Göre Sol Median Kayıp Değerlendirmeleri	61
5.17. Hastalık Gruplarına Göre Sol Medial Kayıp Değerlendirmeleri	63
5.18. Hastalık Gruplarına Göre Sağ ve Sol Taraf ROİ-Sİ Kayıp Değerleri	64
5.19. Parkinson Hastalarında Lateral ve Medial ROİ-Sİ Kayıp Değerleri	65

5.20. Parkinson Hastalarında Sağ Taraf Lateral ve Medial Kayıp Değerlendirmeleri	67
5.21. Parkinson Hastalarında Sol Taraf Lateral ve Medial Kayıp Değerlendirmeleri	67
5.22. Parkinson Hastalarında Hoehn & Yahr Evresine Göre Sağ Taraf Kayıp Değerlendirmeleri	68
5.23. Parkinson Hastalarında Hoehn & Yahr Evresine Göre Sol Taraf Kayıp Değerlendirmeleri	69
5.24. Parkinson Hastalarında Hoehn & Yahr Evresine Göre Sağ ve Sol Taraf ROİ-Sİ Kayıp Değerleri	70
5.25. Parkinson Hastalarında Sağ Taraf Kayıp Değerlendirmelerine Göre UPDRS Toplam Skorları	71
5.26. Parkinson Hastalarında Sol Taraf Kayıp Değerlendirmelerine Göre UPDRS Toplam Skorları	72
5.27. Parkinson Hastalarında Sağ ve Sol Taraf ROİ-Sİ Kayıp Değerleri ile UPDRS Toplam Skorları İlişkisi	73
5.28. Parkinson Hastalarında Sağ Taraf Kayıp Değerlendirmelerine Göre UPDRS-3 Skorları	74

5.29. Parkinson Hastalarında Sol Taraf Kayıp Değerlendirmelerine Göre UPDRS-3 Skorları	75
5.30. Parkinson Hastalarında Sağ ve Sol Taraf ROİ-Sİ Kayıp Değerleri ile UPDRS-3 Skorları İlişkisi	76
5.31. Parkinson Hastalarında Hoehn & Yahr Evresine Göre Hastalığın Baskın Olduğu Taraf	77
5.32. MSA Türlerine Göre Sağ Taraf Kayıp Değerlendirmeleri	78
5.33. MSA Türlerine Göre Sol Taraf Kayıp Değerlendirmeleri	79
5.34. MSA Türlerine Göre Sağ ve Sol Taraf ROİ-Sİ Kayıp Değerleri	80

GRAFİKLER DİZİNİ**Sayfa**

Grafik 5.1 Hastalık grupları	41
Grafik 5.2 Parkinson Hastalarında Sağ Lateral ve Sağ Medial ROI Kayıp Değerleri	66
Grafik 5.3 MSA Türlerine Göre Sağ Median ve Sağ Medial ROI-Sİ Kayıp Değerleri	81

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa
Resim 3.1 Solda ROİ-Sİ sağda vizuel değerlendirme	39
yapılan aynı hastanın 2 farklı değerlendirme görüntüsü	
Resim 5.2 Sırasıyla İdiyopatik Parkinson Hastası, MSA,PSP ve	46
kontrol grubu bireylerin vizüzel değerlendirmesi	
Resim 5.3 Sırasıyla İdiyopatik Parkinson Hastası, MSA,PSP ve	48
kontrol grubu bireylerin ROİ-Sİ değerlendirmesi	

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH), genellikle vücudun bir tarafında başlayıp yıllar içinde karşı tarafa da geçen, istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi ve postüral dengesizlikle karakterize, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır.(1) Substansiya Nigra'nın pars kompakta kısmındaki nöronların dejenerasyonu ve sitoplazmalarında Lewy cisimlerinin varlığı hastalığın klasik patolojik bulgularını oluşturur. (2)

1980'lerin sonlarına kadar İPH için resmi bir tanı kriteri yoktu. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası (UKPDSBB) İPH için ilk resmi tanı kriterlerini oluşturmuştur. Günümüzde bu kriterler üç ana basamakta toplanır; 1. Basamakta İPH tanısından bahsedilir, 2. Basamakta İPH dışlama kriterlerinden bahsedilir, 3. Basamakta İPH için destekleyici kriterlerden bahsedilir.(3)

Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleri şunlardır:(3)

1- Dahil olma kriterleri:

- ✓ Bradikinezi (mutlak kriter)
Aşağıdakilerden en az birinin bulunması
- Kas rijiditesi
- 2- 4-6 Hz istirahat tremoru
- Postural İnstabilite

2. Dışlayıcı kriterler:

- ✓ Tekrarlayan inme anamnezi
- ✓ Tekrarlayan kafa travması öyküsü
- ✓ Kesin ensefalit öyküsü
- ✓ Okülerjik krizler
- ✓ Semptomların başlangıcında nöroleptik kullanım öyküsü olması
- ✓ Birden fazla akrabada etkilenme olması
- ✓ Süreğen remisyon
- ✓ Üç yıl sonra belirtilerin tek taraflı olarak devam etmesi
- ✓ Supranükleer bakış felci

- ✓ Erken ve ağır demans
- ✓ Babinski belirtisi
- ✓ Bilgisayarlı tomografide serebral tümör veya kommunikan hidrosefali varlığı
- ✓ Yüksek doz L-Dopaya yanıt alınamaması (malarbsobsiyon yokluğunda)
- ✓ MPTP gibi toksik ajanlara maruz kalma

3. Destekleyici Kriterler (İPH tanısı için 3 ve ya daha fazlası gereklidir)

- ✓ Tek taraflı başlangıç
- ✓ İstirahat tremorunun varlığı
- ✓ Progresif seyir
- ✓ Belirtilerin başladığı tarafta daha belirgin olmak üzere asimetrisinin korunması
- ✓ L-Dopa'ya iyi yanıt
- ✓ L-Dopa'ya bağlı şiddetli kore
- ✓ Beş yıl veya daha uzun süreli L-Dopa yanıtı
- ✓ On yıl veya daha uzun süreli klinik seyir

İPH tanısı; bradikinezi, rijidite, tremor ve postural instabiliteden oluşan parkinsonizm semptomları, pek çok diğer parkinsonizm yapan diğer nedenlerde de görüldüğünden özellikle erken dönemlerde zor olabilir.(4)

İPH ayırıcı tanısında; ilaçlara ve toksinlere bağlı parkinsonizm ve diğer nörodejeneratif parkinsonizmler veya Parkinson Plus Sendromları (Multipl Sistem Atrofi (MSA), Progresif Supranükleer Paralizi (PSP), Kortikobazal Dejenerasyon(KBD), Lewy Cisimcikli Demans (LCD)), vasküler parkinsonizm gibi nedenler en sık akla gelir. (4) Özellikle Parkinson Plus Sendromları'nda, tipik klinik ve görüntüleme bulguları ortaya çıkana kadar, İPH dan ayırt etmek zor olabilir. Prognozlarının kötü ve tedavi yanıtlarının yetersiz olması nedeniyle erken tanı önemlidir.(4)

MSA, parkinsonizm bulgularının yanı sıra serebellar ve otonomik bulguların görüldüğü bir tablodur.(5) Otonomik bulgular; ortostatik hipotansiyon, impotans, idrar inkontinansıdır. Parkinsonizm belirtilerinin, serebellar belirtilere göre daha erken ve ön planda olduğu tablo MSA-Parkinsonizm (MSA-P), serebellar belirtilerin parkinsonizme göre daha erken ve ön planda olduğu tablo MSA-Serebellar(MSA-S)olarak adlandırılır. (5) Parkinsonizm belirtilerinin, İPH' a göre

simetrik olması, piramidal ve bulber belirtilerin zaman içinde ortaya çıkması, erken düşmelerin görülmesi, sıklıkla ağır uyku apnesinin eşlik etmesi, otonomik belirtilerin İPH' a göre çok daha şiddetli olması MSA 'nın özelliklerindendir.(5, 6) Progresif Supra Nükleer Paralizi (PSP) pek çok alt fenotipi olan; parkinsonizm belirtileri, supranükleer bakış paralizisi, aksiyel rijidite ve erken düşmeler ile karakterize bir klinik tablodur.(7)

Çalışmamızda, İPH ayırıcı tanısında, bu iki klinik tablo incelenecektir.

Yukarıdan da anlaşılacağı üzere İPH ve Parkinson Plus Sendromu tanısı klinik semptom ve bulgu temellidir. Yerleşmiş laboratuvar veya görüntüleme yöntemi tanıda henüz rutin uygulamada kullanılmamasına karşın, bazı nörogörüntüleme yöntemleri tanıda yardımcı olmaktadır.

Parkinsonizm tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri :

Transkranyal Doppler Sonografi, beyin parankimini görüntülemek için kullanılabilir. (8) Becker ve arkadaşları, TDS ' de mezensefalonda substansiya nigra, Parkinson hastalarında, kontrol grubuna göre hiperekojenite olduğunu gösterdiler. (8-10) Daha sonraki çalışmalarda da Parkinson hastalarının %90'dan fazlasında bu ekojenite artışının olduğu doğrulandı.(9) TDS, ucuz ve non-invaziv bir yöntemdir.(9) Ancak bu hiperekojenite, hastalığın progresyonu ile değişiklik göstermez.(9, 11) Sağlıklı deneklerde artan ekojenite İPH 'nın ortaya çıkacağını habercisi olabilir.(9, 11) Yani bir biyobelirteçtir.(11) Ayrıca İPH 'ı, Parkinson Plus Sendromları' ndan ayırt ettirmede yetersizdir.(11)

DATSCAN, SPECT incelemesi ile beyindeki striatal dopamin taşıyıcılarının ("transporter") noninvaziv olarak görüntülenmesinde kullanılır.(12) Taşıyıcı proteine sahip sağlıklı hücre sayısı ne kadar çoksa, görüntüler o kadar parlak olur.(12) Bu sayede beyin görüntülerinin yoğunluğu beyin hücrelerinin sağlığını belirler.(12) İPH' da normal bireylere göre, striatum bölgesinde putamende, kaudat çekirdeğe kıyasla DAT bağlanması belirgin azalma ve buna bağlı olarak parlaklık kaybı olduğu gösterilmiştir.(12, 13) DAT-SPECT görsel değerlendirmelerinde, striatum normalde virgül şeklinde beklenir.(12) İPH 'da, dorsal putamende parlaklık kaybına bağlı ovoid ya da dairesel bir görünüm olur, bu tutulum paterni de nörolojik bulguların daha belirgin olduğu tarafın kontralateralinde daha fazla olmak üzere asimetrik bir özellik gösterir. (12)

Parkinson Plus Sendromlarında ise, oval şekil yine görülebildiği gibi, simetrik bir tutulum söz konusudur ve kaudat çekirdekte daha erken tutulum görülür ve putamen ile kaudat çekirdek arasındaki grandyan belirginliği azalır ama bu bulguların güvenilirliği İPH'a göre daha azdır.(13) Klinik kullanımda DAT görüntülemenin ana endikasyonu; Nörodejeneratif Parkinsonizm' den şüphelenilen hastalarda İPH' ı, esansiyel tremordan ayırarak ayırıcı tanıyı desteklemektir.(13) Ayrıca, presinaptik parkinsonizm yapan bozukluklar (İPH, MSA ve PSP dahil) ile presinaptik dopaminerjik kaybın olmadığı parkinsonizmin (ilaca bağlı parkinsonizm veya psikojenik parkinsonizm gibi) ayırt edilmesidir.(13) Ek olarak da Lewy cisimcikli demans ile Alzheimer hastalığının ayırt edilmesinde kullanılır.(14)

MRG' de ise İPH ve Parkinson Plus Sendromlarında çeşitli yapısal değişiklikler izlenir. İPH da, hastalığa özgül hiçbir MRG belirteci tanımlanmamıştır.(15) İzlenen değişikliklerden bazıları şunlardır. 7T MRG çalışmalarında substantia nigra da sinyal kaybı; bilateral dorso-lateral nigral hiperintensite kaybı (özellikle SWI görüntülemeye substansiya nigraya bakıldığında, buradaki nöronların dejenerasyonuna bağlı, intensitede azalma sonucu ortaya çıkan kırlangıç kuyruğu görünümü kaybı tipiktir), özellikle erken ve orta evre hastalarda frontal kortikal atrofi, koku alma bozuklukları olan hastalarda olfaktör bulbus ve kanal hacminde azalma, difüzyon çalışmalarında ise Cochrane ve ark. substantia nigra'da oldukça önemli Fraksiyone Anizotropi azalması bulmuştur.(16, 17)

Multi sistem atrofi ve progresif supranükleer palside görülen MRG değişikliklerinden bazıları yüksek özgüllüğe sahiptir.

Multi sistem atrofide görülen MRG bulguları: inferior olivar nucleus ve pons liflerinde görülen hot-cross bun işareti, medulla ve ponsa atrofi, serebellum ve dentat nucleusda atrofi, putamende atrofi ve/veya putaminal lateral hiperintensite (yarık işareti), özellikle putamen ve clastrum atrofisi MSA –P'li hastalarda 5 yıl içinde sıklıkla gözlenir.(18, 19)

Progresif supranükleer paralizi de ise: orta beyin atrofisi, tegmental atrofiye bağlı olarak sinek kuşu bulgusu ve gündüzsefası çiçeği bulgusu, pons/orta beyin oranının artması, globus pallidusta hiperintensite izlenebilir.(20)

İPH' lılarda, hastalık ilerledikçe Substansiya nigra'da nöromelaninin azaldığı bilinmektedir.(21) Nöromelanin, insan beyninde belirli katekoleminerjik nöron popülasyonlarında doğal olarak bulunan kahverengi-siyah renkli granüler bir pigmenttir.(22) Substansiya nigra'nın dopaminerjik nöronları ve locus ceruleustaki nöroadrenerjik nöronlar bu yapıların koyu renginden sorumlu olan bu pigmenti yüksek miktarda içerir.(23) Nöromelanin içeren nöronlarda, nigrosom olarak adlandırılan ve kalbindin proteini aracılığıyla oksidatif strese karşı koruyucu özelliği bulunan yapılar bulunur. İPH da nigrosom yapısının bozulması, artan demir içeriği, nöromelanine duyarlı MRG'de önemli bir hiperintensite kaybı gösterir.(24) T1 ağırlıklı nöromelanin duyarlı manyetik rezonans görüntüleme (NM-MRG) nöromelanindeki değişiklikleri yansıtabilmektedir.(24-26) Bu nedenle nöromelanin görüntüleme, İPH tanısını destekleyici olarak kullanılabilir.(24-26) Aynı zamanda hastalığın ilerlemesinin değerlendirilmesi için de önemli bir biyobelirteç olabilir.(24-26)

Bizim bu çalışmada amacımız, Parkinson hastalığının tanısını ve ayırıcı tanısını iyileştirmek olacaktır. Poliklinik başvurularında, İPH ya da Parkinson Plus Sendromu ön tanısı düşünülüp MRG'a gönderilmiş hastalarda; kontrol muayenelerinde MRG'de nöromelanin kaybının incelenerek, bu kaybın İPH'da, hastalık evresi ile korele olup olmadığı araştırılacaktır. Ek olarak nöromelanin MRG görüntülemesinde Parkinson Plus Sendromlarında nasıl bir etkilenme olduğu değerlendirilerek İPH ayırıcı tanısında kullanılıp kullanılamayacağı araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

İdiyopatik Parkinson Hastalığı, sıklığı ve etkin tedavi seçenekleri nedeniyle nöroloji pratiğinde özel bir öneme sahiptir. Parkinsonizm sendromunun en sık görülen varyantı olup, hareket bozukluğu hastalıkları arasında Esansiyel Tremordan sonra en sık karşımıza çıkan antitedir.(27, 28) İstirahat tremoru, rijidite, bradikinezi, asimetrik bulgular ve levodopa ile iyileşmenin olması, diğer parkinsonizm yapıcı tanılarının dışlanması ile teşhis konulur.(27) İPH' da ilk motor klinik bulguların ortaya çıkması nigral dopaminerjik nöronların yaklaşık %60'ının kaybından sonra görülür.(27) Klasik olarak patoloji; Substansiya nigranın pars kompaktasında hücre kaybı, gliosis, kalan nöronlarda intrasitoplazmik Lewy cisimciklerinin varlığı ile tanımlanır. (27) Ayrıca olfaktör sistem, beyin sapı ve periferik otonom sistemde alfa-sinüklein birikimi izlenir. (29) Nörodejenerasyonun zamansal ve bölgesel dağılımı göz önüne alındığında alfa sinüklein birikiminin, SN'da hücre kaybı ve Lewy cisimciklerinin birikiminden önce başladığı anlaşılmaktadır.(27, 29) Yaygın patoloji bulunmasına rağmen, hastalığı motor semptomlar ortaya çıkmadan tanımak neredeyse imkansızdır.(27, 29)

2.1 Etiyoloji ve Risk Faktörleri

James Parkinson'un tanımlamasından bu yana hala hastalığın etyolojisi net bir şekilde aydınlatılamamıştır. Son yıllarda ilerleyen genetik ve moleküler çalışmalara bakarsak hastalığın, multifaktöriyel gen-çevre etkileşimi sonucu ortaya çıktığı söylenebilir.(30)

Hastalığın prevalansı ile ilgili çalışmalar oranın 14,6 /100000 ile 780/100000 arasında değiştiğini göstermektedir.(31) Ülkemizde Mersin'de yapılan prevalans çalışmasında 310, 4/100000 oranı ile gelişmiş ülkelere benzer sonuç elde edilmiştir.(32)

2.1.1. Yaş

Yaşlanma, diğer nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nda da önemli bir risk faktörüdür. Elli yaşından önce hastalık riski az olmasına rağmen yıllar içinde hastalık riski giderek artmaktadır.(33) Birkaç çalışmada da 80 yaşından sonra riskin azaldığı bildirilmiştir.(33, 34)

2.1.2. Cinsiyet

Prevalans ve insidans çalışmalarına bakıldığında; cinsiyetler arası fark bulunmamıştır. (35) Bazı çalışmalar ise, erkeklerin kadınlardan hafifçe daha baskın hastalığa yakalanma riski olduğunu göstermiştir. (35, 36) Bunun nedeni çalışmanın yapıldığı yerlerde, erkeklerin risk faktörlerine (örn. Toksik maddelere maruziyet) daha fazla maruz kalmış olması düşünülmektedir.(35, 36)

2.1.3. Çevresel Faktörler

MPTP gibi uyuşturucu maddeler, demir, manganez, kurşun gibi metaller, kuyu suyu kullanımı, tarım ilaçları (rotenon gibi bitki öldürücüler, organofosfatlar ve paraquat gibi böcek öldürücüler, fungusidler), alkol kullanımı, süt tüketimi, kafa travmaları gibi durumların gerek mitokondrial disfonksiyon –oksidatif stress- protein birikimi- dopaminerjik nöronlarda dejenerasyon, gerekse kan –beyin bariyerinde bozulma- toksik maddelere maruziyet yoluyla Parkinsonizm tablosuna yol açabileceği bildirilmiştir.(37)

2.1.4. Genetik Faktörler

Parkinson Hastalığı gen-çevre etkileşimine dayalı multifaktöriyel bir hastalık olduğu bilinirken yapılan vaka kontrol çalışmalarında ailevi yükün de fazla olduğu bildirilmiştir.(1) Bazı çalışmalar Parkinson hastası birey bulunan ailelerde 3-4 kat daha fazla hastalık geliştirme riskinin bulunduğunu ortaya koymuştur.(1, 38) İPH'nın genetik formları tüm vakaların yalnızca %5-10'unu temsil eder.(1, 38) Aile öyküsünün varlığı, hastalığın erken başlangıcı ve spesifik klinik özellikler (örneğin, başvuru semptomu olarak distoni), bir hastada hastalığın genetik formun varlığından şüphe uyandırır. Hastalığın başlangıcı 30 yaşından önce ise genetik olarak tanımlanmış vakaların oranı %40 'ın üstüne çıkar.(39)

Parkinson Hastalığı ile ilk ilişkilendirilen gen; Yunan bir ailede alfa-synüklein kodlanması ile ilgili PARK1 geninde otozomal dominant kalıtım paterninde bulunmuştur. (40)

Geçiş özelliklerine göre genleri irdeleyecek olursak;

Otozomal Dominant ve Otozomal Resesif Geçişli Parkinson Hastalığı ile ilişkili genler olarak ayırmak mümkündür.

Otozomal Dominant Geçişli Parkinson Hastalığına Yol Açan Genler;

Alfa-synüklein küçük bir proteindir, Lewy cisimciklerinin ana bileşeni olup, sinir sisteminde yaygın bir şekilde eksprese edilir. Presinaptik terminallerde bol miktarda bulunur ve sinaptik iletinin düzenlenmesinde işlevi olduğu düşünülür.

Alfa synükleinin katlanması fibriller formasyonda ve buna bağlı olarak agregatlar oluşturacak şekilde gelişen genetik mutasyonlar, alfa-synüklein kodlayan genin nokta mutasyonu veya multiplikasyonu şeklinde otozomal dominant kalıtım gösteren vakalar olarak bildirilmiştir. Örneğin; PARK genlerinden; PARK1 krz. 4q21 de yerleşik SNCA (alfa-synüklein) geninin missense mutasyonu, PARK4 multiplikasyonu ile ilişkilidir.(40, 41)

En sık görülen otozomal dominant Parkinson Hastalığı; PARK8 de LRRK2' yi (lösinden zengin tekrar eden kinaz 2) kodlayan gendeki mutasyonlardan kaynaklanır.(42) Bunlardan da en yaygını G2019S; aile öyküsü olan Parkinson Hastalarının %5' inde rastlanmıştır. Askenazi Yahudilerinde, Kuzey Afrika Araplarında LRRK2 mutasyonu sıklığı yaklaşık %30 dur.(43) LRRK2'nin tam biyolojik işlevi bilinmemektedir.(43)

PARK5 ubiquitin işlevi ile ilişkili olup, burada oluşan missense mutasyon sonucu da İPH geliştiği bildirilmiştir.(44)

Otozomal Resesif Geçişli Parkinson Hastalığına Yol Açan Genler;

PARK2 de bulunan PARKİN geninin mutasyonu otozomal resesif geçişli, erken başlangıçlı parkinsonizmin en sık nedenidir.(45) Normalde PARKİN mitokondriyal onarımda rol oynar ve proteinlerin degregasyonu ile hücresel homeostasin sürdürülmesini sağlar. Mutasyonu; E3 ubiquitin ligaz aktivitesinde fonksiyon kaybına yol açarak, potansiyel nörotoksik maddelerin birikmesine neden olur. Parkin mutasyonuna bağlı parkinsonizm kendine has bir klinik antitedir.(45) Motor belirtiler simetrik başlayabilir, erken dönemde belirgin

distoni görülebilir, semptomlar levodopaya çok iyi yanıt vermesine rağmen çok hızlı motor komplikasyonlar gelişebilir, kognisyon korunur.(45, 46)

PARK6 geni de PINK-1 proteininde mutasyon sonucu Parkinson tablosu geliştiren genlerden biridir. PINK-1 mitokondrial bir kinazdır işlevi tam bilinmemekle birlikte insan beyinde yaygın olarak eksprese edilir. Klinik olarak PARKİN hastalarından ayırt etmek mümkün değildir. İPH gelişimi için heterozigot PINK-1 mutasyonlarının da risk faktörü olduğu düşünülmektedir.(47)

PARK7 geninde yer alan DJ-1 genindeki mutasyonlar da oksidatif stres cevabını ve mitokondrial fonksiyonu bozarak Parkinsonizm tablosuna yol açar.(48)

PARK9 geninde ATP13A2 mutasyonu da juvenil başlangıçlı nadir bir Parkinsonizm sebebidir.(49)

Son olarak, İPH’da yeni tedavi seçenekleri geliştikçe, DBS operasyonu öncesi bakılması elzem olan, otozomal resesif geçişli glukoserebrosidaz geninin mutasyonu sonrası gelişen Parkinsonizm tablosu dikkati çekmektedir.(50) GBA geni, glikolipid metabolizmasında mühim bir role olan sahip lizozomal enzim β -glukoserebrosidazı kodlar. GBA mutasyonları sonucu yanlış katlanmış glukoserebrosidaz, lizozomal yetersizliğe, otofaji bozukluğuna ve nihayetinde nörodejenerasyona sebep olur, diğer yandan alfa-synükleinin membrana bağlanmasını bozarak sitoplazmada birikmesine ve patolojik olan fibriller formasyona dönmesine sebep olur. β -glukoserebrosidaz’ daki fonksiyon kaybı; Gaucher Hastalığı (GH) olarak bilinen multisistemik belirtileri olan , bir glikolipid depo hastalığına sebep olur.(51, 52) GH olan kimselerde glukoserebrosid birikiminin yanı sıra, diffüz lewy cisimciği ile giden Parkinsonizm olur ve bu hastaların yakınlarında da artmış Parkinsonizm riski bulunmaktadır. GBA mutasyonuna sahip olan veya olmayan Parkinson hastalarının klinik tabloları aynıdır. (51, 52)

Elbette yukarıda bahsedilen genler dışında çok sayıda Parkinson hastalığı riskini arttıran farklı genler vardır ve genetik araştırma teknolojilerindeki gelişmeler ile birlikte yeni yatkınlık lokusları bulunacaktır.

2.1.5 Koruyucu Faktörler

Bir çok vaka kontrol ve prospektif çalışmada gösterildiği gibi sigara İPH için koruyucu bir faktördür.(53) Ritz ve ark. yaptığı çalışmada uzun süreli sigara içme ve bunun miktar ile İPH riskinin azalması arasında bir korelasyon bulunmuştur.(54)

Striatumdaki nikotik, kolinerjik ve dopaminerjik nörotransmitter sistemleri arasında yakın anatomik bir ilişki olduğunu gösteren kanıtlara göre; nikotin, dopaminerjik terminaller üzerinde bulunan nikotik asetilkolin reseptörlerinin (nAChR'ler) aktivasyonunu ve sonrasında dopamin salımını modüle ederek dopaminerjik sistem aracılığıyla striatal aktivitenin düzenlenmesinde kilit bir rol oynar. Parkinson hastalığına karşı nöroproteksiyon mekanizması ile ilgili başka bir hipotez ise, nikotinin indüklediği beyin Sitokrom P450 enzimlerinin (CYP'ler) yükselmesinin bir rol oynayabileceğini belirtmektedir. Bu hipoteze göre, nikotinin CYP indüksiyonuna bağlı beyindeki daha yüksek CYP enzim seviyeleri, nörotoksinlerin inaktivasyonunu artırabilir, böylece Parkinson hastalığının gelişimini ve ilerlemesini geciktirebilir.(55) Ek olarak, son zamanlarda yeni bir hipotez ise, sigaranın bağırsaktaki mikrobiyotanın bileşimini bağırsak iltihabını hafifletecek şekilde değiştirebileceğini öne sürmüştür. Anti-enflamasyonun nikotin tarafından düzenlenmesi, enterik sinirlerde nörodejenerasyona neden olan alfa-synüklein proteininin daha az yanlış katlanmasına, böylece protein kümelerinin merkezi sinir sistemine daha az yayılmasına yol açacaktır.(56) Kafein, adenosin A2A reseptör antagonistidir ve en yaygın şekilde tüketilen maddelerden biridir. Parkinson hastalığında sadece nöroprotektif değil, aynı zamanda motor ve motor olmayan (bilişsel) bulgulara fayda sağlayabileceği kesin olarak ortaya konmuştur. En az altı büyük prospektif epidemiyolojik çalışma, artan kafein tüketimi ile İPH geliştirme riskinin azalması arasında kesin bir ilişki kurmuştur.(57, 58) Hayvan çalışmaları, kafeinin mitokondriyal toksinlerin (MPTP, 6-OHDA ve rotenon) ve a-synükleinin (a-Syn) ifadesini değiştirerek dopaminerjik nörodejenerasyona karşı nöroproteksiyon sağladığını da göstermiştir. Son araştırmalar, PH modellerinde otofaji ve bağırsak mikrobiyotasının, bağırsak-beyin ekseninin, a-Syn bozulmasının kafein sayesinde azaltıldığını ortaya çıkaran yeni mekanizmaları vurgulamıştır.(58)

İlginçtir ki, bazı çalışmalar alkolün İPH ile ilişkili nörodejenerasyona karşı koruyucu bir ajan görevi gördüğünü iddia etmektedir ama bu konuda yapılan başka çalışmalarda ise alkol tüketimi ile İPH riski arasında bir ilişki bulunamamıştır.(59) Yine başka kaynaklar, alkol tüketiminin gerçekten de İPH teşhis şansını artırabileceğini iddia etmektedir. (60)Genel olarak, şu anda İPH riski ile alkol alımıyla ilişkili semptom şiddeti arasındaki korelasyona ilişkin kesin iddialarda bulunmak zordur, gelecekteki çalışmaların bu yanlışlıkları önlemek için titiz çalışma tasarımına sahip olması gerekmektedir.

Bütirat, düzenleyici T hücresi (Treg) aktivasyonunu indüklemek, bağırsak epitel hücreleri için bir besin kaynağı olmak ve anti-enflamatuar sinyal yollarında yer almak da dahil olmak üzere bağırsakta çeşitli rollere sahip bir kısa zincirli yağ asidi molekülüdür. (61)Bir çok çalışma, Roseburia, Faecalibacterium ve Lachnospira gibi bütirat üreten cinslerin Parkinson Hastaları' nın bağırsak mikrobiyotasında daha az bulunduğunu göstermiştir. (62)Esasen, bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki değişiklikler, daha sonra kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artıran lokal ve sistemik iltihaplanmanın artmasına neden olur, bu da diğer faktörlerle birlikte nöroinflamasyonu artırarak İPH' nın ilerlemesini kolaylaştıran nörodejenerasyona yol açar. Kısaca bütirat da, bağırsak mikrobiyotası üzerinden etki gösteren İPH' na karşı koruyucu bir moleküldür.(63) Fiziksel egzersiz, hastalığın zararlı etkilerini yavaşlatmak için genellikle İPH' na önerilen farmakolojik olmayan bir yaklaşımdır. Parkinson Hastaları' nın sağlıklı bireylere göre %29 daha az enerji harcadıkları, bunun da hastalığın olumsuz seyrine, motor kusurların artmasına ve günlük aktivitelerin daha da azalmasına neden olduğu bilinmektedir.(64) Epidemiyolojik veriler, yapılan fiziksel aktivite miktarı ile bu hastalığa yakalanma riski arasında da ters ilişki olduğunu desteklemektedir.(65) Hayvan çalışmaları; fiziksel egzersizin, çeşitli nörotrofik faktörlerin ekspresyonunu ve anjiyojenezi uyararak dopaminerjik fonksiyon üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir.(66) Egzerzise yanıt olarak, dopamin konsantrasyonu artar ve nörotransmitter reseptörlerinin duyarlılıkları da artar. Ayrıca bazal ganglionlarda sıklıkla gözlenen hiperekstabilite de azalır. Özetle; egzersiz önleyici rolün ötesinde, ilerlemeyi de yavaşlatabilir.(66)

Ürik asidin (ÜA), kan ve beyin dokusunda süperoksit, peroksi nitrit ve hidroksil radikalini temizleyen önemli bir doğal antioksidan olduğu bilinmektedir. Serbest radikallerin başlattığı lipid peroksidasyonunu ve DNA hasarını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu pürin metabolitinin herhangi bir kaybı, serbest antioksidan kapasitenin azalmasına neden olur. Ayrıca ürik asidin Parkinson hastalarının kaudat ve substantia nigra homojenatlarında dopamin (DA) oto-oksidasyon hızını yavaşlattığı gösterilmiştir. Ürat ve Parkinson hastalığı arasındaki bağlantıyı destekleyen ilk kanıt dizisi, kontrollerle karşılaştırıldığında Parkinson hastalarında SN'de azalmış ürat düzeylerini bildiren bir postmortem çalışmadan gelmiştir.(67) O zamandan bu yana birçok vaka-kontrol çalışmasında İspanya, Finlandiya, Yunanistan, Amerika Birleşik Devletleri ve Çin'deki İdiyopatik Parkinson Hastaları'nda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında sürekli olarak daha düşük plazma veya serum ürat seviyeleri bildirilmiştir. Daha yüksek serum ürik asit seviyeleri, önemli ölçüde azalmış Parkinson hastalığı riski ile ilişkilendirilmiştir.(68, 69) Ek olarak, erken dönem tedavi edilmemiş Parkinson Hastaları'nda, daha yüksek plazma ÜA konsantrasyonları, daha yavaş bir klinik progresyon oranı ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmaların birçoğu sadece erkekleri içermektedir. Hem erkekleri hem de kadınları içeren çalışmalarda düşük serum ÜA düzeylerinin Parkinson Hastalığı riski veya ilerlemesi ile ilişkin çelişkili sonuçlar bildirilmiş, bazıları bu korelasyonun sadece erkekler için anlamlı olduğunu bildirirken, bazıları ise herhangi bir cinsiyet farkı bulamamışlardır.(70) Koenzim Q10' nun da İPH'lı kişilerde düzeyi düşük bulunmuş ve hastalık ilerledikçe bu düşüklüğün daha da arttığı bulunmuştur.(71)

2.1.6 Bazal Ganglion Devresi

Bazal ganglionlar hareketin planlanması, kontrolü (hız ve şiddetinin ayarlanması, sonlanması) bellek ve emosyonda görev yapmaktadır. Korteksten gelen veriyi işleyip talamus yoluyla kortekse geri yollayarak istemli hareketlerin düzgün bir şekilde uygulanmasını sağlar. Bu yapı; kaudat nükleus, putamen, globus pallidus, substansiya nigra ve subtalamik nükleus olmak üzere bağlantılı 5 nükleustan oluşmaktadır. Kaudat ve putamene neostriatum denilmektedir. (72)

Korteksin motor alanlarından gelen uyarılar BG 'lara striatumdan giriş yaparlar. Striatum ana girdi merkezi olması nedeniyle çeşitli nörotransmitter reseptörlerinden oldukça zengindir fakat ana eksitatuvar nörotransmitterimiz glutamattır. Striatum çıktılarının majör hedefleri; globus pallidusun internal (GPi) ve eksternal segmenti (Gpe) ile substansiya nigra pars retikülatadır (SNr). Çıktıların bu ayrışması direkt ve indirekt yol olarak tanımlanan bazal ganglion devre sisteminin temelini oluşturur.(73)

Direkt yolakta kaudat&putamen (striatum), Gpi, SNr ve talamus yer alır. GPi ve SNr'dan talamusa çıktılar inhibitör özelliktedir. Korteksten striatuma gelen uyarım sonucunda; striatum Gpi ve SNr'ya inhibitör uyarılar gönderir. Bunun sonucunda GPi ve SNr'nin talamus üzerindeki inhibisyonu ortadan kalkar ve talamokortikal bağlantılarda artış meydana gelir. Neticede korteks üzerindeki net etki eksitasyon şeklinde olur. İndirekt yolakta ise kaudat&putamen(striatum), Gpe, Subtalamik nükleus (STN), GPi ve talamustan yer alır. Normalde GPe; STN'e inhibitör projeksiyonlar gönderir, STN ise GPi 'ı eksite eder. İndirekt yolakta kortekten striatuma gelen uyarım sonucunda striatumun GPe üzerindeki inhibisyonu artar. Bunun sonucunda STN üzerindeki inhibisyon ortadan kalkar ve GPi aktive olur. Talamus üzerindeki inhibisyon artar ve sonucunda korteks üzerindeki net etki inhibisyon şeklinde olur. (73-75)

SN, mezensefalonda yer alan, yüksek yoğunlukta dopaminerjik nöron içeren bir yapıdır. Pars kompakta ve pars retikülatada olarak 2 bölümden oluşur. SNpc striatuma dopaminerjik uzantılar göndererek direkt ve indirekt yolu eksite eder. Direkt yolakta yer alan putaminal nöronlar D2 reseptörleri içerirler ve dopamin ile aktive olur. Bunun tersine indirekt yolaktaki putaminal nöronlar ise D1 reseptörü içerir ve dopamin ile inhibe olur. Böylece nigrostriatal yolak indirekt yolu inhibe edip direkt yolu uyarak hareketi kolaylaştırır. İPH'da dopaminerjik nöronlardaki dejenerasyon sonucunda bu iki yolak arasındaki denge bozulur.(75)

2.2. Klinik Belirtiler

İdiyopatik Parkinson Hastalığı, küratif bir tedavisi olmayan, etiyolojisi net olarak bilinmeyen ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Motor ve motor olmayan semptomların çeşitli karışimleri ile ortaya çıkan heterojen bir durumdur. İstirahat tremoru, bradikinezi, rijidite, postural instabilite gibi ana motor belirtilerle beraber gövde de hafif  ne eğik postür, gittikçe hızlanan yürüyüş, asosiye hareketlerde azalma, dizatri, disfaji gibi başka motor belitilerin de görülebildiği bir hastalıktır.

Üst ekstremitelerde ağrı, yorgunluk, REM-UDB, depresyon, anksiyete, apati, demans, psikoz gibi non-motor belitiler ve otonom sinir sisteminin

dejenerasyonunu yansıtan cinsel işlev bozukluğu, konstipasyon, inkontinans, postural hipotansiyon, paroksizmal terleme ve ateş basması gibi belirtilerin de çeşitli kombinasyonlarla eşlik ettiği komplike bir hastalıktır.(76)

 PH'ında ilk motor klinik bulguların ortaya çıkması nigral dopaminerjik nöronların yaklaşık %60-70'i kaybedildikten, yani tahminen bir 4-6 yıllık prelinik dönemi takiben gerçekleşir.(76) Braak ve arkadaşlarınca yapılan çalışmaların sonucunda, alfa-synüklein birikimi ölçü alınıldığında, patolojik sürecin SN'dan çok daha önce olfaktör sistem, kaudal beyin sapı yapılarında ve periferik otonom sistemde (kardiyak ve gastrointestinal) başladığı ilerleyen zamanda yaygın kortikal tutulumun da gerçekleştiği anlaşılmaktadır.(77) Hipozmi, kabızlık, depresyon, REM-UDB, Q-T interval uzaması gibi durumlar da prodromal dönemde en sık görülen belirtiler olup bu patolojik verileri desteklemektedir.(78) Bununla birlikte, kendi başlarına ele alındığında, bu prodromal  zellikler (REM-UDB dışında)  zg ll kten yoksundur ve  PH için zayıf öngörü değerine sahiptir.(79)

Semptomatik dönemde en sık karşılaşılan başlangıç belirtisi, bir elde izlenen istirahat tremoru ve aynı ekstremitede yürüyüşe eşlik eden kol salınım hareketinin genliğindeki azalmadır. Tremor nadiren ayakta, çenede, dilde başlayabilir, baş tremoru beklenmez. Tremor olmaksızın bradikinezi de başlangıç belirtisi olabilir. En sık yürüyüşe eşlik eden spontan kol salınım hareketinin asimetrik azalması biçiminde belirir. (80) Ancak etkilenen elde beceri azalması, yazının küçülmesi (mikrografi), mimiklerin fakirleşmesi(hipomimi), yürürken bir bacakta tutukluk ve ayağı sürüme de semptomatik dönemin ilk belirtileri arasında yer almaktadır.

Hastalığın genç yaşlarda başladığı durumlarda, özellikle yürüyüş esnasında belirginleşen tek taraflı ayak distonisi de nadiren ilk belirti olarak hekimin karşısına çıkabilmektedir.(81, 82)

Hastalık süreci içinde ilk ortaya çıkan belirti genellikle aynı taraftaki diğer ekstremiteye yayılır ve hastalık ilerledikçe karşı ekstremitelerde de semptomlar ortaya çıkar. (80)

İPH klinik belirti ve bulgular asimetriktir. Lee ve arkadaşları asimetrisinin hastalık süresi boyunca korunduğu görülmüştür.(83)

İPH kliniği kişiler arasında birtakım farklılıklar gösterir, bu farkı belirleyen özellikler hastalığın başlangıcında ön planda olan hareket ile ilişkili belirti ve bulguların niteliği olabildiği gibi simetri, ilerleme hızı ve eşlik eden hareket sistemi dışındaki belirtilerdir. (80)

1967’ den beri kullanılan motor bulguların derecelendirilmesini yansıtan Hoehn ve Yahr evrelemesine göre, 3. Evre öncesinde hastalar anti-parkinsoniyen tedavi ile günlük yaşamlarını sürdürebilirler. 3. evre ile birlikte postural reflekslerin bozulması ve düşmelerin belirmesi günlük yaşamı etkilemeye başlar. 4. ve 5. evredeki hastaların artık temel gereksinimleri için desteğe ihtiyaçları vardır. İleri evrelerdeki hastalarda hareket ile ilişkili belirtilerin neden olduğu özürüllüğe ek olarak; demans, Levodopa ilişkili psikoz gibi komplikasyonların gelişmesiyle özürüllük daha da artar. (84)

Ortostatik hipotansiyon gibi otonom bulgular da hastalar için önemli sorunlara yol açabilmektedir. REM-UDB, üriner inkontinans ve konstipasyon da sık görülen non-motor semptomlardır. Bu motor olmayan semptomlar da hastalarda ciddi bir şekilde yaşam kalitesinde bozulmaya yol açar. (80)

2.2.1. Tremor

İPH’nın en göze çarpan ve bilinen belirtisidir. İstirahatte belirgin olması İPH’ na özgüdür. Muayene sırasında, hastanın elleri kucağında rahat pozisyonda iken değerlendirilir. İstirahat sırasında tremorun belirsiz, hafif olduğu zaman hastayı yürüyüş esnasında değerlendirmek gerekir, bu sırada tremorun belirginleştiği görülür. Ya da tremoru belirginleştirmek için hastaya 100’den geriye doğru 3 eksilterek sayma, haftanın günlerini geriye doğru saydırma, karşı ekstremiteye

ardışık hareketler yaptırma gibi komutlar yaptırılabilir. Başlangıç evresinde hemen her zaman tek taraflı iken ilerleyen evrelerde bilateral olabilir. Frekansı 4-6 Hz arasındadır. En sık ellerde görülmekle birlikte, kol, ayak, bacak, çene, dudak ve dilde de görülebilir. Baş tremoru esansiyel tremor lehine değerlendirilir. Heyecan, anksiyete tremoru tetikler veya şiddetlendirebilir. Uyku esnasında da görülebilir. İPH' da istirahat tremorunun yanısıra, postural ve aksiyon tremoru da görülebilir. Tremorda, istirahat durumundan postural duruma geçerken yaklaşık 9 sn'lık bir gecikme görülüp tekrar ortaya çıkması da İPH lehinedir. Yapılan çalışmalarda, hastalık ilerleyip postural instabilite ön plana çıktıkça tremor kaybolabilir.(85)

Tremor baskın fenotip, retrospektif klinikopatolojik çalışmalarda daha yavaş bir hastalık ilerlemesi ve daha az bilişsel bozukluk, depresyon ve apati ile ilişkilendirilmiştir.(86)

2.2.2 Bradikinezi

Tüm Parkinsonizm sendromlarında belirleyici özelliştir ve hareketin yavaşlamasını ifade eder. Hipokinezi ve akinezi gibi terimleri de kapsayıcı bir ifadedir. Yürüyüşe eşlik eden kol salınım hareketinin yavaşlaması, yürüyüşün yavaşlaması, mikrografi, hipomimi, monoton ve kısık sesli konuşma gibi durumlar da bradikineziye örnektir. Hastaya ayrıca oturduğu yerden kalkmada, yatakta dönmede, arabadan inmede, giysilerini giymede zorluk yaşayıp yaşamadığı sorularak semptomun varlığı sorgulanabilir. Muayene sırasında, tekrarlayan baş ve işaret parmağını birbirine vurma, avuç açıp kapama, ön-kol pronasyon supinasyonu, ayak tabanını zeminden kaldırıp indirme yaptırılarak hareketin yavaşlamasına, genliğine bakılarak değerlendirilir.(87)

Göz kırpmanın seyrelmesi de korneal tabakanın irritasyonuna neden olan bir bradikinezi çeşididir. Göz takip hareketleri ve sakkad hareketlerde de yavaşlama bildirilmiştir fakat bu durum atipik parkinsonizmlerden farklı olarak ileri evrelerde rastlanan bir durumdur.(88)

Disfaji, hem yutma fonksiyonu gören kasların bradikinezisini, hem de otonom sinir sistemi işlev bozukluğunu yansıtan bir durumdur ve ileri evrelerde Parkinsonizmin belirtilerinin ağırlaştığı durumlarda görülür. Aspirasyon

pnömonisine neden olabilen ciddi bir durumdur. Bu da hastaya muayene sırasında su içmesi ve katı bir gıdayı yemesi söylenerek değerlendirilebilir.(89)

2.2.3. Rijidite

Anlam olarak, eklemde pasif harekete karşı ortaya çıkan artmış kas tonusudur. Her yöne olan harekette eşit miktarda saptanması durumuna kurşun boru arazi denir. Ön kol yavaş yavaş ekstansiyona getirilirken, kastaki direncin kesik kesik çözülmesi de dişli çark belirtisi olarak geçer. Rijiditenin müphem olduğu durumlarda karşı ekstremiteye ardışık hareketler yaptırarak bulgunun agreve edilmesi sağlanabilir. En sık ekstremitelerde bulunmasına rağmen, boyun, omuz, kalça da da bulunabilir.(76)

2.2.4 Postural İnstabilite

İPH'da en fazla engelliliğe yol açan ve tedavisi en güç olan belirtilerden biridir. Postural reflekslerin bozulmasıyla hastalarda düşmeler, yaralanmalar meydana gelir. Genellikle diğer Parkinsonizm belirti ve bulguları ortaya çıktıktan sonra gelişir, hastalığın erken evrelerinde görülmesi durumunda ön planda diğer Parkinsonizm yapıcı durumlardan MSA ve PSP düşünülmelidir. Çekme testi adı verilen ve hekimin hastanın arkasında durup omuzlarından sertçe arkaya çekmesi ile değerlendirilir. Kişinin postural refleksleri eğer sağlamısa; 1-2 adımda dengesini sağlaması beklenir. Daha fazla adım atılması ya da kişinin düşmemesi için tutulması gerekmesi durumunda postural instabileden bahsedilir. Hoenh-Yahr'da Evre 3'ü belirleyen özelliştir. (27, 69, 87)

Postural instabiliteye bağlı düşmeler hastayı sonunda tekerlekli iskemleye bağımlı duruma getirir.

Dopaminerjik tedaviye neredeyse hiç yanıt vermeyen ve Derin Beyin Stimülasyonu'ndan da yanıt beklenmeyen bir belirtidir.

2.3. Diğer Motor Belirtiler

Yukarıda bahsedilen belirtilere ek olarak hastalık sürecinde görülebilen motor özellikler;

- ✓ Donma: İlk başta saniyeler ile ifade edilecek kadar kısadır, sabah kalkınca harekete başlarken ya da yürürken duraksama şeklinde olur, kapı eşiğinden geçerken, kalabalık ortamlarda belirginleşir. Hastalığın ileri evrelerinde süresi artar. Bunun üstesinden gelmek için bazen hasta ve yakınları tarafından da bilinen hileler faydalı olur. Örneğin, ses çıkarmadan sayı saymak, hastanın yürürken önüne yakının bacağını uzatıp, üzerinden atlatmak) gibi. Tedavide ilaç dozunun artırılması gereken bir durumdur.
- ✓ Diskinezi: İstemsiz, anormal kore, ballismus tarzında hareketlerdir, genellikle baş, yüz ve gövdede bulunur, Parkinsonizmin belirgin olduğu tarafta şiddetli görülür, alınan uzun süreli ilaç tedavisinin bir yan etkisi olarak ortaya çıkar, tepe doz diskinezilerinde alınan ilaç dozu azaltılır, difazik diskinezi ise uzun etkili dopamin agonistleri ve amantadin kullanılır.
- ✓ Distoni: Genç başlangıçlı, genetik geçişli Parkinson hastalarında ilk belirti olabileceği gibi genelde hastalığın ilerleme süreci içinde Levodopa tedavisinin bir komplikasyonu olarak görülmektedir en sık ayaklarda, el parmaklarında görülür, hastalarda izlenen blefarospazm da bir distoni çeşididir.
- ✓ Hipomimi
- ✓ Maske yüz: Spontan göz kırpmasının azalmasıyla buna eşlik edebilen spontan ayrık dudaklar hatta bazen güler gibi duruş olması,
- ✓ Hipofoni: Duygusal ifadeyi yansıtan iniş-çıkışlardan yoksun, monoton, kısık sesli ya da yürüyüş bozukluğunda da olduğu gibi giderek hızlanan konuşma
- ✓ Palilali
- ✓ Disfaji
- ✓ Siyalore: Faringeal kasların bradikinezi
- ✓ Yukarı bakışta kısıtlılık: Hastalığın ileri evrelerinde görülebilmekle beraber normal yaşlılıkta da görülebilir.
- ✓ Göz takip hareketleri ve sakkad hareketlerde yavaşlama
- ✓ Göz açma apraksisi: Genelde PSP'de görülen bir durum olmakta birlikte nadiren İPH'da da görülür.

- ✓ Yürüme hızında azalma, adım aralığında kısalma, ayak sürüme
- ✓ Festinasyon: Postural instabilite ve fleksiyon postürü hastanın ağırlık merkezini önüne kaydırır ve hastalar bu nedenle öne doğru giderek artan bir hızda yürüme paterni sergilerler.
- ✓ Parkinsoniyen Postür: Gövdenin öne eğilmesi, kolların dirsekten ve bacakların dizden fleksiyonu
- ✓ Kamptokormia: Levodopa tedavisinin bir komplikasyonu olarak görülen hasta ayakta iken şiddetli biçimde ortaya çıkan kifotik duruştur, yatar durumda düzelir.(90)
- ✓ Skolyoz
- ✓ Pisa Sendromu: Anormal duruşlar, özellikle ileri evrelerde Parkinson Hastalığı'nın, klinik tablosunun bir parçasıdır. Hemen hemen tüm İPH'larda, hastalığın seyri sırasında, şiddeti hafif ile şiddetli arasında değişen postüral anormallikler gelişir. Anormal postürün klinik fenotipi değişkendir. Bazı hastalar öne eğilir, diğerleri bir tarafa eğilir ve çoğu durumda iki sapma yönünün bir kombinasyonu ile ortaya çıkar. Bonanni ve arkadaşları ilk olarak Pisa Sendromunu, bir duvar gonyometresi ile ölçülen gövdenin 15°'den fazla anormal yanal fleksiyonu olarak tanımlamışlardır. Özellikle koronal düzlemde bir postural deformite olarak ortaya çıkar, ancak bir dereceye kadar öne doğru gövde fleksiyonu ve rotasyonu da görülebilir. Deformite yürüme sırasında artar ancak yatar pozisyonda düzelir. Bel ağrısı ve düşmelere yol açan dengesizliğe neden olur. Nöroleptiklerle tedavi, kolinesteraz inhibitörleri gibi ilaçlara maruz kalma ve Alzheimer hastalığı, İPH ve Multi Sistem Atrofi gibi nörodejeneratif hastalıklardan kaynaklanabilir. Parkinson hastalığında dopaminerjik ve dopaminerjik olmayan ilaçların başlanması/kesilmesi veya değiştirilmesi (artırılması/azaltılması) sonrasında görülebilir. Bazı durumlarda, neden olan ajanın ortadan kaldırılmasıyla normal postür geri kazanılmıştır. Ayrıca, çok sayıda klinik gözlem, İPH' da bu sendromun gelişiminde bazal ganglion döngüsünün dengesizliğinin de rolünü desteklemektedir. (91)

2.4. Motor Olmayan Belirtiler

Bunları; duyuşal, otonom ve psikiyatrik bozukluklar şeklinde sınıflandırmak mümkündür.

- ✓ Ağrı: Genellikle rijidite ve bradikinezi ile bağlantılıdır, ilaç tedavisi ile iyileşme beklenir.
- ✓ Donuk omuz: İPH'nın ilk belirtisi olabilir hatta bu nedenle hastalar Nöroloji'den daha önce yıllarca diğler bölümlerce takip edilebilirler.
- ✓ Uyuşma, soğukluk, karıncalanma, yanma gibi subjektif pareteziler
- ✓ Postural hipotansiyon: Yatar pozisyondan ayakta durur konuma geçince 3 dk geçtikten sonra sistolik kan basıncında 20 mmHg veya üzeri, diastolik kan basıncında 10 mmHg ve üzeri düşme saptanması
- ✓ Kabızlık
- ✓ Üriner inkontinans
- ✓ Eretil disfonksiyon, libido azalması
- ✓ Aşırı terleme
- ✓ Depresyon ve anksiyete (Hastaların yaklaşık yarısında görülebilmektedir.)
- ✓ Psikoz: Hastalık ilerledikçe tedaviyle ilişkili komplikasyonlar sonucu ya da araya giren enfeksiyon gibi nedenlerle ortaya çıkar, varsanılar genelde görseldir. Sıklıkla akşam saatlerinde, sessiz ortamlarda görülür. Delüzyonlarda olabilir.(paronoid formda; eşinin ihaneti, terk edilme, zarar göreceğı düşüncesi şeklinde olabilir.)(92)
- ✓ Dürtü kontrol bozukluğu: Daha çok dopamin agonistleri ile ilgili bir yan etkidir. Amaşsız sterotipik davranışlar (punding), hiperseksüalite, kompulsif yemek yeme, kumar oynama, aşırı para harcama şeklinde olur. (92)
- ✓ Demans: İleri yaş İPH'da, hastalık ilerledikçe yaklaşık %40 oranında görülebilmektedir. Eğer tanıyı takiben 1-2 yıl içinde ortaya çıkarsa ayırıcı tanıda başka hastalıklar düşünülmesi gerekir.(92)
- ✓ REM-UDB: Premotor evrede ortaya çıkan önemli bir belirteçtir. (92)
- ✓ Uyku bozuklukları, gündüz aşırı uyku hali (gece boyunca sık uyku bölünür, sabah erken uyanırlar, uyku kalitesinin kötü olması neden olur ve Levodopa, dopamin agonisti gibi ilaçlar da gündüz aşırı uyku haline neden olmaktadır.) (92)
- ✓ Huzursuz Bacak Sendromu(92)

- ✓ Seboreik dermatit (ciltte kızarıklık ve kaşıntıya neden olur.)(93)
- ✓ Koku almada azalma: Hastaların büyük kısmında premotor evreden itibaren görülen bir semptomdur.) (92)

2.5. Değerlendirme,

Teşhis İPH tanısı; yukarıda anlatılan belirtiler ve klinik muayene bulguları temeline dayanır. Tanı için; Günümüzde, yaygın olarak kullanılan Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası (UKPDSBB) Klinik Kriterleri ve MDS kriterleri kullanılmaktadır.

UKPDSBB kriterleri;

1- Dahil olma kriterleri:

- ✓ Bradikinezi (mutlak kriter)
Aşağıdakilerden en az birinin bulunması
- Kas rijiditesi
- 2- 4-6 Hz istirahat tremoru
- Postural İnstabilite

2. Dışlayıcı kriterler:

- ✓ Tekrarlayan inme anamnezi
- ✓ Tekrarlayan kafa travması öyküsü
- ✓ Kesin ensefalit öyküsü
- ✓ Okülerjik krizler
- ✓ Semptomların başlangıcında nöroleptik kullanım öyküsü olması
- ✓ Birden fazla akrabada etkilenme olması
- ✓ Süreğen remisyon
- ✓ Üç yıl sonra belirtilerin tek taraflı olarak devam etmesi
- ✓ Supranükleer bakış felci
- ✓ Erken ve ağır demans
- ✓ Babinski belirtisi
- ✓ Bilgisayarlı tomografide serebral tümör veya kommunikan hidrosefali varlığı
- ✓ Yüksek doz L-Dopaya yanıt alınamaması (malarbsobsiyon yokluğunda)
- ✓ MPTP gibi toksik ajanlara maruz kalma

3. Destekleyici Kriterler(İPH tanısı için 3 ve ya daha fazlası gereklidir)

- ✓ Tek taraflı başlangıç
- ✓ İstirahat tremorunun varlığı
- ✓ Progresif seyir
- ✓ Belirtilerin başladığı tarafta daha belirgin olmak üzere asimetrinin korunması
- ✓ L-Dopa'ya iyi yanıt
- ✓ L-Dopa'ya bağlı şiddetli kore
- ✓ Beş yıl veya daha uzun süreli L-Dopa yanıtı
- ✓ On yıl veya daha uzun süreli klinik seyir

Şeklindedir.

İPH'nın tanısı için kullanılan kriterlere rağmen, bir hastada erken dönem Parkinsonizm gelişiminin ardından yapılan ilk muayene yalnızca yaklaşık %80' lik bir tanısal doğruluğa sahiptir. Özellikle erken evrelerde hafif motor semptomların varlığı, disotonomik ve bilişsel semptomların bulunması pek çok Parkinsonizm bozukluğuyla örtüşmesi nedeniyle hataya açıktır. Esansiyel Tremor, Vasküler Parkinsonizm, MSA ve PSP gibi durumların yanlış teşhisi, başlangıçta İPH tanısı alan hastaların %5 ila %25'inin uygun olmayan şekilde yönetilebileceği anlamına gelir. Doğru teşhis, doğru yönetim ve prognoz için anahtardır.(4)

Klinik tanıyı doğrulamak ve altta yatan patofizyolojiyi anlamak için görüntüleme gereklidir. Rutinde kullanılan İPH' na patognomik bulgular veren görüntüleme yöntemleri bulunmamaktadır, ancak Parkinsonizm yapan diğer hastalıkları da göz önünde bulundurup ayırıcı tanıda işimize yarar veriler elde etmeye yarar.

2.6. İlaç Tedavisi

İPH tedavisinde; motor belirtilere yönelik kullanılan ana ilacımız ve en etkili olan levodopadır. Dopamin kan-beyin bariyerini geçemediğinden prekürsörü olan bu ilaç kullanılır. Semptomatik etkisini beyinde dopamine çevrilerek gösterir.

Periferde dopamine çevrilmesini önlemek amacıyla dekarboksilaz inhibitörleri ile kullanılır. Hastalık süresi boyunca etkindir.

Diğer ilaçlar;

- Dopamin agonistleri; post-sinaptik dopamin reseptörlerini uyararak etki gösteren pramipeksol, rotigotin, pridedil gibi,
- Dopamin düzeyini enzim inhibisyonu yoluyla arttırmaya yarayan MAO-B inhibitörü; rasajilin, COMT inhibitörü olan entakapon (tek başına kullanılmaz, kombine preparatlarda kullanılır)gibi,
- Amantadin; Glutamat NMDA res. antagonizması, antikolinergik, dopamin salınımını arttırıcı gibi etki mekanizması olan, tremor ve diskinezi gibi bulgulara faydalı olan,
- Antikolinergikler; hafif belirtileri olan, tremor baskın genç hastalarda kullanılabilen biperiden, triheksifenidil gibi ilaçlardır.

İleri evre hastalarda ise;

Dopamin agonisti gibi çalışan sık motor dalgalanmalarda ve diskinezilerde faydalı olan aralıklı subkutan yolla veya sürekli infüzyon şeklinde uygulabilen apomorfin kullanılabilir.

İntestinal jel uygulaması; İntestinal sisteme sürekli levodopa infüzyonunu sağlayarak off periyodları uzun hastalara iyi gelen, apomorfin gibi cihaz destekli, kaset takılarak kullanılan bir uygulamadır.

Cerrahi seçenek ise; hedef bazal ganglionlara yönelik yapılan derin beyin stimülasyonudur.

Hafif bulguları olan hastalara MAO-B inhibitörü ile tedaviye başlanması önerilmektedir. Orta derecede bulguları olan genç hastalarda (65 yaş altı) motor komplikasyon riskini azaltmak için bir dopamin agonisti başlanmalıdır. Daha yaşlı, komorbideleri, kognitif tutulumu olan, agonistleri tolere edemeyen hastalarda gecikmeden L-dopa tedavisi başlanmalıdır. İleri evre hastalarda ise cerrahi ya da infüzyon tedavileri açısından değerlendirme yapmak gerekir.(94, 95)

2.7. Ayırıcı Tanı

Multi Sistem Atrofi (MSA); erişkin dönemde (30 yaşından sonra) başlayan Parkinsonizm, serebellar ataksi, otonomik yetmezlik, ürogenital disfonksiyon ve kortikospinal bulguların çeşitli bileşimleri ile karakterize, sporadik, dejeneratif bir hastalıktır. (6)

İlk tanımlandığı 1960'lardan bu yana Shy-Drager Sendromu, olivopontoserebellar atrofi, striatonigral dejenerasyon gibi isimlendirmelerle de anılmıştır.

Kadın ve erkeklerde sıklığı benzerdir. Ortalama görülme sıklığı yaklaşık olarak 4/100000'dir. Genellikle 6. dekada başlar, ortalama yaşam süresi 6-9 yıldır.

Patolojik incelemelerde; Substansiya nigra, striatum, inferior oliva, pons, Edinger-Westphal nükleus, intermediolateral kolon ve onuf nükleusunda nöron kaybı ve gliosis, oligodentrosit hücrelerinde anormal sinüklein proteini içeren inklüzyon cisimcikleri izlenir.(6, 96)

Klinik olarak 2 temel prezentasyonu vardır. Yaklaşık %80 hastada Parkinsonizm bulguları ön plandadır (MSA-P), %20'sinde ise serebellar bulgular baskındır (MSA-C). (6)

Klinik özellikler; levodopaya kötü yanıtı bilateral simetrik bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru, postural instabilite gibi Parkinsonizm belirtileri, bunlarla birlikte yürüyüş ataksisi, serebellar dizartri, ekstremit ataksisi, serebellar okulomotor bozukluklar gibi serebellar sendrom bulguları, idrar tutamama, impotans gibi erektil disfonksiyon ya da postural hipotansiyon gibi otonomik yetmezlik bulguları, piramidal bulgular olarak ekstansör plantar yanıt, derin tendon reflekslerinde artma, spastite, psödobulber felç gibi piramidal belirtiler görülebilmektedir.(6)

Hastalar hem gövde ataksisi hemde ortostatik bulgulardan dolayı sık düşmeler yaşarlar. Ortostatik hipotansiyondan dolayı ayağa kalkınca senkop ya da geçici bilinç kayıpları sıktır. (6)

Gözlerde sakkadik hareketlerde yavaşlama, kare dalga sıçramaları izlenebilir. Hatta bazı hastalarda göz küreleri orta hatta sabit duruma gelebilir ve bir yere bakarken başlarını da çevirmek zorunda kalırlar. (6)

Peroral diskinezi, respiratuvar ya da laringeal stridor, anterokollis, kamptokormi, Pisa sendromu, şiddetli disfoni, yeni başlayan veya artan horlama, REM-UDB, patolojik gülme-ağlama, nöroleptik duyarlılığı, sıçrayıcı miyoklonik postural/aksiyon tremoru görülebilen diğer klinik özelliklerdendir.(97, 98)
Prodromal semptom olarak; ciddi erektil disfonksiyon görülmektedir.(99)

MSA hastalarında İPH olan kişilere kıyasla, otonom sistem semptomları çok daha erken gelişmektedir ve daha şiddetli seyretmektedir. Ostostatik hipotansiyon bu hastalıkta sık karşılaşılan ciddi sorunlardan biridir. (99)

İPH' dan farklı olarak erken gelişen postural instabilite, hızlı progresyon ve dopaminerjik tedaviye zayıf yanıt izlenir. Hastaların yaklaşık üçte biri 2 yıl boyunca levodopadan yarar görebilmektedirler. (6)(98)

Progresif Supranükleer Palsi (PSP); 40 yaşın üstünde, denge bozukluğu, sık düşmeler, aksiyel rijidite, proksimallerde daha belirgin simetrik akinezi ya da rijidite, erken dönem disfaji, dizatri, vertikal bakış kısıtlılığı, progresif demans en belirgin klinik bulgularından olan bir hastalıktır.(7)

Eski adı; Steel-Richardson-Olszewski Sendromudur. En sık görülen Atipik Parkinsonizm sebebidir. (7)

Prevelansı 1,4-6,4/ 100000 dir. Genellikle 6.-7. Dekatlarda izlenir. (40 yaşından sonra başlar.) Erkeklerde daha sıklıkla izlendiği raporlanmıştır. Bilinen tek risk faktörü ileri yaş olup tekrarlayan kafa travmalarının da risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Genellikle sporadiktir. Ortalama yaşam süresi 6- 7.2 yıldır.

Patolojik bulgular; Substansiya nigra, globus pallidus, subtalamik nükleus, mezensefalon ve pontin retiküler formasyonda nöron kaybı, nöron ve astrositlerde tau birikimi, astrositlerde balya astrosite dönüşüm izlenir.

PSP aslında birçok sub tipi olan heterojen bir hastalık grubudur. PSP-Richardson, PSP-Parkinsonizm, PSP-PGF (pür akinezi ve kapı donması), PSP-PNFA (progresif non-fluent afazi), PSP-KBD (kortiko bazal demans), PSP-FTD(frontotemporal demans), PSP-NBH (normal basınçlı hidrocefali), PSP-C (PSP- Cerebellar), PSP-AOS (PSP-Konuşma Apraksisi) , PSP-PLS (PSP-Primer lateral skleroz) varyantlarıdır.(100)

Oküler motor belirtiler, postural instabilite ve düşmeler, ekstrapiramidal bulgular ana muayene bulgularıdır. (7)

Oküler belirtiler erken evrede vertikal ve horizontal sakkadlarda yavaşlama şeklinde olabilirken, orta evrede supranükleer vertikal bakış palsi, azalmış göz kırpma ve göz kapağı retraksiyonu, konverjansta bozulma şeklinde, ileri evrede ise supranükleer horizontal bakış palsi, okülosefalik reflekslerin kaybı şeklinde olabilir.(101)

Postural instabilite ve düşmeler özellikle PSP-Richardson varyantı için en tipik klinik ve sıklıkla ilk semptomdur. Diğer varyantlarda ilerleyen evrelerde görülür. Düşmeler her yöne olabilmekle birlikte genellikle arkaya doğrudur. Aksiyel rijidite ve vertikal bakış palsi de bu düşmeleri presipite eden faktörlerdir. Özellikle bu hastalar merdiven inerken ciddi güçlük yaşarlar.(100)

Eksrapiramidal belirti olarak ise; simetrik bradikinezi, yaklaşık onda bir hastada görülen istirahat tremoru, hastaların dörtte birinde izlenebilen postural tremor, ekstremit uçlarından aksiyele doğru giderek artan rijidite sayılabilir.(7)

Kognitif işlevsellikte bozulma üçte bir hastada ilk semptom olabilir, %80 hastada, hastalık sürecinde mutlaka bozulur. Yürütücü işlevlerde bozulma, apati, soyutlama zorluğu gibi frontal kognitif bozukluklar, sözel akıcılıkta azalma, utilizasyon davranışları, frontal işlev bozukluğunu yansıtan alkış testi pozitifliği, emosyonel labilite, kompulsif davranışlar izlenebilir.(102)

Distoni, donmalar, şaşkın yüz ifadesi, göz kapağını açma apraksisi, primer yürümeyi başlatma güçlüğü izlenen diğer klinik özelliklerdir.(101)

PSP Atipik Parkinsonizmler arasında en sık İPH ile karışan hastalık grubudur, özellikle PSP-Parkinsonizm varyantı hastaları uzun bir süre İPH gibi tedavi edilebilir. Yardımcı olabilecek klinik veriler; bu hastalarda erken başlayan dengesizlik ve düşmelerdir. Düşmeler ; İPH 'dan farklı olarak genellikle arkaya doğru olur. Levodopa yanıtı çok zayıftır, dopamin agonistleri ise halüsinasyon ve motor bulgulara kötüleşme yaptığından kullanılamamaktadır. Tanıya en çok yardımcı olan tetkik ise kranial görüntülemedir. (101)

2.8. Ayırıcı Tanıda Kullanılan Yardımcı Görüntüleme Tetkikleri

İdiyopatik Parkinson hastalığı (İPH) ve Atipik Parkinsonizm Sendromları, ortak olarak Parkinsonizm özelliğini paylaşan, ancak farklı klinikopatolojik bozukluklar olarak kabul edilen ilerleyici heterojen nörodejeneratif hastalıklardır.

James Parkinson tarafından İPH' nın ilk tanımlanmasından bu yana nörodejeneratif hastalık araştırmalarında büyük ilerlemeler kaydedilmiştir ancak, bu bozukluklar mühim bir tanı ve tedavi sorunu olmaya devam etmektedir. Erken hastalık evrelerinde geçerli bir teşhis için nörogörüntüleme ve biyobelirteçleri kullanmak; ayırıcı tanı, prognoz ve hastalık yönetimi yaklaşımlarına yardımcı

olur. Bu nedenle, teşhisin kesinliğini artırmak ve daha bilinçli teşhis kararları almak için güvenilir nörogörüntüleme biyobelirteçleri gereklidir.

Transkranial Doppler Sonografi;

İPH' da SN; koyu olan mezensefalon içinde daha açık yani hiperekojenik bir bölge olarak gözlenir. (9) SN hiperekojenitesinin kesin etiyolojisi bilinmemektedir, muhtemelen bilinen nigral patoloji ve buna bağlı olarak SN içinde serbest demir birikiminden kaynaklanmaktadır. SN hiperekojenitesi, İPH riski yüksek olanlarda, örneğin ailede İPH öyküsü olan bireylerde saptandığı gibi, preklinik aşamalarda da mevcut olabilir. Çalışmalar, SN hiperekojenitesi ile hastalık şiddeti veya süresi arasında tutarlı bir korelasyon göstermemiştir. Bu özelliğin, İPH' da ilerlemenin bir belirteci yerine, erken bir belirteci olarak kabul edilebileceğini düşündürmektedir. (9, 11)

SN hiperekojenitesi, İPH lateralitesine göre farklılık göstermeyebilir ve klinik olarak etkilenen taraftan bağımsız olarak her iki hemisferde gözlenebilir. SN'nin artan ekojenitesi, belirgin olduğunda, İPH vakalarını iyi bir duyarlılık (~%91) ve özgüllük (~%82-96) ile PSP ve MSA' dan ayırdığı bildirilmiştir. Sağlıklı kontrollerin ~%10'unda ve esansiyel tremoru olan hastaların %16'sında da SN' da yüksek ekojenite görülebilmesi, bu özelliğin bir biyobelirteç olarak kullanımını sınırlandırdığını bilmek açısından önemlidir. (8, 11)

Lentiform Nukleus'un (LN) artan ekojenitesi, bazı Atipik Parkinsonizmlerde izlenen bir özelliktir ve SN ekojenitesi ile birlikte incelendiğinde tanısal fayda sağlayabilmektedir. Sağlıklı bireylerde LN, kaudat çekirdek ve talamus arasında yer alan izoekojen bir yapıdır. Hiperekojenik LN, normoekojenik SN ile birlikte görüldüğünde Atipik Parkinsonizm tanısını düşündürmektedir. Spesifik olarak, bu ekojenik profil, MSA-P ve PSP hastalarında, iyi bir duyarlılığa (%100) sahip olarak gözlenmiştir. LN hiperekojenitesi ile birlikte 10 mm'den büyük 3.

Ventrikülde genişleme PSP'yi işaret etmektedir. (103)

DAT-SCAN SPECT İncelemesi;

- 1) I-FP-CIT SPECT üzerindeki normal DAT bağlanması, striatumda (kaudat çekirdeği ve putameni içerir) yoğun aktiviteyi gösteren iki parlak simetrik "virgül şeklindeki" bölge olarak görselleştirilir. I-FP-CIT SPECT' te bu aktivitedeki herhangi bir değişiklik, presinaptik nigrostriatal hasarı gösterebilir. Genelde, DAT SPECT normal bireylerde, esansiyel tremor vakalarında, ilaca bağlı veya psikojenik parkinsonizmde normal presinaptik nigrostriatal aktivite gösterir. Tersine, İPH ve Atipik Parkinsonizm hastalarında SPECT' te azalan DAT bağlanması, nigrostriatal dejenerasyonu düşündürecek şekilde değişen derecelerde gözlenmiştir. DAT SPECT; İdiyopatik Parkinson hastalarını erken evrelerde; normal bireylerden, esansiyel tremor ve vasküler parkinsonizm vakalarından yüksek doğruluk oranıyla ayırt etmede fayda sağlar. İPH' da posterior putamende, anterior putamen ve kaudat nükleusa kıyasla aktivitede daha erken ve daha şiddetli azalma gözlenir. Bu da görüntülemeye normalde virgül şeklinde olan imajın kaybolması, oval ya da dairesel bir hal alması şeklinde izlenir. DAT sinyalindeki düşüş, genellikle parkinsonizm bulgularının karşı hemisferinde daha belirgindir. Ek olarak; azalan striatal DAT SPECT bağlanmasının İPH şiddeti ve motor bozuklukla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca; azalan DAT bağlanması, İPH ve DLB'li hastalarını AD'den ayırt etmektedir. MSA-P' de DAT SPECT' teki sinyal kaybı, nispeten daha hızlı hastalık ilerlemesiyle tutarlı olarak, İPH' na göre kaudat ve anterior putamende daha fazladır. PSP' li hastalarda ise, striatumda daha belirgin fakat oldukça tek biçimli DAT kaybı sergileme eğilimindedir. Ek olarak; PSP'de İPH ve MSA-P' e göre daha simetrik bir DAT kaybı paterni tespit edilmiştir.(104, 105)
- 2) 99mTc-TRODAT-1 SPECT kullanılarak, İdiyopatik REM-UDB'na sahip olan kişilerde daha düşük putaminal DAT alımı, daha yüksek putaminal DAT alımına sahip olanlara kıyasla, a-sinükleinopatiye daha kısa dönüşüm süresi ile ilişkilendirilmiştir. Bu bir a-sinükleinopatiye dönüşüm açısından İdiyopatik REM-UDB' nun nigrostriatal hasarın öngörücü bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, anormal bir DAT taramasının, İdiyopatik REM-UDB'dan aşikar herhangi bir nörodejeneratif sendroma (İPH, LBD ve MSA) dönüşümünü öngörmede motor özelliklerden daha az duyarlı olduğu bulunmuştur.(106)

- 3) Serebral perfüzyon SPECT, çeşitli radyoizleyiciler kullanarak serebral kan akışındaki değişiklikleri ölçerek beyin dokusunun metabolik durumunu değerlendirir. Hem İPH hem de MSA-P hastalarında frontal lob hipoperfüzyonu izlenmiştir. (107)

PET Çalışmaları;

1)18F-dopa; SPECT' e benzer şekilde, presinaptik nigrostriatal dopaminerjik sistemi değerlendirir. 18 F-dopa PET, kontrollere kıyasla İPH, MSA-P, PSP gruplarında radyoaktif izleyici alımının azaldığını, oysa Esansiyel Tremorlu vakalarda normal alımın olduğu gösterilmiştir. 18F-Dopa PET, 18F-dopa'yı 18 F-dopamine dönüştüren aromatik amino asit dekarboksilaz (AADC) enziminin aktivitesini ölçer ve yaklaşık bir dopaminerjik depolama seviyesini bildirir. İPH'da azalmış 18 F-dopa alımı ilk önce klinik olarak etkilenen tarafın kontralateralinde posterior putamende belirgindir, bunu anterior putamen ve kaudat çekirdek izler. Striatal ve putaminal 18 F-dopa alımının, sırasıyla İPH ilerlemesi ve motor şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (108)

2) 11C-DTBZ gibi diğer PET radyo izleyicileri, sinaptik veziküllerde monoaminleri (dopamin dahil) paketlemek ve depolamak için gerekli olan bir presinaptik transmembran proteini olan veziküler monoamin taşıyıcı tip 2'yi (VMAT2) etiketleyerek presinaptik monoaminerjik sistemi değerlendirmek için kullanılır. Striatumda azalmış VMAT2 bağlanması, 11C-DTBZ PET'te İPH 'da tespit edilmiştir. 18 F-dopa PET'te tanımlandığı gibi, İPH' da VMAT2 bağlanmasında en büyük bölgesel azalma posterior putamende gözlenmiş, ardından anterior putamen ve kaudat çekirdekte gelişmiştir.(109)

3)Daha önce ilaç almamış İPH hastalarında, kontrollerle karşılaştırıldığında, 11C-racloprid PET kullanılarak ölçülen G-protein-eşli dopamin D2 reseptörleri için bağlanma potansiyeli, klinik olarak etkilenen tarafın karşısında normal veya yukarı regüle olarak görülmüştür. (110)

Benzer şekilde, SPECT ligandları (I-IBZM ve I-IBF) kullanılan ilaç kullanmamış İPH hastalarında striatal dopamin D2 reseptörünün yukarı regülasyonu gözlenmiştir ve muhtemelen nigrostriatal denervasyona sekonder telafi edici değişiklikleri göstermiştir ve posterior putamende daha yüksek yukarı regülasyon

saptanmıştır. İlaç kullanan İPH vakalarında, PET ve SPECT çalışmalarındaki kontrollere kıyasla postsinaptik D2 reseptör bağlanması azalmış veya normal aralık içinde olmuştur.(111)

4)Serebral glukoz metabolizması; 18-F işaretli florodeoksiglukoz [18F -FDG] kullanılarak değerlendirilebilir, burada azalan işaretleyici alımı, doku tarafından daha düşük glukoz kullanımının göstergesidir. İPH'da; 18F-FDG-PET'te LN (putamen ve globus pallidus'u içerir), talamus, motor korteks ve serebellumu içeren alanlarda normal metabolizma veya hipermetabolizma gözlenebilirken, parieto-okspital birleşme alanlarında ve dorsolateral prefrontal kortekste hipometabolizma görülebilir. MSA'da, kontrollere göre serebellumda hipometabolizma olsun ya da olmasın, putamen ve beyin sapında glukoz hipometabolizması gözlenebilir. Bu bozukluklarda en çok etkilenen bölgelere bağlı olarak, glukoz hipometabolizması MSA-P'da bilateral putamenlerde ve MSA-C'da bilateral serebellumda daha baskın olduğu izlenmiştir. PSP'de glukoz hipometabolizması; bazal ganglionlarda, orta beyinde, talamusun yanı sıra ön singulat, frontal ve primer motor kortekslerde kontrollere göre belirgin olduğu görülmüştür. (112)

5)Tau PET çalışmalarında ise kontrollerle karşılaştırıldığında, PSP vakalarında putamen, pallidum, talamus, orta beyin ve serebellar dentat çekirdeğinde yüksek 18 F-AV-1451 alımı gözlenmiştir. Çalışmaların çoğunda klinik şiddet ile PSP' de 18 F-AV-1451 alımı arasında bir korelasyon gözlemlenmemiştir. Tau fibrillerinin konformasyonel çeşitliliği göz önüne alındığında, farklı Tau suşlarına özgü ligandların bulunması, tauopatilerin erken evrelerinde ayırıcı tanıda umut verici olacağı düşünülmektedir.(113)

Bu verilere rağmen, PET ve SPECT yardımıyla değerlendirilen presinaptik striatal bağlanma modelleri, Parkinsonizm bozukluklarını vaka bazında birbirinden ayırt etmede şu anda yeterince güvenilir değildir.

SPECT tabanlı presinaptik DAT ve postsinaptik D2 reseptör görüntülemeyi birleştirmek, teşhis kapasitesini artıracaktır. Örneğin, bir çalışma, striatal presinaptik DAT görüntüleme, postsinaptik D2 reseptör görüntüleme ve miyokardiyal sintigrafinin çok boyutlu bir kombinasyonunu kullanarak İdiyopatik

Parkinson Hastalığı'nı Atipik Parkinsonizmden ayırmada artan doğruluk önermiştir.

MRG incelemeleri

İPH' larında MRG genellikle normaldir. Normal kontrollerle karşılaştırıldığında, vokselle bazlı morfolometri (VBM) çalışmalarında, bazal ganglionlardaki atrofi belirlenebilir (nigrostriatal dejenerasyon ile uyumlu olarak). Çelişkili sonuçlar olmasına rağmen, İPH 'da orbitofrontal, ventrolateral prefrontal ve oksipitoparietal kortikal bölgelerde kortikal inceltme, kaudat ve putamende hacimsel azalmalar tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda, koku alma bozuklukları olan İPH' lılarda, kontrollere kıyasla koku ampulü ve yolunda azalmış hacim izlenmiştir. Solunum fonksiyon bozukluğu yaşayan İPH' lı kişilerde, normal pulmoner fonksiyonları olan İPH' lara kıyasla sol parahipokampal oluşum, sağ fusiform girus, sağ serebellum kabuğu ve sol postcentral girusta gri madde (GM) atrofisi bildirilmiştir. (114) İPH' da yürüyüş semptomatolojisinde olan donma, posterior GM atrofisi (özellikle sol cuneus, precuneus, lingual girus ve posterior singulat korteks) ile ilişkilendirilmiştir. İleri İPH'da, subkortikal GM yapılarındaki atrofinin erken İPH aşamalarındakilere göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir. SN'da azalmış fraksiyonel anizotropi (FA) yani difüzyon kısıtlılığı genellikle gözlenir. Bu bölgelerde gözlemlenen nöronal kayıpla uyumlu olarak koku alma yollarında da azalmış FA bildirilmiştir.(115) Hastalardan toplanan verilerden bildirilen difüzyondaki önemli farklılıklar, daha hafif nörodejenerasyon nedeniyle erken İPH'da belirgin olmayabilir. Kontrollere kıyasla İPH olanlarda posterior SN'da serbest su yükselmiştir.(115) De novo İdiyopatik Parkinson Hastaları'nda zaman içinde posterior SN'da serbest suda artış gözlemiş bu motor şiddet ve putaminal DAT SPECT bağlanması ile ilişkilendirilmiştir. SN'da bildirilen dejeneratif değişikliklerin posteriordan anteriora paterni göz önüne alındığında, anterior SN'da, özellikle geç evre İPH'nda yüksek serbest su gözlemlendiği kaydedilmiştir.(116)

Duyarlılık ağırlıklı görüntülemelerde (özellikle SWI görüntülemelerde), sağlıklı bireylerde nigrozom-1 ve dorsolateral SN'yi çevreleyen nöroanatomi, kıvrımlı

kuşu kuyruğu ("kırlangıç kuyruğu" işareti) olarak görünür. İPH' da bu özelliğin kaybı ayırıcı tanıya yardımcı olur.(duyarlılık %80, özgüllük %89) (117)

İPH' nda proton MRG spektroskopiyeye bakıldığında; kontrollere kıyasla SN'da, temporoparietalde, posterior singulat kortekste ve tamamlayıcı motor alanlarda azalmış N-asetil aspartat/kreatin (NAA/Cr) oranları tespit edilmiştir ve bunun hastalığın ciddiyeti ile korele olduğu düşünülmüştür.(118)

MSA'da putamen, serebellum, orta serebellar pedinküller (MCP) veya ponsa atrofi fark edilebilir. MSA-parkinson alt tipi (MSA-P) vakalarında T2 ağırlıklı görüntülerde putamenin dorsolateral sınırlarını kaplayan bilateral hiperintens rim ("putaminal rim" işareti) ve putaminal hipointensite yer alır. MSA-serebellar alt tipte (MSA-C), yine T2 ağırlıklı görüntülerindeki görünür özellikler arasında haç biçiminde pons hiperintensitesi ("sıcak çapraz bun" işareti; özgüllük %100, duyarlılık %58) izlenir.(119) Proton MRG spektroskopiyeye bakıldığında Nükleus lentiformiste düşük NAA/Ch oranı bulunmuştur.(120)

PSP'de kontrol grubuna kıyasla beyin sapı, orta beyin ve ön GM'de azalmış hacimler rapor edilmiştir. Patolojik olarak kanıtlanmış bir örnekte, orta beyin ve SCP'nin atrofisi PSP ile ilişkilendirilir. VBM çalışmaları, orta beyin atrofisinin yanı sıra pons, talamus ve striatum gibi subkortikal yapılarda dejenerasyonu ve kontrollere kıyasla frontal, prefrontal, insular, premotor ve tamamlayıcı motor alanlarda yaygın kortikal atrofiyi gösterir. Pontin atrofi oranları, PSP'de MSA-P' ye göre önemli ölçüde daha yavaştır ve PSP'de frontal lob ve orta beyindeki oranlar sırasıyla yürütücü ve motor bozuklukla ilişkilendirilmiştir. Orta beyin atrofisinin tüm PSP alt tiplerinde belirgin olmayabileceğini ve bu nedenle diğer beyin bölgelerinden (globus pallidus, frontal lob ve serebral pedinkül gibi) gelen atrofi paternlerinin ek bilgi sağlayabileceğini göz önüne almak gerekir. (121, 122) Kontrollerle karşılaştırıldığında, PSP'deki difüzyon görüntüleme çalışmaları değişken bulgular gösterir. SCP, orbitofrontal korteks, talamus, singulum, motor ve tamamlayıcı motor alanının yanı sıra alt fronto- oksipital fasikül, superior uzunlamasına fasikül, anterior korpus kallozum, arkuat fasikül, posterior talamik radyasyonlarda artan difüzivite, PSP'yi MSA ve İPH'dan ayırabilmektedir. İki alt tip doğrudan karşılaştırıldığında, PSP-RS hastaları sol SCP'de; PSP-Parkinsonizm hastalarına karşı azalmış FA ve artmış difüzivite göstermiştir.(121)

Yapısal MRG tipik olarak, PSP'de orta beyin ve süperior serebellar pedinküller de (SCP) atrofiyi gösterir. MRG'de PSP'yi düşündüren çeşitli belirteçler rapor edilmiştir. Bunlar; ponsa kıyasla orta beyinde atrofi (özgüllük ~%99,5, duyarlılık ~%51;), orta beyin tegmentumunun atrofi (özgüllük ~%97, duyarlılık ~%37), orta beyin T2 hiperintensitesidir. Ayrıca orta beyin tegmentumunda atrofi ve bununla beraber orta beyin tektumu ve serebral pedinküllerin göreceli olarak korunması ("mickey mouse" işareti), sagital kesitte pons görece normal iken mezensefalonda tektal atrofi (Sinek kuşu görünümü), mezensefalon tegmentumunun lateral konveks kenarının kaybı (morning glory sign) şeklindedir. Sinek kuşu ve morning glory sign işaretleri yüksek özgüllüğe ancak düşük duyarlılığa sahiptir. (123, 124) (125)Koronal kesitte 3. Ventrikül genişlemiş olarak görülebilmektedir. Kolliculus superiorlarda atrofi de izlenebilen bir diğer belirtidir.(125)

Baskın orta beyin atrofi, Hareket Bozuklukları Derneği'nin PSP teşhis kriterlerine destekleyici bir görüntüleme özelliği olarak dahil edilmiştir. Ponsun orta beyin alanına (P/M) (bu oran 0,52 ve/veya daha fazladır.) ve MCP'nin SCP'ye oranlarının (MCP/SCP) PSP'de İPH, MSA-P ve kontrollere (spesifiklik ve duyarlılık) kıyasla daha büyük olduğu bulunmuştur. Bu oranlar kullanılarak, $[(P/M) \times (MCP/SCP)]$ şeklinde bir endeks hesaplanmıştır ve "Manyetik Rezonans Parkinsonizm İndeksi" olarak adlandırılmıştır ve PSP'yi İPH, MSA-P ve kontrollerden ayırt etmede üstün hassasiyet (%100) ve özgüllük (%94.3) göstermiştir. Üçüncü ventrikülün genişliğini içeren revize edilmiş bir versiyonu $["Manyetik Rezonans Parkinsonizm İndeksi" \times (\text{Üçüncü Ventrikül Genişliği})/(\text{Ön Boynuz Genişliği})]$ önerilmiştir ve bu da PSP için kullanılmaktadır.(126, 127) PSP'de Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisinde ise kontrollere göre LN, beyin sapı, centrum semiovale, frontal ve precentral kortekste NAA/Cr oranlarında azalmalar ve LN'de NAA/kolin değerlerinde azalmalar gözlenir. İPH ve MSA'ya kıyasla putamenlerde NAA/Cr oranında daha belirgin bir düşüş kaydedilmiştir.(120)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın tipi, Evreni ve Zaman

Retrospektif olarak; Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine rutin kontrolleri için başvuran; UKBBPDS kriterlerine uygun İPH tanısı alanlar ve klinik olarak Parkinson Plus Sendromu tanısı alanlar ve kontrol grubu olarak nörodejeneratif hastalığı olmayan kişiler çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan kişilerin nörogörüntüleme olarak MRG yapılmış olmasına dikkat edildi.

3.2. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

- ✓ 18 yaş ve üzerindeki hastalar,
- ✓ Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterlerine göre Parkinson hastalığı tanısı almış hastalar,
- ✓ Klinik olarak Parkinson Plus Sendromu tanısı alanlar,
- ✓ Kontrol grubu olarak da herhangi bir nörodejeneratif hastalığı olmayan, polikliniğe baş ağrısı vs. gibi nedenlerle başvuran hastalar
- ✓ Çalışma konusunda bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar
- ✓ Sistemde tanı ya da başka bir nedenle MRG yapılmış olan hastalar araştırmaya dahil edildi.

3.3. Araştırmadan Hariç Tutulma Kriterleri

- ✓ 18 Yaşın altında olan,
- ✓ Derin beyin stimülasyonu tedavisi öyküsü olan ya da Parkinson nedeniyle intestinal duodopa tedavisi öyküsü olan,
- ✓ UKPDSBB kriterlerine göre tanımlanmış İPH ya da klinik olarak Parkinson Plus Sendromlarından birine uygun tanı almamış hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir,
- ✓ Herhangi bir nörodejeneratif hastalığı olan kişiler de kontrol grubuna alınmamıştır,
- ✓ Sistemde MRG' si olmayan hastalar

3.4. Araştırmada Kullanılan Yöntem ve Araçlar

Çalışmaya olurları alındıktan sonra dahil edilen gönüllülere ait bilgiler Olgu Rapor Formlarına kaydedilerek, Parkinson hastalarına Hoehn-Yahr ölçeği ve Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği uygulandı.

3.4.1. Hoehn-Yahr Evrelendirme Ölçeği

Parkinson Hastalığının şiddetini belirlemek amacıyla Hoehn-Yahr ölçeği kullanıldı. 1967 yılında yılından bu yana kullanılan ölçek; hastalığın tanımlandığı, hastanın ağırlılığının ve progresyonunun değerlendirildiği, hekimler tarafından pratikte kolaylıkla uygulanabilen ve tedavi planlanılmasına rehberlik eden bir evrelendirme sistemidir. Beş evreden oluşur ve evre ilerledikçe hastalığın ilerlemiş olduğu anlaşılır. Evre 0 hastalık bulgunun yokluğunu, evre 3 orta düzeyde fonksiyon bozukluğunun varlığını ve denge sorunlarının daha belirgin hale gelmesini, evre 5 ise hastanın immobil tamamen bağımlı hale geldiğini ifade eder. Evre 1-2 erken, evre 3-5 ise ileri evre olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda bütün evrelerde bulunan Parkinson hastaları çalışmaya dahil edilmiştir.(128)

3.4.2. Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS)

İlk olarak 1980 lerde geliştirilmiştir ve Parkinson Hastalığı için en sık kullanılan klinik değerlendirme ölçeğidir. Ölçeğin son hali 2007 yılında Goetz CG. ve arkadaşları tarafından düzenlenmiştir. Parkinson hastalarının motor fonksiyonlarını, aktivitelerini, genel sağlık durumunu değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu ölçek sayesinde, Parkinson Hastalığın seyri, hastalığın şiddeti ve tedaviye yanıtı değerlendirmek mümkün olmaktadır.

UPDRS, 4 bölümden oluşur.

1. Bölüm: non- motor bulguların değerlendirilmesi,
2. Bölüm: aktivitelerin değerlendirilmesi,
3. Bölüm: motor bulguların muayene ile değerlendirilmesi,
4. Bölüm: komplikasyonların değerlendirilmesi

UPDRS, puanlandırması, 0 ile 4 arasında değişen bir ölçekte yapılır. Puanlama şu şekilde yapılır.

0-Yok: semptom ve işlevde hiçbir sorun yok.

1-Silik: semptom ve işlevde silik bir sorun vardır ancak günlük aktiviteler etkilenmiyor.

2-Hafif: semptom ve işlevde hafif bir sorun vardır ve günlük aktiviteler hafifçe etkilenir.

3-Orta: semptom ve işlevde orta düzeyde sorun vardır ve günlük aktiviteler orta düzeyde etkilenir.

4-Şiddetli: semptom ve işlevde ciddi sorun vardır ve günlük aktiviteler şiddetli biçimde etkilenir.

Her bölüm için ayrı ayrı puanlar alınır ve toplam puan hastanın, İdiyopatik Parkinson Hastalığı'ndaki semptomlarının ağırlığının ve işlevsellik düzeyinin bir göstergesi olarak kabul edilir. Puanlar hastanın tedaviye yanıtını değerlendirmede de kullanılır. Daha yüksek puanlar, daha ciddi semptomlar ve daha düşük işlevsellik düzeyini ifade ederken, daha düşük puanlar daha hafif semptomlar ve daha yüksek işlevsellik düzeyini yansıtır. Genellikle, hastanın başlangıçtaki puanı ile zamanla değişen puanları karşılaştırılarak hastalığın ilerlemesi hakkında fikir sahibi olmak ve tedavi planlamasını yapmak mümkündür. Ancak UPDRS tek başına bir tanı aracı olarak kullanılamaz, başka klinik ve nörolojik değerlendirmelerle birlikte kullanılır, bu nedenle UPDRS hastanın durumunu daha kapsamlı bir şekilde anlamak ve tedavi planlamasını yönlendirmek için bir araç olarak kullanılır. Ek olarak, bu ölçek klinik araştırmalarda ve ilaç denemelerinde de sıklıkla kullanılır.(129-131)

3.4.3. Nöromelanin duyarlı T1 sekansında MRG inceleme

Neuromelanin, insan beynindeki belirli katekolaminerjik nöron popülasyonlarında doğal olarak bulunan kahverengi- siyah renkli granüler bir pigmenttir. SNc'nin dopaminerjik nöronları ve locus coeruleus'un (LC) noradrenalin içeren nöronları, medulla oblongata'daki soliter yolun ventrolateral retiküler çekirdeği bu pigmenti yüksek seviyelerde içerir. Ayrıca, bu bölgelerden ikisi; SN ve LC, makroskopik olarak karartılmış alanlar olarak görünen büyük, pigmentli nöron kümelerini

içerir. Nöromelaninin demir için yüksek bir şelat oluşturma yeteneği vardır ve böcek ilaçları ve MPP+ gibi nörodejenerasyonu teşvik edebilecek nörotoksik ve toksik metalleri bağladığı gösterilmiştir, bu da nöromelaninin nöroprotektif bir rolü olduğunu düşündürmektedir.(24, 26)

İdiyopatik Parkinson Hastaları'nda hastalık ilerledikçe SN'daki nöromelanin miktarının azaldığı bilinmektedir. Bu nedenle, nöromelanin görüntüleme potansiyel olarak yalnızca İPH tanısı için değil, aynı zamanda hastalık ilerlemesinin boylamsal değerlendirmesi için de önemli bir in vivo biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir.(24)

Substantia nigra (SN) fonksiyonel ve yapısal olarak iki farklı kısım halinde incelenir: pars compacta (SNc) ve pars reticulata (SNr). SNr, SN' nin ventral kısmında bulunur ve ağırlıklı olarak talamusa projekte olan GABAerjik nöronları içerirken; SNpc dorsal yerleşimlidir ve dopaminerjik nöronları yoğun olarak içerir. SNpc; kaudal ve ventrolateral lokasyonda yer alır ve İPH' da ön planda etkilenir ayrıca hastalığın kardinal semptomlarının çoğundan sorumlu olan nigrostriatal dopaminerjik yolu içerir.(24,26)(132)

Yapılan çalışmalarda; 3T & 7T MRG' de nöromelanin ve demire duyarlı sekanslar kullanılarak, sağlıklı bireylerde SN' nın dorsolateral bölgesinde hiperintens bir oval alan tespit etmek mümkündür; hiperintens görünümün muhtemelen bu alandaki düşük demir içeriğinden kaynaklandığı doğrulanmıştır. İPH' da nöromelanin kaybı ve artan demir içeriği dorsolateral hiperintensitenin kaybına yol açar. Önceki çalışmalarda; SN içinde, İPH' da bulguların kontralateralinde, en belirgin sinyal zayıflaması lateral kısımda tespit edilmiştir, orta kısımda daha az belirgindir ve medial kısımda önemsenmeyecek kadar azdır. Biz 3T-Nöromelanin Duyarlı MRG ile, Parkinson hastalarında SN 'daki nöronal kayıpla ilişkili değişiklikleri görselleştirebileceğimiz kanısındayız. .(24,26)(25, 132)

Çalışmamızda tüm hasta gruplarında substansiya nigra lateral- median- medial bölgeler olarak ele alınıp vizuel olarak değerlendirilmiş, her bölge kendi arasında değerlendirmede kayıp görülmesini “ciddi kayıp var”, “kayıp var” ve “kayıp yok” olarak ele alınmıştır, puan olarak da sırasıyla 2, 1 ve 0 olarak ifade edilmiştir. Diğer bir değerlendirmemiz ise ROİ-Sİ (region of interest- signal intensity) ile

olmuştur. T1 ağırlıklı nöromelanin duyarlı MRG' de baktığımız substansiya nigranın yukarıda belirtilen 3 ayrı bölgesi, kendi taraflarındaki crus cerebri ile kıyaslanıp, intensite değişimine bakılmıştır. Bölgeler alan olarak 6 mm² çaplı alan olarak belirlenmiştir.

MRG incelemelerine ait teknik parametreler;

Tüm incelemeler 3 Tesla gücünde MRG cihazında yapıldı (Siemens Spectra, Erlangen, Germany).

SN incelemesine ait özel T1 sekansın parametreleri şu şekildeydi:

TR: 600 ms

TE: 11 ms

NEX: 7

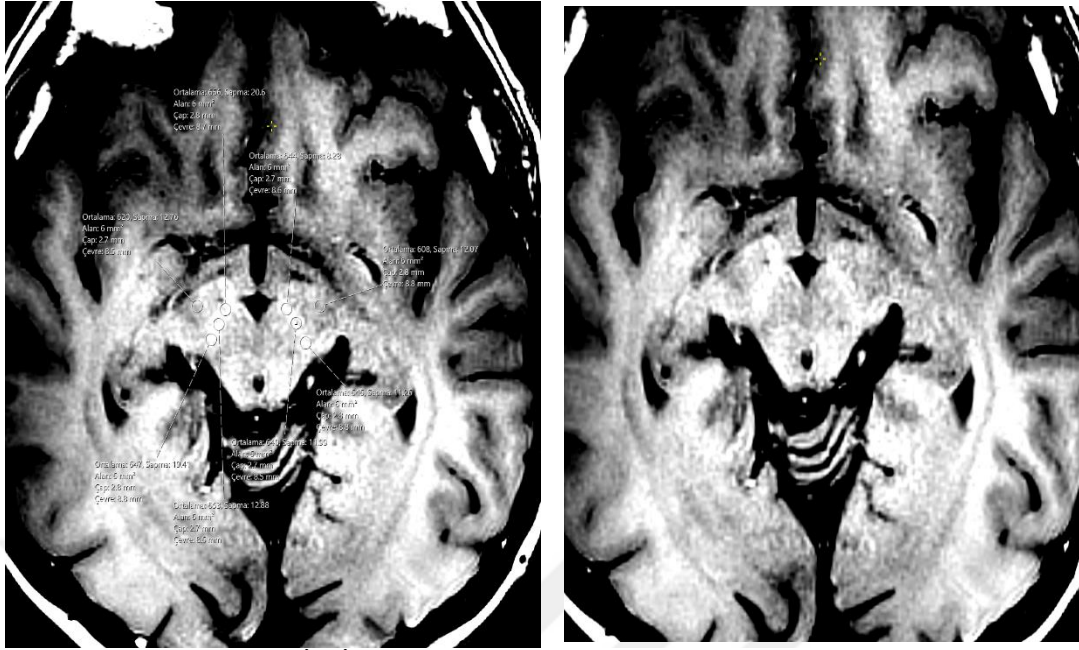
FOV: 220 mm

Kesit kalınlığı: 2,5 mm

FA: 121 derece

Elde edilen T1 görüntüleri Radyoloji kliniğindeki PACS monitörlerinde incelendi (SECTRA PACS, Linkoping, Sweden).

T1 görüntülerde SN bölgesinin optimal değerlendirilmesi için pencere genişliği değeri daraltıldı ve tüm hastalarda benzer değerlerde tutuldu (WL ya da Center ortalama 500, WW ya da W 130). Görüntü mezensefalon ekrana sığacak şekilde magnifiye edildi.



Resim 3.1. Solda ROİ-Sİ sağda vizuel değerlendirme yapılan aynı hastanın 2 farklı değerlendirme görüntüsü

3.5. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız ‘ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu ‘ tarafından 26.10. 2022 tarihli 70904504/636 sayılı yazısı ve 628 karar numarası ile onaylanmış olup; bilimsel etik açıdan uygun görülmüştür.

3.6. Örneklem Büyüklüğü Hesabı

Çalışmada; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğine rutin kontrolleri için, 30.09.2020 ve 04.05.2023 tarihleri arasında başvurmuş olan, 18 yaş ve üzeri toplamda 83 kişi hasta olarak belirlenmiştir. Bunlardan 15’i PSP, 11’i MSA, 36’sı İPH, 21’i Kontrol grubudur.

4. VERİ ANALİZİ

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile analiz edilmiş, $n < 30$ olduğu durumlarda normallik dağılımına bakılmaksızın non-parametrik testler kullanılmıştır. Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) minimum ve maksimum değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson ki kare testi, Fisher Exact test, Yates ve Bonferroni düzeltmeleri kullanılmıştır. Bağımsız iki grup sayısal değerlerinin karşılaştırmalarında parametrik özellik gösteren veriler Independent samples t testi, non parametrik özellik gösteren veriler Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise veriler non parametrik özellik gösterdiğinden dolayı Kryskal Wallis H testi ve post hoc Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

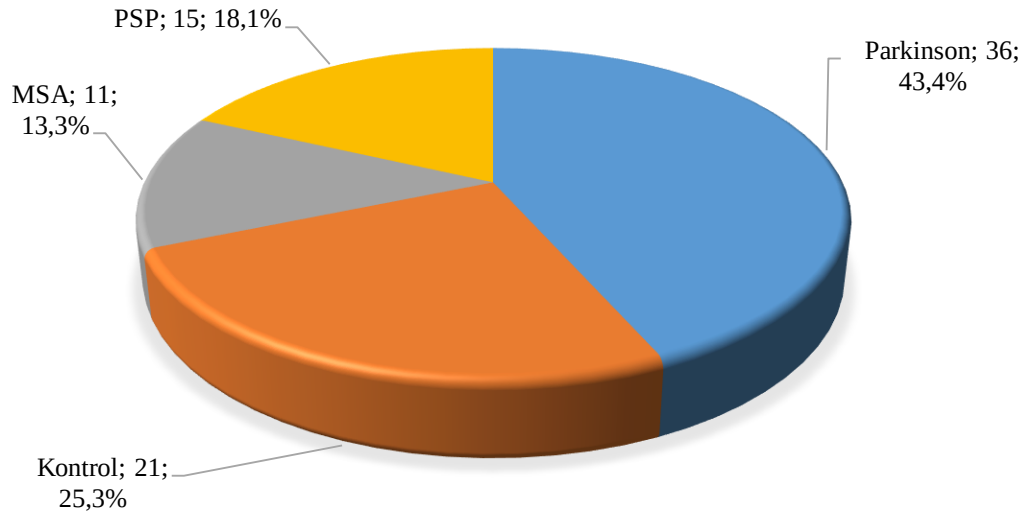
5. BULGULAR

Çalışmaya toplam 83 hasta dâhil edilmiştir. Bu hastaların 36'sı (%43,4) Parkinson, 21'i (%25,3) kontrol, 11'i (%13,3) MSA ve 15'i (%18,1) PSP grubunda yer almaktadır (Tablo 5.1, Grafik 1).

Tablo 5.1. Hastalık Grupları

Değişkenler (n=83)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hastalık grupları		
Parkinson	36	43,4
Kontrol	21	25,3
MSA	11	13,3
PSP	15	18,1

Grafik 5.1. Hastalık grupları



Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaş değerleri $64,35 \pm 10,74$ yıl, ortanca yaş değerleri 65(57-73) yıl olarak hesaplanmıştır. En küçük yaş 37, en büyük yaş 86'dır (Tablo 5.2).

Tablo 5.2. Çalışmaya Katılan Hastaların Yaş İstatistikleri

Değişkenler (n=83)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Yaşı (yıl)	64,35±10,74	65(57-73)	37-86

Parkinson hastalarının Hoehn & Yahr Evrelerine göre dağılımı analiz edildiğinde 7 (%19,4) hastanın evre 1’de, 13 (%36,1) hastanın evre 2’de, 3 (%8,3) hastanın evre 3’te, 8 (%22,2) hastanın evre 4’te ve 5 (%13,9) hastanın evre 5’te yer aldığı görülmektedir.

Buna göre hastaların %55,6’sı erken evrede, %44,4’ü ileri evrededir (Tablo 5.3).

Tablo 5.3. Parkinson Hastalarında Hoehn Yahr Evresi

Değişkenler (n=36)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hoehn Yahr Evresi		
1	7	19,4
2	13	36,1
3	3	8,3
4	8	22,2
5	5	13,9
HoehnYahr Evresi (Grup)		
Erken (Evre 1-2)	20	55,6
İleri (Evre 3-5)	16	44,4

Parkinson hastalarında toplam UPDRS değerleri ortalama 91,31±50,06, UPDRS-3 değerleri ortalama 41,83±23,45 olarak hesaplanmıştır (Tablo 5.4).

Tablo 5.4. Parkinson Hastalarında UPDRS Değerleri

Değişkenler (n=36)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Updrs (toplam)	91,31±50,06	86(48,5-129)	16-214
Updrs-3	41,83±23,45	38,5(25,5-56)	4-112

Parkinson hastalığının baskın olduğu taraf %33,3 (n=12) sol, %30,6 (n=11) sağ ve %36,1 (n=13) her iki taraf olarak belirlenmiştir (Tablo 5.5).

Tablo 5.5. Parkinson Hastalarında Hastalığın Baskın Olduğu Taraf

Değişkenler (n=36)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hastalığın Baskın Olduğu Taraf		
Sol	12	33,3
Sağ	11	30,6
Her iki taraf	13	36,1

Sağ ve sol taraf ROİ-Sİ değerleri Tablo 5.6 ile sunulmuştur. Yapılan analizlere göre ortalama sağ taraf ölçümleri lateral 561,92±58,6, median 576,3±60,4, medial 584,46±61,74 olarak hesaplanmıştır. Ortalama sol taraf ölçümleri lateral 571,78±56,99, median 576,43±60,73, medial 577,19±59,14 olarak hesaplanmıştır (Tablo 5.6).

Tablo 5.6. Sağ ve Sol Taraf ROİ-Sİ değerleri

Değişkenler (n=83)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Sağ taraf			
Lateral	561,92±58,6	567(514-593)	445-742
Median	576,3±60,4	577(526-611)	446-762
Medial	584,46±61,74	583(539-625)	448-771
Sol taraf			
Lateral	571,78±56,99	575(532-605)	473-781
Median	576,43±60,73	579(525-619)	462-793
Medial	577,19±59,14	570(527-616)	472-776

Hastaların sağ taraf kayıp değerlendirmeleri Tablo 5.7 ile gösterilmiştir. Yapılan analizlere göre hastaların 61'inde (%73,5) sağ lateralde kayıp vardır ve kayıp bu 61 hastanın %47,5'inde ortalama, %52,5'inde yüksek derecededir. Hastaların 45'inde (%54,2) sağ medianda kayıp vardır ve kayıp bu 45 hastanın %57,8'inde ortalama, %42,2'sinde yüksek derecededir. Hastaların 22'sinde (%26,5) sağ medialde kayıp

vardır ve kayıp bu 22 hastanın %59,1'inde ortalama, %40,9'unda yüksek derecededir.

Tablo 5.7. Sağ Taraf Kayıp Değerlendirmeleri

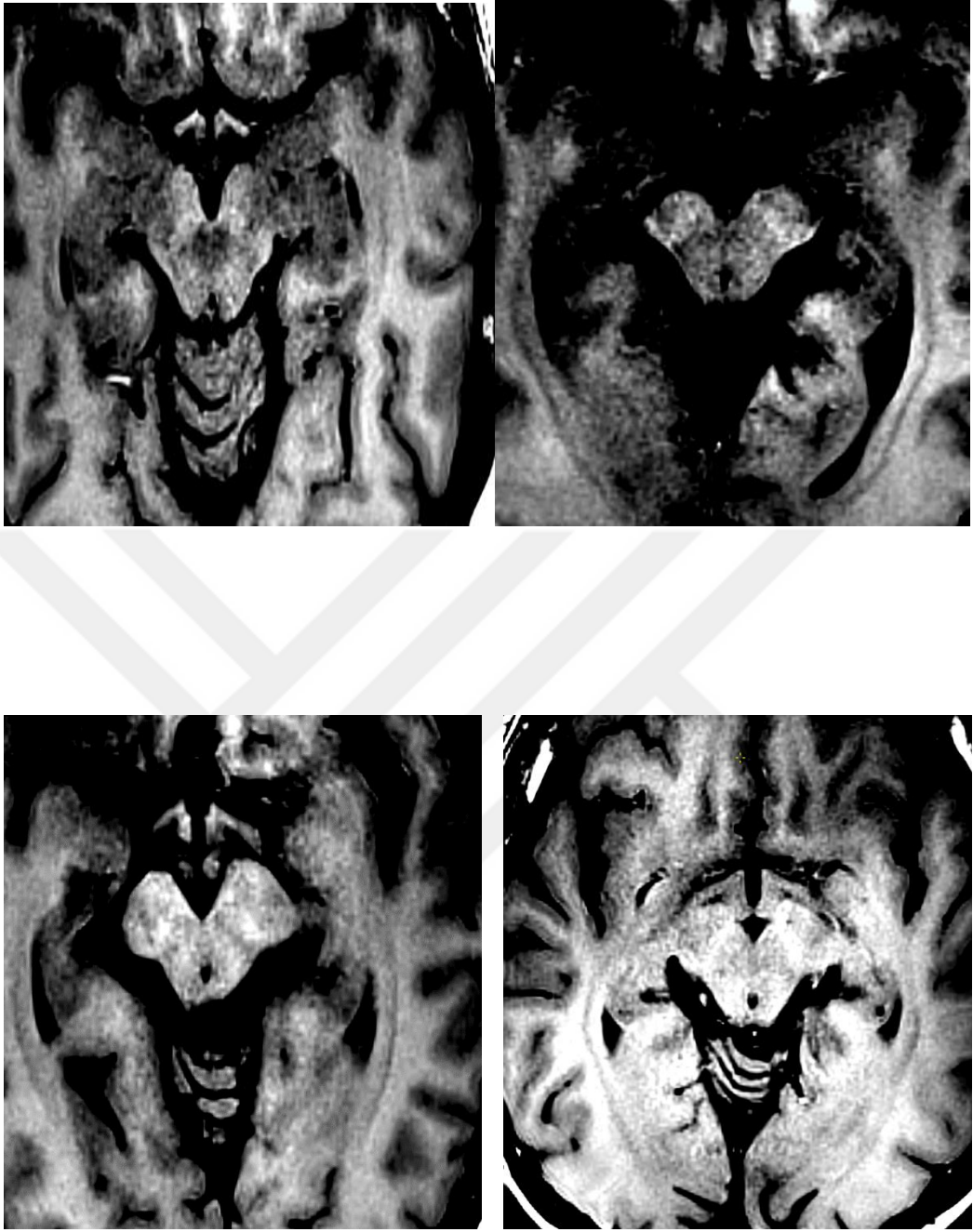
Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sağ Lateral	83		
Yok		22	26,5
Var		61	73,5
Sağ Lateral Kayıp Derecesi	61		
Ortalama		29	47,5
Yüksek		32	52,5
Sağ Median	83		
Yok		38	45,8
Var		45	54,2
Sağ Median Kayıp Derecesi	45		
Ortalama		26	57,8
Yüksek		19	42,2
Sağ Medial	83		
Yok		61	73,5
Var		22	26,5
Sağ Medial Kayıp Derecesi	22		
Ortalama		13	59,1
Yüksek		9	40,9

Tablo 5.8'de ise, hastaların sol taraf kayıp değerlendirmeleri gösterilmiştir. Yapılan analizlere göre hastaların 49'unda (%59,0) sol lateralde kayıp vardır ve kayıp bu 49 hastanın %59,2'sinde ortalama, %40,8'inde yüksek derecededir. Hastaların

47'sinde (%56,6) sol medianda kayıp vardır ve kayıp bu 47 hastanın %63,8'inde ortalama, %36,2'sinde yüksek derecededir. Hastaların 30'unda (%36,1) sol medialde kayıp vardır ve kayıp bu 30 hastanın %60,0'ında ortalama, %40,0'ında yüksek derecededir.

Tablo 5.8. Sol Taraf Kayıp Değerlendirmeleri

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sol Lateral	83		
Yok		34	41,0
Var		49	59,0
Sol Lateral Kayıp Derecesi	49		
Ortalama		29	59,2
Yüksek		20	40,8
Sol Median	83		
Yok		36	43,4
Var		47	56,6
Sol Median Kayıp Derecesi	47		
Ortalama		30	63,8
Yüksek		17	36,2
Sol Medial	83		
Yok		53	63,9
Var		30	36,1
Sol Medial Kayıp Derecesi	30		
Ortalama		18	60,0
Yüksek		12	40,0

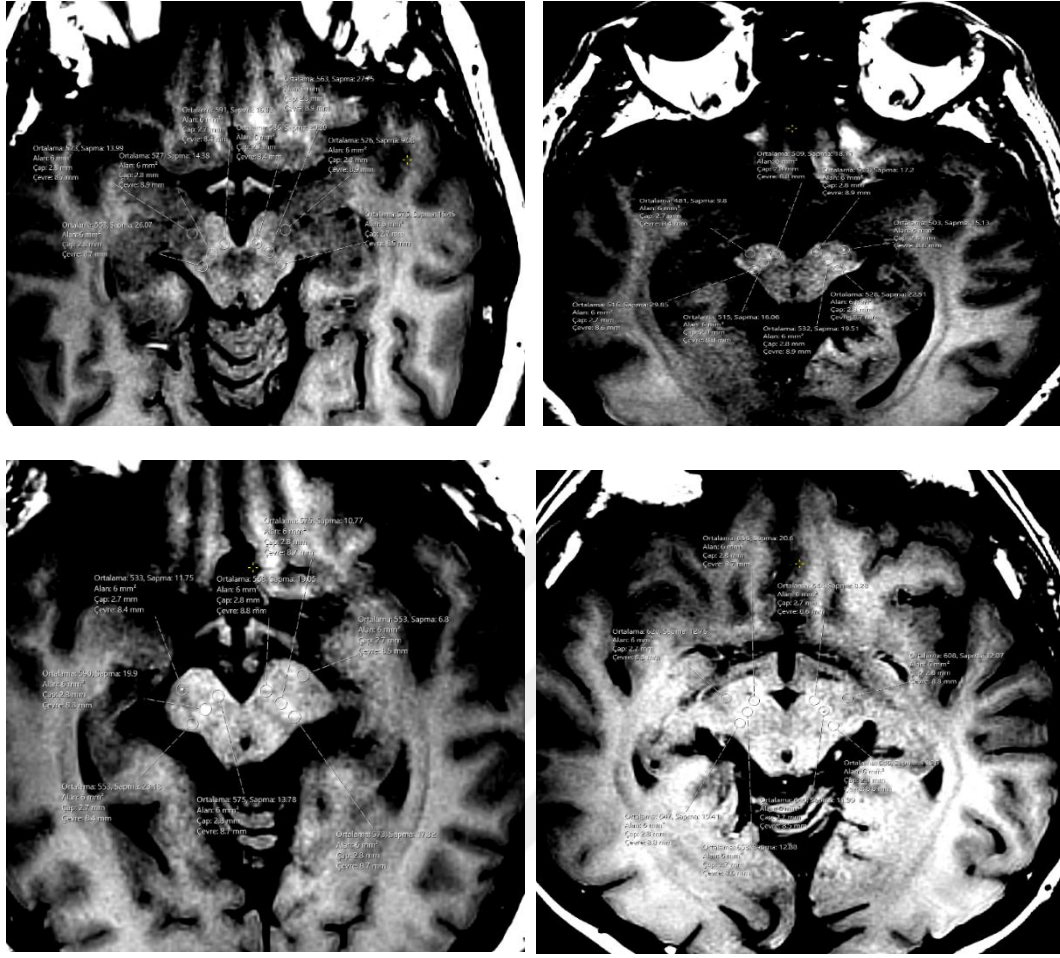


Resim 5.2.Sırasıyla İdiyopatik Parkinson Hastası, MSA,PSP ve kontrol grubu bireylerin vizüzel değerlendirmesi

ROI-Sİ kayıp ortalama değerleri sağ taraf lateralde $15,49 \pm 17,92$, sağ medianda $29,88 \pm 19,39$, sağ medialde $38,04 \pm 22,15$; sol taraf lateralde $30,13 \pm 14,03$, sol medianda $34,78 \pm 17,22$ ve sol medialde $35,54 \pm 21,19$ olarak hesaplanmıştır (Tablo 5.9).

Tablo 5.9. Sağ ve Sol Taraf ROI-Sİ Kayıp Değerleri

Değişkenler (n=36)	Ort $\pm$ SS	Med(IQR)	Min-Max
Sağ			
Lateral	$15,49 \pm 17,92$	20(4-28)	-71-41
Median	$29,88 \pm 19,39$	31(19-42)	-43-86
Medial	$38,04 \pm 22,15$	37(26-48)	-19-117
Sol			
Lateral	$30,13 \pm 14,03$	29(20-40)	-3-60
Median	$34,78 \pm 17,22$	33(22-47)	3-87
Medial	$35,54 \pm 21,19$	34(22-49)	-10-100



Resim 5.3.Sırasıyla İdiyopatik Parkinson Hastası, MSA,PSP ve kontrol grubu bireylerin ROİ-Sİ değerlendirmesi

Hastalık gruplarına göre yaş dağılımı incelendiğinde ortalanca yaş değerlerinin Parkinson grubunda 67,5(64-73) yıl, kontrol grubunda 56(52-63) yıl, MSA grubunda 64(58-72) yıl, PSP grubunda 66(62-77) yıl olduğu görülmektedir.

Bu yaş dağılımları gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p=0,013$). Farkın hangi hastalık grupları arasında olduğu tespit edebilmek için yapılan ikili karşılaştırmalarda Parkinson grubu ile kontrol grubu ($p=0,016$) ve PSP grubu ile kontrol grubu ($p=0,042$) arasındaki farkların anlamlı olduğu görülmüştür.

Kontrol grubundaki hastaların yaşları Parkinson ve PSP grubundaki hastaların yaşlarından anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.(Tablo 5.10).



Tablo 5.10. Hastalık Gruplarına Göre Yaş Dağılımı

Değişkenler (n=83)	Hastalık Grupları				p^k	p^{1-2}	p^{1-3}	p^{1-4}	p^{2-3}	p^{2-4}	p^{3-4}
	Parkinson (n=36)	Kontrol (n=21)	MSA (n=11)	PSP (n=15)							
Yaşı (yıl)	67,5(64-73)	56(52-63)	64(58-72)	66(62-77)	0,013	0,016	>0,999	>0,999	0,589	0,042	>0,999

^kKruskal-Wallis H Test, Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi, *Med(IQR)*

Post-hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

- 1: Parkinson
- 2: Kontrol
- 3: MSA
- 4: PSP

Sağ ve sol taraf ROİ-Sİ değerleri hastalık gruplarına göre analiz edilmiş ve analiz sonuçları Tablo 5.11 ile sunulmuştur.

Yapılan analizlere göre ölçülen tüm değerler kontrol grubunda en yüksek, Parkinson grubunda en düşüktür, ancak gruplara arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değildir ($p>0,05$).

Tablo 5.11. Hastalık Gruplarına Göre Sağ ve Sol Taraf ROİ-Sİ değerleri

Değişkenler (n=83)	Hastalık Grupları				p^k
	Parkinson (n=36)	Kontrol (n=21)	MSA (n=11)	PSP (n=15)	
Sağ taraf					
Lateral	551(506-587,5)	587(545-601)	571(516-582)	573(524-604)	0,237
Median	568(516,5-607,5)	592(553-623)	584(515-599)	588(563-605)	0,299
Medial	564,5(522-627,5)	603(557-630)	590(523-607)	589(566-618)	0,453
Sol taraf					
Lateral	548,5(519,5-594)	595(537-620)	582(528-604)	579(536-610)	0,174
Median	560(520,5-613,5)	594(545-626)	588(532-603)	581(552-619)	0,458
Medial	559(524-615,5)	601(566-621)	577(515-618)	574(540-608)	0,373

^kKruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)*

Sağ lateral kayıp görülme oranı Parkinson grubunda %86,1, kontrol grubunda %42,9, MSA grubunda %90,9 ve PSP grubunda %73,3'tür ve bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$). Yapılan ileri analizlerde farkın kontrol grubu ile Parkinson grubu arasında olduğu anlaşılmıştır. Sağ lateral kayıp görülme oranı Parkinson grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.

Sağ lateral kaybın derecesinin yüksek olma oranı ise Parkinson grubunda %71, kontrol grubunda %22,2, MSA grubunda %30 ve PSP grubunda %45,5 olarak hesaplanmıştır. Bu farklar da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p=0,020$) ancak yapılan ileri analizlerde fark ortadan kaybolmuştur (Tablo 5.12).



Tablo 5.12. Hastalık Gruplarına Göre Sağ Lateral Kayıp Değerlendirmeleri

Değişkenler	N	Hastalık Grupları				p*
		Parkinson	Kontrol	MSA	PSP	
Sağ Lateral	36/21/11/15					0,003
Yok		5(13,9) ^a	12(57,1) ^b	1(9,1) ^{a,b}	4(26,7) ^{a,b}	
Var		31(86,1) ^a	9(42,9) ^b	10(90,9) ^{a,b}	11(73,3) ^{a,b}	
Sağ Lateral Kayıp Derecesi	31/9/10/11					0,020
Ortalama		9(29) ^a	7(77,8) ^a	7(70) ^a	6(54,5) ^a	
Yüksek		22(71) ^a	2(22,2) ^a	3(30) ^a	5(45,5) ^a	

*Pearson ki kare test, Fisherexact test, Post Hoc Bonferroni düzeltmesi. *n*(%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Sağ median kayıp görülme oranı Parkinson grubunda %72,2, kontrol grubunda %9,5, MSA grubunda %81,8 ve PSP grubunda %75,3'tür ve bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Yapılan ileri analizlerde farkın kontrol grubundan kaynaklandığı anlaşılmıştır. Sağ median kayıp görülme oranı kontrol grubunda diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak daha düşüktür.

Sağ median kaybın derecesinin yüksek olma oranı Parkinson grubunda %46,2, kontrol grubunda %50, MSA grubunda %22,2 ve PSP grubunda %50 olarak hesaplanmıştır. Bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,577$) (Tablo 5.13).



Tablo 5.13. Hastalık Gruplarına Göre Sağ Median Kayıp Değerlendirmeleri

Değişkenler	n	Hastalık Grupları				p*
		Parkinson	Kontrol	MSA	PSP	
Sağ Median	36/21/11/15					<0,001
Yok		10(27,8) ^a	19(90,5) ^b	2(18,2) ^a	7(46,7) ^a	
Var		26(72,2) ^a	2(9,5) ^b	9(81,8) ^a	8(53,3) ^a	
Sağ Median Kayıp Derecesi	26/2/9/8					0,577
Ortalama		14(53,8)	1(50)	7(77,8)	4(50)	
Yüksek		12(46,2)	1(50)	2(22,2)	4(50)	

*Pearson ki kare test, Fisherexact test, Yates düzeltmesi, Post Hoc Bonferroni düzeltmesi. n(%).
Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Sağ medial kayıp görülme oranı Parkinson grubunda %33,3, kontrol grubunda %4,8, MSA grubunda %45,5 ve PSP grubunda %26,7'dir ve bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,028$). Yapılan ileri analizlerde farkın kontrol grubu ile MSA grubu arasında olduğu anlaşılmıştır. Sağ medial kayıp görülme oranı MSA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir.

Sağ medial kaybın derecesinin yüksek olma oranı Parkinson ve PSP gruplarında %50, MSA grubunda %20 olarak hesaplanmıştır, kontrol grubunda sağ medial kayıp olan 1 hastanın kayıp derecesi ortalamadır. Bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,583$) (Tablo 5.14).



Tablo 5.14. Hastalık Gruplarına Göre Sağ Medial Kayıp Değerlendirmeleri

Değişkenler	n	Hastalık Grupları				p*
		Parkinson	Kontrol	MSA	PSP	
Sağ Medial	36/21/11/15					0,028
Yok		24(66,7) ^{a,b}	20(95,2) ^b	6(54,5) ^a	11(73,3) ^{a,b}	
Var		12(33,3) ^{a,b}	1(4,8) ^b	5(45,5) ^a	4(26,7) ^{a,b}	
Sağ Medial Kayıp Derecesi	12/1/5/4					0,583
Ortalama		6(50)	1(100)	4(80)	2(50)	
Yüksek		6(50)	0(0)	1(20)	2(50)	

*Pearson ki kare test, Fisherexact test, Post Hoc Bonferroni düzeltmesi. *n*(%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Sol lateral kayıp görölme oranı Parkinson grubunda %77,8, kontrol grubunda %23,8, MSA grubunda %72,7 ve PSP grubunda %53,3'tür ve bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Yapılan ileri analizlerde farkın kontrol grubu ile Parkinson grubu ve MSA grubu arasında olduğu anlaşılmıştır. Sol lateral kayıp görölme oranı kontrol grubunda Parkinson ve MSA gruplarına göre anlamlı olarak daha düşüktür.

Sol lateral kaybın derecesinin yüksek olma oranı Parkinson grubunda %60,7, kontrol grubunda %20, MSA grubunda %12,5 ve PSP grubunda %12,5 olarak hesaplanmıştır. Bu farklar da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p=0,012$) ancak yapılan ileri analizlerde fark ortadan kaybolmuştur (Tablo 5.15).

Tablo 5.15. Hastalık Gruplarına Göre Sol Lateral Kayıp Değerlendirmeleri

Değişkenler	n	Hastalık Grupları				p*
		Parkinson	Kontrol	MSA	PSP	
Sol Lateral	36/21/11/15					0,001
Yok		8(22,2) ^a	16(76,2) ^b	3(27,3) ^a	7(46,7) ^{a,b}	
Var		28(77,8) ^a	5(23,8) ^b	8(72,7) ^a	8(53,3) ^{a,b}	
Sol Lateral Kayıp Derecesi	28/5/8/8					0,012
Ortalama		11(39,3) ^a	4(80) ^a	7(87,5) ^a	7(87,5) ^a	
Yüksek		17(60,7) ^a	1(20) ^a	1(12,5) ^a	1(12,5) ^a	

*Pearson ki kare test, Fisherexact test, Post Hoc Bonferroni düzeltmesi. *n*(%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Sol median kayıp görölme oranı Parkinson grubunda %75, kontrol grubunda %19, MSA grubunda %63,6 ve PSP grubunda %60'tır ve bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Yapılan ileri analizlerde farkın kontrol ile Parkinson grubu arasında olduğu anlaşılmıştır. Sol median kayıp görölme oranı kontrol grubunda Parkinson grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktür.

Sol median kaybın derecesinin yüksek olma oranı Parkinson grubunda %48,1, kontrol grubunda %25, MSA grubunda %14,3 ve PSP grubunda %22,2 olarak hesaplanmıştır. Bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,278$) (Tablo 5.16).



Tablo 5.16. Hastalık Gruplarına Göre Sol Median Kayıp Değerlendirmeleri

Değişkenler	n	Hastalık Grupları				p*
		Parkinson	Kontrol	MSA	PSP	
Sol Median	36/21/11/15					<0,001
Yok		9(25) ^a	17(81) ^b	4(36,4) ^{a,b}	6(40) ^{a,b}	
Var		27(75) ^a	4(19) ^b	7(63,6) ^{a,b}	9(60) ^{a,b}	
Sol Median Kayıp Derecesi	27/4/7/9					0,278
Ortalama		14(51,9)	3(75)	6(85,7)	7(77,8)	
Yüksek		13(48,1)	1(25)	1(14,3)	2(22,2)	

*Pearson ki kare test, Fisherexact test, Post Hoc Bonferroni düzeltmesi. *n*(%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Sol medial kayıp görülme oranı Parkinson grubunda %33,3, kontrol grubunda %9,5, MSA grubunda %54,5 ve PSP grubunda %66,7'dir ve bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$). Yapılan ileri analizlerde farkın kontrol grubu ile MSA ve PSP grupları arasında olduğu anlaşılmıştır. Sol medial kayıp görülme oranı kontrol grubunda MSA ve PSP gruplarına göre anlamlı olarak daha düşüktür.

Sol medial kaybın derecesinin yüksek olma oranı Parkinson grubunda %66,7 ve PSP grubunda %40 olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubundaki 2 ve MSA grubundaki 6 kişinin sol medial kayıp derecesi yüksek değildir. Bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,583$) (Tablo 5.17).

Tablo 5.17. Hastalık Gruplarına Göre Sol Medial Kayıp Değerlendirmeleri

Değişkenler	n	Hastalık Grupları				p*
		Parkinson	Kontrol	MSA	PSP	
Sol Medial	36/21/11/15					0,002
Yok		24(66,7) ^{a,b}	19(90,5) ^b	5(45,5) ^a	5(33,3) ^a	
Var		12(33,3) ^{a,b}	2(9,5) ^b	6(54,5) ^a	10(66,7) ^a	
Sol Medial Kayıp Derecesi	12/1/5/4					0,583
Ortalama		4(33,3)	2(100)	6(100)	6(60)	
Yüksek		8(66,7)	0(0)	0(0)	4(40)	

*Pearson ki kare test, Fisherexact test, Post Hoc Bonferroni düzeltmesi. *n*(%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Sağ ve sol taraf ROİ-Sİ kayıp değerleri hastalık gruplarına göre analiz edilmiş ve analiz sonuçları Tablo 5.18 ile sunulmuştur. Yapılan analizlere göre ölçülen tüm değerler gruplar arasında benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 5.18. Hastalık Gruplarına Göre Sağ ve Sol Taraf ROİ-Sİ Kayıp Değerleri

Değişkenler (n=83)	Hastalık Grupları				p^k
	Parkinson (n=36)	Kontrol (n=21)	MSA (n=11)	PSP (n=15)	
Sağ taraf					
Lateral	18,5(7,5-29)	25(6-29)	17(-3-32)	14(3-22)	0,453
Median	31(21,5-43,5)	33(25-38)	22(8-37)	25(6-48)	0,514
Medial	39(27,5-51,5)	37(33-47)	28(6-63)	30(24-48)	0,772
Sağ taraf ortalama	28,83(21-37)	32(21-37,67)	21(4-41,33)	23(14-39,67)	0,736
Sol taraf					
Lateral	27(18,5-40,5)	36(24-39)	25(19-34)	39(20-42)	0,369
Median	36(20,5-46)	32(24-47)	29(21-46)	33(19-47)	0,995
Medial	34(25-51,5)	36(22-46)	22(10-51)	28(17-45)	0,807
Sol taraf ortalama	33,33(20,67-45,33)	33(29,67-43,33)	31(18-40,33)	30,67(20-40,33)	0,940

^kKruskal-Wallis H Test, *Med(IQR)*

Tablo 5.19 - 5.31 arasında yalnızca Parkinson hastaları ile ilgili yapılan analiz sonuçları sunulmuştur.

Parkinson hastalarında sağ lateral ve medial ROİ-Sİ kayıp değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olduğu, sağ medial taraftaki ROI kayıp değerlerinin lateral taraftaki değerlere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmektedir ($p=0,001$).

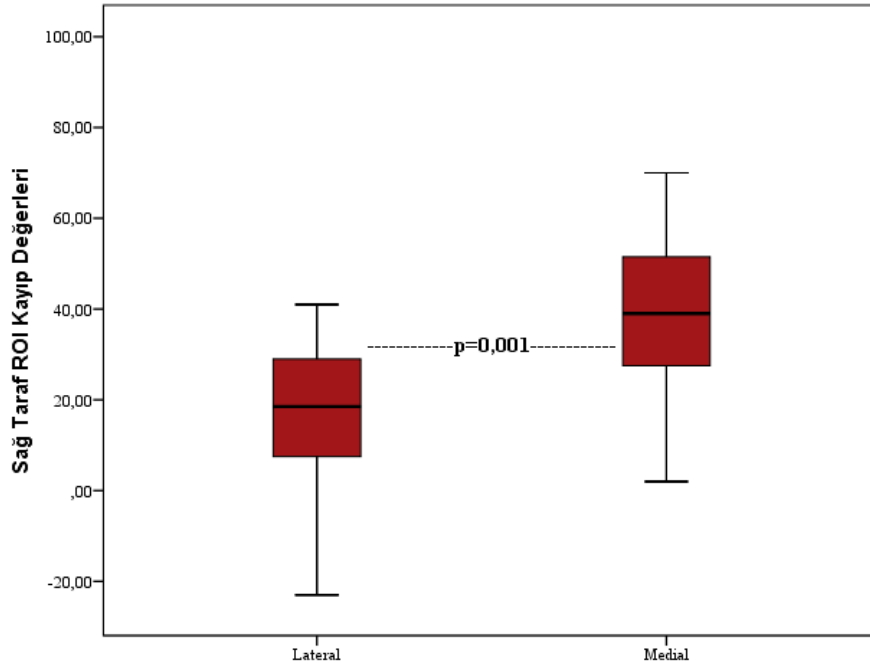
Sol lateral ve medial ROİ-Sİ kayıp değerleri ise istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur. ($p=0,065$) (Tablo 5.19).

Tablo 5.19. Parkinson Hastalarında Lateral ve Medial ROİ-Sİ Kayıp Değerleri

Değişkenler	ROİ-Sİ Kayıp Değerleri
Sağ Lateral	17,61±14,65
Sağ Medial	39,92±19,98
p[†]	0,001
Sol Lateral	28,72±14,88
Sol Medial	36,39±19,46
p[†]	0,065

[†]Independent Samples T test, $Ort \pm SD$

Grafik 5.2. Parkinson Hastalarında Sağ Lateral ve Sağ Medial ROI Kayıp Değerleri



Sağ lateralde kayıp olan 31 Parkinson hastasının 12'sinde (%38,7) sağ medialde de kayıp görülmüş iken, bu hastaların 19'unda (%61,3) sağ medialde kayıp görülmemiştir. Sağ lateralde kayıp olmayan 5 Parkinson hastasının ise sağ medialinde de kayıp yoktur. Bu oranlar istatistiksel açıdan farklı bulunmamıştır ($p=0,146$) (Tablo 5.20).

Tablo 5.20. Parkinson Hastalarında Sağ Taraf Lateral ve Medial Kayıp Değerlendirmeleri

Değişkenler	Sağ Lateral		p*
	Yok (n=5)	Var (n=31)	
Sağ Medial			0,146
Yok	5(100)	19(61,3)	
Var	0(0)	12(38,7)	

*Pearson ki kare test, Fisherexact test, $n(\%)$.

Sol lateralde kayıp olan 28 Parkinson hastasının 12'sinde (%42,9) sol medialde de kayıp görülmüş iken, bu hastaların 16'sında (%57,1) sol medialde kayıp görülmemiştir. Sol lateralde kayıp olmayan 8 Parkinson hastasının ise sol medialinde de kayıp yoktur. Bu oranlar istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı bulunmamıştır.

Sol medialde kayıp görülme oranı sol lateralde kayıp olan hastalarda sol lateralde kayıp olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,033$) (Tablo 5.21).

Tablo 5.21. Parkinson Hastalarında Sol Taraf Lateral ve Medial Kayıp Değerlendirmeleri

Değişkenler	Sol Lateral		p*
	Yok (n=8)	Var (n=28)	
Sol Medial			0,033
Yok	8(100) ^a	16(57,1) ^b	
Var	0(0) ^a	12(42,9) ^b	

*Pearson ki kare test, Fisherexact test, Post Hoc Bonferroni düzeltmesi. $n(\%)$. Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir

Parkinson hastalarında Hoehn & Yahr evresine göre sağ taraf kayıp değerlendirmeleri incelendiğinde erken evrede olanların %80'inde ileri evrede olanların %93,8'inde sağ lateral kayıp görülmüştür. Erken evrede olanların %75'inde ileri evrede olanların %68,8'inde sağ median kayıp görülmüştür. Erken evrede olanların %35'inde ileri evrede olanların %31,2'sinde sağ medial kayıp görülmüştür.

Bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı değildir (sırası ile $p=0,355$, $p=0,722$, $p>0,999$) (Tablo 5.22).

Tablo 5.22. Parkinson Hastalarında Hoehn & Yahr Evresine Göre Sağ Taraf Kayıp Değerlendirmeleri

Değişkenler	Hoehn & Yahr Evresi		p*
	Erken (n=20)	İleri (n=16)	
Sağ Lateral			0,355
Yok	4(20)	1(6,2)	
Var	16(80)	15(93,8)	
Sağ Median			0,722
Yok	5(25)	5(31,2)	
Var	15(75)	11(68,8)	
Sağ Medial			>0,999
Yok	13(65)	11(68,8)	
Var	7(35)	5(31,2)	

*Pearson ki kare test, Fisherexact test, Yatesdüzeltmesi. n(%).

Parkinson hastalarında Hoehn & Yahr evresine göre sol taraf kayıp değerlendirmeleri incelendiğinde ise erken evrede olanların %80'inde ileri evrede olanların %75'inde sol lateral kayıp görülmüştür. Erken evrede olanların %70'inde ileri evrede olanların %81,2'sinde sol median kayıp görülmüştür. Erken evrede olanların %30'unda ileri evrede olanların %37,5'inde sol medial kayıp görülmüştür.

Bu farklar da istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (sırası ile $p=0,720$, $p=0,700$, $p=0,906$) (Tablo 5.23).

Tablo 5.23. Parkinson Hastalarında Hoehn & Yahr Evresine Göre Sol Taraf Kayıp Değerlendirmeleri

Değişkenler	Hoehn & Yahr Evresi		p*
	Erken (n=20)	İleri (n=16)	
Sol Lateral			0,720
Yok	4(20)	4(25)	
Var	16(80)	12(75)	
Sol Median			0,700
Yok	6(30)	3(18,8)	
Var	14(70)	13(81,2)	
Sol Medial			0,906
Yok	14(70)	10(62,5)	
Var	6(30)	6(37,5)	

*Pearson ki kare test, Fisherexact test, Yates düzeltmesi. n(%).

Parkinson hastalarında Hoehn & Yahr evresine göre sağ ve sol taraf ROİ-Sİ kayıp değerleri Tablo 5.24 ile gösterilmiştir. Sağ taraf lateral ($p=0,679$), sağ taraf median ($p>0,999$) değerleri erken evrede daha düşük, sağ taraf medial ($p=0,545$) değeri ise ileri evrede daha düşük bulunmuştur ancak bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Sol taraf lateral ($p=0,726$), median ($p=0,323$) ve medial ($p=0,949$) değerleri ise erken evrede daha yüksek bulunmuştur ancak bu farklar da istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Tablo 5.24. Parkinson Hastalarında Hoehn & Yahr Evresine Göre Sağ ve Sol Taraf ROİ-Sİ Kayıp Değerleri

Değişkenler	Hoehn & Yahr Evresi		p^a
	Erken (n=20)	İleri (n=16)	
Sağ taraf			
Lateral	18,5(9,5-29,5)	19(4,5-27,5)	0,679
Median	30,5(24-43,5)	32(18,5-44,5)	>0,999
Medial	41(31-55,5)	36,5(22,5-48)	0,545
Sol taraf			
Lateral	28,5(18-38)	23,5(19-43,5)	0,726
Median	38,5(24,5-49,5)	29,5(18-43,5)	0,323
Medial	37(25-50)	31,5(24-53,5)	0,949

^aMann Whitney U test, *Med(IQR)*

UPDRS toplam skoru sağ lateral kaybı olanlarda 92(51-134), olmayanlarda 67(44-71) ($p=0,262$); sağ median kaybı olanlarda 82(46-134), olmayanlarda 98,5(67-124) ($p=0,698$); sağ medial kaybı olanlarda 84(45,5-138,5), olmayanlarda 88(52,5-119,5) ($p=0,906$) olarak hesaplanmıştır. Bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Tablo 5.25).

Tablo 5.25. Parkinson Hastalarında Sağ Taraf Kayıp Değerlendirmelerine Göre UPDRS Toplam Skorları

Değerkenler	UPDRS Toplam	p ^u
Sağ Lateral		0,262
Yok	67(44-71)	
Var	92(51-134)	
Sağ Median		0,698
Yok	98,5(67-124)	
Var	82(46-134)	
Sağ Medial		0,906
Yok	88(52,5-119,5)	
Var	84(45,5-138,5)	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

UPDRS toplam skoru sol lateral kaybı olanlarda 84(45,5-129), olmayanlarda 94,5(64-138,5) (p=0,530); sol median kaybı olanlarda 92(51-142), olmayanlarda 67(44-105) (p=0,306); Sol medial kaybı olanlarda 108(55-142,5), olmayanlarda 81,5(47,5-113,5) (p=0,322) olarak hesaplanmıştır. Bu farklar da istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Tablo 5.526).

Tablo 5.26. Parkinson Hastalarında Sol Taraf Kayıp Değerlendirmelerine Göre UPDRS Toplam Skorları

Değişkenler	UPDRS Toplam	p ^u
Sol Lateral		0,530
Yok	94,5(64-138,5)	
Var	84(45,5-129)	
Sol Median		0,306
Yok	67(44-105)	
Var	92(51-142)	
Sol Medial		0,322
Yok	81,5(47,5-113,5)	
Var	108(55-142,5)	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

Parkinson hastalarında sağ ve sol taraf ROI-Sİ kayıp değerleri ile UPDRS toplam skorları arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Analiz sonuçlarında belirtilen “r” değeri korelasyon katsayısıdır. Korelasyon katsayısı -1 ile +1 arasında değer alır. Buradaki +1 pozitif tam ilişki, -1 ise negatif yönlü tam ilişkiyi işaret eder. Korelasyon katsayısı sıfıra yaklaştıkça ilişkinin kuvvetinin zayıf olduğu, -1 veya +1’e yaklaştığında ise ilişkinin kuvvetlendiği bilinmektedir. Buna göre r=0,00 “ilişki yok”, r=0,01-0,29 “düşük düzeyde ilişki”, r=0,30-0,70 “orta düzeyde ilişki”, r=0,71-0,99 “yüksek düzeyde ilişki” ve r=1,00 “mükemmel ilişki” olarak yorumlanır. Burada bahsedilen pozitif yönlü ilişki, ilişkinin direkt ve doğrusal olduğu anlamına gelmektedir. Başka bir ifadeyle değişkenler birlikte

artıyor veya azalıyorsa, burada pozitif yönlü bir ilişkiden bahsetmek mümkündür. İlişkinin negatif yönde olması ise, ters yönlü bir ilişkiyi ifade etmektedir. Aralarındaki hareket farklı yönlerde olan değişkenlerden birisinin değeri artarken, diğerinin değerinin düşmektedir.

Yapılan analizlerde UPDRS toplam puanları ile sağ lateral ve sol lateral ROİ-Sİ kayıp değerleri arasında aynı yönde, sağ median, sağ medial, sol median ve sol medial ROİ-Sİ kayıp değerleri arasında ters yönde bir ilişki olduğu ancak bu ilişkilerin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı gözlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo 27).

Tablo 5.27. Parkinson Hastalarında Sağ ve Sol Taraf ROİ-Sİ Kayıp Değerleri ile UPDRS Toplam Skorları İlişkisi

Spearman'srho	UPDRS Toplam	
Sağ Lateral	r	0,042
	p	0,806
Sağ Median	r	-0,097
	p	0,574
Sağ Medial	r	-0,165
	p	0,335
Sol Lateral	r	0,137
	p	0,427
Sol Median	r	-0,272
	p	0,109
Sol Medial	r	-0,112
	p	0,517

UPDRS-3 skoru sağ lateral kaybı olanlarda 40(26-56), olmayanlarda 34(25-37) ($p=0,437$); sağ median kaybı olanlarda 36,5(25-56), olmayanlarda 44(34-52) ($p=0,621$); sağ medial kaybı olanlarda 35,5(27,5-65), olmayanlarda 38,5(25,5-54) ($p=0,827$) olarak hesaplanmıştır. Bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Tablo 5.28).

Tablo 5.28. Parkinson Hastalarında Sağ Taraf Kayıp Değerlendirmelerine Göre UPDRS-3 Skorları

Değerkenler	UPDRS-3	p^u
Sağ Lateral		0,437
Yok	34(25-37)	
Var	40(26-56)	
Sağ Median		0,621
Yok	44(34-52)	
Var	36,5(25-56)	
Sağ Medial		0,827
Yok	38,5(25,5-54)	
Var	35,5(27,5-65)	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

UPDRS-3 skoru sol lateral kaybı olanlarda 39(25,5-54,5), olmayanlarda 37(26-63,5) ($p=0,718$); sol median kaybı olanlarda 41(27-61), olmayanlarda 34(18-39) ($p=0,144$); sol medial kaybı olanlarda 52,5(30-66), olmayanlarda 37,5(21,5-50) ($p=0,179$) olarak hesaplanmıştır. Bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Tablo 5.29).

Tablo 5.29. Parkinson Hastalarında Sol Taraf Kayıp Değerlendirmelerine Göre UPDRS-3 Skorları

Değişkenler	UPDRS-3	p ^u
Sol Lateral		0,718
Yok	37(26-63,5)	
Var	39(25,5-54,5)	
Sol Median		0,144
Yok	34(18-39)	
Var	41(27-61)	
Sol Medial		0,179
Yok	37,5(21,5-50)	
Var	52,5(30-66)	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

Parkinson hastalarında sağ ve sol taraf ROİ-Sİ kayıp değerleri ile UPDRS-3 skorları arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Yapılan analizlerde UPDRS-3 puanları ile sol lateral ROİ-Sİ kayıp değerleri arasında aynı yönde, sağ lateral, sağ median, sağ medial, sol median ve sol medial ROİ-Sİ kayıp değerleri arasında ters yönde bir ilişki olduğu ancak bu ilişkilerin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı gözlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo 5.30).

Tablo 5.30. Parkinson Hastalarında Sağ ve Sol Taraf ROİ-Sİ Kayıp Değerleri ile UPDRS-3 Skorları İlişkisi

Spearman'srho		UPDRS-3
Sağ Lateral	r	-0,001
	p	0,994
Sağ Median	r	-0,145
	p	0,399
Sağ Medial	r	-0,196
	p	0,251
Sol Lateral	r	0,041
	p	0,815
Sol Median	r	-0,311
	p	0,065
Sol Medial	r	-0,16
	p	0,352

Parkinson hastalarında Hoehn & Yahr erken evre olan 20 hastanın 10'unda (%50) sol, 9'unda (%45) sağ, 1'inde (%5) her iki taraf baskın iken; ileri evre olan 16 hastanın 2'sinde (%12,5) sol, 2'sinde (%12,5) sağ, 12'sinde (%75) her iki taraf baskındır. Bu oranlar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Yapılan ileri analizlerde tüm satırlar arasındaki farkların anlamlı olduğu anlaşılmıştır. Erken evre hastalarda ileri evre hastalara göre sol ve sağ baskın olma oranı daha yüksek iken ileri evre hastalarda her iki tarafın baskın olma oranı daha yüksektir (Tablo 5.31).

Tablo 5.31. Parkinson Hastalarında Hoehn & Yahr Evresine Göre Hastalığın Baskın Olduğu Taraf

Değişkenler	HoehnYahr Evresi		p*
	Erken (n=20)	İleri (n=16)	
Hastalığın Baskın Olduğu Taraf			<0,001
Sol	10(50) ^a	2(12,5) ^b	
Sağ	9(45) ^a	2(12,5) ^b	
Her iki taraf	1(5) ^a	12(75) ^b	

*Pearson ki kare test, Fisherexact test, Post Hoc Bonferroni düzeltmesi. n(%). Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

MSA türlerine göre sağ taraf kayıp değerlendirmeleri incelendiğinde MSA-P türünde olan 5 hastanın 4'ünde sağ lateral, 3'ünde sağ median, 1'inde sağ medial kayıp olduğu; MSA-C türünde olan 6 hastanın tamamında sağ lateral ve sağ median, 4'ünde sağ medial kayıp olduğu görülmüştür. MSA türlerine göre sağ taraf kayıp değerlendirmeleri istatistiksel açıdan farklı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 5.32).

Tablo 5.32. MSA Türlerine Göre Sağ Taraf Kayıp Değerlendirmeleri

Değişkenler	MSA		p*
	MSA-P (n=5)	MSA-C (n=6)	
Sağ Lateral			0,455
Yok	1(20)	0(0)	
Var	4(80)	6(100)	
Sağ Median			0,182
Yok	2(40)	0(0)	
Var	3(60)	6(100)	
Sağ Medial			0,242
Yok	4(75)	2(33,3)	
Var	1(25)	4(66,7)	

*Pearson ki kare test, Fisherexact test,n(%).

MSA türlerine göre sol taraf kayıp değerlendirmeleri incelendiğinde MSA-P türünde olan 5 hastanın 4'ünde sol lateral, 3'ünde sol median, 2'sinde sol medial kayıp olduğu; MSA-C türünde olan 6 hastanın 4'ünde (%66,7) sol lateral, 4'ünde (%66,7) sol median, 4'ünde sol medial kayıp olduğu görülmüştür. MSA türlerine göre sol taraf kayıp değerlendirmeleri istatistiksel açıdan farklı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 5.33).

Tablo 5.33. MSA Türlerine Göre Sol Taraf Kayıp Değerlendirmeleri

Değişkenler	MSA		p*
	MSA-P (n=5)	MSA-C (n=6)	
Sol Lateral			>0,999
Yok	1(20)	2(33,3)	
Var	4(80)	4(66,7)	
Sol Median			>0,999
Yok	2(40)	2(33,3)	
Var	3(60)	4(66,7)	
Sol Medial			0,567
Yok	3(60)	2(33,3)	
Var	2(40)	4(66,7)	

*Pearson ki kare test, Fisherexact test, n(%).

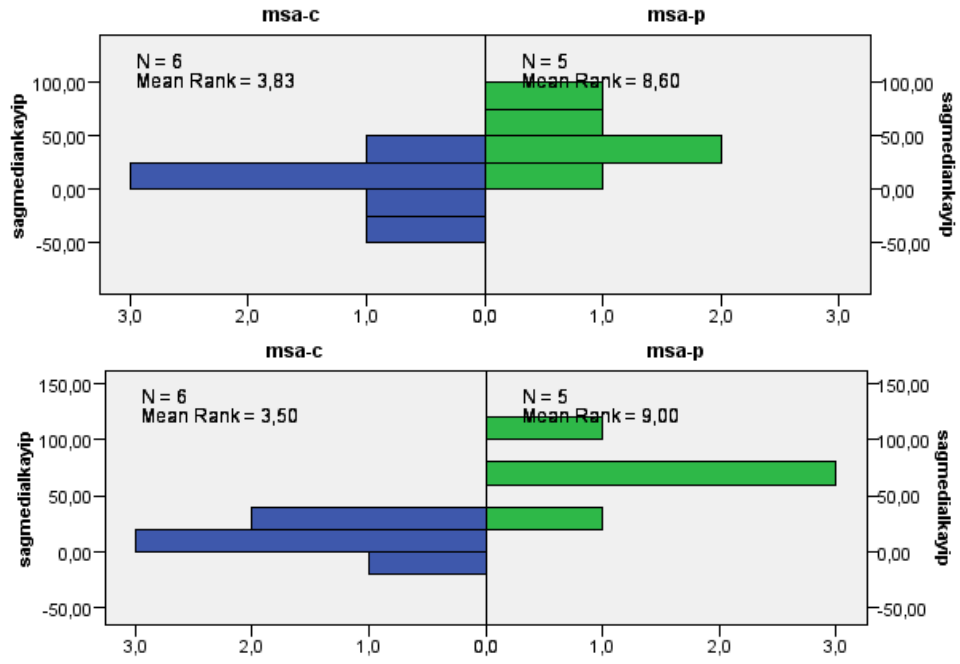
MSA türlerine göre sağ ve sol taraf ROİ-Sİ kayıp değerleri Tablo 5.34 ile sunulmuştur. Sağ taraf median ROİ-Sİ kayıp değeri MSA-P türünde 37(31-62) iken MSA-C türünde 12,5(-2-20) olarak hesaplanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,017$). Sağ taraf medial ROİ-Sİ kayıp değeri MSA-P türünde 63(60-67) iken MSA-C türünde 12,5(2-26) olarak hesaplanmıştır ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$) (Grafik 3). Diğer bölgelerdeki ölçümler MSA türlerine göre anlamlı farklılık göstermemektedir. ($p>0,05$).

Tablo 5.34. MSA Türlerine Göre Sağ ve Sol Taraf ROİ-Sİ Kayıp Değerleri

Değişkenler	MSA		p ^u
	MSA-P (n=5)	MSA-C (n=6)	
Sağ taraf			
Lateral	27(22-32)	2,5(-5-17)	0,201
Median	37(31-62)	12,5(-2-20)	0,017
Medial	63(60-67)	12,5(2-26)	0,004
Sol taraf			
Lateral	33(19-34)	23(21-26)	0,583
Median	46(27-64)	25(16-36)	0,100
Medial	51(22-75)	11,5(8-44)	0,100

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

Grafik 5.3. MSA Türlerine Göre Sağ Median ve Sağ Medial ROİ-Sİ Kayıp Değerleri



6. TARTIŞMA

İdiyopatik Parkinson Hastalığı ve diğer parkinsonizm yapan nedenlerin ayırıcı tanısında patognomik bulgu sağlayan yapısal nörogörüntüleme yöntemi henüz yoktur. TDS; hızlı ve kolay uygulanabilir, ucuz ve yan etkisi olmayan bir yöntem olmasına karşın tanıda sağladığı yararlar sınırlıdır ve ayırıcı tanıda belirgin bir ipucu vermez. PET ve SPECT nigrostriatal sistemdeki metabolik değişiklikleri tespit etmede oldukça duyarlıdır ancak Primer Parkinsonizmleri birbirinden ayırmada yararları sınırlı, her merkezde bulunmayan, ulaşılması zor, pahalı yöntemlerdir; bu nedenlerle rutin olarak uygulanamamaktadır. Rutinde kullanılan MRG; İPH, MSA ve PSP' de tanı koymada bazı yararlı ipuçları verse de kesin tanı koymadan daha çok sekonder nedenleri dışlamak için kullanılmaktadır.

Son teknik ilerlemelerle beraber Nöromelanin duyarlı MRG İdiyopatik Parkinson Hastalığı' nın teşhisini doğrulamak ve hastalığın ilerlemesini izlemek için kullanılmaktadır. 3T MRG 'de T1 Ağırlıklı Hızlı Spin Eko Tekniği, SNpc'nin hiperintens bir alan olarak doğrudan görüntülenmesine olanak tanır. Substansiya Nigra' nın Pars kompakta bölgesinin tamamı Parkinson hastalığının neden olduğu nörodejenerasyonda yer almasına rağmen, dopaminerjik hücre kaybı bu alanda yer alan bölgeler arasında eşit değildir. Ventrolateral Substantia Nigra olarak tanımlanan alan öncelikli ve en yaygın şekilde etkilenir. Nöromelaninin paramanyetik özelliklerinden yararlanılarak, SNpc ve LC'yi in vivo olarak tanımlamak ve karakterize etmek ve İPH kaynaklı sinyal yoğunluğu kaybını göstermek için T1 ağırlıklı "nöromelanine duyarlı" manyetik rezonans görüntüleme geliştirilmiştir. SNpc'daki nöron kaybının derecesi İPH' nın ciddiyeti ile ilişkilidir; bu da SNpc görüntülemenin hastalık ilerlemesini izleme potansiyelini doğrulamaktadır. Dolayısıyla, T1 Ağırlıklı NM- MRG, Parkinson hastalarının SNpc'sindeki dopaminerjik nöronların kaybını incelemek için uygulamaya konulmuş bir tekniktir.(24, 132)

Bu çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğine rutin kontrolleri için, 30.09.2020 ve 04.05.2023 tarihleri arasında başvurmuş olan, 18 yaş ve üzeri, öncesinde görüntüleme amacıyla Beyin MRG 'si planlanmış Parkinsonizm grubu olarak Parkinson, PSP, MSA hastaları ele alınmıştır ve

nörodejeneratif bir hastalığı olmayan kişiler de kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan İPH grubuna Hoehn & Yahr Evrelemesi ve UPDRS testi yapılmıştır. Amacımız poliklinik pratiğinde NM- MRG’ nin bize teşhiste ve hastalığın ilerlemesini izlemede katkıda bulunup bulunamayacağını belirlemek olmuştur. Literatürde NM-MRG bulguları ile değerlendirilmiş Parkinson Hastaları bulunmakla birlikte, MRG’ deki değişimi incelemek üzere İPH grubunu, PSP, MSA ve kontrol grubu ile kıyaslayan başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu durum çalışmanın planlanmasında etkili olmuştur.

Çalışmamızda tüm hasta gruplarında substansiya nigra lateral- median- medial bölgeler olarak ele alınıp vizuel olarak değerlendirilmiş, her bölge kendi arasında değerlendirmede kayıp görülmesini “ciddi kayıp var”, “kayıp var” ve “kayıp yok” olarak ele alınmıştır. Diğer bir değerlendirmemiz ROİ-Sİ (region of interest-signal intensity) ile olmuştur. Baktığımız substansiya nigranın yukarıda belirtilen 3 ayrı bölgesi, kendi taraflarındaki crus cerebri ile kıyaslanıp, intensite değişimine bakılmıştır.

Çalışmamızdaki vizuel bakıda; sağ taraf lateralde ve medianda kayıp görülme oranı Parkinson hastaları grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ancak kayıp derecesine baktığımızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Sağ medial kayıp ise kontrol ve İdiyopatik Parkinson Hastaları grubunda farklılık görülmemiştir. Sol laterale ve mediane bakıldığında; kayıp görülme oranı İPH’da kontrole göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kaybın derecesine bakıldığında ise gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Sol medial kayıp görülme oranına bakıldığında İdiyopatik Parkinson Hastaları ve kontrol grubu arasında farklılık bulunmamıştır. ROİ-Sİ incelmeye bakıldığında; rakamsal değer olarak kontrol grubunda en yüksek, Parkinson grubunda en düşük bulunmasına rağmen anlamlı fark bulunamamıştır. Gruplar arasında 3 bölgenin crus cerebriye göre ROİ-Sİ değişimine bakılmış ve aralarında farklılık bulunamamıştır. Parkinson hastalarında sağ lateral ve medial ROİ-Sİ kayıp değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olduğu, sağ medial taraftaki ROİ-Sİ kayıp değerinin sağ lateral taraftaki değerlere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmektedir. Sol lateral ve medial ROİ-Sİ kayıp değerleri ise istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur. Çalışmamızda Parkinson hastalarında

kayıp değerlendirilmesinde; vizüel inceleme ve RO-Sİ değişimlerinin birbiri ile örtüşmediği sonucuna varılmıştır.

Reimao ve ark. tarafından yapılan çalışmada da İPH olan kişilerde, kontrol grubuna göre SNpc genişliğinde azalmalar ve nöromelanine duyarlı kontrastında azalmalar izlenmiştir.(133, 134) Schwartz ve arkadaşlarının çalışmasında ise; İdiyoptik Parkinson Hastaları'nda, lateral SNpc'nin göreceli sinyal yoğunluğu içeriği, kontrol deneklerdekinden daha küçük izlenmiştir, bununla beraber kontrol deneklerine göre ön, arka ve tüm SNpc ve LC'un nöromelanin ile ilişkili hacimlerinde önemli bir azalma gösterilmiştir. İPH ile ilişkili nöromelanin sinyal yoğunluğu kaybı, lateral SNpc'de %83'lük en belirgin sinyal yoğunluğu kaybıyla bölgesel bir model göstermiş, medial SNpc' da ise %49'luk bir azalma bulunmuştur. Çalışmamızda vizüel değerlendirme ile paralel olarak SNpc'nin tamamında veya lateralinde nöromelanin ile ilişkili sinyal yoğunluğu kaybının değerlendirilmesi, İPH ve kontrol deneklerini ayırt etmek için en iyi sınıflandırma özelliklerini vermiştir.(25) SNpc hafif ila orta derecede hastalığı olan bir hasta kohortunda da depigmentasyon, hastalığın ciddiyeti ile ilişkili saptanmıştır. (135) Naying ve arkadaşları; NM-MRG' de SN'nin toplam alanı ve kontrast oranının, Parkinson hastalarında hastalık süresiyle negatif ilişkili olduğunu bulmuştur. Ayrıca, NM sinyal değişikliklerinin SN'nin posterolateral motor alanlarında başladığı ve daha sonra daha medial bölgelere doğru ilerlediğini görmüşlerdir. Ek olarak; NM hacminin SN hacmi kaybıyla ilişkili görülmemesi, SN atrofisinin NM kaybına neden olandan farklı bir patofizyolojik yolda olduğunu düşündürmüştür.(136)

Çalışmamızdaki vizüel bakıda; sağ taraf lateralde, medianda ve medialde kayıp görülme oranı İdiyopatik Parkinson Hastaları grubunda MSA ve PSP gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmamıştır ayrıca kayıp derecesine baktığımızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Yine sol lateral, median ve mediale bakıldığında da; Parkinsonizm grupları arasında kaybın görülme oranı ve kaybın derecesi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Tüm gruplarda 3 bölgenin crus cerebriye göre ROİ-Sİ değişimine bakılmış ve aralarında farklılık bulunamamıştır. Son yıllarda yayınlanmış bir çalışmanın sonuçlarında; İPH ile Atipik Parkinsonizm Hastalıkları arasında NM-MRG kullanılarak ayırıcı tanıyla

ilgili olarak; ventral-lateral SNc'deki NM'nin kontrast oranlarının İPH' da, MSA ve PSP hastalarına göre daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, yine de tek başına NM- MRG 'den elde edilen biyobelirteçler, İPH' nı Atipik Parkinson Bozuklukları'ndan güvenilir bir şekilde ayırt edemiyor sonucuna varılmıştır. (137)

İdiyopatik Parkinson Hastaları'nın ayrı ayrı sağ ve sol tarafta vizuel kayıp değerlendirmeleri ile Hoehn Yahr evresinin korelasyonuna baktığımızda, hastalık evresi ile kaybın varlığının birbiri ile korele olmadığı görülmüştür. İPH bulunan bireylerde, Hoehn Yahr evresine göre sağ ve sol taraf ROİ-Sİ kayıp değerlerine bakıldığında sağ taraf lateral, sağ taraf median değerleri erken evrede daha düşük, sağ taraf medial değeri ise ileri evrede daha düşük bulunmuştur ancak bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Sol taraf lateral, median ve medial değerleri ise erken evrede daha yüksek bulunmuştur ancak bu farklar da istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Hastalarımızda ON döneminde yapılan UPDRS toplam skoru sağ lateral kaybı olanlarda olmayanlara göre daha yüksek; sağ median ve sağ medialde kayıp olmayanlarda, olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. UPDRS toplam skoru sol lateral kaybı olanlarda, olmayanlara göre daha düşük; sol median ve medialde kaybı olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu farklar da istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Yapılan analizlerde UPDRS toplam puanları ile sağ lateral ve sol lateral ROİ-Sİ kayıp değerleri arasında aynı yönde, sağ median, sağ medial, sol median ve sol medial ROİ-Sİ kayıp değerleri arasında ters yönde bir ilişki olduğu ancak bu ilişkilerin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Yine vizuel değerlendirmede sağda görülen kayıp ile UPDRS skorları arasında pozitif ya da negatif yönde bir korelasyon bulunmamıştır. Solda ise kayıp ve UPDRS puanındaki artış doğrusal ilişki içinde izlense de istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Analizlerde UPDRS-3 puanları ile sol lateral ROİ-Sİ kayıp değerleri arasında aynı yönde; sağ lateral, sağ median, sağ medial, sol median ve sol medial ROİ-Sİ kayıp değerleri arasında ters yönde bir ilişki olduğu gözlenmiş ancak bu ilişkilerin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulunmuştur. Naying ve arkadaşları da SNpc da kayıp ile hastalık süresi arasında bir korelasyon bulmasına rağmen, hem SNpc kayıp hacminde hem de tüm SNpc' da ortalama alan ile ON UPDRS-III

skoru arasında bir korelasyon bulamamıştır, bu çalışmada da, UPDRS-III ON ilaç tedavisi durumunda ölçülmüştür ve motor fonksiyon bozukluğunu doğru bir şekilde temsil etmeyebileceğini vurgulamışlardır.(136)

Çin’ de yakın zamanda yapılan bir çalışmada; SN’ da görülen kaybın UPDRS Bölüm III motor semptom skoru ile doğrudan ilişkili olmadığını göstermektedir ve bazı çalışmalarda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Bu da açıkça İPH’nın motor semptomları ile SN-striatum dopaminerjik sistemin tükenmesi arasında tutarlı bir ilişki olmadığını göstermektedir. (138)2016 ‘da Schwartz ve diğer radyologlar ile yapılan çalışmadan çıkan sonuçlar ise; UPDRS ile ölçüldüğü gibi hem ön hem de arka SNpc’deki nöromelanin hacimleri ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuş ve bu daha ilerlemiş hastalarda nöromelanin kaybının arttığına dair önceki gözlemlerle uyumlu olduğu kanısına varılmıştır.(139) Madrid de Gabriel Castellanos ise; 2015 yılında Parkinson hastalarında yaptığı bir çalışmada; Toplam SN veya LC hacimlerinin yaş, hastalık süresi, UPDRS-III veya MMSE skorları ile korelasyon analizlerinde, grupların hiçbirinde anlamlı bir ilişki bulmamıştır.(140) Rahul Gaurav ve arkadaşları ise İPH’ da NM bazlı hacim ve sinyal yoğunluğunun azaldığını ve bu azalmanın ileri hastalıkta, erken İPH’ na göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca SN hacimleri ile UPDRS kullanılarak değerlendirilen hastalığın klinik şiddeti arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır.(141)

MSA türleri arasında birbirine göre sağ ve sol tarafta kayıp değerlendirmeleri vizuel değerlendirme ile bakıldığında; istatistiksel açıdan farklı bulunmamıştır. MSA türlerine göre sağ ve sol taraf ROİ-Sİ kayıp değerlerine bakıldığında; sağ taraf median ROİ kayıp değeri MSA-P türünde 37 iken MSA-C türünde 12,5 olarak hesaplanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,017$). Sağ taraf medial ROİ-Sİ kayıp değeri MSA-P türünde 63 iken MSA-C türünde 12,5 olarak hesaplanmıştır ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$) ROİ-Sİ’ ndeki değişime bakıldığında; MSA-P hastalarında, MSA-C hastalarına göre median ve medialde daha fazla kayıp bulunmuştur. Bu da Substantia Nigra nın dejenerasyonunun parkinsonizm bulguları daha baskın olan MSA-P hastalarında daha fazla etkilendiğini göstermektedir.

Çalışmamız özetle; İdiyopatik Parkinson Hastaları'nda vizuel değerlendirmede lateral kısımlarda kayıp olduğu göstermektedir fakat istatistiksel anlamlılık bulunmamaktadır ve bu sonuç ROİ-Sİ incelemesi ile örtüşmemektedir. Hastalığın evrelendirilmesi açısından yapılan Hoehn & Yahr ve UPDRS testleri ile vizuel değerlendirme ve ROİ-Sİ bakılan kayıp varlığı örtüşmemekte ve herhangi bir anlamlı sonuç vermemektedir. UPDRS skoru ile sağ ve sol lateraldeki ROİ-Sİ' deki kayıp paralellik göstermekte, puan arttıkça kayıp varlığı artmaktadır. UPDRS-3 skoru ile de sol lateraldeki ROİ-Sİ kaybı benzer paralelliği göstermektedir.

NM yaşla birlikte birikir. Büyük kesitsel çalışmalardan elde edilen mevcut veriler, tüm SN' deki ortalama NM-MRG sinyalinin sağlıklı bireylerde yaşla birlikte arttığını göstermektedir, ancak bazı küçük çalışmalarda bu gözlemlenmemiştir. Bu tutarsızlığın altında yatan faktör; SN NM-MRG sinyalindeki yaşa bağlı değişiklikler alt bölgesel alanlarda farklılık içerebilir. Şu anda, yaşa bağlı değişikliklerin SN boyunca eşit şekilde mi meydana geldiği veya yaşa göre değişimlerin dikkate alınmasının gerekip gerekmediği belirsizliğini korumaktadır.(142) NM' nin haritalandırılmasının bu kadar mühim olmasının bir diğer nedeni, İPH' nın motor semptomları ortaya çıkmadan önce, SNpc' da zaten %50'den fazla dopaminerjik melanize nöron kaybının olmasıdır. En erken ve en büyük kayıp, SNpc'nın lateral kısımlarında yer alan nigrosome-1 (N1) bölgesinde meydana gelir.(137) Bir metal şelatörü olarak NM' nin demiri emdiği ve böylece dopaminerjik nöronu koruduğu düşünülmektedir. Eğer NM artık bir demir şelatörü olarak işlev göremiyorsa; artık dopaminerjik nöronları koruyamadığı için genellikle bu aşamada nöron ölümü meydana gelir.(24, 137, 143) Kanıtlar, bu kayıpla eş zamanlı olarak İPH bulunan beyindeki SNpc' da demir birikiminde artış olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, SNpc' daki NM ve demir değişikliklerinin görüntülenmesinin, İPH ' nın erken teşhisini kolaylaştırmada ve hastalığın ilerlemesini izlemede değerli olduğunu düşündürmektedir.(144)

Sonuç olarak; NM-MR kolay erişilebilir, non-invazif ve tekrarlanabilir yöntem olsa da halen klinik pratikte kullanılamamaktadır. Bunun en büyük nedenlerinden biri bu yöntem için oluşturulmuş standart protokollerin ve sendroma spesifik kriterlerin belirlenmemiş olmasıdır. Tek bir görüntüleme yönteminin İdiyopatik Parkinson Hastalığı' nın patolojisini tüm yönleriyle tam olarak aydınlatamaması

muhtemeldir. SNpc' da hastalığın patolojisinin birçok farklı yönünü (melanize nöronların depigmentasyonu ve lateral-ventral katmanda ilişkili demir birikimi, SNpc hacim değişimi ve SNpc' da demir birikimi gibi) birleştiren görüntüleme belirteçlerinin bir kombinasyonu, teşhis performansını artırabilir ve klinik olarak yararlı bir sonuca ulaştırabilir.



7. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın en büyük kısıtlılıklarından birisi hasta sayısının az olmasıydı. Özellikle hastanemizde görüntülemesi yapılmış hastaların değerlendirilmeye alınmış olması nedeniyle hasta sayısı istatistiki açıdan yeterli güce ulaşmamış olabilir.

İPH tanı kriterleri ve PSP ve MSA tanıları titizlikle uygulanmış olsa da hastalara sadece klinik tanı koyulmuştur, patolojik doğrulaması yoktur. Hastalar arasında, hastalık süresine dikkat edilmemiştir, bu da patolojik süreçlerin aynı zaman diliminde progresyon derecesini değerlendirebilmemizi engellemiştir.

Parkinson hastalarında bakılan UPDRS ve Hoehn & Yahr evrelemesi hastaların ON döneminde bakılmış olup, hastaların motor kısıtlılığını yeterince yansıtmamış ve bu nedenle de MRG değerlendirmeleriyle örtüşmemiş olabilir.

Analiz için kullandığımız metodun kendi kısıtlılıkları mevcut idi. Kullandığımız vizüel analiz metodu kişiden kişiye göre farklılık gösterebilmektedir. Yine intensite baktığımız ROİ-Sİ de ölçüm alınan yere bağlı olup, bu da ölçüm alan kişiye göre farklılık göstermektedir.

Bizim çalışmamız SN 'nın sadece bir kesitini incelemiş olup bu kesitin konumu ve oryantasyonu örnekler arasında farklılık göstermektedir. Literatürde de çalışmalar içinde ve arasında benzer farklılıklar gözlenmiştir.

Ayrıca taramadaki kontrastın azalması ile sonuçlanan NM içeren nöronların ilerlemiş kaybı; İdiyopatik Parkinson Hastalığı bulunan bireylerde SNpc' nin sınırlarını tanımakta zorlaştırmaktadır. Bu da, SNpc' nin oldukça etkilenen kısımlarının hariç tutulmasına yol açarak analizi saptırmış olabilir. Bu nedenle NM-MRG sinyali, ilgili SNpc bölgelerini tanımlamak için kullanılan, ölçülen taramada temel bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır.

8. SONUÇLAR

Çalışmaya toplam 83 hasta dâhil edilmiştir. Bu hastaların %43,4'ü Parkinson, %25,3'i kontrol, %13,3'i MSA ve %18,1'i PSP grubunda yer almaktadır.

Hastalık gruplarına göre yaş dağılımı incelendiğinde ortalama yaş değerlerinin Parkinson grubunda 67,5 yıl, kontrol grubunda 56 yıl, MSA grubunda 64 yıl, PSP grubunda 66 yıl olduğu görülmektedir.

Sağ lateral kayıp görülme oranı Parkinson grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir. Sağ lateral kayıp görülme oranı Parkinson grubunda %86,1, kontrol grubunda %42,9, MSA grubunda %90,9 ve PSP grubunda %73,3'tür ve bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Sağ lateral kaybın derecesi ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sağ median kayıp görülme oranı kontrol grubunda diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak daha düşüktür. Sağ median kayıp görülme oranı Parkinson grubunda %72,2, kontrol grubunda %9,5 bulunmuştur, bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Sağ median kaybın derecesinin yüksek olma oranı açısından bakılmış, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Sağ medial kayıp görülme oranı MSA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir. Sağ medial kayıp görülme oranı Parkinson grubunda %33,3, kontrol grubunda %4,8, MSA grubunda %45,5 ve PSP grubunda %26,7'dir ve bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Sağ medial kaybın derecesinin yüksek olma oranı Parkinson, PSP ve MSA grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Yapılan analizlerde kontrol grubu ile Parkinson grubu ve MSA grubu arasında fark olduğu anlaşılmıştır. Sol lateral kayıp görülme oranı kontrol grubunda Parkinson ve MSA gruplarına göre anlamlı olarak daha düşüktür. Sol lateral kayıp görülme oranı Parkinson grubunda %77,8, kontrol grubunda %23,8, MSA grubunda %72,7 ve PSP grubunda %53,3'tür ve bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

Sol lateral kaybın derecesinin yüksek olma oranı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Sol median kayıp görülme oranı kontrol grubunda Parkinson grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktür. Sol median kayıp görülme oranı Parkinson grubunda %75, kontrol grubunda %19, MSA grubunda %63,6 ve PSP grubunda %60'tır ve bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Sol median kaybın derecesinin yüksek olma oranı istatistiksel açıdan, gruplar arasında anlamlı bulunmamıştır.

Sol medial kayıp görülme oranı kontrol grubunda MSA ve PSP gruplarına göre anlamlı olarak daha düşüktür. Sol medial kayıp görülme oranı Parkinson grubunda %33,3, kontrol grubunda %9,5, MSA grubunda %54,5 ve PSP grubunda %66,7'dir. Sol medial kaybın derecesinin yüksek olma oranı istatistiksel açıdan, gruplar arasında anlamlı bulunmamıştır.

Sağ ve sol taraf ROİS-Sİ kayıp değerleri hastalık gruplarına göre analiz edilmiş ve yapılan analizlere göre ölçülen tüm değerler gruplar arasında benzer bulunmuştur. İdiyopatik Parkinson Hastaları'nda sağ lateral ve medial ROİ-Sİ kayıp değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olduğu, sağ medial taraftaki ROİ-Sİ kayıp değerlerinin lateral taraftaki değerlere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmektedir. Sol lateral ve medial ROİ-Sİ kayıp değerleri ise istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur.

Parkinson hastalarında Hoehn Yahr evresine göre sağ ve sol taraflar kendi içlerinde lateral, medial ve median olarak kayıp açısından vizüel değerlendirme ile incelendiğinde erken evrede olanlar ile ileri evrede olanlar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Yine Parkinson hastalarında Hoehn Yahr evresine göre sağ ve sol taraf ROİ-Sİ kayıp değerlerine bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı sonuç elde edilememiştir.

UPDRS toplam skoru sağ ve sol olarak vizüel açıdan ayrı ayrı değerlendirildiğinde lateral kaybı olanlar/olmayanlar, sağ median kaybı olanlar/olmayanlar, sağ medial kaybı olanlar/olmayanlar olarak bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Yapılan analizlerde UPDRS toplam puanları ile sağ lateral ve sol lateral ROİ-Sİ kayıp değerleri arasında aynı yönde, sağ median, sağ medial, sol median ve sol medial ROİ-Sİ kayıp değerleri arasında ters yönde bir ilişki olduğu ancak bu ilişkilerin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı gözlenmiştir.

UPDRS-3 skoru ortalama değerlerine bakıldığında, sağ ve sol olarak vizüel açıdan değerlendirildiğinde lateral kaybı olanlar/olmayanlar, median kaybı olanlar/olmayanlar, medial kaybı olanlar/olmayanlar olarak bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Vizüel değerlendirme ile MSA türleri sağ ve sol taraf kayıp değerlendirmeleri incelendiğinde anlamlı farklılık bulunmamıştır; MSA-P türünde olan 5 hastanın 4'ünde sağ lateral, 3'ünde sağ median, 1'inde sağ medial kayıp olduğu; MSA-C türünde olan 6 hastanın tamamında sağ lateral ve sağ median, 4'ünde sağ medial kayıp olduğu görülmüştür. Sol taraf kayıp değerlendirmeleri incelendiğinde MSA-P türünde olan 5 hastanın 4'ünde sol lateral, 3'ünde sol median, 2'sinde sol medial kayıp olduğu; MSA-C türünde olan 6 hastanın 4'ünde sol lateral, 4'ünde sol median, 4'ünde sol medial kayıp olduğu görülmüştür.

MSA türlerinde sağ tarafta median ve medial ROİ-Sİ kaybında anlamlı bir sonuç elde edilmiştir. Sağ median ROİ-Sİ kayıp değeri MSA-P türünde 37 iken MSA-C türünde 12,5 olarak hesaplanmıştır, sağ taraf medial ROİ-Sİ kayıp değeri MSA-P türünde 63 iken MSA-C türünde 12,5 olarak hesaplanmıştır.

9. ÖZETLER

9.1. Türkçe Özet

İdiyopatik Parkinson Hastaları'nda, MR Görüntülemeye Substansiya Nigra'da Nöromelanin Kaybının Hastalık Evresi ile Korelasyonunun Değerlendirilmesi ve Parkinson Plus Sendrom'lu Hastalarda Ayırıcı Tanıdaki Yerinin Araştırılması

Bu çalışmada amacımız, Parkinson hastalığının tanısını ve ayırıcı tanısını iyileştirmeye yönelik katkıda bulunmaktır. Poliklinik başvurularında, İPH ya da Parkinson Plus Sendromu ön tanısı düşünülüp MRG'a yönlendirilmiş hastalarda; kontrol muayenelerinde MRG'de nöromelanin kaybının incelenerek, bu kaybın İPH'da, hastalık evresi ile korele olup olmadığı, nöromelanin MRG görüntülemesinde Parkinson Plus Sendromlarında nasıl bir etkilene olduğu değerlendirilerek İPH ayırıcı tanısında kullanılıp kullanılamayacağı amaçlanmıştır.

Retrospektif ve kesitsel olarak planlanmış bu çalışmaya; Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine rutin kontrolleri için 30.09.2020 ve 04.05.2023 tarihleri arasında başvuran; 18 yaş ve üzeri, UKBBPDS kriterlerine uygun İPH tanısı alanlar ve klinik olarak Parkinson Plus Sendromu tanısı alanlar ve kontrol grubu olarak nörodejeneratif hastalığı olmayan kişiler dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan kişilerin sistemde nörogörüntüleme olarak Nöromelanin-MRG yapılmış olmasına dikkat edilmiştir. İdiyopatik Parkinson Hastaları'na, hastalığın evrelendirilmesi için Hoehn& Yahr Evrelemesi ve UPDRS yapılmıştır.

Çalışmamızda vizüel değerlendirmede; sağ ve sol taraflarda; lateral ve medianda kayıp görülme oranı İPH'lı kişilerde, kontrol grubuna anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sağ ve sol medial kayıpta farklılık görülmemiştir. ROİ-Sİ ile bakıldığında gruplar arasında bölgesel farklılık bulunmamış ayrıca aynı taraflı crus cerebriye kıyaslandığında da farklılık bulunmamıştır.

Çalışmamızda vizüel bakıda; sağ lateral, median ve medialde kayıp görülme oranı İPH'lı bireylerde, MSA ve PSP gruplarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

İPH olarak değerdendirilen bireylerde; Hoehn&Yahr ve UPDRS ile bulunan hastalık evresi ile kaybın gerek vizüel incelemede, gerekse ROİ-Sİ ile incelemede birbiri ile korele olmadığı görülmüştür.

MSA türleri kendi aralarında ROİ-Sİ ile değerdendirildiğinde sağ taraf MSA-P hastalarında, MSA-C' ye göre median ve medialde daha fazla kayıp bulunmuştur.

Çalışmamızdan elde edilen veriler, İdiyopatik Parkinson Hastaları'nda vizüel değerdendirme sonucunda; normal bireylerden ayırt etmede lateral ve median bölgede kayıp olduğunu göstermektedir, ek olarak diğer Parkinsonizm gruplarından farklı olarak tüm bölgelerde kayıp gösterdiği sonucu elde edilmiştir. İdiyopatik Parkinson Hastaları'nda tanıyı iyileştirmeye ve erken aşamada başvuran Primer Parkinsonizm Hastaları'nı birbirinden ayırmaya yönelik görüntüleme biyobelirteçlerine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik Parkinson Hastalığı, Parkinson Plus Sendromları, Nöromelanin-MRG

9.2. İngilizce Özet

Evaluation of the Correlation of Neuromelanin Loss in the Substantia Nigra on MRI with Disease Stage in Idiopathic Parkinson's Patients and Investigation of its Place in Differential Diagnosis in Patients with Parkinson Plus Syndrome.

Our aim in this study is to contribute to improving the diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. In outpatient clinic applications, in patients with a preliminary diagnosis of IPD or Parkinson Plus Syndrome and referred to MRI; It was aimed to examine the loss of neuromelanin on MRI during control examinations, whether this loss is correlated with the disease stage in IPD, and whether neuromelanin MRI imaging affects Parkinson Plus Syndromes and whether it can be used in the differential diagnosis of IPD.

This study was planned as retrospective and cross-sectional; Who applied to Akdeniz University Hospital Faculty of Medicine Neurology outpatient clinic between 30.09.2020 and 04.05.2023 for routine check-ups; People aged 18 years and over, those diagnosed with IPD in accordance with UKBBPDS criteria and those clinically diagnosed with Parkinson Plus Syndrome, and those without neurodegenerative disease as the control group were included. Care was taken to ensure that the people included in the study had Neuromelanin-MRI performed as neuroimaging in the system. Hoehn & Yahr Staging and UPDRS were performed for idiopathic Parkinson's patients to stage the disease.

In our study, visual evaluation; on the right and left sides; The rate of lateral and median loss was found to be significantly higher in people with IPD than in the control group. There was no difference in right and left medial loss. When examined with ROI-SI, there were no regional differences between the groups, and no difference was found when comparing the ipsilateral crus cerebri.

In our study, visual inspection; The rate of right lateral, median and medial loss was found to be significantly higher in individuals with IPH compared to MSA and PSP groups.

In individuals evaluated as IPD; It was observed that the disease stage and loss found by Hoehn & Yahr and UPDRS were not correlated with each other both in visual examination and in ROI-SI examination.

When MSA types were evaluated among themselves with ROI-SI, more median and medial loss was found in right-sided MSA-P patients compared to MSA-C.

The data obtained from our study, as a result of visual evaluation in Idiopathic Parkinson's Patients; It shows that there is a loss in the lateral and median regions in distinguishing it from normal individuals, and in addition, unlike other Parkinsonism groups, it was concluded that it showed a loss in all regions. There is a need for imaging biomarkers to improve diagnosis in idiopathic Parkinson's Disease patients and to differentiate between Primary Parkinsonism Patients presenting at an early stage.

Key Words: Idiopathic Parkinson's Disease, Parkinson Plus Syndromes, Neuromelanin-MRI

10. KAYNAKLAR

1. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clinics in geriatric medicine*. 2020;36(1):1-12.
2. Surmeier DJ, Sulzer D. The pathology roadmap in Parkinson disease. *Prion*. 2013;7(1):85-91.
3. Malek N, Lawton MA, Grosset KA, Bajaj N, Barker RA, Ben-Shlomo Y, et al. Utility of the new Movement Disorder Society clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease applied retrospectively in a large cohort study of recent onset cases. *Parkinsonism & related disorders*. 2017;40:40-6.
4. Levin J, Kurz A, Arzberger T, Giese A, Höglinger GU. The differential diagnosis and treatment of atypical parkinsonism. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2016;113(5):61.
5. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(3):249-63.
6. Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. *The Lancet Neurology*. 2004;3(2):93-103.
7. Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *The Lancet Neurology*. 2009;8(3):270-9.
8. Kolevski G, Petrov I, Petrova V. Transcranial sonography in the evaluation of Parkinson disease. *Journal of ultrasound in medicine*. 2007;26(4):509-12.
9. Mehnert S, Reuter I, Schepp K, Maaser P, Stolz E, Kaps M. Transcranial sonography for diagnosis of Parkinson's disease. *BMC neurology*. 2010;10:1-7.
10. Troisi E, Peppe A, Pierantozzi M, Matteis M, Vernieri F, Stanzione P, et al. Emotional processing in Parkinson's disease: A study using functional transcranial doppler sonography. *Journal of neurology*. 2002;249:993-1000.
11. Grippe TC, Allam N, Brandão PRdP, Pereira DA, Cardoso FEC, Aguilar ACR, et al. Is transcranial sonography useful for diagnosing Parkinson's disease in clinical practice? *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*. 2018;76:459-66.
12. de la Fuente-Fernández R. Role of DaTSCAN and clinical diagnosis in Parkinson disease. *Neurology*. 2012;78(10):696-701.

13. Gayed I, Joseph U, Fanous M, Wan D, Schiess M, Ondo W, et al. The impact of DaTscan in the diagnosis of Parkinson disease. *Clinical nuclear medicine*. 2015;40(5):390-3.
14. Pagano G, Niccolini F, Politis M. Imaging in Parkinson's disease. *Clinical Medicine*. 2016;16(4):371.
15. Pyatigorskaya N, Gallea C, Garcia-Lorenzo D, Vidailhet M, Lehericy S. A review of the use of magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2014;7(4):206-20.
16. Heim B, Krismer F, De Marzi R, Seppi K. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *Journal of neural transmission*. 2017;124:915-64.
17. Cochrane CJ, Ebmeier KP. Diffusion tensor imaging in parkinsonian syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;80(9):857-64.
18. Kim HJ, Jeon B, Fung VS. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of multiple system atrophy. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2017;4(1):12-20.
19. Chelban V, Bocchetta M, Hassanein S, Haridy NA, Houlden H, Rohrer JD. An update on advances in magnetic resonance imaging of multiple system atrophy. *Journal of neurology*. 2019;266:1036-45.
20. Savoirdo M, Girotti F, Strada L, Ciceri E. Magnetic resonance imaging in progressive supranuclear palsy and other parkinsonian disorders. *Progressive Supranuclear Palsy: Diagnosis, Pathology, and Therapy*. 1994:93-110.
21. Vila M. Neuromelanin, aging, and neuronal vulnerability in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2019;34(10):1440-51.
22. Mann DM, Yates PO. Possible role of neuromelanin in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Mechanisms of ageing and development*. 1983;21(2):193-203.
23. Sasaki M, Shibata E, Tohyama K, Takahashi J, Otsuka K, Tsuchiya K, et al. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroreport*. 2006;17(11):1215-8.
24. Sulzer D, Cassidy C, Horga G, Kang UJ, Fahn S, Casella L, et al. Neuromelanin detection by magnetic resonance imaging (MRI) and its promise as a biomarker for Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's disease*. 2018;4(1):11.

25. Schwarz ST, Xing Y, Tomar P, Bajaj N, Auer DP. In vivo assessment of brainstem depigmentation in Parkinson disease: potential as a severity marker for multicenter studies. *Radiology*. 2017;283(3):789-98.
26. Prange S, Metereau E, Thobois S. Structural imaging in Parkinson's disease: new developments. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2019;19:1-13.
27. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, De Bie RM, Seppi K, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2018;33(8):1248-66.
28. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Movement Disorders*. 2018;33(1):75-87.
29. Jellinger KA. Is Braak staging valid for all types of Parkinson's disease? *Journal of neural transmission*. 2019;126:423-31.
30. Schapira AH, Jenner P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Movement disorders*. 2011;26(6):1049-55.
31. Rajabally YA, Martey J. Neuropathy in Parkinson disease: prevalence and determinants. *Neurology*. 2011;77(22):1947-50.
32. Lohmann E, Dursun B, Lesage S, Hanagasi H, Sevinc G, Honore A, et al. Genetic bases and phenotypes of autosomal recessive Parkinson disease in a Turkish population. *European journal of neurology*. 2012;19(5):769-75.
33. Pagano G, Ferrara N, Brooks DJ, Pavese N. Age at onset and Parkinson disease phenotype. *Neurology*. 2016;86(15):1400-7.
34. Diederich NJ, Moore CG, Leurgans SE, Chmura TA, Goetz CG. Parkinson disease with old-age onset: a comparative study with subjects with middle-age onset. *Archives of neurology*. 2003;60(4):529-33.
35. Picillo M, Nicoletti A, Fetoni V, Garavaglia B, Barone P, Pellecchia MT. The relevance of gender in Parkinson's disease: a review. *Journal of neurology*. 2017;264:1583-607.
36. Shulman LM. Gender differences in Parkinson's disease. *Gender medicine*. 2007;4(1):8-18.

37. Di Monte DA, Lavasani M, Manning-Bog AB. Environmental factors in Parkinson's disease. *Neurotoxicology*. 2002;23(4-5):487-502.
38. Warner TT, Schapira AH. Genetic and environmental factors in the cause of Parkinson's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2003;53(S3):S16-S25.
39. Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2020;19(2):170-8.
40. Klein C, Schneider SA, Lang AE. Hereditary parkinsonism: Parkinson disease look-alikes—An algorithm for clinicians to “PARK” genes and beyond. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2009;24(14):2042-58.
41. Choi JM, Woo MS, Ma H-I, Kang SY, Sung Y-H, Yong SW, et al. Analysis of PARK genes in a Korean cohort of early-onset Parkinson disease. *Neurogenetics*. 2008;9:263-9.
42. Gloeckner CJ, Kinkl N, Schumacher A, Braun RJ, O'Neill E, Meitinger T, et al. The Parkinson disease causing LRRK2 mutation I2020T is associated with increased kinase activity. *Human molecular genetics*. 2006;15(2):223-32.
43. Gilks WP, Abou-Sleiman PM, Gandhi S, Jain S, Singleton A, Lees AJ, et al. A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease. *The Lancet*. 2005;365(9457):415-6.
44. Hoenicka J, Vidal L, Morales B, Ampuero I, Jiménez-Jiménez FJ, Berciano J, et al. Molecular findings in familial Parkinson disease in Spain. *Archives of neurology*. 2002;59(6):966-70.
45. Hedrich K, Eskelson C, Wilmot B, Marder K, Harris J, Garrels J, et al. Distribution, type, and origin of Parkin mutations: review and case studies. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2004;19(10):1146-57.
46. West A, Periquet M, Lincoln S, Lücking CB, Nicholl D, Bonifati V, et al. Complex relationship between Parkin mutations and Parkinson disease. *American journal of medical genetics*. 2002;114(5):584-91.

47. Hatano Y, Li Y, Sato K, Asakawa S, Yamamura Y, Tomiyama H, et al. Novel PINK1 mutations in early-onset parkinsonism. *Annals of neurology*. 2004;56(3):424-7.
48. Hedrich K, Djarmati A, Schäfer N, Hering R, Wellenbrock C, Weiss P, et al. DJ-1 (PARK7) mutations are less frequent than Parkin (PARK2) mutations in early-onset Parkinson disease. *Neurology*. 2004;62(3):389-94.
49. Schneider SA, Paisan-Ruiz C, Quinn NP, Lees AJ, Houlden H, Hardy J, et al. ATP13A2 mutations (PARK9) cause neurodegeneration with brain iron accumulation. *Movement Disorders*. 2010;25(8):979-84.
50. Rossi C, Ferrante R, Valentinuzzi S, Zucchelli M, Buccolini C, Di Rado S, et al. Noninvasive DBS-Based Approaches to Assist Clinical Diagnosis and Treatment Monitoring of Gaucher Disease. *Biomedicines*. 2023;11(10):2672.
51. Goker-Alpan O, Schiffmann R, LaMarca M, Nussbaum R, McInerney-Leo A, Sidransky E. Parkinsonism among Gaucher disease carriers. *Journal of medical genetics*. 2004;41(12):937.
52. Tayebi N, Callahan M, Madike V, Stubblefield B, Orvisky E, Krasnewich D, et al. Gaucher disease and parkinsonism: a phenotypic and genotypic characterization. *Molecular genetics and metabolism*. 2001;73(4):313-21.
53. Grandinetti A, Morens DM, Reed D, MacEachern D. Prospective study of cigarette smoking and the risk of developing idiopathic Parkinson's disease. *American Journal of Epidemiology*. 1994;139(12):1129-38.
54. Ritz B, Ascherio A, Checkoway H, Marder KS, Nelson LM, Rocca WA, et al. Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease. *Archives of neurology*. 2007;64(7):990-7.
55. Sarica Darol E. Parkinson hastalığı sıçan modelinde nikotinin premotor faza etkileri. 2011.
56. Konturek P, Konturek K, Zopf Y, Harsch IA. Intestinal microbiota—A vital “organ” with manifold functions. *MMW-Fortschritte der Medizin*. 2020;162:9-14.
57. Ascherio A, Zhang S, Hernan M. vd. Erkek ve kadınlarda kafein alımı ve Parkinson hastalığı riskine dair prospektif bir çalışma. *Bildiriler 125. Ann Mtg Am Neurological Assn Boston, MA*. 2000:15-8.

58. Özdatlı Ş, Sucu BO, Güzel M. Parkinson Hastalığı Tedavisi İçin Yeni A2A Adenosin Reseptör Antagonistlerinin Sentezi Ve Aktivitelerinin Değerlendirilmesi.
59. Lang A, Marsden C, Obeso J, Parkes J. Alcohol and Parkinson disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1982;12(3):254-6.
60. Liu R, Guo X, Park Y, Wang J, Huang X, Hollenbeck A, et al. Alcohol consumption, types of alcohol, and Parkinson's disease. *PLoS One*. 2013;8(6):e66452.
61. Meijer K, de Vos P, Priebe MG. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: what relevance for health? *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2010;13(6):715-21.
62. Fresko BT. Parkinson hastalarının bağırsak bakterileri diğerlerinden farklı mı? Categories.
63. İPEK KD, Yılmaz HÖ. Diyetin ve karbonhidrat içeriğinin mikrobiyotaya etkisi. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2018;3(2):29-39.
64. Crizzle AM, Newhouse IJ. Is physical exercise beneficial for persons with Parkinson's disease? *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2006;16(5):422-5.
65. Oliveira de Carvalho A, Murillo-Rodriguez E, Rocha NB, Carta MG, Machado S. Physical exercise for Parkinson's disease: Clinical and experimental evidence. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*. 2018;14(1).
66. Frazzitta G, Balbi P, Maestri R, Bertotti G, Boveri N, Pezzoli G. The beneficial role of intensive exercise on Parkinson disease progression. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2013;92(6):523-32.
67. Sperber S. Untersuchung der Plasmaoxidierbarkeit und des Antioxidantienstatus im Blutplasma von Patienten mit Morbus Parkinson: ein Beitrag zur Frage des oxidativen Streß in der Pathogenese des Morbus Parkinson: Staats-und Universitätsbibliothek Hamburg Carl von Ossietzky; 2000.
68. Constantinescu R. Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Neurodegenerative Movement Disorders: Parkinsonian Disorders and Huntington's Disease 2013.
69. Alves G. Clinical Disease Progression in Parkinson's Disease. 2006.

70. Songsomboon C, Tanprawate S, Soontornpun A, Wantaneeyawong C, Louthrenoo W. Serum uric acid, serum uric acid to serum creatinine ratio and serum bilirubin in patients with parkinson's disease: a case-control study. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2020;12(3):172.
71. Liu J, Wang L, Zhan SY, Xia Y. Coenzyme Q10 for Parkinson's disease. *Cochrane database of systematic reviews*. 2011(12).
72. Hallett M. Physiology of basal ganglia disorders: an overview. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 1993;20(3):177-83.
73. Nambu A. A new approach to understand the pathophysiology of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*. 2005;252:iv1-iv4.
74. Wichmann T, DeLong MR, Guridi J, Obeso JA. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2011;26(6):1032-41.
75. Neumann W-J, Schroll H, de Almeida Marcelino AL, Horn A, Ewert S, Irmen F, et al. Functional segregation of basal ganglia pathways in Parkinson's disease. *Brain*. 2018;141(9):2655-69.
76. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 2008;79(4):368-76.
77. Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JPG. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2008;64(5):485-91.
78. Postuma RB, Berg D. Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*. 2016;12(11):622-34.
79. Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology*. 2011;77(11):1048-54.
80. Camara C, Isasi P, Warwick K, Ruiz V, Aziz T, Stein J, et al. Resting tremor classification and detection in Parkinson's disease patients. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2015;16:88-97.

81. Racette B, McGee-Minnich L, Moerlein S, Mink J, Videen T, Perlmuter J. Welding-related parkinsonism: clinical features, treatment, and pathophysiology. *Neurology*. 2001;56(1):8-13.
82. Jankovic J, Tintner R. Dystonia and parkinsonism. *Parkinsonism & related disorders*. 2001;8(2):109-21.
83. Ham JH, Lee JJ, Kim JS, Lee PH, Sohn YH. Is Dominant-Side Onset Associated With a Better Motor Compensation in Parkinson's Disease? *Movement Disorders*. 2015;30(14):1921-5.
84. Zhao YJ, Wee HL, Chan YH, Seah SH, Au WL, Lau PN, et al. Progression of Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr stage transition times. *Movement Disorders*. 2010;25(6):710-6.
85. Hallett M. Parkinson's disease tremor: pathophysiology. *Parkinsonism & related disorders*. 2012;18:S85-S6.
86. Marras C, Chaudhuri KR. Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes. *Movement Disorders*. 2016;31(8):1095-102.
87. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archives of neurology*. 1999;56(1):33-9.
88. Pretegeani E, Optican LM. Eye movements in Parkinson's disease and inherited parkinsonian syndromes. *Frontiers in neurology*. 2017;8:592.
89. Suttrup I, Warnecke T. Dysphagia in Parkinson's disease. *Dysphagia*. 2016;31(1):24-32.
90. Srivanitchapoom P, Hallett M. Camptocormia in Parkinson's disease: definition, epidemiology, pathogenesis and treatment modalities. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2015.
91. Barone P, Santangelo G, Amboni M, Pellicchia MT, Vitale C. Pisa syndrome in Parkinson's disease and parkinsonism: clinical features, pathophysiology, and treatment. *The Lancet Neurology*. 2016;15(10):1063-74.
92. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2016;22:S119-S22.
93. KAÇAR SD, Özüğuz P. Seboreik dermatitte güncel yaklaşım. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2016;17(2):72-6.

94. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *Jama*. 2020;323(6):548-60.
95. Walter BL, Vitek JL. Surgical treatment for Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2004;3(12):719-28.
96. Fanciulli A, Stankovic I, Krismer F, Seppi K, Levin J, Wenning GK. Multiple system atrophy. *International review of neurobiology*. 2019;149:137-92.
97. Palma J-A, Fernandez-Cordon C, Coon EA, Low PA, Miglis MG, Jaradeh S, et al. Prevalence of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy: a multicenter study and meta-analysis. *Clinical Autonomic Research*. 2015;25:69-75.
98. Stankovic I, Fanciulli A, Sidoroff V, Wenning GK. A review on the clinical diagnosis of multiple system atrophy. *The Cerebellum*. 2023;22(5):825-39.
99. Bhidayasiri R, Ling H. Multiple system atrophy. *The Neurologist*. 2008;14(4):224-37.
100. Im SY, Kim YE, Kim YJ. Genetics of progressive supranuclear palsy. *Journal of movement disorders*. 2015;8(3):122.
101. Armstrong MJ. Progressive supranuclear palsy: an update. *Current neurology and neuroscience reports*. 2018;18:1-9.
102. Golbe LI, editor *Progressive supranuclear palsy*. *Seminars in neurology*; 2014: Thieme Medical Publishers.
103. Richter D, Katsanos AH, Schroeder C, Tsvigoulis G, Paraskevas GP, Müller T, et al. Lentiform Nucleus Hyperechogenicity in Parkinsonian Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis with Consideration of Molecular Pathology. *Cells* (2073-4409). 2020;9(1).
104. Akdemir ÜÖ, BORA HAT, Atay LÖ. Dopamine transporter SPECT imaging in Parkinson's disease and parkinsonian disorders. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2021;51(2):400-10.
105. Suwijn SR, van Boheemen CJ, de Haan RJ, Tissingh G, Booij J, de Bie RM. The diagnostic accuracy of dopamine transporter SPECT imaging to detect nigrostriatal cell loss in patients with Parkinson's disease or clinically uncertain parkinsonism: a systematic review. *EJNMMI research*. 2015;5:1-8.

106. Hwang WJ, Yao WJ, Wey SP, Ting G. Reproducibility of ^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT measurement of dopamine transporters in Parkinson's disease. *Journal of nuclear medicine*. 2004;45(2):207-13.
107. Kekilli E, Yağmur C, Ertem K, Turgut S, Aydın ÖM. Comparison of different quantitative methods and visual evaluation on the Tc-99m-HMPAO brain perfusion SPET. 2006.
108. Morrish P, Sawle G, Brooks D. An [¹⁸F] dopa-PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease. *Brain*. 1996;119(2):585-91.
109. Bohnen NI, Albm RL, Koeppe RA, Wernette KA, Kilbourn MR, Minoshima S, et al. Positron emission tomography of monoaminergic vesicular binding in aging and Parkinson disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2006;26(9):1198-212.
110. Kaasinen V, Ruottinen HM, Någren K, Lehikoinen P, Oikonen V, Rinne JO. Upregulation of putaminal dopamine D2 receptors in early Parkinson's disease: a comparative PET study with [¹¹C] raclopride and [¹¹C] N-methylspiperone. *Journal of Nuclear Medicine*. 2000;41(1):65-70.
111. Ichise M, Kim Y, Ballinger J, Vines D, Erami S, Tanaka F, et al. SPECT imaging of pre-and postsynaptic dopaminergic alterations in l-dopa-untreated PD. *Neurology*. 1999;52(6):1206-.
112. Meyer PT, Frings L, Rücker G, Hellwig S. ¹⁸F-FDG PET in parkinsonism: differential diagnosis and evaluation of cognitive impairment. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017;58(12):1888-98.
113. Whitwell JL. Tau imaging in parkinsonism: what have we learned so far? *Movement disorders clinical practice*. 2018;5(2):118-30.
114. Öziç MÜ, Özşen S. 3B alzheimer MR görüntülerinin hacimsel kayıp bölgelerindeki voksel değerleri kullanılarak sınıflandırılması. *El-Cezeri*. 2020;7(3):1152-66.
115. Kaplan OC, Arslan DB, Cengiz S, Kıcık A, Erdogdu E, Hatay GH, et al., editors. Determination of Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging Based Biomarkers of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. 2017 21st National Biomedical Engineering Meeting (BIYOMUT); 2017: IEEE.

116. Yoshikawa K, Nakata Y, Yamada K, Nakagawa M. Early pathological changes in the parkinsonian brain demonstrated by diffusion tensor MRI. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004;75(3):481.
117. Schwarz ST, Afzal M, Morgan PS, Bajaj N, Gowland PA, Auer DP. The 'swallow tail' appearance of the healthy nigrosome—a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T. *PloS one*. 2014;9(4):e93814.
118. Mazuel L, Chassain C, Jean B, Pereira B, Cladière A, Speziale C, et al. Proton MR spectroscopy for diagnosis and evaluation of treatment efficacy in Parkinson disease. *Radiology*. 2016;278(2):505-13.
119. Deguchi K, Ikeda K, Kume K, Takata T, Kokudo Y, Kamada M, et al. Significance of the hot-cross bun sign on T2*-weighted MRI for the diagnosis of multiple system atrophy. *Journal of neurology*. 2015;262:1433-9.
120. Clarke C, Lowry M. Systematic review of proton magnetic resonance spectroscopy of the striatum in parkinsonian syndromes. *European Journal of Neurology*. 2001;8(6):573-7.
121. Padovani A, Borroni B, Brambati SM, Agosti C, Broli M, Alonso R, et al. Diffusion tensor imaging and voxel-based morphometry study in early progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005.
122. Spotorno N, Hall S, Irwin DJ, Rumetshofer T, Acosta-Cabronero J, Deik AF, et al. Diffusion tensor MRI to distinguish progressive supranuclear palsy from α -synucleinopathies. *Radiology*. 2019;293(3):646-53.
123. Sonthalia N, Ray S. The Hummingbird sign: a diagnostic clue for Steele-Richardson-Olszewski syndrome. *BMJ case reports*. 2012;2012.
124. Mueller C, Hussl A, Krismer F, Heim B, Mahlknecht P, Nocker M, et al. The diagnostic accuracy of the hummingbird and morning glory sign in patients with neurodegenerative parkinsonism. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2018;54:90-4.
125. Yekhelef F, Ballan G, Macia F, Delmer O, Sourgen C, Tison F. Routine MRI for the differential diagnosis of Parkinson's disease, MSA, PSP, and CBD. *Journal of neural transmission*. 2003;110(2):151-69.

126. Quattrone A, Nicoletti G, Messina D, Fera F, Condino F, Pugliese P, et al. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiology*. 2008;246(1):214-21.
127. Quattrone A, Morelli M, Nigro S, Quattrone A, Vescio B, Arabia G, et al. A new MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2018;54:3-8.
128. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations the Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Movement disorders*. 2004;19(9):1020-8.
129. Disease MDSTFoRSfPs. The unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS): status and recommendations. *Movement Disorders*. 2003;18(7):738-50.
130. Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Alvarez M, Arakaki T, Arillo VC, Chaná P, et al. Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Parkinsonism & related disorders*. 2015;21(1):50-4.
131. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(15):2129-70.
132. Nakamura K, Sugaya K. Neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging: a promising technique for depicting tissue characteristics containing neuromelanin. *Neural regeneration research*. 2014;9(7):759.
133. Fabbri M, Reimão S, Carvalho M, Nunes RG, Abreu D, Guedes LC, et al. Substantia nigra neuromelanin as an imaging biomarker of disease progression in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease*. 2017;7(3):491-501.
134. Reimao S, Pita Lobo P, Neutel D, Correia Guedes L, Coelho M, Rosa M, et al. Substantia nigra neuromelanin magnetic resonance imaging in de novo Parkinson's disease patients. *European Journal of Neurology*. 2015;22(3):540-6.

135. Takahashi H, Watanabe Y, Tanaka H, Mochizuki H, Kato H, Hatazawa J, et al. Quantifying the severity of Parkinson disease by use of dopaminergic neuroimaging. *American Journal of Roentgenology*. 2019;213(1):163-8.
136. He N, Chen Y, LeWitt PA, Yan F, Haacke EM. Application of neuromelanin MR imaging in Parkinson disease. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2023;57(2):337-52.
137. Martin-Bastida A, Pietracupa S, Piccini P. Neuromelanin in parkinsonian disorders: an update. *International Journal of Neuroscience*. 2017;127(12):1116-23.
138. Liu Q, Wang P, Liu C, Xue F, Wang Q, Chen Y, et al. An investigation of neuromelanin distribution in substantia nigra and locus coeruleus in patients with Parkinson's disease using neuromelanin-sensitive MRI. 2023.
139. Xing Y, Sapuan AH, Martín-Bastida A, Naidu S, Tench C, Evans J, et al. Neuromelanin-MRI to Quantify and Track Nigral Depigmentation in Parkinson's Disease: A Multicenter Longitudinal Study Using Template-Based Standardized Analysis. *Movement Disorders*. 2022;37(5):1028-39.
140. Castellanos G, Fernández-Seara MA, Lorenzo-Betancor O, Ortega-Cubero S, Puigvert M, Uranga J, et al. Automated Neuromelanin Imaging as a Diagnostic Biomarker for Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 2015;30(7):945-52.
141. Gaurav R, Yahia-Cherif L, Pyatigorskaya N, Mangone G, Biondetti E, Valabrègue R, et al. Longitudinal changes in neuromelanin MRI signal in Parkinson's disease: a progression marker. *Movement Disorders*. 2021;36(7):1592-602.
142. Shibata E, Sasaki M, Tohyama K, Kanbara Y, Otsuka K, Ehara S, et al. Age-related changes in locus ceruleus on neuromelanin magnetic resonance imaging at 3 Tesla. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. 2006;5(4):197-200.
143. Zucca FA, Basso E, Cupaioli FA, Ferrari E, Sulzer D, Casella L, et al. Neuromelanin of the human substantia nigra: an update. *Neurotoxicity research*. 2014;25:13-23.
144. Biondetti E, Santin MD, Valabrègue R, Mangone G, Gaurav R, Pyatigorskaya N, et al. The spatiotemporal changes in dopamine, neuromelanin and iron characterizing Parkinson's disease. *Brain*. 2021;144(10):3114-25.

11. EKLER

11.1. Hoehn-Yahr Evrelendirme Ölçeği (Ek-1)

Evre	
0	Klinik belirti olmaması.
1	Yalnızca tek taraflı tutulum olması.
2	İki taraflı tutulum olması ancak dengenin korunmuş olması.
3	Postural instabilite ve düşmenin eşlik ettiği bilateral hafif-orta hastalık.
4	Hastanın desteksiz ayakta durabildiği ileri evre hastalık.
5	Tekerlekli iskemleye veya yatağa bağımlı olması.

11.2. Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS) (Ek-2)

Bölüm 1: Non Motor Sorunlar			
Bölüm 1A: Karmaşık Davranışlar (değerlendiren tarafından doldurulacak)			
Bilginin esas olarak alındığı kişi:	☐ Hasta	☐ Hastaya bakım veren	☐ Her ikisi de
Hastaya okuyunuz: Size yaşamış olabileceğiniz veya hiç yaşamadığınız davranışlarla ilgili 6 soru soracağım. Bazı sorular genel problemlerle bazı sorularsa nadir karşılaşılan problemlerle ilgili. Aşağıdaki alanlarla ilgili bir sorunuz varsa GEÇTİĞİMİZ HAFTA İÇİNDE ÇOĞU ZAMAN ne hissettiğinizi belirten seçeneği işaretleyin. Eğer öyle bir sorunuz olmamışsa HAYIR demeniz yeterli. İnce detaylara inmeye çalışıyorum; bu yüzden sizinle hiç ilgisi olmayan sorular sorabilirim.			
1.1 Kognitif Tutulum			Skor
<u>Değerlendiren için yönerge:</u> Kognitif bozukluğun; kognitif yavaşlama, bozulmuş muhakeme, hafıza kaybı, dikkat ve oryantasyonda eksikliği de içeren bütün bozulmuş seviyelerini değerlendirin. <u>Hasta ve hasta bakıcısı için yönerge:</u> Geçtiğimiz hafta içinde bir şeyi hatırlamakta, konuşmaları takip etmekte, dikkatinizi toplamakta, net düşünmede, ev veya şehir içinde yolunuzu bulmakta zorlandığınız oldu mu? (Eğer evetse, değerlendirilen duruma açıklık getirecek ek sorular sorabilir.)			-----
0: Kognitif tutulum yok.			
1: Silik. Hasta veya hasta bakıcısı tarafından bozukluk fark edilmiş; ancak hastanın normal işlerini ve sosyal etkileşimini sürdürme yeteneğini somut bir şekilde etkilemiyor.			
2: Hafif. Klinik olarak belirgin kognitif tutulum; ancak hastanın normal işlerini ve sosyal etkileşimini sürdürme yeteneğini minimal etkiliyor.			
3: Orta. Kognitif tutulum hastanın normal işlerini ve sosyal etkileşimini sürdürme yeteneğini etkiliyor ancak engellemiyor.			
4: Şiddetli. Kognitif disfonksiyon hastanın normal işlerini ve sosyal etkileşimini sürdürme yeteneğini engelliyor.			
1.2 Varsanılar Ve Psikoz			Skor
<u>Değerlendiren için yönerge:</u> Hem illüzyonları (gerçeğin yanlış yorumlanması) hem de varsanıları (spontan yanlış algı) göz önüne alın. Bütün ana duyu alanlarını değerlendirin (görme, duyma, dokunma, koklama ve tatma). Biçimlenmemiş (örneğin bir varlık hissi veya geçici yanlış izlenim) ve biçimlenmiş (tamamen gelişmiş ve ayrıntılı) algıların varlığını değerlendirin. Hastanın varsanılara dair içgörüsünü değerlendirin, sanrıları ve psikotik düşünceyi tespit edin. <u>Hasta ve hasta bakıcısı için yönerge:</u> Geçtiğimiz hafta içinde aslında olmayan bir şey gördüğünüz, duyduğunuz, hissettiğiniz veya kokusu aldığınız oldu mu? (Eğer evetse, değerlendirilen kişi cevabı detaylandırmalı.)			-----
0: Normal. Varsanısı veya psikotik davranış yok.			
1: Silik. İllüzyonlar veya biçimlenmemiş varsanılar; ancak hasta iç görüşünü kaybetmeden bunları fark edebiliyor.			
2: Hafif. Çevresel uyarandan bağımsız biçimlenmiş varsanılar. İç görü kaybı yok.			
3: Orta. İçgörü kaybıyla birlikte biçimlenmiş varsanılar.			
4: Şiddetli. Hastanın sanrıları veya paranoyası var.			

Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği Sayfa-2

1.3 Depresyon	Skor
<u>Değerlendiren için yönerge:</u> Duygudurum düşüklüğü, üzüntü, umutsuzluk, boşluk hissi veya haz kaybını değerlendirin. Geçtiğimiz hafta içinde olup olmadığını ve ne kadar sürdüğünü belirleyin, hastanın günlük rutinlerini devam ettirme ve sosyal etkileşimde bulunma yeteneğinin ne kadar etkilendiğini ölçün. <u>Hasta ve hasta bakıcısı için yönerge:</u> Geçtiğimiz hafta içinde mutsuz, üzgün, umutsuz ve hiçbir şeyden keyif alamadığınızı hissettiniz mi? Eğer evetse, bu his tek seferde bir günden uzun sürdü mü? Sizin normal işlerinizi yapmanızı veya başka insanlarla vakit geçirmenizi zorlaştırdı mı? (Eğer evetse, değerlendiren kişi cevabı detaylandırmalı.)	
0: Normal. Depresyon yok.	-----
1: Silik. Tek seferde bir günden uzun sürmeyen depresif duygudurum dönemleri var. Normal işlerini veya sosyal etkileşimi sürdürmeyi zorlaştırmıyor.	
2: Hafif. Günlerce süren depresif duygudurum; ancak normal iş veya sosyal etkileşimi sürdürmeyi zorlaştırmıyor.	
3: Orta. Normal işleri veya sosyal etkileşimi sürdürmeyi zorlaştıran ancak engellemeyen depresif duygudurum.	
4: Ağır. Normal işleri ve sosyal etkileşimi sürdürmeyi engelleyen depresif duygudurum.	
1.4 Anksiyete	Skor
<u>Değerlendiren için yönerge:</u> Sinirlilik, gerginlik, endişe veya anksiyete gibi duyguları değerlendirin (panik atakları dahil). Geçtiğimiz hafta içinde olup olmadığını ve ne kadar sürdüğünü belirleyin, hastanın günlük rutinlerini devam ettirme ve sosyal etkileşimde bulunma yeteneğinin ne kadar etkilendiğini ölçün. <u>Hasta ve hasta bakıcısı için yönerge:</u> Geçtiğimiz hafta içinde sinirli, gergin veya endişeli hissettiniz mi? Eğer evetse, bu his tek seferde bir günden uzun sürdü mü? Sizin normal işlerinizi yapmanızı veya başka insanlarla vakit geçirmenizi zorlaştırdı mı? (Eğer evetse, değerlendiren kişi cevabı detaylandırmalı.)	
0: Normal. Anksiyete yok.	-----
1: Silik. Anksiyete var; ancak tek seferde bir günden uzun sürmüyor. Normal iş veya sosyal etkileşimi sürdürmeyi zorlaştırmıyor.	
2: Hafif. Anksiyete tek seferde bir günden uzun sürüyor; ancak normal iş veya sosyal etkileşimi sürdürmeyi zorlaştırmıyor.	
3: Orta. Normal işleri veya sosyal etkileşimi sürdürmeyi zorlaştıran ancak engellemeyen anksiyete.	
4: Şiddetli. Normal işleri ve sosyal etkileşimi sürdürmeyi engelleyen anksiyete.	
1.5 Apati	Skor
<u>Değerlendiren için yönerge:</u> Spontan aktivite, kendine güven, motivasyon ve girişkenlik seviyelerini değerlendirin ve performans düşüklüğünün normal aktivitelere ve sosyal etkileşime etkisini ölçün. Burada değerlendiren kişi apati ile, depresyonla daha iyi açıklanabilen benzer semptomları, birbirinden ayırmaya çalışmalı. <u>Hasta ve hasta bakıcısı için yönerge:</u> Geçtiğimiz hafta içinde günlük işleri yapmaya veya başka insanlarla vakit geçirmeye isteksiz olduğunuzu hissettiniz mi? (Eğer evetse, değerlendiren kişi cevabı detaylandırmalı.)	
0: Normal. Apati yok.	-----
1: Silik. Hasta veya hasta bakıcısı tarafından apati fark edilmiş; ancak hastanın normal işlerini ve sosyal etkileşimini etkilemiyor.	
2: Hafif. Apati bazı işler ve sosyal etkileşimleri etkiliyor.	
3: Orta. Apati çoğu işi ve sosyal etkileşimi etkiliyor.	
4: Şiddetli. Pasif ve içine kapanık. Girişkenlik tamamen kaybedilmiş	

Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği Sayfa-3

1.6 Dopamin Disregülasyon Sendromu

Skor

Değerlendiren için yönerge: Atipik veya aşırı kumarbazlık (örneğin kumarhaneler ve piyango biletleri), atipik veya aşırı cinsel istek veya merak (örneğin pornografiye, mastürbasyona karşı alışılmamış merak, partnerden cinsel talepler), diğer tekrarlayıcı aktiviteler (örneğin hobiler, nesneleri parçalarına ayırma, sınıflandırma veya düzenleme) veya fiziksel olmayan nedenler (örneğin bağımlılık) için reçetesiz ilaçların fazla kullanımını kapsayan çeşitli aktivitelere yönelimi değerlendirin. Bu anormal aktivite/davranışların kişinin kendi hayatı, ailesi ve sosyal ilişkileri (borç alma gereksinimi veya kredi kartlarının iptali gibi finansal sıkıntılar, aile içi büyük kavgalar, işten kaybedilen zaman veya aktivite yüzünden kaçırılan öğün veya azalan uyku dahil) üzerindeki etkilerini ölçün.

Hasta ve hasta yakını için yönerge: Geçtiğimiz hafta içinde normalde hissetmediğiniz, kontrol edilmesi zor, güçlü istekleriniz oldu mu? Bir şeyi yapmak zorunda olduğunuzu veya bir şey hakkında düşünüp bunu durdurmanın zor olduğunu düşünüyor musunuz? (Kumar oynamak, temizlik yapmak, bilgisayar kullanmak, ekstra ilaç almak, yemek veya seksle ilgili takıntı gibi tamamen hastaya bağlı şeylerden örnek verin.)

0: Normal. Hiçbir problem yok.

1: Silik. Bu problemler var; ancak hasta veya hasta bakıcısı/ailesi açısından herhangi bir soruna yol açmıyor.

2: Hafif. Bu problemler var ve hastanın kişisel hayatı ve aile hayatında bir takım zorluklara yol açıyor.

3: Orta. Bu problemler var ve hastanın kişisel hayatı ve aile hayatında pek çok zorluğa yol açıyor.

4: Şiddetli. Bu problemler var ve hastanın normal işleri veya sosyal etkileşimlerini sürdürmesini veya hastanın kişisel hayatı ve aile hayatında önceki standartlarını yakalamasını engelliyor.

Hasta Anketi

Yönerge:

Bu anket günlük hayatınızda yaşadıklarınıza dair sorulardan oluşmaktadır.

Anket 20 soru içermektedir. Titiz davranmaya çalışıyoruz, bazı sorulardaki problemler sizde hiç bir zaman olmayacaktır. Eğer soruda belirtilen konuda herhangi bir sorunuz yoksa "hayır" cevabı için 0'ı işaretlemeniz yeterlidir.

Lütfen her soruyu dikkatlice okuyun ve size en uygun cevabı işaretlemeden önce bütün seçeneklere göz gezdirin.

Bugün de dahil olmak üzere geçtiğimiz haftadaki ortalama olarak yapabildiklerinizle ilgileniyoruz (en iyi ya da en kötü halinizi düşünmeyin). Her soru için yalnızca bir cevap verilmesi gerekmektedir, bu yüzden günün büyük kısmında yapabildiklerinizi belirten cevabı işaretleyin.

Parkinson hastalığı dışında başka hastalıklarınız da olabilir. Parkinson hastalığınızı diğer hastalıklarınızdan ayrı olarak değerlendirerek soruları cevaplamaya çalışmanıza gerek yok. Sadece size en yakın cevabı işaretlemeniz yeterlidir. Örneğin yürümeniz Parkinson'a değil de diz ağrısına bağlı olarak kötüyse, yine de "yürümem kötü" seçeneğini işaretleyin.

Cevap olarak sadece 0, 1, 2, 3, 4'ü kullanın. Cevaplanmamış soru bırakmayın.

Doktorunuz veya hemşireniz soruları sizinle birlikte gözden geçirebilir; ancak bu anket sadece hastalar ve eğer varsa hasta yakınları içindir.

Bu anketi kim dolduruyor? (En uygun cevabı işaretleyin) ☐ Hasta ☐ Hastaya bakım veren ☐ Her ikisi de

1.7 Uyku Sorunları

Skor

Geçtiğimiz hafta içinde uykuya dalmakta veya uykuyu sürdürmekte güçlük yaşadınız mı? Sabah uyandığınızda kendinizi ne kadar dinlenmiş olarak hissettiğinizi göz önünde bulundurun.

0: Normal: Herhangi bir sorun yaşamadım.

1: Silik: Uyku sorunum var; ancak bu sorun uykumu almama engel olmuyor.

2: Hafif: Uyku sorunlarım genelde bütün gece deliksiz uyumama engel oluyor.

3: Orta: Uyku sorunlarım uykumu almamı çok zorlaştırıyor; ancak yine de gecenin yarısından çoğunda uyuyorum.

4: Şiddetli: Gecenin büyük bölümünde uyuyamıyorum.

Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği Sayfa-4

1.8 Gündüz Uyuklama	Skor
Geçtiğimiz hafta içinde, gün içinde uyanık kalmakta zorluk çektiniz mi?	-----
0: Normal: Gündüz uyuklamam olmuyor.	
1: Silik: Gündüz uyuklamam oluyor; ancak buna karşı koyuyorum ve uyanık kalıyorum.	
2: Hafif: Bazen tek başımayken ve dinlenirken uyuyakalıyorum; mesela televizyon izlerken ve okurken.	
3: Orta: Bazen uygun olmayan zamanlarda uyuyakalıyorum; mesela yemek yerken veya başka insanlarla konuşurken.	
4: Şiddetli: Uygun olmayan zamanlarda çok sık uyuyakalıyorum; mesela yemek yerken veya başka insanlarla konuşurken.	
1.9 Ağrı Ve Diğer Duyusal Sorunlar	Skor
Geçtiğimiz hafta içinde vücudunuzda sizi rahatsız eden ağrı, karıncalanma veya kramp hissettiniz mi?	-----
0: Normal: Bir rahatsızlık hissetmedim.	
1: Silik: Bazen bu şikayetlerim oluyor. Ancak işimi yapabiliyorum ve herhangi bir zorluk yaşamadan insanlarla vakit geçirebiliyorum.	
2: Hafif: Bu rahatsızlıklar bir şeyler yaparken ve insanlarla birlikteyken bazı sorunlar yaratabiliyor.	
3: Orta: Bu rahatsızlıklar pek çok soruna yol açabiliyor; ancak işimi yapmama ve insanlarla vakit geçirmeme engel olmuyor.	
4: Şiddetli: Bu rahatsızlıklar işimi yapmama ve insanlarla vakit geçirmeme engel oluyor.	
1.10 Üriner Sorunlar	Skor
Geçtiğimiz hafta ani idrara çıkma hissi, çok sık idrara çıkma veya idrar kaçırma gibi bir idrar sorunu yaşadınız mı?	-----
0: Normal: İdrar sıkıntım yok.	
1: Silik: Sık veya ani idrara çıkma hissim oluyor. Ancak bu sorunlar günlük işlerime engel olmuyor.	
2: Hafif: İdrar problemlerim günlük işlerim açısından sorun teşkil ediyor; ancak idrar kaçırmam olmuyor.	
3: Orta: İdrar kaçırmayı da içeren idrar problemlerim günlük işlerime büyük oranda engel oluyor.	
4: Şiddetli: İdrar kontrolümü sağlayamıyorum ve alt bezi kullanıyorum veya idrar sondam var.	
1.11 Konstipasyon	Skor
Geçtiğimiz hafta içinde kabızlık şikayetiniz oldu mu?	-----
0: Normal: Kabızlık olmadı.	
1: Silik: Kabızlık yaşadım. Tuvaletimi yaparken zorlandım. Ancak bu sorun günlük işlerime engel olmuyor veya rahatsızlık hissi yaratmıyor.	
2: Hafif: Kabızlığım, işlerimi yaparken bazı zorluklar oluşturuyor ve rahat hissetmemi biraz engelliyor.	
3: Orta: Kabızlığım, işlerimi yaparken büyük oranda zorluk oluşturuyor ve rahat hissetmemi büyük oranda engelliyor. Ancak işlerimi yapmama engel olmuyor.	
4: Şiddetli: Genelde bağırsaklarımı boşaltmak için başka birinin fiziksel yardımına ihtiyaç duyuyorum.	

Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği Sayfa-5

1.12 Ayakta Dururken İç Geçmesi

Skor

Geçtiğimiz hafta içinde otururken veya yatarken ayağa kalktığınızda baş dönmesi veya iç geçmesi hissettiniz mi?

0: Normal: Baş dönmesi veya iç geçme hissi olmadı.

1: Silik: Baş dönmesi veya iç geçme hissi oluyor; ancak bu işlerimi yapmama engel olmuyor.

2: Hafif: Baş dönmesi veya iç geçme hissi bir yerlere tutunmama neden oluyor; ancak tekrar oturmaya veya yatmaya ihtiyaç duymuyorum.

3: Orta: Baş dönmesi veya iç geçme hissi, bayılma veya düşmeyi önlemek için oturmam veya yatmam gerekiyor.

4: Şiddetli: Baş dönmesi veya iç geçme hissi bayılmama veya düşmeme neden oluyor.

1.13 Halsizlik

Skor

Geçtiğimiz hafta içinde kendinizi genel olarak halsiz hissettiniz mi? Bu halsizlik hissi uykusuzluk veya üzüntüye bağlı olmamalıdır.

0: Normal: Halsiz hissetmiyorum.

1: Silik: Halsizlik oluyor; ancak işlerimi yapmama veya insanlarla vakit geçirmeme engel olmuyor.

2: Hafif: Halsizliğim işlerimi yaparken veya insanlarla vakit geçirirken bazen zorluk yaratıyor.

3: Orta: Halsizliğim işlerimi yaparken ve insanlarla vakit geçirirken büyük oranda zorlanmama sebep oluyor. Ancak herhangi bir işime engel olmuyor.

4: Şiddetli: Halsizliğim işlerimi yapmama veya insanlarla vakit geçirmeme engel oluyor.

Bölüm 2: Motor Sorunlar

2.1 Konuşma

Skor

Geçtiğimiz hafta içinde konuşmanızla ilgili bir sıkıntınız oldu mu?

0: Normal: Hiçbir sorunum olmadı.

1: Silik: Konuşmam yavaş, bozuk veya kelimeleri yuvarlama şeklinde, ancak diğerlerinin anlayabilmesi için dediklerimi tekrar etmeme gerek olmuyor.

2: Hafif: Her gün olmasa da bazen insanlar dediklerimi tekrarlamamı istiyor.

3: Orta: Söylediklerimin çoğu anlaşılır olsa da her gün insanlar dediklerimi tekrarlamamı istiyor.

4: Şiddetli: Söylediklerimin çoğu anlaşılmıyor.

2.2 Ağızdan Tükürük Sızması

Skor

Geçtiğimiz hafta içinde uyurken veya uyanırken genel olarak çok fazla tükürüğünüz oldu mu?

0: Normal: Öyle bir sorunum olmadı.

1: Silik: Çok fazla tükürüğüm oluyor; ancak salya akması gibi bir sorunum yok.

2: Hafif: Uyurken biraz salyam akıyor; ancak uyanırken öyle bir sorunum yok.

3: Orta: Uyanırken de salyam biraz akıyor; ancak bunun için peçeteye ihtiyacım olmuyor.

4: Şiddetli: O kadar çok salyam akıyor ki giysilerim kirlenmesin diye düzenli olarak peçete kullanmam gerekiyor.

Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği Sayfa-6

2.3 Çiğneme Ve Yutma	Skor
Geçtiğimiz hafta içinde hap yutarken veya yemek yerken genel olarak bir probleminiz oldu mu? Boğazınıza kaçmasını önlemek için haplarınızın ezilmesi; yemeklerinizin yumuşak, doğranmış veya öğütülmüş olması gerekiyor mu?	
0: Normal: Öyle bir sorunun olmadı.	
1: Silik: Yavaş çiğnediğimin ve yutma güçlüğümden dolayı haplarımın ezilmesi ve yemeklerimin özel olarak hazırlanması gerekiyor; ancak geçtiğimiz hafta içinde yediklerim hiç boğazıma kaçmadı.	-----
2: Hafif: Çiğneme ve yutma güçlüğümden dolayı haplarımın ezilmesi ve yemeklerimin özel olarak hazırlanması gerekiyor; ancak geçtiğimiz hafta içinde yediklerim hiç boğazıma kaçmadı.	
3: Orta: Geçtiğimiz hafta içinde en az bir kere yediklerim boğazıma kaçtı.	
4: Şiddetli: Çiğneme ve yutma sorunlarımdan dolayı beslenme tüpüne ihtiyaç duyuyorum.	
2.4 Yeme	Skor
Geçtiğimiz hafta içinde yemek esnasında veya yemeye yardımcı araçları kullanırken; mesela elinizle yemek yerken veya çatal- bıçak- kaşık kullanırken sorun yaşadınız mı?	
0: Normal: Hiç sorun yaşamadım.	
1: Silik: Yavaş yiyorum; ancak kendi kendime yarımsız yemek yiyebiliyorum ve yerken yemeğimi döküyorum.	-----
2: Hafif: Yavaş yiyorum ve bazen yerken yemeğimi döküyorum. Et kesmek gibi işlerde yardıma ihtiyaç duyabiliyorum.	
3: Orta: Yemek yerken pek çok kez yardıma ihtiyaç duyuyorum; ancak bazı şeyleri tek başıma da yapabiliyorum.	
4: Şiddetli: Yemek yerken çoğunlukla veya her zaman yardıma ihtiyaç duyuyorum.	
2.5 Giyinme	Skor
Geçtiğimiz hafta içinde genel olarak giyinirken sorun yaşadınız mı? Mesela düğme iliklerken, fermuar çekerken, kıyafetlerinizi giyip çıkarırken, takı takıp çıkarırken yavaş mıydınız veya yardıma ihtiyaç duydunuz mu?	
0: Normal: Hiç sorun yaşamadım.	
1: Silik: Yavaş giyiniyorum; ama yardıma ihtiyacım olmuyor.	-----
2: Hafif: Yavaş giyiniyorum ve birkaç işte yardıma ihtiyaç duyuyorum; bileklik takma, düğme ilikleme gibi.	
3: Orta: Giyinirken pek çok kez yardıma ihtiyaç duyuyorum.	
4: Şiddetli: Giyinirken çoğunlukla veya her zaman yardıma ihtiyaç duyuyorum.	
2.6 Temizlik	Skor
Geçtiğimiz hafta içinde banyo, traş, diş fırçalama, saç tarama veya diğer kişisel bakım işlerinde yavaş mıydınız veya yardıma ihtiyaç duydunuz mu?	
0: Normal: Hiç sorun yaşamadım.	
1: Silik: Yavaşım; ama yardıma ihtiyaç duymuyorum.	-----
2: Hafif: Bazı kişisel bakım işlerinde başkasının yardımına ihtiyaç duyuyorum.	
3: Orta: Kişisel bakım işlerinde pek çok kez yardıma ihtiyaç duyuyorum.	
4: Şiddetli: Kişisel bakım işlerinde çoğunlukla veya her zaman yardıma ihtiyaç duyuyorum.	

Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği Sayfa-7

2.7 Yazma		Skor
Geçtiğimiz hafta içinde insanlar el yazınızı okumakta zorlandı mı?		-----
0: Normal: Hiç sorun yaşamadım.		
1: Silik: El yazım düzgün değil, yavaş veya sarsak; ancak bütün kelimeler okunaklı.		
2: Hafif: Bazı kelimeler okunaklı değil ve zor okunuyor.		
3: Orta: Pek çok kelime okunaklı değil ve zor okunuyor.		
4: Şiddetli: Kelimelerin çoğu veya hiçbiri okunmuyor.		
2.8 Hobiler Ve Diğer Etkinlikler		Skor
Geçtiğimiz hafta içinde hobilerinizle (balığa çıkmak, örgü örmek, televizyonda dizi takip etmek gibi) veya hoşunuza giden başka işlerle uğraşırken sorun yaşadınız mı?		-----
0: Normal: Hiç sorun yaşamadım.		
1: Silik: Biraz yavaşım; ancak bu işleri kolayca yapıyorum.		
2: Hafif: Bu işleri yaparken bazen zorlanıyorum.		
3: Orta: Bu işleri yaparken çoğu zaman zorlanıyorum; ama yine de çoğu işleri yapıyorum.		
4: Şiddetli: Bu işlerin çoğunu veya hiçbirini yapamıyorum.		
2.9 Yatakta Dönme		Skor
Geçtiğimiz hafta içinde yatakta dönerken sorun yaşadınız mı?		-----
0: Normal: Hiç sorun yaşamadım.		
1: Silik: Dönerken biraz zorlanıyorum, ancak yardıma ihtiyaç duymuyorum.		
2: Hafif: Çok zor dönüyorum ve bazen yardıma ihtiyaç duyuyorum.		
3: Orta: Dönmek için çoğunlukla yardıma ihtiyacım oluyor.		
4: Şiddetli: Başkasının yardımı olmadan yatakta dönemiyorum.		
2.10 Titreme		Skor
Geçtiğimiz hafta içinde genel olarak titreme oldu mu?		-----
0: Normal: Hiç olmadı.		
1: Silik: Titremem oluyor; ancak hiçbir işimi zorlaştırmıyor.		
2: Hafif: Titremem sadece birkaç işimi zorlaştırmıyor.		
3: Orta: Titremem pek çok günlük işimi zorlaştırmıyor.		
4: Şiddetli: Titremem çoğu veya bütün işlerimi zorlaştırmıyor.		
2.11 Yataktan Kalkma, Arabadan İnme, Alçak Bir Sandalyeden Kalkma		Skor
Geçtiğimiz hafta içinde yataktan, araba koltuğundan veya alçak bir sandalyeden kalkarken sorun yaşadınız mı?		-----
0: Normal: Hiç sorun yaşamadım.		
1: Silik: Yavaşım ve beceriksizliğim var; ancak genelde ilk denememde kalkabiliyorum.		
2: Hafif: Birkaç kez denemem gerekiyor veya ara sıra yardıma ihtiyaç duyuyorum.		
3: Orta: Kalkarken bazen yardıma ihtiyaç duyuyorum; ancak yine de çoğunlukla tek başıma kalkabiliyorum.		
4: Şiddetli: Çoğunlukla veya her zaman yardıma ihtiyaç duyuyorum.		

Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği Sayfa-8

2.12 Yürüme Ve Denge

Skor

Geçtiğimiz hafta içinde dengenizi korumakta veya yürümekte genel olarak zorlandığınız oldu mu?

0: Normal: Hiç sorun yaşamadım.

1: Silik: Biraz yavaşım veya bacağımı sürüyebiliyorum. Hiç yürüme aygıtı kullanmıyorum.

2: Hafif: Ara sıra yürüme aygıtı kullanıyorum; ancak başkasının yardımına ihtiyaç duymuyorum.

3: Orta: Düşmeden daha güvenli yürümek için genelde walker veya baston gibi yürüme aygıtlarından birini kullanıyorum; ancak genelde başkasının yardımına ihtiyaç duymuyorum.

4: Şiddetli: Düşmeden güvenli yürümek için genelde başka insanlardan yardım alıyorum.

2.13 Donma

Skor

Geçtiğimiz hafta içinde sıradan bir gününüzde yürürken sanki ayaklarınız yere yapışmış gibi aniden durduğunuz veya donup kaldığınız oldu mu?

0: Normal: Böyle bir sorun yaşamadım.

1: Silik: Kısa süreliğine donuyorum; ancak kolayca tekrardan yürümeye başlayabiliyorum. Donma yüzünden başkasının veya bir yürüme aygıtının (baston, walker) yardımına ihtiyaç duymuyorum.

2: Hafif: Donuyorum ve tekrar yürümeye başlarken zorlanıyorum; ancak donma yüzünden başkasının veya bir yürüme aygıtının (baston, walker) yardımına ihtiyacım olmuyor.

3: Orta: Donduğumda tekrar yürümeye başlarken çok zorlanıyorum ve donma yüzünden bazen başkasının veya bir yürüme aygıtının (baston, walker) yardımına ihtiyaç duyuyorum.

4: Şiddetli: Donma yüzünden çoğunlukla veya her zaman başkasının veya bir yürüme aygıtının yardımına ihtiyaç duyuyorum.

Böylece anket tamamlandı. Sizde olmayan ve hatta hiç gelişmeyecek olan sorunlardan bahsetmiş olabilirim. Bütün hastalarda bütün bu problemler görülmez; ancak görülme ihtimali olduğu için her soruyu hastaların hepsine yöneltmek önemlidir.

Bu anket için zaman ayırdığınız ve dikkatinizi verdiğiniz için teşekkür ederim.

Bölüm 3: Motor Muayene

Genel bilgi: Ölçeğin bu bölümü Parkinson hastalığının motor bulgularını değerlendirir. Bölüm 3'ü uygularken değerlendiren kişi aşağıdaki yönergeyi kullanmalıdır:

Sayfanın en üst bölümünde hastanın Parkinson hastalığı semptomatik tedavisi için ilaç kullanıp kullanmadığını işaretleyin, eğer levodopa kullanıyorsa, son dozun üzerinden ne kadar zaman geçtiğini yazın.

Ayrıca eğer hasta Parkinson hastalığı semptomatik tedavisi için ilaç kullanıyorsa şu tanımlamaları kullanarak hastanın klinik durumunu belirtin:

- ✓ **ON** hastanın tedavi aldığı ve tedaviye iyi cevap verdiği tipik fonksiyonel durum.
- ✓ **OFF** hastanın tedavi almasına rağmen tedaviye cevabının kötü olduğu tipik fonksiyonel durum.

Muayene eden kişi gördüğü şeyi değerlendirmeli. Kuşkusuz; inme, paralizi, artrit, kontraktür, kalça veya diz replasmanı gibi ortopedik problemler ve skolyoz motor muayenenin ayrı ayrı kısımlarını etkileyebilir. Muayenenin tamamen imkansız olduğu durumlarda (amputasyon, pleji, ekstremitenin alçıda olması) "değerlendirilemedi" D ibaresini kullanın. Bunun dışında hastanın komorbiditesiyle birlikte söylenen hareketleri yaparkenki performansını değerlendirin.

Bütün maddelerin değeri tam sayı olmalıdır (yarım puan, eksik puan olmamalı). Her maddenin değerlendirilmesi için özel yönergeler verilmiştir. Bunlara her zaman uyulmalıdır. Değerlendiren kişi hastaya yapması gereken hareketi açıklarken gösterir ve yaptıktan hemen sonra fonksiyonu değerlendirir. Global Spontan Hareket ve İstirahat Tremoru maddeleri (3.14 ve 3.17)'ne göre, hastanın skoruna uygun klinik bilgi bütün muayenenin sonunda elde edileceği için bu maddeler özellikle ölçeğin en sonuna yerleştirilmiştir. Değerlendirmenin sonunda muayene esnasında diskinezi (kore veya distoni) olup olmadığını ve eğer olduyorsa bu hareketlerin motor muayeneyi etkileyip etkilemediğini belirtin.

Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği Sayfa-9

3a. Hasta Parkinson hastalığının semptomatik tedavisi için ilaç kullanıyor mu?	☐ Hayır	☐ Evet
3b. Eğer hasta Parkinson hastalığı semptomatik tedavisi için ilaç kullanıyorsa şu tanımlamaları kullanarak hastanın klinik durumunu belirtin: ☐ ON: On hastanın tedavi aldığı ve iyi bir cevap verdiği tipik fonksiyonel durum. ☐ OFF: Off hastanın tedavi almasına rağmen tedaviye cevabının kötü olduğu tipik fonksiyonel durum.		
3c. Hasta levodopa kullanıyor mu?	☐ Hayır	☐ Evet ise son dozun üzerinden kaç dakika geçmiş?

3.1 Konuşma	Skor
Değerlendiren için yönerge: Hastanın normal konuşmasına ve eğer gerekliyse konuşmayı sürdürmesine kulak verin. Önerilen konu başlıkları: Hastanın işiyle, hobileriyle, yaptığı egzersizlerle ilgili sorular sorun veya doktora nasıl geldiğini öğrenin. Sesin şiddetini, vurgu (prozodi=modülasyon) ve anlaşılabilirliğini; kelimeleri ağızda yuvarlama, palilali (heceleri tekrarlama) ve takifemi (hızlı konuşma, hecelerin birbirine karışması)yi de içerecek şekilde, değerlendirin.	
0: Normal: Konuşmada sorun yok.	
1: Silik: Modülasyon, diksiyonda kayıp veya ses şiddetinde azalma; ancak bütün kelimeler yine de anlaşılıyor.	-----
2: Hafif: Modülasyon, diksiyonda kayıp veya ses şiddetinde azalma; anlaşılmayan birkaç kelime var ancak genel olarak bütün cümleler anlaşılabilir.	
3: Orta: Çoğu olmasa da bazı cümlelerin çok az anlaşılabilirliği anlamakta zorlanılan konuşma.	
4: Şiddetli: Konuşmanın çoğu anlaşılabilir veya anlamsız	
3.2 Yüz İfadesi	Skor
Değerlendiren için yönerge: En az 10 saniye hasta otururken konuşmadan ve konuşma sırasında gözlemleyin. Göz kırpması, maske yüz veya yüz ifadesinde kayıp, spontan gülümseme ve dudakların ayrılmasını gözlemleyin.	
0: Normal: Normal yüz ifadeleri.	
1: Silik: Sadece göz kırpması frekansında azalmayla görülen minimal maske yüz.	-----
2: Hafif: Azalmış göz kırpması frekansına ek yüzün alt yarısında maske yüz (spontan gülümseme gibi; ama dudaklar ayrı değil, ağız etrafında azalmış hareket).	
3: Orta: Ağız dinlenimden dudakların bazen ayrık durmasıyla görülen maske yüz.	
4: Şiddetli: Ağız dinlenimden dudakların çoğu zaman ayrık durmasıyla görülen maske yüz.	
3.3 Rijidite	Skor
Değerlendiren için yönerge: Rijidite, gevşek halde duran büyük eklemlerin yavaş pasif hareketleri ile muayene eden kişinin ekstremiteleri ve boynu oynatması şeklinde değerlendirilir. Önce, aktivasyon manevrası olmadan test edin. Her ekstremitayı ve boynu ayrı ayrı muayene edip değerlendirin. Kollar için, el bileği ve dirsek eklemini aynı anda muayene edin. Bacaklar için kalça ve diz eklemini aynı anda muayene edin. Eğer rijidite saptanmadıysa muayene yapılmayan ekstremitelerde parmak hareketleri, yumruk yapıp açma veya topuk vurma gibi aktivasyon manevrası kullanın. Hastaya rijidite için muayenenizi yaparken kendisini mümkün olduğu kadar gevşek bırakmasını söyleyin.	
0: Normal: Rijidite yok.	
1: Silik: Sadece aktivasyon manevrasıyla rijidite var.	
2: Hafif: Aktivasyon manevrası olmadan rijidite var; ancak hareketin tamamı kolayca yapılıyor.	
3: Orta: Aktivasyon manevrası olmadan rijidite var, hareketin tamamı eforla yapılıyor.	
4: Şiddetli: Aktivasyon manevrası olmadan rijidite var, hareketin tamamı yapılamıyor.	

Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği Sayfa-10

3.4 Parmak Hareketleri		Skor
Değerlendiren için yönerge: İki eli ayrı ayrı muayene edin. Hareketi gösterin; ancak hasta yaparken siz de yapmaya devam etmeyin. Hastaya baş parmağıyla işaret parmağını olabildiğince hızlı ve iki parmağın arasını olabildiğince fazla açarak 10 kere vurması gerektiğini anlatın. Hızı, amplitüdü, duraksamaları, şaşımaları ve amplitüde azalmayı göz önünde bulundurarak her iki eli ayrı değerlendirin.		Sağ
0: Normal: Herhangi bir sorun yok.		-----
1: Silik: Bunlardan biri; a) hareketin düzenli ritmi bir veya iki duraksama veya kesintiyle bozuluyor b) belli belirsiz yavaşlama c) amplitüd 10. vuruşun sonuna doğru düşüyor.		Sol
2: Hafif: Bunlardan biri; a) hareket sırasında 3-5 kesinti b) hafif yavaşlama c) 10 vuruşluk dizinin ortasında amplitüd düşüyor.		-----
3: Orta: Bunlardan biri; a) hareket sırasında beşten fazla kesinti veya harekete devam ederken en az bir kere donma (daha uzun kesinti) b) orta yavaşlama c) İlk vuruştan sonra amplitüd düşüyor.		
4: Şiddetli: Yavaşlama, kesinti ve amplitüdün düşmesi nedeniyle hareketi çok zor yapıyor veya yapamıyor.		
3.5 El Hareketleri		Skor
Değerlendiren için yönerge: İki eli ayrı ayrı muayene edin. Hareketi gösterin; ancak hasta yaparken siz de yapmaya devam etmeyin. Hastaya avuç içi muayene eden kişiye bakacak şekilde dirseğini büküp elini sıkıca yumruk yapmasını anlatın. Hastaya elini 10 kere tam olarak olabildiğince hızlı açtırın. Eğer hasta elini sıkıca yumruk yapmayı veya tamamen açmayı başaramazsa, onu bunu yapması gerektiğini hatırlatın. Hızı, amplitüdü, duraksamaları, şaşımaları ve amplitüde azalmayı göz önünde bulundurarak her iki eli ayrı değerlendirin.		Sağ
0: Normal: Herhangi bir sorun yok.		-----
1: Silik: Bunlardan biri; a) hareketin düzenli ritmi bir veya iki duraksama veya kesintiyle bozuluyor b) belli belirsiz yavaşlama c) amplitüd hareketin sonuna doğru düşüyor.		Sol
2: Hafif: Bunlardan biri; a) hareket sırasında üç beş kesinti b) hafif yavaşlama c) hareketin ortasında amplitüd düşüyor.		-----
3: Orta: Bunlardan biri; a) hareket sırasında beşten fazla kesinti veya harekete devam ederken en az bir kere donma b) orta yavaşlama c) İlk yumruk yapıp açmadan sonra amplitüd düşüyor.		
4: Şiddetli: Yavaşlama, kesinti ve amplitüdün düşmesi nedeniyle hareketi çok zor yapıyor veya yapamıyor.		
3.6 Elin Pronasyon Ve Supinasyonu		Skor
Değerlendiren için yönerge: İki eli ayrı ayrı muayene edin. Hareketi gösterin; ancak hasta yaparken siz de yapmaya devam etmeyin. Hastaya avuç içleri yere bakacak şekilde kollarını vücudunun ön tarafında uzatmasını ve sonra avuç içini arka arkaya 10 kere olabildiğince hızlı ve tam olarak yukarı ve aşağı çevirmesini söyleyin. Hızı, amplitüdü, duraksamaları, şaşımaları ve amplitüde azalmayı göz önünde bulundurarak her iki eli ayrı değerlendirin.		Sağ
0: Normal: Herhangi bir sorun yok.		-----
1: Silik: Bunlardan biri; a) hareketin düzenli ritmi bir veya iki duraksama veya kesintiyle bozuluyor b) belli belirsiz yavaşlama c) amplitüd hareketin sonuna doğru düşüyor.		Sol
2: Hafif: Bunlardan biri; a) hareket sırasında üç beş kesinti b) hafif yavaşlama c) hareketin ortasında amplitüd düşüyor.		-----
3: Orta: Bunlardan biri; a) hareket sırasında beşten fazla kesinti veya harekete devam ederken en az bir kere donma b) orta yavaşlama c) İlk pronasyon-supinasyon dizisinden sonra amplitüd düşüyor.		
4: Şiddetli: Yavaşlama, kesinti ve amplitüdün düşmesi nedeniyle hareketi çok zor yapıyor veya yapamıyor.		

Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği Sayfa-11

3.7 Ayak Parmağı Vurma

Değerlendiren için yönerge: Hastayı iki ayağı yerde olacak şekilde kolları olan düz arkalıklı bir sandalyeye oturtun. İki ayağı ayrı ayrı muayene edin. Hareketi gösterin; ancak hasta yaparken siz de yapmaya devam etmeyin. Hastaya topuğunu rahat hissettiği bir pozisyonda yere koymasını ve sonra parmaklarını 10 kere olabildiğince hızlı ve kaldıracabildiği kadar yukarı kaldırarak vurmasını söyleyin. Hızı, amplitüdü, duraksamaları, şaşımaları ve amplitüde azalmayı göz önünde bulundurarak her iki ayağı ayrı değerlendirin.

0: Normal: Herhangi bir sorun yok.

1: Silik: Bunlardan biri; a) hareketin düzenli ritmi bir veya iki duraksama veya kesintiyle bozuluyor b) belli belirsiz yavaşlama c) amplitüd hareketin sonuna doğru düşüyor.

2: Hafif: Bunlardan biri; a) hareket sırasında üç beş kesinti b) hafif yavaşlama c) hareketin ortasında amplitüd düşüyor.

3: Orta: Bunlardan biri; a) hareket sırasında beşten fazla kesinti veya harekete devam ederken en az bir kere donma b) orta yavaşlama c) ilk vuruştan sonra amplitüd düşüyor.

4: Şiddetli: Yavaşlama, kesinti ve amplitüdün düşmesi nedeniyle hareketi çok zor yapıyor veya yapamıyor.

Sağ
Sol

3.8 Bacak Hareketleri

Skor

Değerlendiren için yönerge: Hastayı kolları olan düz arkalıklı bir sandalyeye oturtun. Hastanın iki ayağının rahat bir şekilde yere değmesi gerekiyor. İkibacağı ayrı ayrı muayene edin. Hareketi gösterin; ancak hasta yaparken siz de yapmaya devam etmeyin. Hastaya ayağını yere rahat bir şekilde koymasını ve sonra ayağını 10 kere olabildiğince hızlı ve yükseğe kaldırıp yere vurmasını söyleyin. Hızı, amplitüdü, duraksamaları, şaşımaları ve amplitüde azalmayı göz önünde bulundurarak her iki bacağı ayrı değerlendirin.

0: Normal: Herhangi bir sorun yok.

1: Silik: Bunlardan biri; a) hareketin düzenli ritmi Bir vaye iki duraksama veya kesintiyle bozuluyor b) belli belirsiz yavaşlama c) amplitüd hareketin sonuna doğru düşüyor.

2: Hafif: Bunlardan biri; a) hareket sırasında üç beş kesinti b) hafif yavaşlama c) hareketin ortasında amplitüd düşüyor.

3: Orta: Bunlardan biri; a) hareket sırasında beşten fazla kesinti veya harekete devam ederken en az bir kere donma b) orta yavaşlama c) ilk vuruştan sonra amplitüd düşüyor.

4: Şiddetli: Yavaşlama, kesinti ve amplitüdün düşmesi nedeniyle hareketi çok zor yapıyor veya yapamıyor.

Sağ

Sol

3.9 Sandalyeden Kalkma

Skor

Değerlendiren için yönerge: Hastayı iki ayağı yerde olacak şekilde kolları olan düz arkalıklı bir sandalyeye oturtun ve arkasına yaslanmasını söyleyin(eğer hasta çok kısa değilse). Hastadan kollarını göğsünde kavuşturmasını ve sonra ayağa kalkmasını isteyin. Eğer hasta başarılı olmazsa bu hareketi en fazla iki kere denetin. Eğer hala başarılı olmadıysa hastaya kolları göğsü üzerinde kavuşturulmuş şekilde sandalyeden öne kayarak kalkmasına şans tanıyın. Bu şekilde sadece bir denemeye şans tanıyın. Eğer başarılı olmazsa ellerini kullanarak sandalyenin kollarından destek alarak kalkmasına şans tanıyın. Destek alarak kalkmasına en fazla üç kere şans tanıyın. Eğer hala başarılı olmuyorsa hastaya kalkması için yardım edin. Hasta kalktıktan sonra 3.13. madde için hastanın postürünü inceleyin.

0: Normal: Herhangi bir sorun yok. Duraksamadan hızlıca kalkabiliyor.

1: Silik: Normalden yavaş kalkıyor veya bir kereden fazla denemesi gerekebiliyor veya kalkmak için sandalyede öne kayması gerekebiliyor. Sandalyenin kollarından destek almasına gerek kalmıyor.

2: Hafif: Sandalyenin kollarından destek alarak zorlanmadan kalkıyor.

3: Orta: Destek alması gerekiyor; ancak geri düşmeye meyilli veya bir kereden fazla destek alarak denemesi gerekebiliyor; ancak yardım almadan kalkabiliyor.

4: Şiddetli: Yardım almadan kalkamıyor.

Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği Sayfa-12

3.10 Yürüyüş

Skor

Değerlendiren için yönerge: Yürüyüş değerlendirmesi en iyi vücudun hem sağ hem de sol tarafının aynı anda incelenebilmesi için hastanın muayene eden kişiye doğru ve ondan uzağa doğru yürümesi ile yapılır. Hasta en az 10 metre (30 feet) yürümeli ve sonra dönüp muayene eden kişiye doğru yürümelidir. Bu madde pek çok davranışı ölçer: adım amplitüdü, adım hızı, ayağın kaldırıldığı yükseklik, yürürken ve dönerken topuk adımı ve kolları sallama; ancak donma değil. Hasta yürürken "yürürken donma"yı da değerlendirin (bir sonraki madde, 3.11). Madde 3.13 için postürü gözlemleyin.

0: Normal: Herhangi bir sorun yok.

1: Silik: Minimal yürüyüş bozukluğuyla bağımsız yürüyüş.

2: Hafif: Belirgin yürüme bozukluğuyla bağımsız yürüyüş.

3: Orta: Güvenli yürüyebilmek için yardımcı alet (baston, walker) gereksinimi duyuyor; ancak başka bir insanın yardımına ihtiyacı yok.

4: Şiddetli: Başka birinin yardımı olmadan yürüyemiyor.

3.11 Yürürken Donma

Skor

Değerlendiren için yönerge: Yürüyüşü değerlendirirken yürüyüşte donma epizodları olup olmadığını da değerlendirin. Başlarken duraksama ve özellikle dönerken ve hareketin sonuna gelirken harekette tutukluğa bakın. Hastalar sensory trick kullanmamalı, ancak güvenlik nedeniyle (düşme) buna izin verilebilir.

0: Normal: Donma yok.

1: Silik: Başlarken, dönerken veya kapı aralığından geçerken tek bir duraksamayla donuyor; ancak sonrasında donma olmadan rahatça düz zeminde yürümeye devam ediyor.

2: Hafif: Başlarken, dönerken veya kapı aralığından geçerken birden fazla duraksamayla donuyor; ancak sonrasında donma olmadan rahatça düz zeminde yürümeye devam ediyor.

3: Orta: Düz zeminde yürürken bir kez donuyor.

4: Şiddetli: Düz zeminde yürürken pek çok kez donuyor.

3.12 Postural Stabilite

Skor

Değerlendiren için yönerge: Bu test hasta gözleri açık, ayakları rahat bir şekilde aralanmış ve birbirine paralel, dik bir şekilde ayakta dururken omuzlarından ani, güçlü bir çekmeyle oluşturulan ani yer değişimine karşı vücudun verdiği cevabı inceler. Geriye adım atmayı gözlemleyin. Hastanın arkasında durup hastaya ne yapacağını anlatın. Düşmeyi engellemek için arkaya doğru bir adım atabileceğini söyleyin. Geriye kaç adım atıldığını görebilmek için muayene eden kişinin en az bir iki metre arkasında sağlam bir duvar olmalı. İlk çekme eğitici bir canlandırma ve özellikle daha hafif olup değerlendirmeye alınmaz. İkinci seferde muayene eden kişi hastanın arkaya doğru bir adım atmak zorunda kalmasına sebep olacak kadar yerçekimi merkezinin yerini değiştirecek güçte omuzları hızlı ve şiddetli bir şekilde kendine çekmeli. Muayene eden kişi hastayı tutmaya hazırlıklı olmalı; ancak hastanın dengesini sağlamak için geriye birkaç adım atmasına izin verecek kadar yer bırakacak uzaklıkta durmalı. Hastanın çekmenin korkusuyla vücudunu anormal şekilde öne doğru gevşetmesine izin vermeyin. Geriye atılan adım sayısını veya düşmeyi inceleyin. Dengeyi sağlamak için iki adıma kadar geri adım normal kabul edilir; yani anormal ölçüm üç adımla başlar. Eğer hasta bu testi anlamazsa, muayene eden kişi hastanın anlamamasına veya hazırlıksız yakalanmasına bağlı olmasından ziyade kısıtlılığını yansıtan bir ölçüm olduğunu düşünene kadar testi tekrar edebilir. Madde 3.13 için ayakta durma postürünü inceleyin.

0: Normal: Herhangi bir sorun yok: Bir veya iki adımla dengesini sağlıyor.

1: Silik: Üç beş adım atıyor, ancak yardıma ihtiyaç duymadan dengesini sağlıyor.

2: Hafif: Beş adımdan fazla atıyor; ancak yardıma ihtiyaç duymadan dengesini sağlıyor.

3: Orta: Güvenli bir şekilde ayakta duruyor, ancak postural cevabı yok; muayene eden kişi yakalamazsa düşüyor.

4: Şiddetli: Çok dengesiz, spontan veya omuzlarına küçük bir dokunuşla dengesini kaybetmeye meyilli.

Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği Sayfa-13

3.13 Postür

Skor

Değerlendiren için yönerge: Postür, hasta sandalyeden kalkıp ayakta dururken, yürüyüş sırasında veya postüral refleksler için muayene edilirken değerlendirilir. Eğer postürde bozukluk fark ederseniz hastaya dümdüz ayakta durmasını söyleyin ve postürünün düzelip düzelmediğine bakın (aşağıda 2. seçeneğe bakın). Bu üç gözlem noktasından en kötü postüre göre puanlayın. Fleksiyon ve yanlara eğilme açısından gözlemleyin.

0: Normal: Herhangi bir sorun yok.

1: Silik: Tam dik duramıyor; ama daha yaşlı bir insan için normal sayılabilecek bir postürü var.

2: Hafif: Belirgin fleksiyon, skolyoz veya bir tarafa eğilme; ancak hasta uyarıldığı zaman postürünü normal postür haline getirebiliyor.

3: Orta: Hastadan istendiği zaman düzeltilemeyen kambur postür, skolyoz veya bir tarafa eğilme.

4: Şiddetli: Postürde aşırı anormallikle birlikte fleksiyon, skolyoz veya eğilme.

3.14 Harekette Genel Spontanlık (Gövde Bradikinezi)

Skor

Değerlendiren için yönerge: Bu genel ölçüm, jest ve bacak bacak üstüne atma da azalmayı da içine alacak şekilde yavaşlık, duraksama, düşük amplitüd ve hareketin fakirliğine dair gözlemleri genel olarak birleştirir. Bu değerlendirme otururken veya ayağa kalkarken ve yürürken değerlendirilen tarafından gözlemlenen spontan jestler üzerine kuruludur.

0: Normal: Herhangi bir sorun yok.

1: Silik: Silik global yavaşlama ve spontan hareketlerin yokluğu.

2: Hafif: Hafif global yavaşlama ve spontan hareketlerin yokluğu.

3: Orta: Orta global yavaşlama ve spontan hareketlerde yokluğu.

4: Şiddetli: Şiddetli global yavaşlama ve spontan hareketlerde yokluğu.

3.15 Ellerde Postural Tremor

Skor

Değerlendiren için yönerge: Bu postürde görülen bütün tremor tipleri, re-emergent istirahat tremoru da dahil, ölçüme dahil edilmelidir. İki eli ayrı ayrı değerlendirin. Görülen en yüksek amplitüdü ölçün. Hastaya avuç içleri yere bakacak şekilde kollarını vücudunun ön tarafına doğru uzatmasını söyleyin. El bilekleri düz olmalı ve parmaklar birbirine değmeyecek şekilde rahatça birbirinden ayrılmış olmalı. Bu pozisyonu 10 saniye gözlemleyin.

0: Normal: Tremor yok.

1: Silik: Tremor var; ancak amplitüdü 1 cm'den küçük.

2: Hafif: Tremor amplitüdü en az 1 cm ; ancak 3 cm'den küçük.

3: Orta: Tremor amplitüdü en az 3 cm; ancak 10 cm'den küçük.

4: Şiddetli: Tremor amplitüdü en az 10 cm

3.16 Ellerde Kinetik Tremor

Skor

Değerlendiren için yönerge: Bu, parmak- burun testiyle değerlendirilir. Kol uzatılmış olarak başlanmalıdır. Doktor, hastanın parmağa dokunabileceği en uzak mesafede durmalıdır. En az üç kere parmak- burun manevrası yaptırın. Parmak- burun testi çok hızlı kol hareketleriyle oluşabilecek herhangi bir tremoru gizlemeyecek yavaşlıkta yapılmalıdır. İki eli ayrı ayrı değerlendirilerek diğer elle tekrar edin. Tremor hareketin başından sonuna veya hedefe ulaşırken (burun veya parmak) görülebilir. Görülen en yüksek amplitüdü ölçün.

0: Normal: Tremor yok.

1: Silik: Tremor var; ancak amplitüdü 1 cm'den küçük.

2: Hafif: Tremor amplitüdü en az 1 cm ; ancak 3 cm'den küçük.

3: Orta: Tremor amplitüdü en az 3 cm; ancak 10 cm'den küçük.

4: Şiddetli: Tremor amplitüdü en az 10 cm.

Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği Sayfa-14

3.17 İstirahat Tremoru Amplitüdü

Skor

Değerlendiren için yönerge: Bu ve sonraki madde değerlendiren kişinin muayenenin herhangi bir anında olabilecek, sakın sakın otururken, yürürken ve bazı vücut bölümlerinin hareket edip geri kalanının istirahatte olduğu zamanlar dahil, istirahat tremoruna dair gözlemlerini toparlamasına imkan tanımak için özellikle muayenenin sonuna yerleştirilmiştir. Son skor olarak herhangi bir anda görülen en yüksek amplitüdü ölçün. Tremorun sürekliliği veya aralıklı olmasını değil, sadece tremorun amplitüdünü değerlendirin. Bu değerlendirilmenin bir parçası olarak hasta 10 saniye boyunca başka bir yönlendirme olmaksızın kolları sandalyenin kollarına yerleştirilmiş (kucağında olmayacak) ve ayaklar rahatça yere değecek şekilde sakince oturmalı. İstirahat tremoru dört ekstremité için ve dudak/çene için ayrı ayrı değerlendirilir. Son skor olarak herhangi bir anda görülen en yüksek amplitüdü ölçün.

3.17 a. Ekstremité skorlaması

0: Normal: Tremor yok.

1: Silik: En yüksek amplitüd < 1 cm.

2: Hafif: En yüksek amplitüd > 1 cm; ancak < 3 cm.

3: Orta: En yüksek amplitüd 3 - 10 cm.

4: Şiddetli: En yüksek amplitüd > 10 cm.

3.17b. Dudak/çene skorlaması

Skor

0: Normal: Tremor yok.

1: Silik: En yüksek amplitüd < 1 cm.

2: Hafif: En yüksek amplitüd > 1 cm; ancak < 2 cm.

3: Orta: En yüksek amplitüd > 2 cm; ancak < 3 cm.

4: Şiddetli: En yüksek amplitüd > 3 cm.

3.18 Tremorun Devamlılığı

Skor

Değerlendiren için yönerge: Bu madde bütün bölgeler için tek bir skorlamaya sahiptir ve muayene periyodu sırasında, değişik vücut bölümleri farklı zamanlarda istirahatteyken, istirahat tremorunun sürekliliğine odaklanır. Ölçek süresince gözlem yapıp değerlendirmeye eklenebilmesi için özellikle muayenenin sonunda skorlanır.

0: Normal: Tremor yok.

1: Silik: Tremor bütün muayene süresinin < 25% lik diliminde mevcut.

2: Hafif: Tremor bütün muayene süresinin 26-50% lik diliminde mevcut.

3: Orta: Tremor bütün muayene süresinin 51-75% lik diliminde mevcut.

4: Şiddetli: Tremor bütün muayene süresinin > 75% lik diliminde mevcut.

Bölüm 3 Skorlamasına Diskinezinin Etkisi

A. Muayene sırasında diskinezi (kore veya distoni) mevcut muydu?

☐ Hayır

☐ Evet

B. Eğer evetse, bunlar muayene bulgularınızı etkiledi mi?

☐ Hayır

☐ Evet

Hoehn - Yahr Evrelemesi

Skor

Evre 0- Hastalık bulgusu yok.

Evre 1- Tek taraflı hastalık.

Evre 2- Bilateral hastalık, denge bozukluğu yok.

Evre 3- Hafif orta bilateral hastalık ve bir miktar postural kararsızlık, fiziksel olarak bağımsız.Çekme testinde toparlanmak için yardıma ihtiyaç duyuyor.

Evre 4- Şiddetli özürölülük, yardımsız ayakta durabilir ve yürüyebilir.

Evre 5- Yardımsız tekerlekli sandalyeye ya da yatağa bağımlı.

Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği Sayfa-15

Bölüm 4: Motor Komplikasyonlar

Genel Bilgi ve Yönerge: Bu bölümde, değerlendiren, iki motor komplikasyonu, diskinezi ve motor dalgalanmaları (OFF - distoni dahil), değerlendirmek için anamnestik ve nesnel bilgileri kullanır. Bugün dahil geçtiğimiz haftadaki fonksiyonu altı soruda özetlemek için hasta ve hasta bakıcısının verdiği bütün bilgileri ve muayeneyi kullanın. Diğer bölümlerdeki gibi sadece tam sayı kullanarak skorlama yapın (yarım puanlar kullanılmamalı) ve eksik skorlama bırakmayın. Eğer madde skorlanamıyorsa değerlendirilemedi anlamında D yazın. Yüzdelere göre bazı cevaplar seçmeniz gerekecek ve bu yüzden kaç saatin uyanık geçirildiğini belirlemeli ve bu sayıyı "OFF" zamanı ve diskineziler için payda olarak kullanmalısınız. "OFF distonisi" için "OFF" zamanının tamamı payda olur. Değerlendiren kişinin kullanması için işlevsel açıklamalar

Diskineziler: İstemsiz rasgele hareketler. Hastaların diskineziler için bazen kullandığı kelimeler "düzensiz ani hareketler", "kıpırdanma", "seğirme" "atma"yı içerebilir. Hastaların diskinezileri değerlendirirken yaptığı yaygın hata olan diskinezi ve tremor arasındaki farkı hastaya vurgulamak önemlidir.

Distoni: Sıklıkla dönme komponentiyle birlikte bükük postür. Hastaların distoni için sıklıkla kullandığı kelimeler "kasılma", "kramp" ve "bükülme"dir.

Motor dalgalanma: İlaça değişken cevap. Hastaların motor dalgalanma için sıklıkla kullandığı kelimeler "ilacın etkisinin çabuk bitmesi", "bir iyi bir kötü olma", "on-off", "ilacın bazen etki etmemesi"dir.

OFF: Hastaların tedaviye rağmen kötü cevap verdiği tipik fonksiyonel durum veya hastaların parkinsonizm için tedavi almadığı süredeki tipik fonksiyonel cevap. Hastaların sıklıkla kullandığı ifadeler "kötüleşme", "kötü zaman", "titreme", "yavaşlık", "ilacın etkisinin geçtiği zaman"dır.

ON: Hastaların tedavi aldı ve tedaviye iyi yanıt verdikleri tipik fonksiyonel durum. Hastaların sıklıkla kullandığı ifadeler "iyi zaman", "hastalığın yokmuş gibi olduğu zaman", "ilaçların işe yaradığı zaman"ı içerir.

A. Diskineziler (OFF- Distonileri Hariç)

4.1 Diskinezilerle Geçirilen Zaman

Skor

Değerlendiren için yönerge: Bir gündeki uyanık geçirilen toplam saatleri sonra da diskinezilerin saatlerini değerlendirin. Yüzdeyi hesaplayın. Eğer hastanın muayene odasında diskinezileri varsa, hasta ve hasta bakıcısının neyi değerlendireceklerini anladıklarından emin olmak için bunları örnek olarak gösterebilirsiniz. Ayrıca hastada aha önceden gördüğünüz diskinetik hareketleri canlandırmak için veya diğer hastalarda tipik olarak görülen diskinetik hareketleri göstermek için oyunculuk yeteneğinizi kullanabilirsiniz. Sabah erken saatlerde ve gece süresince olan ağırlı distonileri bu soruda göz ardı edin.

Hasta ve hasta bakıcısı için yönerge: Geçtiğimiz hafta içinde gece uykusu ve gündüz kestirmeler dahil olmak üzere genel olarak günde kaç saat uyudunuz? Pekala eğer ____ saat uyuyorsanız, ____ saat uyanıksınızdır. Uyanık olduğunuz bu saatlerin toplam kaçında "düzensiz ani hareketler", "kıpırtı", "seğirme" niz oldu? Düzenli yukarı aşağıya sallanma (titreme) olan tremorunuzun veya sabah erken saatlerde veya gece saatlerinde olan ağırlı ayak krampları veya spazmlarınızın olduğu zamanları saymayın. Bunları daha sonra soracağım. Sadece bu "düzensiz ani hareketler", "kıpırtı", "seğirme" üzerine düşünün. Uyanık olduğunuz zaman aralığı içindeki genel olarak bunların olduğu zamanları toplayın. Kaç saat ____ (hesaplamaz için bu sayıyı kullanın).

0: Normal: Diskinezi yok.

1: Silik: Uyanık geçirilen saatlerin toplamının yüzde 25'inden azı.

2: Hafif: Uyanık geçirilen saatlerin toplamının yüzde 26 – 50'si.

3: Orta: Uyanık geçirilen saatlerin toplamının yüzde 51 – 75'i.

4: Şiddetli: Uyanık geçirilen saatlerin toplamının yüzde 75'inden fazlası.

1. Uyanık geçirilen saat: _____

2. Diskinezili saat: _____

3. Diskinezi Yüzdesi = ((2/1)*100): _____

Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği Sayfa-16

4.2 Diskineziiden Fonksiyonel Etkilenme

Skor

Değerlendiren için yönerge: Diskinezinin aktiviteler ve sosyal etkileşim açısından hastanın günlük fonksiyonlarını ne derece etkilediğini belirleyin. En uygun şıkkı bulmak için hastanın ve hasta bakıcısının sizin sorunuza verdiği cevaptan ve muayeneniz sırasındaki gözlemlerinizi yararlanın.

Hasta ve hasta bakıcısı için yönerge: Geçtiğimiz hafta içinde bu düzensiz ani hareketler olduğunda işlerinizi yapmakta veya başkalarıyla vakit geçirmekte genel olarak zorlandınız mı? Bu hareketler yaptığınız işe veya insanlarla vakit geçirmenize engel oldu mu?

0: Normal: Diskinezi yok veya diskinezi günlük işler veya sosyal etkileşimleri etkilemiyor.

1: Silik: Diskineziler bazı işleri etkiliyor; ancak hasta genelde diskinetik periyodlar süresince bütün işlere ve sosyal etkileşimlere devam ediyor.

2: Hafif: Diskineziler pek çok işi etkiliyor; ancak hasta genelde diskinetik periyodlar süresince bütün işlere ve sosyal etkileşimlere devam ediyor.

3: Orta: Diskineziler, hastaların diskinetik periyodlar süresince genel olarak bazı işleri yapamaması veya bazı sosyal etkinliklere katılamamasına sebep olacak kadar işleri etkiliyor.

4: Şiddetli: Diskineziler, hastaların diskinetik periyodlar süresince genel olarak çoğu işleri yapamaması veya bazı sosyal etkinliklere katılamamasına sebep olacak kadar işleri etkiliyor.

B. Motor Dalgalanmalar

4.3 OFF Durumunda Geçirilen Zaman

Skor

Değerlendiren için yönerge: 4.1'de hesaplanan uyanık geçirilen saatlerin sayısını kullanın ve "OFF" durumunda kaç saat geçirildiğini belirleyin. Yüzdeyi hesaplayın. Eğer hasta muayene sırasında OFF periyodundaysa o durumu örnek olarak gösterebilirsiniz. Tipik OFF periyodunu tarif etmek için hastaya dair bildiklerinizi de kullanabilirsiniz. Ayrıca hastada daha önceden gördüğünüz diskinetik hareketleri canlandırmak için veya diğer hastalarda tipik olarak görülen diskinetik hareketleri göstermek için oyunculuk yeteneğinizi kullanabilirsiniz. "OFF" süresinin tipik olarak kaç saat olduğunu not edin; çünkü bu sayıya 4.6'yı doldururken ihtiyacınız olacak.

Hasta ve hasta bakıcısı için yönerge: Parkinson hastalığı olan bazı hastalar uyanık olduğu zamanlarda tedaviye iyi yanıt verir ve bu duruma biz "ON" zamanı deriz. Diğer hastaların tedavi almalarına rağmen "kötüleşme", "kötü zaman", "titreme", "yavaşlık", "ilacın etkisinin geçtiği zaman" gibi saatleri olabilir. Bu kötü hissedilen zaman aralıklarına doktorlar "OFF" zamanı der. Daha önceden geçtiğimiz hafta içinde genel olarak her gün ____ kadar saat uyanık olduğunuzu söyletiniz. Uyanık geçirdiğiniz bu saatler içinde toplam kaç saat bu kötü durumunuz veya OFF durumunuz oluyor? ____ (Bu sayıyı hesaplamalarınız için kullanın.)

0: Normal: OFF zamanı olmuyor.

1: Silik: Uyanık geçirilen zamanın yüzde 25'inden azı.

2: Hafif: Uyanık geçirilen zamanın yüzde 26 – 50'si.

3: Orta: Uyanık geçirilen zamanın yüzde 51 – 75'i.

4: Şiddetli: Uyanık geçirilen zamanın yüzde 75'inden fazlası.

1. Uyanık geçirilen saat toplamı: ____

2. Toplam OFF saati: ____

3. % OFF = ((2/1)*100): ____

4.4 Motor Dalgalanmalardan Fonksiyonel Etkilenme

Skor

Değerlendiren için yönerge: Motor dalgalanmaların aktiviteler ve sosyal etkileşim açısından hastanın günlük fonksiyonlarını ne derece etkilediğini belirleyin. Bu soru on durumu ve OFF durumu arasındaki farklara odaklanır. Eğer hastanın "OFF" olduğu zaman hiç yoksa oran 0 olmalıdır; eğer hastada hafif dalgalanmalar olmasına rağmen aktiviteler hiç etkilenmiyorsa oranın yine 0 olması mümkündür. En uygun şıkkı bulmak için hastanın ve hasta bakıcısının sizin sorunuza verdiği cevaptan ve muayeneniz sırasındaki gözlemlerinizi yararlanın.

Hasta ve hasta bakıcısı için yönerge: Geçtiğimiz hafta içinde kötü hissettiğiniz veya "OFF" zamanlarını düşünün. Bütün gün ilaçlarınızın işe yaradığını düşündüğünüz zamanla karşılaştırdığınızda işinizi yapmakta veya başka insanlarla vakit geçirmekte genel olarak zorlanıyor musunuz? İyi zamanlarınızda genel olarak yaptığınız ancak kötü zamanlarınızda yapmakta zorlandığınız veya yapamadığınız şeyler var mı?

Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği Sayfa-17

0: Normal: Motor dalgalanmalar yok veya günlük işler veya sosyal etkileşimleri etkilemiyor.

1: Silik: Dalgalanmalar bazı işleri etkiliyor; ancak hasta OFF süresince tipik olarak ON durumunda yaptığı bütün işleri yapmaya ve sosyal etkileşimde bulunmaya devam ediyor.

2: Hafif: Dalgalanmalar pek çok işi etkiliyor; ancak hasta yine de OFF süresince tipik olarak ON durumunda yaptığı bütün işleri yapmaya ve sosyal etkileşimde bulunmaya devam ediyor.

3: Orta: Dalgalanmalar, hastaların OFF süresince genel olarak ON periyodunda yaptığı bazı işleri yapamaması veya ON periyodunda katıldığı bazı sosyal etkinliklere katılamamasına sebep olacak kadar işleri etkiliyor.

4: Şiddetli: Dalgalanmalar, hastaların OFF süresince genel olarak ON periyodunda yaptığı çoğu işi yapamaması veya ON periyodunda katıldığı çoğu sosyal etkinliğe katılamamasına sebep olacak kadar işleri etkiliyor.

4.5 Motor Dalgalanmaların Karmaşıklığı

Skor

Değerlendiren için yönerge: OFF fonksiyonunun genel olarak doza, günün belirli saatine, yemek yemeye veya başka bir faktöre bağımlı olarak tahmin edilemeyeceğini değerlendirin. Kendi gözleminize ek olarak hastanın ve hasta bakıcısının size verdiği bilgileri kullanın. Hastaya OFF zamanlarının öngörülebilirliğini soracaksınız. Onları güvenilir bir şekilde her zaman mı öngörebilir, çoğunlukla mı öngörebilir (bu durumda silikle hafifi ayırmak için daha fazla detaya inmelisiniz), bazen mi öngörebilir ya da OFF zamanları tamamen rastgele midir? Yüzdeyi düşürmek doğru cevabı bulmanıza yardımcı olur.

Hasta ve hasta bakıcısı için yönerge: Bazı hastalar için kötü veya "OFF" dönemler günün belirli bir zamanında veya yemek yemek, spor yapmak gibi aktiviteler yaptığında ortaya çıkar. Geçtiğimiz hafta içinde kötü dönemlerinizin genel olarak ne zaman olduğunu daha önceden bilebiliyor musunuz? Yani, kötü zamanlarınız her zaman belirli bir saatte mi oluyor? Çoğunlukla belirli bir saatte mi oluyor? Bazen belirli bir saatte mi oluyor? Kötü zamanlarınız tamamen öngörülemez mi?

0: Normal: Motor dalgalanma yok.

1: Silik: OFF zamanları hep veya neredeyse hep tahmin edilebiliyor (>%75).

2: Hafif: OFF zamanları çoğu zaman tahmin edilebiliyor (%51-75).

3: Orta: OFF zamanları bazen tahmin edilebiliyor (%26-50).

4: Şiddetli: OFF zamanları nadiren tahmin edilebiliyor (<%25).

C. "OFF" Distoni

4.6 OFF Dönemi Ağırlı Distoni

Skor

Değerlendiren için yönerge: Motor dalgalanmaları olan hastalarda genel olarak ağırlı distoni ile seyreden OFF dönemlerinin oranını belirleyin. OFF zamanının kaç saat sürdüğünü daha önceden belirlediniz (4.3). Bu saatler içinden ne kadarında distoni görüldüğünü belirleyin ve yüzdeyi hesaplayın. Eğer OFF zamanı olmuyorsa 0'ı işaretleyin.

Hasta ve hasta bakıcısı için yönerge: Size daha önceden sorduğum sorulardan birinde Parkinson hastalığınız tam olarak kontrol altında tutulamadığı zamanlarda ____ saat kötü veya "OFF" zamanınız olduğunu söylediniz. Bu kötü veya "OFF" zamanlarda genelde ağırlı kramp ve spazmlarınız olur mu? Eğer gün içinde bu ağırlı krampların olduğu bütün zamanları toplarsanız ____ saatlik kötü zamanınızın kaç saatini oluşturur?

0: Normal: Distoni veya OFF zamanı yok.

1: Silik: OFF zamanının yüzde 25'inden azı.

2: Hafif: OFF zamanının yüzde 26-50'si.

3: Orta: OFF zamanının yüzde 51-75'i.

4: Şiddetli: OFF durumundaki zamanın yüzde 75'inden fazlası.

1. Toplam OFF saati: _____

2. Toplam distoni görülen OFF saati: _____

3. OFF distoni yüzdesi= ((2/1)*100): _____

Hasta İçin Özet Açıklama: Hastaya Okuyun

Böylece Parkinson hastalığınıza dair değerlendirmem bitti. Soruların ve yapmanızı istediğim hareketlerin zaman aldığını biliyorum; ancak bütün olasılıkları göz önüne alıp tam yapmak istedim. Bunun için sizde olmayan ve hatta hiç gelişmeyecek olan sorunlardan bahsetmiş olabilirim. Bütün hastalarda bütün bu problemler görülmez; ancak görülebileceği için her soruyu hastaların hepsine yöneltmek önemlidir. Bu ölçeği benimle birlikte doldurmak için zaman ayırdığınız ve dikkatinizi verdiğiniz için teşekkür ederim.

Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği Toplu Skor Cetveli

Hastanın Adı Soyadı:

Tarih:

Skor		Skor
1.A	Bilginin esas olarak alındığı kişi: ☐ Hasta ☐ Bakıcı ☐ Her ikisi	
Bölüm 1		
1.1	Kognitif tutulum	-----
1.2	Varsanılar ve psikoz	-----
1.3	Depresyon	-----
1.4	Anksiyete	-----
1.5	Apati	-----
1.6	DDS	-----
1.6a	Bilginin esas olarak alındığı kişi: ☐ Hasta ☐ Bakıcı ☐ Her ikisi	
1.7	Uyku sorunları	-----
1.8	Gündüz uyuklama	-----
1.9	Ağrı ve diğer duyuşsal sorunlar	-----
1.10	Üriner sorunlar	-----
1.11	Konstipasyon	-----
1.12	Ayakta dururken iç geçme	-----
1.13	Halsizlik	-----
Bölüm 2		
2.1	Konuşma	-----
2.2	Siyalore	-----
2.3	Çiğneme ve yutma	-----
2.4	Yeme	-----
2.5	Giyinme	-----
2.6	Hijyen	-----
2.7	Yazma	-----
2.8	Hobi ve diğer ince motor etkinlikler	-----
2.9	Yatakta dönme	-----
2.10	Tremorun günlük etkinliklere etkisi	-----
2.11	Yatağa yatıp kalkma, sandalyeye oturup kalkma	-----
2.12	Yürüme ve denge	-----
2.13	Donma	-----
3a	Hasta ilaç kullanıyor mu?	☐ Hayır ☐ Evet
3b	Hastanın klinik durumu	☐ OFF ☐ ON
3c	Hasta levodopa alıyor mu?	☐ Hayır ☐ Evet
3.C1	Evetse, son dozun üzerinden kaç dakika geçmiş?	
Bölüm 3		
3.1	Konuşma	-----
3.2	Yüz ifadesi	-----
3.3a	Rijidite- boyun	-----
3.3b	Rijidite- SağÜstEkstremité	-----
3.3c	Rijidite-SolÜstEkstremité	-----
3.3d	Rijidite-SağAltEkstremité	-----
3.3e	Rijidite- SolAltEkstremité	-----
3.4a	Parmak vurma- sağ	-----
3.4b	Parmak vurma- sol	-----
3.5a	El hareketleri- sağ	-----
3.5b	El hareketleri- sol	-----
3.6a	Elin pronasyon supinasyonu- sağ	-----
3.6b	Elin pronasyon supinasyonu- sol	-----
3.7a	Ayak vurma-sağ	-----
3.7b	Ayak vurma- sol	-----
3.8a	Bacak hareketleri- sağ	-----
3.8b	Bacak hareketleri- sol	-----
3.9	Sandalyeden kalkma	-----
3.10	Yürüyüş	-----
3.11	Yürürken donma	-----
3.12	Postüral stabilite	-----
3.13	Postür	-----
3.14	Genel spontanlık	-----
3.15a	Ellerde postural tremor- sağ	-----
3.15b	Ellerde postural tremor- sol	-----
3.16a	Ellerde kinetik tremor- sağ	-----
3.16b	Ellerde kinetik tremor- sol	-----
3.17a	İstirahat tremoru amplitüdü- SağÜstEkstremité	-----
3.17b	İstirahat tremoru amplitüdü- SolÜstEkstremité	-----
3.17c	İstirahat tremoru amplitüdü- SağAltEkstremité	-----
3.17d	İstirahat tremoru amplitüdü- SolAltEkstremité	-----
3.17e	İstirahat tremoru amplitüdü- dudak/çene	-----
3.18	Tremorun devamlılığı	-----
	Diskinezi var mıydı?	☐ Hayır ☐ Evet
	Bu hareketleri muayeneyi engelledi mi?	☐ Hayır ☐ Evet
Hoehn-Yahr Evresi		
Bölüm 4		
4.1	Diskinezilerle geçirilen zaman	-----
4.2	Diskineziden fonksiyonel etkilenme	-----
4.3	Off durumunda geçirilen zaman	-----
4.4	Motor dalgalanmalardan fonksiyonel etkilenme	-----
4.5	Motor dalgalanmaların karmaşıklığı	-----
4.6	OFF dönemi ağırlı distonisi	-----