

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANA BİLİM DALI



PARKİNSON HASTALARINDA SANAL GERÇEKLİK
DESTEKLİ ÜST EKSTREMİTE POZİSYON EŞLEŞTİRME
EGZERSİZLERİNİN ETKİNLİĞİ

FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON DOKTORA TEZİ

ENES TAYYİP BENLİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Ramazan KURUL

BOLU, ARALIK 2024

KABUL VE ONAY SAYFASI

Enes Tayyip BENLİ tarafından hazırlanan “**PARKİNSON HASTALARINDA SANAL GERÇEKLİK DESTEKLİ ÜST EKSTREMİTE POZİSYON EŞLEŞTİRME EGZERSİZLERİNİN ETKİNLİĞİ**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Doktora Programında Doktora Tezi olarak oy birliğiyle kabul edilmiştir. 6/12/2024

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Ramazan KURUL
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Muhammed KILINÇ
Hacettepe Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Eylem TÜTÜN YÜMİN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Nuriye ÖZENGİN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Doç. Dr. Fatih SÖKE
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu ve Şablonuna uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
 - Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
 - Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir
- aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %30'u geçmemektedir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulundan 2023/279 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....

ENES TAYYİP BENLİ

ÖZET

PARKİNSON HASTALARINDA SANAL GERÇEKLİK DESTEKLİ ÜST EKSTREMİTE POZİSYON EŞLEŞTİRME EGZERSİZLERİNİN ETKİNLİĞİ

DOKTORA TEZİ

ENES TAYYİP BENLİ

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANA BİLİM DALI

FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON DOKTORA PROGRAMI

(TEZ DANIŞMANI: DR. ÖĞR. ÜYESİ RAMAZAN KURUL)

BOLU, ARALIK - 2024

XII + 68 sayfa

Parkinson hastaları propriyosepsiyon kaybı gibi nedenlerle üst ekstremiteler kullanımı ile ilgili zorluklar yaşamaktadır. Bu çalışmanın amacı sanal gerçeklik (VR) destekli üst ekstremiteler pozisyon eşleştirme egzersizlerinin etkisini incelemektir. Bireylerin propriyosepsiyon duygusunu değerlendirilmek için Açık Tekrarlama Testi, üst ekstremiteler fonksiyonel düzeyinin belirlenmesi için Kutu Blok Testi (BBT), hastalık şiddetinin belirlenmesi için Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (UPDRS), günlük yaşam aktivitelerini değerlendirmek için Kol, Omuz ve El Sorunları Anketi (DASH) ve AKTİVLİM ölçeği, yaşam kalitesini belirlemek için Parkinson Hastalığı Anketi-8 (PHA) ve tedavi sonrası bireylerin tedaviden duydukları memnuniyet düzeylerini belirlemek için İçsel Güdülenme Envanteri kullanılmıştır. Bireyler, kontrol grubunda yalnızca konvansiyonel tedavi alanlar (n=22) ve VR grubunda konvansiyonel tedaviye ek olarak VR tedavisi alanlar (n=22) şeklinde iki gruba dağıtılmıştır. Üst ekstremiteler pozisyon eşleştirme egzersizleri VR içerisinde engellere uygun pozisyonların alınmasını gerektiren bir uygulama kullanılarak gerçekleştirildi. VR grubuna 8 hafta boyunca haftada 2 gün 20 dakika konvansiyonel tedavi yaklaşımlarına ek olarak eklem pozisyonlama egzersizleri uygulandı. Gruplar başlangıçta yaş, cinsiyet ve hastalık şiddeti açısından birbirine benzerdi ($p>0,05$). Kontrol grubunda BBT’de ($p=0,012$) ve UPDRS’de ($p=0,004$) istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler bulunurken VR grubunda BBT ($p<0,001$) ve UPDRS’e ($p<0,001$) ek olarak farklı açılardaki propriyosepsiyon değerlendirmelerinde (40°’de: $p=0,002$ /100°’de: $p=0,013$), AKTİVLİM skorlarında ($p=0,001$) ve PHA’da ($p=0,028$) anlamlı iyileşmeler bulundu. Her iki grupta da skorlarda iyileşmeler görülse de DASH skorlarında anlamlı değişiklik olmadı ($p>0,05$). Bireylerin tedavi sonrası motivasyon düzeylerinde de VR grubu lehine anlamlı farklılık görüldü ($p=0,034$). Bu çalışmanın sonuçları VR ile desteklenen üst ekstremiteler rehabilitasyonunun üst ekstremiteler fonksiyonu, hastalık şiddeti, propriyosepsiyon ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olduğunu ve hastalık şiddeti ve propriyosepsiyonu iyileştirmede konvansiyonel yöntemlere göre üstünlükleri olduğunu göstermiştir.

ANAHTAR KELİMELELER: Parkinson, Propriyosepsiyon, Sanal Gerçeklik

ABSTRACT

**EFFECTIVENESS OF VIRTUAL REALITY SUPPORTED UPPER
EXTREMITY POSITION MATCHING
EXERCISES IN PARKINSON'S DISEASE PATIENTS
PHD THESIS
ENES TAYYİP BENLİ
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY
INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES
DEPARTMENT OF PHYSICAL THERAPY AND REHABILITATION
(SUPERVISOR: ASİST. PROF. DR. RAMAZAN KURUL)
BOLU, DECEMBER 2024
XII + 68 pages**

Parkinson's patients have difficulties with upper extremity function due to various reasons such as loss of proprioception. The aim of this study was to investigate the effect of virtual reality (VR)-assisted upper extremity position matching exercises. The Angle Repetition Test was used to evaluate the individuals' proprioception sense, the Box and Block Test (BBT) was used to determine the functional level of the upper extremities, the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) was used to determine the severity of the disease, the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire (DASH) and the ACTIVLIM scale were used to determine the ability in activities of daily living, the Parkinson's Disease Questionnaire-8 (PDQ) was used to determine the quality of life, and the Intrinsic Motivation Inventory was used to determine the satisfaction level of the individuals with the treatment after treatment. Individuals were divided into two groups as those who received only conventional treatment in the control group and those who received VR treatment in addition to conventional treatment in the VR group. In VR group, upper extremity position matching exercises were performed using the application in which appropriate positions should be taken according to the obstacles. The VR group received joint positioning exercises in addition to conventional treatment approaches for 20 minutes 2 days a week for 8 weeks. The groups were similar in terms of age, gender and disease severity at baseline measurements ($p>0.05$). In the control group, statistically significant improvements were found in BBT ($p=0.012$) and UPDRS ($p=0.004$), while in the VR group, in addition to BBT ($p<0.001$) and UPDRS ($p<0.001$), proprioception evaluations at different angles (at 40° : $p=0.002$ / 100° : $p=0.013$), ACTIVLIM scores ($p=0.001$) and PHA ($p=0.028$). Although improvements were observed in both groups, there was no significant change in DASH scores ($p>0.05$). There was also a significant difference in the post-treatment motivation levels of the individuals in favor of the VR group ($p=0.034$). The results of this study showed that upper extremity rehabilitation supported by VR has positive effects on upper extremity function, disease severity, proprioception and quality of life and is superior to conventional methods in improving disease severity and proprioception.

KEYWORDS: Parkinson's, Proprioception, Virtual Reality

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ	ix
FOTOĞRAF LİSTESİ	x
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	xi
TEŞEKKÜR	xii
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Parkinson Hastalığı	3
1.2 Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi	3
1.3 Parkinson Hastalığının Etiyolojisi	4
1.4 Parkinson Hastalığının Patofizyolojisi	5
1.5 Parkinson ve Bazal Ganglionlar	6
1.6 Parkinson Hastalığının Belirtileri	8
1.6.1 Motor Belirtiler.....	8
1.6.2 Motor Olmayan Belirtiler	8
1.6.3 Duyusal Bozukluklar	10
1.7 Propriyosepsiyon	11
1.7.1 Refleks Motor Kontrolde Propriyosepsiyonun Rolü	14
1.7.2 Propriyosepsiyon ve Motor Kontrol Mekanizmaları.....	14
1.7.3 Serebellumun Hareket Planlaması ve Koordinasyondaki Rolü.....	16
1.7.4 Propriyosepsiyonun Yaşa Bağlı Gelişimi.....	18
1.7.5 Propriyoseptif Duyunun Plastisitesi	19
1.7.6 Parkinson Hastalığının Propriyosepsiyon Üzerine Etkisi.....	20
1.7.7 Parkinson Hastalığında Propriyoseptif Eğitim	22
1.7.8 Medikal Tedaviler ve Propriyosepsiyon.....	23
1.7.9 Propriyosepsiyon Değerlendirme Yöntemleri	24
1.8 Parkinson Rehabilitasyonunda Sanal Gerçeklik	25
2. MATERYAL ve YÖNTEM.....	28
2.1 Çalışma Tasarımı	28
2.2 Çalışma Ortamı ve Popülasyonu	28
2.2.1 Dahil Edilme Kriterleri	29
2.3 Değerlendirme Yöntemleri	29
2.3.1 Propriyosepsiyon Değerlendirmesi.....	30

2.3.2 Kutu Blok Testi	31
2.3.3 Hastalık Şiddetinin ve Motor Semptomların Değerlendirmesi	32
2.3.4 Kol Omuz ve El Sorunları Anketi	32
2.3.5 AKTİVLİM Ölçeği.....	33
2.3.6 Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi.....	33
2.3.7 İçsel GÜdülenme Envanteri	34
2.4 Tedavi Protokolleri	34
2.5 Sanal Gerçeklik Tedavi Seanslarının Hazırlanması	36
2.6 İstatistiksel Yöntem	36
3. BULGULAR	39
4. TARTIŞMA	43
4.1 Propriosepsiyon	43
4.2 Üst Ekstremité Fonksiyonları	44
4.3 Hastalık Şiddeti.....	46
4.4 Günlük Yaşam Aktiviteleri.....	47
4.5 Yaşam Kalitesi.....	47
4.6 Motivasyon	48
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	51
5.1 Sonuçlar	51
5.2 Öneriler.....	51
KAYNAKLAR	53
EKLER.....	68

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1. İleri besleme modeli ile motor kontrol.	15
Şekil 2.1. Çalışmanın akış şeması.....	38



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 3.1. Katılımcıların tanımlayıcı istatistikleri	39
Tablo 3.2. Grupların ilk değerlendirmeler açısından kıyaslanması.....	40
Tablo 3.3. Müdahale öncesi ve sonrası skorlara ilişkin sonuçlar	41
Tablo 3.4. Gruplar arasındaki sonuçların karşılaştırılması.....	42



FOTOĞRAF LİSTESİ

Sayfa

Fotoğraf 2.1. Açık tekrarlama testinin uygulanışı.....	31
Fotoğraf 2.2. Kutu blok testinin uygulanışı	32
Fotoğraf 2.3. Pozisyon eşleştirme egzersizleri.....	35



KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

BBT	: Kutu Blok Testi
BG	: Bazal Ganglionlar
CN	: Kaudat çekirdek
DASH	: Kol, Omuz ve El Sorunları Anketi
DBS	: Derin beyin stimülasyonu
GPI	: Globus pallidus internal
GPe	: Globus pallidus external
HY	: Hoehn-Yahr Evrelemesi
İGE	: İçsel GÜdülenme Envanteri
LMK	: Leap motion kontrolörü
PH	: Parkinson Hastalığı
PHA	: Parkinson Hastalığı Anketi-8
PNF	: Proprioseptif nöromüsküler fasilitasyon
Prop 40	: 40 derecedeki açı tekrarlama testi
Prop 100	: 100 derecedeki açı tekrarlama testi
STN	: Subtalamik çekirdek
SNr	: Substansiya nigra nigra pars reticulata
SNC	: Substansiya nigra nigra pars compacta
UPDRS	: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği
VR	: Sanal gerçeklik

TEŞEKKÜR

Araştırmam boyunca akademik rehberliği ve engin bilgisi ile bana yol gösteren, anlayışlı ve destekleyici yaklaşımıyla araştırmaya ve akademik hayata olan ilgimi canlı tutan tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Ramazan KURUL'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Her koşulda yanımda olarak hem akademik hem de kişisel anlamda gelişimime katkıda bulunduğu ve bana her zaman güvendiği için kendisine minnettarım.

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesi süresince verdiği emeklerinden dolayı anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Sayın Eylem TÜTÜN YÜMİN'e ve Tez İzleme Komitesi üyelerine teşekkür ederim.

Çalışmamın her aşamasında değerli katkılarıyla süreci kolaylaştıran Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Fatih UYSAL ve Arş. Gör. Yasin Devran ALTUNTAŞ'a teşekkür ederim. Onların sağladığı rehberlik ve destek, bu zorlu süreçte yolumu aydınlatan bir deniz feneri gibiydi.

Ve değerli eşim, meslektaşım Tuba Kaya BENLİ'ye karamsarlığa düştüğüm anlarda beni yeniden motive ettiği, umutsuz hissettiğim anlarda bana güç verdiği, bana inandığı, destekleyici ve anlayışlı tavrıyla bu süreci daha kolay hale getirdiği için minnettarım.

TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı'na (BİDEB) 2211-Yurt İçi Lisansüstü Burs Programı kapsamında destekleri için teşekkür ederim.

TÜBİTAK Araştırma Destek Programları Başkanlığı'na (ARDEB) bu tez çalışmasına 1002- HIZLI DESTEK PROGRAMI (223S352) kapsamında verdikleri destek için teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasında, 3501- KARIYER GELİŞTİRME PROGRAMI kapsamında yürütülen 223S060 numaralı projeden sağlanan ekipman ve imkanların kullanılmasından dolayı TÜBİTAK ARDEB'e teşekkür ederim.

1. GİRİŞ

Parkinson Hastalığı (PH), bazal ganglionlarda, substansiya nigradaki dopaminerjik nöronların kaybı ile öne çıkan, kronik, ilerleyici nörodejeneratif hastalıktır. Alzheimer Hastalığından sonra görülen en sık ikinci nörodejeneratif hastalıktır ve dünya çapında yaklaşık 50 milyon insanı etkilemektedirler. Tremor, rijidite, bradikinezi ve postüral instabilite gibi hareket bozuklukları PH'nin klinik özelliklerini oluşturur. Bu durum dopamin üreten nöronlardaki sayıca azalma ve ardından bazal ganglia-talamo-kortikal yolağın işlev bozukluklarından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, giderek artan sayıda araştırmada, PH'nin koku, dokunsal ayırt etme ve algılama gibi bir dizi algısal eksiklikle de (ağırlık, ağrı ve görsel derinlik algısı vb.) ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar özellikle propriyosepsiyonun PH ile beraber etkilendiğini ve bu kinestetik hassasiyet kaybının motor eksikliklerle yakından bağlantılı olduğunu göstermektedir.

Bazal gangliyonlar duyu-motor entegrasyon için önemlidir. Duyusal bilgi, motor planlama ve yürütmeyi yönetmek için çeşitli mekanizmalar ile işlenmektedir. Striatal hücreler belirli bir duyuşsal olay için sessiz kalabilir, ancak aynı duyuşsal olay bir hareket için ipucu işlevi gördüğünde güçlü bir şekilde aktif olabilir. Bazal gangliyonların sensörimotor entegrasyondaki rolünü gerçekleştirmek için görme ve propriyoseptif sistemden uygun girdiler alır ve dopamin eksikliği bu entegrasyon sürecini olumsuz etkileyebilmektedir. Parkinson hastalığındaki propriyoseptif defisitlerin periferik reseptörler değil merkezi sistem kaynaklı olduğu düşünülmektedir. PH'li bireyler ekstremiteler pozisyonlarını tespit etmekte veya belirlemekte zorlanmaktadır. Parkinson hastaları pasif hareketin varlığına karar verebilmek için önemli ölçüde daha büyük ekstremiteler yer değiştirmelerine ihtiyaç duymaktadırlar.

Duyusal bilgiler, davranışın çevresel değişikliklere göre ayarlanmasına izin verecek şekilde sürekli olarak işlenir. Parkinson hastaları motor çıktıyı gerçekleştirmek ve şekillendirmek için üst merkezlere iletilen dış uyaranlara giderek daha fazla miktarda bağımlı hale gelebilir ve bu tarz propriyoseptif bilgilerden mahrum kaldıklarında fonksiyonel hareketleri olması gereken şekilde yürütemeyebilirler. Bu durum, uzanma, kavrama, kol ve gövde hareketlerinin koordinasyonu, sıralı-ritmik kol hareketleri, yürüme ve mekanik pertürbasyonları

telafi etme gibi görevler sırasında görsel geri bildirime bağımlılığın artması ile sonuçlanmaktadır.

Dopamin sadece motor output sırasında regülasyondan sorumlu bir nörotransmitter değildir. Parkinson hastalarında ayrıca etkilenen mezolimbik dopaminerjik sistemdeki dopamin miktarı motivasyon düşüklüğüne sebep olabilmektedir. Motivasyonu artırma potansiyeli bulunan tedaviler Parkinson rehabilitasyonu için önem arz etmektedir. Bunlardan bir tanesi de sanal gerçeklik temelli rehabilitasyon yöntemleridir. Son yıllarda, tedavi amacı ile sanal gerçeklik (VR) nörolojik rehabilitasyon alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Motor öğrenme açısından bakıldığında ise VR, bireylere görsel, işitsel ve dokunsal geri bildirimler verebilir. Hastaların immersive veya immersive olmayan sanal ortamı deneyimlemelerine olanak sağlayarak rehabilitasyon sürecine dair ilgi uyandırabilmektedir. Ayrıca yoğunluğu yüksek, görev odaklı ve birden fazla duyuyu içeren geri bildirim dayanan eğitimlere olanak sağlar, böylece hastaların tedaviye uyumu etkili biçimde artırılır. VR teknolojisi ile günlük yaşamda işlevsel faaliyetlere geçişi kolaylaştıran gerçek hayat senaryoları oluşturulabilir ve motive edici bir rehabilitasyon ortamı sağlanarak hastalar uzun vadeli egzersiz programlarına dahil edilebilirler.

Parkinson hastalığı ile birlikte hastalık sürecinin erken dönemlerinden itibaren üst ekstremiteler etkilenimleri bildirilmektedir (Quinn vd., 2013). Çalışmalar immersive VR ile yapılan rehabilitasyon yaklaşımlarının yürüyüş ve denge açısından etkili olduğunu kanıtlasa bile üst ekstremiteler rehabilitasyonunda kullanımına yönelik çalışmalar sınırlıdır (Cikajlo & Peterlin Potisk, 2019a; Cikajlo & Pogačnik, 2020; Fernández-González vd., 2019; Sánchez-Herrera-Baeza vd., 2020). Bu sebeple çalışmanın amacı; eklem hareket açıklıklarına göre özel olarak hazırlanacak VR destekli üst ekstremiteler pozisyon eşleştirme egzersizlerinin, PH'li bireylerin üst ekstremitesinde fonksiyonel olarak iyileşme sağlayıp sağlamayacağını incelemektir. Hipotezler ise şu şekildedir;

H1.1: Parkinson hastalığına sahip bireylerde konvansiyonel fizyoterapi yaklaşımlarına ek olarak uygulanan sanal gerçeklik destekli üst ekstremiteler pozisyon eşleştirme egzersizleri üst ekstremiteler propriyosepsiyonu artırır.

H1.2: Parkinson hastalığına sahip bireylerde konvansiyonel fizyoterapi yaklaşımlarına ek olarak uygulanan sanal gerçeklik destekli üst ekstremiteler pozisyon eşleştirme egzersizleri üst ekstremiteler fonksiyonunu geliştirir.

H1.3: Parkinson hastalığına sahip bireylerde konvansiyonel fizyoterapi yaklaşımlarına ek olarak uygulanan sanal gerçeklik destekli üst ekstremitte pozisyon eşleştirme egzersizleri hastalık şiddetini azaltır.

H1.4: Parkinson hastalığına sahip bireylerde konvansiyonel fizyoterapi yaklaşımlarına ek olarak uygulanan sanal gerçeklik destekli üst ekstremitte pozisyon eşleştirme egzersizleri yaşam kalitesini iyileştirir.

1.1 Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı, substansiya nigra'da bulunan dopaminerjik nöron kaybının ön planda olduğu, striatumdaki dopamin seviyelerinin düşmesine ve motor kontrolün etkilenmesine sebep olan, kronik nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Kardinal bulguları arasında istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi, ve postüral instabilite bulunur. Hastalığın başlangıcında semptomlar çoğunlukla tek taraflı veya belirgin asimetriktir; hastalık ilerledikçe semptomlar daha belirgin hale gelmektedir (Elbaz vd., 2016).

Parkinson hastalığının temelinde substansiya nigra'da (pars compacta) bulunan dopaminerjik nöronların erken kaybı belirgindir. Bazal ganglionlarda ortaya çıkan dopamin eksikliği, klasik parkinson motor semptomlarıyla karakterize bir hareket bozukluğuna yol açar. Parkinson hastalığı aynı zamanda, motor fonksiyon bozukluklarının başlangıcından çok daha uzun bir süre önce ortaya çıkabilen çeşitli non-motor semptomlarla da ilişkilidir (Kalia & Lang, 2015).

1.2 Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi

Parkinson Hastalığı, Alzheimer'dan sonra en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalık olarak bilinmektedir. Kaba prevalans aralığının nüfusun her 100.000'inde 100 ila 200 kişi şeklinde olduğu düşünülmektedir (Ou vd., 2021; Tysnes & Storstein, 2017). 1990 yılı ile kıyaslandığında dünya çapında etkilenenlerin sayısı tahmini 2,5 milyon iken 2015 yılında etkilenenlerin tahmini sayısı ise 6,1 milyondur (E. R. Dorsey vd., 2018). Parkinson hastalığı prevalansının 70 yaşından sonra önemli ölçüde artmasının da anlaşılabileceği üzere, PH esas olarak yaşamın ilerleyen dönemlerine ait bir hastalıktır (Pringsheim vd., 2014). Dünya geneline bakıldığında, 40-49 yaş arası bireylerde PH prevalansı 41/100.000 iken 80 yaş üstü bireylerde 1903/100.000 olarak belirlenmiştir (Pringsheim vd., 2014). Prevalans 80'li yaşların ortalarında zirve yapmaktadır ve erkekler arasında

prevalans kadınlara oranla daha yüksektir (Myall vd., 2017). Bu nedenlerle, nüfusun yaşlanmasıyla birlikte gelecekteki birkaç on yıl içinde PH'nin dünya genelindeki yaygınlığının iki kat artması beklenmektedir (E. Dorsey vd., 2018). Dünya genelinde PH prevalansında artış eğilimine yol açan yaşlanan nüfusla birlikte, PH'yi yönetmek için uygun rehabilitatif yöntemler geliştirmek giderek artan bir öneme sahip olmaktadır.

1.3 Parkinson Hastalığının Etiyolojisi

Parkinson; yaş, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen multifaktöriyel bir nörodejeneratif hastalıktır. Pestisitlere (Organoklorin vb.) (Elbaz vd., 2009) ve herbisitlere (paraquat vb.) (Dinis-Oliveira vd., 2006) mesleki maruziyet PH'nin başlangıcı ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca demir, manganez, alüminyum gibi ağır metallerle maruziyet de PH riskini artırabilir (Di Monte vd., 2002; Zayed vd., 1990). Diğer çevresel risk etkenleri arasında kırsal bölgelerde yaşam, beyin sarsıntısı, melanom öyküsü, süt ürünleri tüketimi, tip 2 diyabet hastalığı sayılabilir (Ascherio & Schwarzschild, 2016). Kahve ve çay tüketimi, tütün ürünleri kullanımı ve ibuprofen ise PH riskini azaltmaktadır (Breckenridge vd., 2016; Costa vd., 2010; Delamarre & Meissner, 2017). Genetik bir diğer risk faktörüdür, 1997 yılında PH ile ilişkili ilk gen olan SNCA'nın keşfiyle PH'nin genetik nedenlerine dair ilk kanıtlar ortaya konmuştur (Polymeropoulos vd., 1997). Parkinsonda yaklaşık %10 oranında, baskın veya çekinik mutasyonlar kalıtsal geçişe sebep olmaktadır. Bu tek gen mutasyonları ailesel PH olarak adlandırılır (Klein & Westenberger, 2012). Ardından Parkin veya diğer adıyla PARK2 geninde PH'nin otozomal çekinik formuyla bağlantılı mutasyonlar tanımlanmıştır (Blauwendraat vd., 2020; Kitada vd., 1998). Bu genleri PINK1 (Valente vd., 2004) ve DJ-1 (Bonifati vd., 2003) takip etmiştir. PARK2, PINK1 ve DJ-1 genleri tarafından kodlanan proteinler hasarlı mitokondrilerin testpiti mitokondrinin otofaji yoluyla seçici olarak parçalanması süreçlerinde görev almaktadırlar (van der Merwe vd., 2015). Bu nedenle, diğer etiyolojik faktörlerle kıyaslandığında erken yaşlarda başlayan ve nadir görülen PH ile ilgili genetik çalışmalar, PH patogenezinde mitokondriyal işlev bozukluğunu ve α -sinüklein agregasyonunun patojenitesini göstermişlerdir (Celardo vd., 2014; Gasser, 2009; van der Merwe vd., 2015). Parkinson hastalığı tanısı konan hastaların yaklaşık %15'inde aile öyküsü vardır (Deng vd., 2018; Kouli vd., 2018). Parkinson hastalığı birden fazla faktörün etkisiyle ortaya çıkmaktadır ve çevresel ve içsel

faktörlerin birlikte hücresel işlev bozukluğuna sebep olması ve PH patolojisini tetiklemesi muhtemeldir.

Parkinson hastalığı için en önemli risk faktörü yaştır. Motor semptomlar ortalama 60 yaş civarında ortaya çıkmaktadır (Reeve vd., 2014). Yaşlanma hücresel düzeyde yapısal değişikliklere neden olan ve normal kabul edilen fizyolojik bir süreçtir. Bu işlevsel ve yapısal değişiklikler, hücresel düzeyde homeostazı sağlayan mekanizmaları etkileyebilir. Bu nedenle, hücresel yaşlanma, istenmeyen moleküler yapıların temizlenmesindeki kusurlar, bozulmuş proteostaz, mitokondriyel disfonksiyonlar ve oksidatif stres, DNA hasarı ve inflamatuvar süreçlerin içerisinde olduğu yaşlanma gibi çeşitli nedenlerle zaman içinde meydana gelen hasarların kümülatif etkisinden kaynaklanmaktadır (Boland vd., 2018; López-Otín vd., 2013; Sun vd., 2018). Yaşla ilişkili bu faktörler hücresel homeostazın bozulmasına sebep olur ve nörodejenerasyonun ön planda olduğu yaşa bağlı hastalıkların gelişimine katkı sağlar.

1.4 Parkinson Hastalığının Patofizyolojisi

Parkinson hastalığının patofizyolojisinde altta yatan temel faktör substansiya nigradaki nöron kaybının sebep olduğu striatumun dopaminerjik denervasyonudur (Dickson, 2018). Dopaminerjik nöronların oransal kaybı, motor semptomların şiddeti ve hastalık süresi ile güçlü bir korelasyon göstermektedir (Kouli vd., 2018). İdiyopatik PH'nin bir başka patolojik özelliği substansiya nigrada Lewy cisimciklerinin varlığıdır. Lewy cisimcikleri, hücre gövdesi içinde alfa-sinüklein olarak tanımlanan anormal katlanmış protein agregatlarının inklüzyonlarıdır ve alfa-sinükleinin mutant bir formu olan bu protein yapıları agregatlar PH'nin bir başka sebebi olabilmektedir (Kalia & Lang, 2015; MacMahon Copas vd., 2021). Astrositler ve mikrogliaların aracılık ettiği nöroinflamasyon ise PH'nin bir başka patolojik özelliğidir (Hirsch vd., 2012; Lee vd., 2009).

Substansiya nigra orta beyinde yer alır, özellikle istemli hareket kontrolü sırasında aktiftir (D'Ardenne vd., 2012; Gerfen & Surmeier, 2011; Love, 2014). Substansiya nigranın dopaminerjik nöronları isimlerini nöromelanin adı verilen koyu bir pigmentin varlığı sebebiyle koyu renklerinden alırlar. Motor semptomlar hastalığın fark edilmesi ile yakından ilişkilidir ancak dopaminerjik nöronların %50'si ve dopaminin %80'i kaybedildikten sonra ortaya çıkmaktadır (Damier vd.,

1999). Bu nedenle motor olmayan semptomlar motor olanlara göre çok daha önce görülebilmektedir (Chaudhuri & Schapira, 2009).

Lewy cisimcikleri, yanlış katlanmış α -sinüklein ve ubiquitin proteinlerinin agregatlarını içeren eozinofilik sitoplazmik inklüzyonlardır. Lewy cisimciklerinde α -sinüklein agregatları bulunması PH'yi sinükleinopati kategorisine dahil eder (McCann vd., 2014). Lewy cisimcikleri PH'nin etkilediği beyin bölgelerinde bulunabilir ancak ağırlıklı olarak substansiya nigra'da görülür. α -sinüklein patolojisinin BG'lerin bağlantılı olduğu bölgeleri etkilediği bilinmektedir (Wang & Hay, 2015). Lewy cisimcikleri süreç içerisinde artışı ve yayılımı semptomların artışı ile ilişkilidir ancak nörotoksositeye sebep olan unsur mu yoksa nöroprotektif bir yanıtın parçası mı olduğu belirsizliğini korumaktadır (Cookson, 2009).

α -sinüklein, normal şartlarda presinaptik terminallerinde eksprese edilen bir nöronal proteindir. Bu yapının sinaptik iletimde görev alan membran bağlayıcı bir protein olduğu düşünülmektedir (Burré vd., 2018). Genetik çalışmalar α -sinükleini kodlayan SNCA geni ile PH arasındaki ilişkiyi göstermiştir (Ferreira & Massano, 2017). Fakat yanlış katlanmış α -sinüklein birikimi genetik mutasyonlara bağlı PH'nin yanı sıra idiyopatik PH'de de görülen ortak bir patolojik ajan gibi görünmektedir.

Otofaji gibi önemli hücresel süreçler α -sinüklein patolojisi sebebi ile etkilenir, bu durum α -sinükleinin daha fazla birikmesine yol açar ve nöronal bozulmayı tetikler (Burré vd., 2018). Dolayısı ile α -sinüklein mitokondriyal disfonksiyon, sinaptik ileti kusurları ve nöroinflamasyon ile ilişkilidir.

1.5 Parkinson ve Bazal Ganglionlar

Bazal ganglionların (BG) bileşenleri; striatum (kaudat çekirdek (CN), putamen), globus pallidus internal (GPi), globus pallidus external (GPe), subtalamik nükleus (STN), substansiya nigra pars reticularis (SNr) ve substansiya nigra pars compacta (SNc) şeklinde sıralanabilir (Galvan vd., 2015; Lanciego vd., 2012; Rocha vd., 2023). Bazal ganglion çekirdekleri arasında bağlantı iki nörotransmitter (gama-aminobütirik asit (GABA) ve glutamat) ile sağlanır (Graybiel, 1990). Dopamin, striatal işlevler için kritik bir nöromodulatördür. Bazal ganglionların işlevlerini sürdürebilmesi, dopaminin SNc tarafından salınmasını ve afferent çekirdeklerine iletilmesini gerektirir (Galvan vd., 2015).

Bazal ganglionlar motor davranışı iki yol üzerinden düzenler: hareketleri kolaylaştıran direkt veya doğrudan yol ve hareketleri stabilize eden ve kararlılık sağlayan indirekt veya dolaylı yol. Dopamin striatal nöronlar üzerinde iki farklı etki gösterir; direkt yolda uyarıcı etkisi olan D1 reseptörü ve indirekt yolda inhibitör yönde etkili D2 reseptörü bulunur (Calabresi vd., 2014; Obeso vd., 2000). Dopamin striatum boyunca etki gösterir ve eşzamanlı olarak D1 ve D2 reseptörlerine bağlanır. D1 reseptörlerini barındıran hücreler BG'nin efferent çekirdeklerine projeksiyon yapar ve direkt yol üzerinde etki gösterirler. D2 reseptörlerine ev sahipliği yapan sinir hücreleri ise GPe'ye projekte olurlar ve indirekt yolu yönetirler. Buradan hareketle dopaminerjik nöronların aktivitesindeki azalma, iletiyi bozabilir ve hareketin motor kontrolü, öğrenme süreçleri ve bilişsel işlevlerde bozulmalara sebep olabilir (Nelson & Kreitzer, 2014).

Parkinson hastalığının temelinde yatan patofizyolojik süreç SNc'deki dopaminerjik nöronların ölümüdür. Bu durum direkt ve indirekt yollar üzerinde etkili olan ve hareket modülasyonu süreçlerinde görev alan dopaminin tükenmesine yol açar. Dopaminerjik nöronların azalması GPi/SNr'de nöronal aktivitenin artmasına ve motor korteksin inhibisyonunun artmasına yol açarak bradikinezi, akinezi ve motor kontrolde bozulma gibi Parkinson motor özelliklerine neden olur (Marsden, 1992; Obeso vd., 2000). Bazal ganglionlar devrelerinin uygun zamanlaması ve senkronizasyonu için doğrudan ve dolaylı yolların koordineli aktivasyonu gereklidir (Calabresi vd., 2014; Wang vd., 2015). Normal şartlar altında her iki yol arasında birbirlerini inhibe etmekle sonuçlanan geri bildirim mekanizmaları bulunmaktadır. Bu geri bildirimde oluşan bozulmalar, dolaylı yolun hiperaktivitesi ve doğrudan yolun yetersiz aktivitesine katkıda bulunarak motor devrelerde değişikliklere neden olur (López-Huerta vd., 2013).

Parkinson hastalığının ilk aşamalarında periferik sinir sistemi etkilenir ve bu erken evrede premotor semptomların başlangıcı görülür. Daha sonra Lewy cisimciği patolojisi ile birlikte SNc'de nöron kaybı meydana gelir ve motor semptomların başlangıcına yol açar. Locus coeruleus ve amigdala gibi bölgeler de etkilenir ve bunu temporal limbik korteks izler. Son olarak neokorteks, prefrontal korteks ve diğer birincil motor ve duyuşsal alanlar etkilenir (Kouli vd., 2018). Bu durumda ciddi yürüme bozuklukları ve bilişsel bozukluklar ortaya çıkabilir.

1.6 Parkinson Hastalığının Belirtileri

Her ne kadar PH öncelikle motor performansı etkileyen bir hastalık olarak görülse de bilişsel ve duyuşsal bozukluklar dahil geniş bir non-motor semptomlar yelpazesi sergilemektedir. Motor ve motor dışı semptomlar hastalık ilerledikçe giderek kötüleşir ve ilerleme hızı hastalar arasında farklılıklar gösterir (Xia & Mao, 2012). Bu semptomlar, PH'de beklenen bir semptom alt grubunu değerlendiren Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (UPDRS) ve Montreal Bilişsel Değerlendirme ölçeği (MoCA) gibi çeşitli klinik ölçekler aracılığıyla değerlendirilebilmektedir (Gaprielian vd., 2019; Opara vd., 2017; Skorvanek vd., 2018).

1.6.1 Motor Belirtiler

Parkinson hastalığı temelde istirahat tremoru, bradikinezi, akinetik sendromlar, rijidite, postüral insitabilite ve yürüme bozukluklarının yer aldığı birincil motor semptomlar ile tanımlanır. Ayrıca konuşma (Adams vd., 2010), el yazısında bozulma, sakkadik göz hareketleri gibi ikincil semptomlar da yer almaktadır (Moustafa vd., 2016). Heterojen karakteri sebebi ile PH'nin semptomları hastalar arasında büyük ölçüde değişebilmektedir. Motor semptomlara bağlı olarak hastalar akinetik rijit ve tremor baskın şeklinde iki ana kategoriye ayrılabilirler (Eggers vd., 2011; Qian & Huang, 2019). Karmaşık motor eylemlerin gerçekleştirilmesi, eylem seçimi, hareket modülasyonu, hareket planlama, sıralama, koordinasyon ve yürütme gibi temel süreçlerin en iyi şekilde çalışmasını gerektirir. Ayrıca, çevrenin uygun şekilde algılanması da motor performansı önemli ölçüde etkiler. Motor performans büyük ölçüde çok sayıda temel sürecin düzgün işleyişine ve entegrasyonuna bağlı olduğundan, PH'deki motor değişikliklere temel duyuşsal ve bilişsel süreçlerdeki anormallikler sebep olabilmektedir (Moustafa vd., 2016) (Gaprielian vd., 2019).

1.6.2 Motor Olmayan Belirtiler

Hastalık sürecinin en başından itibaren ortaya çıkabilen ve yaşam kalitesini kimi zaman motor eksikliklerden daha fazla etkileyebilen motor olmayan semptomlar geniş bir yelpazede incelenmektedir (Erro vd., 2016). Parkinson hastalarında sık görülen motor olmayan bulgulardan birisi bilişsel bozukluklardır. Farklı karakterlerde olabilen bilişsel bozukluklar PH'nin ortalama %30'unda

görülür ve bu bulgular zaman içerisinde ilerleyerek hastaların yaklaşık %80'inde demansa evrilebilir (Lubomski vd., 2021). Depresyon ve anksiyete, PH'li bireylerin %30 ila %50'sini etkiler (Poewe vd., 2017; Pontone vd., 2019).

Parkinson hastalarının %78 ila %93'ünde görülen görsel-uzamsal bozukluklar en yaygın bilişsel bozukluklardan biri olarak kabul edilmektedir (Boller vd., 1984; Davidsdottir vd., 2005). Görsel-uzamsal işlev bozukluklarının örüntü tanıma, uzamsal analiz, yapılandırma becerisi, ileriye dönük planlama, görev değiştirme, problem çözme ve zihinsel uyum gibi çeşitli paradigmaları olumsuz etkileyerek motor performansta bozulmaya yol açabilmektedir (Dubois, 1991; Watson & Leverenz, 2010). Frontal yürütücü işlevler, kortiko-striatal devrelerin prefrontal korteksle anatomik açıdan ilişkisi olması sebebi ile etkilenebilmektedir. Bilişsel (yürütücü) işlevlerde PH ile ilişkili eksiklikler, yaşa bağlı bilişsel gerileme veya demanstan farklıdır ve karar verme, bilişsel elastisite, pekiştirmeli öğrenme, dikkat ve davranışsal baskılamayı hedef alır (Hussein vd., 2023; Perugini vd., 2018). Yürütücü işlevlerde meydana gelen bu eksiklikler genellikle hastalığın erken evrelerinde ortaya çıkar ve yeni tanı alan hastalarda bile görülebilmektedir (Dirnberger & Jahanshahi, 2013; Ghazi-Saidi, 2020). Frontal-yürütücü işlev, ilgili bilgileri işleyerek yeni ve zorlu bir çevresel duruma uyum sağlamak için gereken bilişsel süreçleri içerir (Dubois, 1991). Bu eksiklik nedeniyle karar verme, planlama ve çoklu görev kapasitesi etkilenebilir. Hastaların hedefe yönelik ve göreve özgü bir motor hareketi gerçekleştirmek için plan oluşturma ve bir görevi organize etme yeteneği azalmıştır (Brown & Marsden, 1988). Yürütücü işlevlerin etkilenimi planlama, organizasyon gibi görevlerin yanında yürüyüş ve postüral stabilite ile ilgili motor bozuklukların ortaya çıkmasına da sebep olabilmektedir (Dirnberger & Jahanshahi, 2013).

Diğer motor olmayan bulgular arasında otonomik sinir sistemi bozuklukları (ortostatik hipotansiyon ve obstipasyon gibi), koku kayıpları, ruh hali değişiklikleri ve bilişsel bozukluklar ve gece uykusunda azalma, gündüz uykululuk hali veya REM uykusu davranış bozuklukları gibi uykuya dair sorunlar yer alır. Bunların çoğu PH'nin tipik motor semptomlarından yıllar hatta on yıllar önce ortaya çıkabilir, ancak motor olmayan semptomların yükü genellikle hastalık seyri sırasında artar (Poewe, 2008; Postuma vd., 2015). Bilişsel gerileme, depresyon ve ağrı gibi motor olmayan özellikler diğer birçok patoloji ile ilişkilidir ve motor semptomların aksine fark edilmesi güçtür. Bu durum PH'nin erken evrelerinin fark edilmesine

güçleştirmekte ve tanı koyma süresini oldukça geciktirebilmektedir (ortalama 10 yıl) (Gaenslen vd., 2011).

1.6.3 Duyusal Bozukluklar

Genellikle hastalığın erken evrelerinde ortaya çıkan duyusal semptomlar PH'nin önemli özellikleri olarak kabul edilmektedir (Savica vd., 2010; Zokaei vd., 2014). Duyusal semptomların yanında, hastalar ayrıca ağrı, koku almada azalma ve görsel işlevlere dair problemler yaşayabilirler. Hastaların yaklaşık %40-90'ında hastalıkları sırasında duyusal semptomlar görülebilir (McNamara vd., 2010). Ağrı, PH'li bireyler arasında özellikle ileri evrelerde yaygın olan hastaların yaklaşık %40'ının ifade ettiği bir semptomdur (Fil Balkan vd., 2013).

Parkinson hastalığında yaygın olarak görülen bir diğer duyusal bozukluk da koku alma işlev bozukluğudur ve bu işlev bozukluğu tipik olarak tanıdan 4 ila 8 yıl önce ortaya çıktığı için PH'nin klinik öncesi bir belirtisi olarak kabul edilir (Doty, 2017; Haehner vd., 2009; Wang vd., 2011). Koku alma bozukluğu yaşam kalitesini etkileyebilir, iştahı ve dolayısıyla vücut ağırlığını değiştirebilir ve hastalarda günlük yaşam ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir (Deems vd., 1991). Koku alma işlev bozukluklarının, doğrudan merkezi sinir sistemine ait anormalliklerin bir bulgusu olabileceği düşünülmektedir (Witt vd., 2009).

Görme keskinliği, renkli görme ve göz hareketindeki kusurları içeren görsel eksikliklerden her türlü görsel yanılsama ve halüsinasyona kadar değişen görsel işlev bozuklukları PH'li bireylerde bildirilmektedir (Armstrong, 2017; Diederich vd., 2014). Parkinson hastalığı olan bireylerde ayrıca, kalabalık ortamlarda yürüyüş sırasında açığa çıkabilen donma fenomenini açıklayabilecek şekilde, ilgisiz ve ilgili görsel bilgiler arasında ayırım yapmakta güçlük çekerler (Mcdowell & Harris, 1997). Ayrıca, PH'li bireylerde göz hareketlerinde gecikmiş başlatma ve yavaşlık görülebilir bu durum el hareketlerinde yaşanan bradikinezi ile korelasyon göstermektedir (Shibasaki vd., 1979). Dopamin retinada önemli bir nörotransmitter olduğundan, retinadaki azalmış dopamin konsantrasyonunun bu görsel defisitlerde bir faktör olabileceği düşünülmektedir (Beach vd., 2014; Bodis - Wollner vd., 2014; Harnois & Di Paolo, 1990). Bununla birlikte, görsel algının optimal biçimde gerçekleşmesi sadece retinanın işlevsel doğruluğu ile açıklanamaz, birbiriyle ilişki içerisinde olan görsel bilgiye dair beyin bölgelerinin işlevlerindeki etkilenimler

süreci olumsuz etkileyebilmektedir. Merkezi işleme veya daha üst düzey nöral bölgelerdeki bir bozukluğun, görsel algı bozukluklarında rol oynadığı tahmin edilmektedir (Shibasaki vd., 1979; Weil vd., 2016).

Parkinson hastalığı olan bireylerde taktil duyarlılıkta bir düşüş gözlenmektedir (Konczak vd., 2008). Dokunsal algı, efferent motor komutlarından türetilen duyuusal geri bildirimlerin (propriyoseptif, dokunsal ve basınç) entegre edilmesine dayanır (Konczak vd., 2012; Mori vd., 2019). Bu noktada propriyosepsiyonun değişiminden daha ayrıntılı bahsetmek mümkündür. Bazal gangliyonlar görsel ve propriyoseptif reseptörlerden girdiler alır ve PH'de bazal gangliyonlardaki azalmış striatal dopamin bu bilgilerin entegrasyonunu olumsuz etkilemektedir (Maschke vd., 2003). Propriyosepsiyon çeşitli motor hareketlerin gerçekleştirilmesinde hayati bir rol oynadığından, propriyosepsiyondaki bir eksiklik, hedefe yönelik istemli hareketler, refleks eylemler ve postüral stabilitenin korunması dahil olmak üzere birçok motor görevi ciddi şekilde tehlikeye atabilir (Klockgether vd., 1995; Klockgether & Dichgans, 1994). Doğuştan propriyosepsiyon yokluğu olan hastalarda baş kontrolü ve yürüme gelişiminde gecikme, ince motor becerilerde bozulma, yürüyüşte denge kaybı, adım uzunluklarında yüksek tutarsızlık, gözler kapalıyken dengeyi koruyamama, eklem hareketlerinin yönünü belirleme becerisinde ciddi azalma ve tendon reflekslerinin yokluğu görülebilmektedir (Behunova vd., 2019; Chesler vd., 2016; Haliloglu vd., 2017; Smith vd., 2018). Propriyosepsiyon duyusu etkilendiğinde, istemli hareketler normalden daha fazla görsel rehberliğe ihtiyaç duyarlar (Konczak vd., 2009). Hastalıktaki postüral instabilite, görme engellendiğinde daha da kötüleşir, bu da propriyoseptif bilginin entegre edilmesindeki probleme işaret edebilir (Jacobs & Horak, 2006). Eğer propriyoseptif duyuda mutlak bir yokluk görülürse vestibüler ve görsel sistemler de dahil olmak üzere diğer duyuların telafi edici aktivitesi olmadan hastalar postürlerini koruyamaz, yürüyemez veya koordineli istemli hareketler yapamazlar.

1.7 Propriyosepsiyon

Temel olarak insanların görme, işitme, koku alma, tat alma ve somatosensasyon olmak üzere beş duyuya sahip olduğu düşünülür. Kas duyusu olarak tanımlanan altıncı duyu 19. yüzyılda İskoç anatomist Charles Bell tarafından ortaya atılmıştır (Dickinson vd., 2000; Singh, 1991). 20. yüzyılın başlarında ise

duyusal afferentlerin kas kasılması üzerindeki kontrolünü inceleyen araştırmacılar “eksteroepsiyon”, “interoepsiyon” ve “proprioepsiyon” terimlerini ortaya atmıştır (Sherrington, 1913, 1918).

Proprioepsiyon terimi, kas-iskelet sisteminden gelen derin duyu bilgisi ile kişinin vücudunun uzaydaki konumu ve hareketinin farkında olması olarak tanımlanır. Mekanoreseptörler bu proprioseptif duyuya öncülük ederler. Proprioseptif sinyaller kaslar, tendonlar ve eklemlerdeki mekanoreseptörlerden kaynaklanır ve kas uzunluğu, gerginliği, kasılma hızı ve eklem pozisyonu hakkında bilgi sağlayan fiziksel deformasyonları algırlar (MacKinnon, 2018). Proprioepsiyon motor kontrol için hayati önem taşıdığından proprioepsiyon kaybı olan bireyler, ataksi ve dismetri gibi bulgulara yol açan belirgin duyu-motor entegrasyon eksiklikleri sergilerler. Proprioseptif bilgileri sağlayan üç temel mekanoreseptörden bahsedilebilir bunlar; kas içcikleri, Golgi tendon organları ve eklem reseptörleridir. Bu reseptörlere Pacinian korpüskülü, Ruffini Uç Organı ve serbest sinir uçları da eklenebilir (Cobo vd., 2021; Lobenhoffer vd., 1996). Her ne kadar kutanöz reseptörler dış reseptörler olarak isimlendirilse de eklemlerin üzerindeki ve etrafındaki kutanöz reseptörlerin hareketler sırasında deri gerilmesine yanıt verdiği bilinmektedir. Tersiyer biçimde bu reseptörleri mekanik veya elektriksel olarak uyarmanın hareket duyularını uyardığı bilinmektedir (Collins & Prochazka, 1996; Edin & Johansson, 1995). Kas içcikleri kasın gövdesinde bulunurlar ve temel işlevleri kasın uzunluğu ve kasılmanın hızı hakkındaki değişiklikleri sinyalle etmektir. Golgi tendon organları ise özellikle tendon kas bileşkesinde bulunurlar ve tendona binen gerim yükü hakkında sinyaller üretirler. Sinovyal eklem kapsüllerinde bulunan reseptörler ise eklem deformasyonu hakkındaki bilgileri alırlar. Eklemler, bağlar ve derin fasyadaki bazı reseptörler uzuv hareketine yanıt verir ve proprioepsiyona katkıda bulunur (Proske, 2015; Stecco vd., 2007).

İnsan vücudunda çok sayıda bulunan ve kasın uzunluğu ve kasılma hızını kodlayan kas içcikleri, motor hareketler sırasında şuurlu ve şuurlu altı kontrole öncülük ederler (Proske & Gandevia, 2012). Tipik bir kas içciği 0,5-10 mm uzunluğundadır ve çevredeki kuvvet üreten ektrafuzal kas liflerine paralel olacak şekilde dizilim gösteren 6 ila 10 intrafuzal kas lifinden oluşur (Hulliger, 1984). Bu intrafuzal kas lifleri dinamik ve statik nükleer keselere ve nükleer zincir liflerini barındırırlar. Dinamik ve statik nükleer kese ve nükleer zincir liflerinin

inervasyonunu sağlayan birincil duyuşal sonlanmalar, kas gerilmesindeki ve kasın pozisyonunu ifade eden kas uzunluğundaki değişiklikleri kaydederler (Santuz & Akay, 2023). Statik nükleer kese ve nükleer zincir liflerini ayrıca kas uzunluğundaki değişiklikleri kaydeden ikincil sonlanmalar da innerve etmektedir. Birincil ve ikincil sonlanmalar intrafuzal kas liflerinin merkezi bölgelerini çevrelerler ve innervasyonlarını sağlarlar. Ektrafuzal kasın gerilmesi, kas iğinin merkezi bölgesinin gerilmesine neden olur, bu da duyuşal uçları depolarize eden deforme edici bir uyarın sağlar. İntrafuzal kas liflerinin merkezi bölgelerinin kontraktıl özellikleri yoktur (Santuz & Akay, 2023).

Kas iğciğinin duyuşal hassasiyeti gama motor nöronların modülasyonu altındadır. Gama motor nöronların görev aldığı bu sistem ayrıca fusimotor sistem olarak adlandırılır. Bu nöronlar intrafuzal kas liflerinin uç bölgelerini inerve etmeleri sayesinde kasın kasılması sırasında kas uzunluğundaki değişikliklere duyarlı olmaya devam etmelerini sağlar. Gama motor nöronların iki farklı şeklinden bahsedilmektedir bunlar; dinamik ve statik fusimotor efferentler. Dinamik fusimotor efferentler, yukarıda bahsedilen kas uzunluğundaki değişikliklere duyarlılığı korumak üzere dinamik nükleer kese liflerini inervasyonu ile görevlidirler. Statik nükleer kese ve nükleer zincir liflerini kasın farklı kontraksiyon paternlerinde kasılması sırasında meydana gelen uzunluk değişimlerine karşı duyarlılığını sürdürmek statik fusimotor efferentler ile sağlanır (Ellaway vd., 2015).

Ektrafuzal kas liflerini inervasyonu alfa motor nöronlar ile sağlanır. Alfa motor nöronların uyarımı ile ektrafuzal kas liflerinin kasılması meydana gelir ve dolayısıyla kasın boyunda bir kısalma olur. İntrafuzal ve ektrafuzal kas liflerinin birlikte kasılması, kas kasılmaları sırasında kas lifinin uzamış ve gevşemiş olarak kalmasının önüne geçer. Alfa-gama ko-kontraksiyonu kasların kısalması ile intrafuzal lifleri gergin tutar, bu durum kasılma sırasında ektrafuzal kas lifleri ile eş zamanlı gama motor nöronların intrafuzal liflerin polar bölgelerini uyarması ile gerçekleşir. Bu ko-kontraksiyon sayesinde kas iğciği kasın uzunluğu ile ilgili değişikliklere duyarlılığını sürdürür, bu durum kasılma sırasında kas iğciğinin gerilim altında kalması ile sağlanır (MacKinnon, 2018). Kasılma sırasında alfa-gama ko-kontraksiyonunun dengesi önemlidir bu noktada bir başka motor nöron türü olan beta motor nöronlar işlev görmektedir.

1.7.1 Refleks Motor Kontrolde Propriyosepsiyonun Rolü

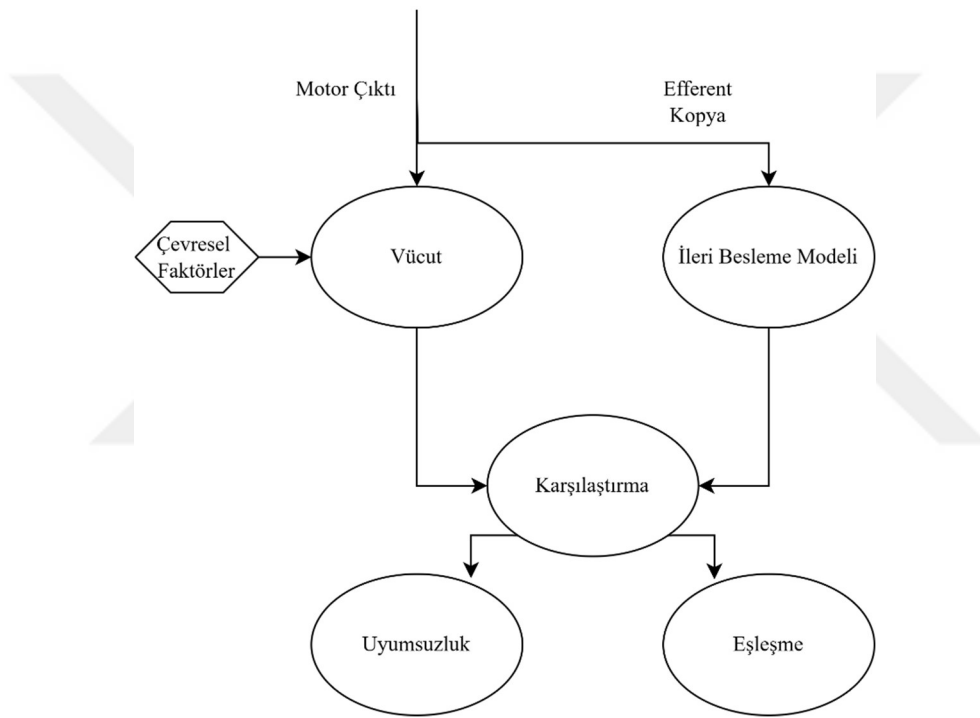
Spinal refleksler polisinaptik veya monosinaptik yollara sahip olabilir. Reflekslerin modülasyonunda, alfa motor nöronları etkileyen inen kortikal projeksiyonlar, polisinaptik refleks süreçlerinde görev alan internöronlar ve afferent liflerin presinaptik sonlanmaları görev alır (Macpherson vd., 2013). Ani bir gerilmeye yanıt olarak, monosinaptik germe refleksi yaklaşık 40 ms'lik bir motor yanıt uyandırır. 70-90 ms'lik uzun gecikmeli bir yanıt da görülür. Uzun gecikmeli yanıtlar supraspinal merkezler tarafından sağlanan göreve bağlı olarak motor çıktının modülasyonunu temsil eder (Lee & Tatton, 1975; Macpherson vd., 2013; Tatton & Lee, 1975).

Spinal seviyede, kas tonusunun modülasyonu için germe refleksinin sürekli aktif olması gerekir. Birincil duyuşal afferentlerler, monosinaptik bağlantılar ile spinal korda bilgileri iletirler ve bu seviyede homonim kasların alfa motor nöronları ve antagonist kasların 1a inhibitör internöronları ile sinaps yaparlar. Kısa gecikmeli gerilme refleksi bahsi geçen monosinaptik bağlantılar sayesinde gerçekleşir. Kas gerilmesi sırasında, nükleer zincir lifler ve buradan kaynaklanan ikincil duyuşal sonlanmalar medulla spinalise afferent bilgileri taşır. Alfamotor nöronlar aracılığıyla yansıtılan efferent sinyaller, ektrafuzal liflerin asenkron olarak kasılmasına neden olarak liflerin sürekli kasılmasını sağlar (Ganguly vd., 2021). Gerilme refleksi arkında spinal internöronlar önemli rol üstlenmektedirler, inen yollar tarafından modülasyon altındadırlar. Bu bağlamda dorsal ve medial retikülospinal yollar kas tonusunun kontrolünde spinal seviyedeki temel nöronları ve internöronları modüle ederek supraspinal kontrolü sağlarlar (Takakusaki vd., 2016).

1.7.2 Propriyosepsiyon ve Motor Kontrol Mekanizmaları

Motor hareket hem ileri beslemeli hem de geri beslemeli yollarla koordine edilir. Serebellum ve korteks gibi supraspinal merkezlerin aracılık ettiği bu süreçlerde propriyosepsiyonun önemi gösterilmiştir (Ohashi vd., 2019; Therrien & Bastian, 2019). İleri beslemeli süreçte motor emirler duyuşal sonuçlar hesaplanmadan üretilir. Geri bildirim dayalı süreçte ise hareketler duyuşal sinyaller ile düzenlenir ve bilgiler serebellumda işlenir. Paralel geri bildirim ve ileri bildirim mekanizmaları istemli motor komutlarını şekillendirir. İleri besleme mekanizması, planlanan hareketin başlangıcından önce motor çıktıları değiştirmek

için öngörülen sonuçları kullanarak nihai sistem çıktısının modifikasyonu sürecini ifade eder. Geri bildirim süreçlerinde ise, duyuşal sinyallerden elde edilen durum bilgileri öngörülen duyuşal durumlarla karşılaştırılır ve aradaki farkı bir hata sinyali olarak kullanır. İleri beslemeli mekanizmalar, gelecekteki çıktıya verilmesi planlanan tepkileri tahmin etmeyi mümkün kılar, tahminler olması gerekene yakın olduğunda motor davranışın stabilitesi sağlanmış olur. İleri besleme mekanizmaları çevresel koşullar değiştiğinde veya sinyal taşınmasında problem olduğunda geri besleme sistemlerini güçlendirmek için kullanılabilir (Şekil 1.1) (Jayasinghe vd., 2021).



Şekil 1.1. İleri besleme modeli ile motor kontrol. Motor çıktının kopyası ileri model ile formüle edilir ve bireyin kendi eylemlerinin sonuçlarını tahmin etmede kullanılır. Bu tahminler, vücuttan gelen duyuşal girdiyle karşılaştırılır ve tahminlerin doğru formüle edilmesi durumunda bir “eşleşme” ya da tahminde bir hataya işaret eden bir “uyumsuzluk” ile sonuçlanabilir ((Bubic vd., 2010) çalışmasından adapte edilmiştir).

Bir ileri besleme mekanizması, gerçekleşen motor komutlara dayalı olarak tahmini duyuşal geri bildirim üretir. Tahmini ve afferent duyuşal geri bildirim karşılaştırılır ki bunlar reafference ve afference olarak da ifade edilir ve varsa farkı ifade eden exafferent sinyal elde edilir. Kişinin gerçekleştirdiği kendi hareketinin algısına dair olan bu sinyal, hareketin planlanana göre yürütülmesinin doğruluk

oranına karşılık gelir. Hareket beklendiği gibi gerçekleşmiş ise, reafference ve afferent geribildirim birbirlerini dengeler ve exafference sıfır olmuş olur (Konczak & Abbruzzese, 2013).

İleri beslemeli kontrol kapalı ve döngüsel bir sistem değildir, hareketler duyuşal sonuçlardan bağımsız planlanır (Wolpert & Kawato, 1998). Özellikle balistik hareketler sırasında ileri beslemeli kontrol kullanışlıdır, çünkü hareketin duyuşal geri bildirimler ile şekillendirilmeden çok hızlı gerçekleştirilmesi gerekir (Macpherson vd., 2013). Yine de sistemin planladığı durum bilgisi, var olan durum bilgisiyle hata kontrolü için karşılaştırılabilir. Oluşan bu hata sinyali, hareketi gerçekleştirecek olan uzvun yörüngesini güncellemek için kullanılabilir (Wolpert vd., 1998).

Yukarıda bahsedildiği üzere ileri dinamik modelden elde edilen ve tahmin edilen duyuşal geribildirim reafference olarak adlandırılır, gerçek durumun duyuşal bilgisi ise afferent proprioseptif duyuşal geribildirimi ifade eder ve afference olarak adlandırılır bu iki durum arasındaki fark, istenen yörüngenin gerçekteki hatasına karşılık gelir ve exafference olarak adlandırılır. Duyuşal geribildirim bu şekilde tahmin edilmesi hareketler sırasında önem taşımaktadır çünkü çevreden alınan duyuşal bilgi yavaştır ve entegrasyon süreçleri uzundur (Johansson & Westling, 1984). Ekstrinsik (görsel ve işitsel geri bildirimler vb.) ve propriyosepsiyon gibi intrinsik duyuşal geri bildirimler, reseptörlerden elde edilen nöral sinyallerin periferik sinir sisteminden merkezi sinir sistemine taşınması ve bu bilgilerin entegrasyon süreçlerinin uzun sürmesi nedeniyle gecikir bu sebeple kasların duyuşal geri bildirime verdiği adaptasyon yanıtları da gecikir. Proprioseptif geribildirim hareket sırasında gecikmesi kararsız motor yanıtlar ile sonuçlanacaktır. İşte bu yüzden mevcut durumun tahmin edilmesi, proprioseptif geri bildirim gecikmelerini kompanse ederek harekete stabilizasyon katar. Duyuşal deneyimleri tahmin etmenin avantajları vurgulansa da devam eden hareketlerin gerçek zamanlı revize edilmesi halen duyuşal geri bildirime bel bağlamaktadır (Sensinger & Dosen, 2020).

1.7.3 Serebellumun Hareket Planlaması ve Koordinasyondaki Rolü

Serebellum, efferent sinyalin kopyasını alarak var olan duyuşal geri bildirim ve hareketin öngörülen duyuşal sonuçlarını entegre eden beyin yapısıdır

ve bu işlem serebellar korteksin Purkinje hücrelerinde gerçekleşir (Popa vd., 2017). Purkinje hücrelerinin parçaları farklı katmanlarda bulunur; gövdeleri Purkinje katmanında, dendritleri serebellumun moleküler katmanında ve aksonları granül hücre katmanındadır. Serebellar korteksin çıktıları Purkinje hücreleri üzerinden sağlanır. Girdiler ise tırmanıcı lifler ve mossy lifleri olarak adlandırılan iki ana yol ile serebelluma gelir. Tırmanıcı lifler inferior olivary nükleustan köken alır, inferior serebellar pedinkülde taşınır ve serebellumun moleküler tabakasında bulunan Purkinje hücre dendritlerinin etrafını çevreler. Purkinje hücreleri tırmanıcı lifler ile tek tek sinaps yaparlar. Mossy lifleri ise pontin çekirdeklerden orijin alır, orta serebellar pedinkül ile taşınır ve serebellumun granül tabakasında bulunan granül hücreleri ile sinaps yaparlar. Granül hücrelerinin aksonları moleküler tabakaya uzanır ve burada ayrılıp paralel olarak serebellar foliyayı takip ederler. Bu nedenle, serebellar korteks içerisinde seyreden parçasına “paralel lifler” ismi verilir. Paralel lifler ile Purkinje dendritlerinin birbirlerine göre olan konumları sayesinde tek bir paralel lif birden fazla Purkinje hücresi ile sinaps yapabilir. Serebellar korteks içerisinde ayrıca çok sayıda sensorimotor bilgi işleme sürecini kolaylaştıran uyarıcı glutamaterjik ve inhibitör yönde etki gösteren GABAerjik internöronlar da vardır (Brown vd., 2019; Consalez & Hawkes, 2013).

Duyusal afferent geri bildirim sürecinin moleküler katmanda işlendiği varsayılmaktadır. Purkinje hücrelerinin paralel lifler tarafından aktivasyonu yüksek frekanslı basit spike deşarjı oluşturur. Tırmanıcı lifler, Purkinje hücrelerinin tüm dendritik uzantılarını uyararak düşük frekanslı ve karmaşık spike'lar üretir. Karmaşık spike deşarjlarının motor davranış hakkında hatasız bilgileri kodladığı, var olan durum ile ilgili değişiklikleri temsil ettiği ve basit spike uyarılarının modülasyonunu sağlayarak uyarılardaki açısal hareket ve pozisyon hatasında düzeltmeler sağladığı gösterilmiştir (Streng vd., 2017). Basit spike deşarjları, öngörülen ve güncel olarak sağlanan kinematik sinyalleri ve hata sinyallerini kodlarlar (Popa vd., 2012; Popa vd., 2017). Yani, basit spike deşarjının hareketten 2000 ms önce pozisyon ve hıza dair tahminleri yansıttığı, bu sayede ileri beslemeli motor kontrolü temsil ettiği ve gerçek duyusal geri bildirimin başladığı hareketten yaklaşık 2000 ms sonrasına kadar bu bilgileri sağlamaya devam ettiği gösterilmiştir (Popa vd., 2017). Buradan sağlanan kinematik öngörüler, gelecekte yapılacak motor komutları güncellemek için işlenirler. Duyusal geri bildirimle dair bu tahmin, daha önce bahsedildiği üzere hareketten sağlanan gerçek zamanlı geri bildirim

süreçlerinin zaman açısından yavaş olması sebebiyle önem taşımaktadır. Mevcut duruma ait bilgilerin serebelluma geç ulaşması stabil olmayan motor çıktılara neden olur ve mevcut durumun önceden sağlanan tahminleri sayesinde hareket stabilize edilir.

Spinocerebellar bölge vermis ve intermediate hemisferlerden oluşur. Bu bölgeler afferent duyuşal geri bildirimin işlenmesinden sorumludur. Propriyoseptif sinyaller spinocerebellar traktus aracılığı ile spinocerebelluma gider. Purkinje hücrelerinden kalkan duyuşal bilgiler interpoze nükleuslara ve ardından red nükleusa taşınırlar. Red nükleus projeksiyonları ise rubrospinal kanal aracılığıyla medulla spinalise ve kraniyal sinir nükleuslarına doğrudur. Bu tür propriyoseptif bilgiler hareketlerin koordinasyonunda ve postüral kontrolün düzenlenmesinde görev alır. Serebrocerebellar bölge olarak isimlendirilen bölgeler serebellumun lateral hemisferleridir. Serebrocerebelluma giriş serebral korteksten gelen ve pontin çekirdekler aracılığıyla iletilen yollar sağlanır. Pontin çekirdeklerden kaynaklanan aksonlar, orta serebellar pedikül içerisinde taşınırlar ve serebellumun kontralateral tarafına gelirler. Serebrocerebellumda bulunan Purkinje hücreleri dentat nükleusa projekte olurlar, buradan kalkan yollarda talamusun ventrolateral çekirdeğine iletilirler. Talamus ise nihayetinde serebral kortekse projeksiyon yapar (D'Angelo, 2018; Schmähmann & Pandya, 1997). Tüm bu süreçler ve işlenmiş bilgiler hareket planlaması ve öğrenilmiş hareketlerin koordinasyonunu mümkün kılar.

1.7.4 Propriyosepsiyonun Yaşla Bağlı Gelişimi

Propriyoseptif fonksiyon bir yaşam döngüsü içerisinde değişim göstermektedir. Kinestetik duyarlılık orta çocukluk döneminde gelişimini sürdürmektedir, geç ergenliğe gelindiğinde ise yetişkin seviyelerine yakın olduğu bilinmektedir (Goble vd., 2005; Pickett & Konczak, 2009). Bu yaşla ilgili değişiklikler, pozisyon duyusu üzerinden üst ekstremitelerde (ön kolda, el bileğinde ve parmak hareketlerinde) gösterilmiştir (Holst-Wolf vd., 2016; Marini vd., 2017; Oh vd., 2023). Erken yaştaki bu tür algısal değişiklikler periferik mekanoreseptörlerdeki veya omurilik devrelerindeki değişikliklere bağlanmamaktadır (Holst-Wolf vd., 2016). Kas içicikleri morfolojik açıdan üç yaş civarında erişkin halini alır (Österlund vd., 2011). Ayrıca germe ve Hoffman refleksi yanıtlarını ortaya çıkarmak için eşik genliklerin 6-7 yaşlarında yetişkin seviyelerine

ulaşması bu yaşlarda spinal seviye somatosensoriyel devrelerin işlevsel olduğunu göstermektedir (Grosset vd., 2007; O'Sullivan vd., 1991). Propriyoseptif fonksiyonun gelişimi kas içiğinin duyarlılığının modüle edilmesinden ve propriyoseptif afferentlerin iletilmesi ve işlenmesinde rol oynayan subkortikal ve kortikal ağların gelişiminden etkilenebilir. Kas içciklerinin ve ilgili omurga devresinin orta çocukluk döneminde büyük ölçüde işlevsel olduğu düşünüldüğünde, kas içiğinin hassasiyetindeki gelişmeler supraspinal merkezlerden kaynaklanan ve içciklerin intrafusul liflerini innerve eden γ motor nöronları hedef alan inen sinyallerdeki değişikliklerden kaynaklanabilir (Holst-Wolf vd., 2016).

İlerleyen yaş, propriyosepsiyonda hem merkezi hem de periferik düzeyde bir düşüşe neden olur ve bu düşüş çok ileri yetişkinlik dönemine kadar (75-90 yaş) devam etmektedir (Deshpande vd., 2003; Yang vd., 2019). Propriyosepsiyon hassasiyetindeki azalmalar, mekanoreseptörlerin yaşa bağlı yapısal ve işlevsel açıdan kayıplar yaşamasına bağlanabilir (Liu vd., 2005). Özellikle, kas içiği başına intrafusul kas liflerinin ve nükleer zincir liflerinin toplam sayısında azalmalar görülür (Liu vd., 2005). Kas içcikleri yaşlanmayla birlikte kapsüler kalınlığını artırır, bu da kas içiğinin şekil değiştirme yeteneğini bozabilir ve böylece gerilmeye karşı duyarlılığı azaltabilir (Mynark & Koceja, 2001). Tüm bunlara ek olarak ilerleyen yaş duyusal girdinin işlenmesinde eksikliklere (miyelin anormallikleri, aksonal atrofi ve sinir iletim hızında azalma) ve nöromüsküler performansta düşüşe yol açabilmektedir (Behse & Buchthal, 1971; Hashizume & Kanda, 1995; Verdú vd., 2000). Propriyosepsiyon, merkezi entegrasyon süreçleri içerisinde de yaşlanmaya bağlı olarak etkilenebilir, motor korteksteki bazal dendritlerdeki azalma ve nörotransmitterlerin ekspresyonundaki değişimler bu sürece aracılık ederler (Nakamura vd., 1985).

1.7.5 Propriyoseptif Duyunun Plastisitesi

Popülasyonun geneline bakıldığında, yaşamın herhangi bir noktasında propriyoseptif yetenekler etkilenebilir bu duruma bir yaralanma veya hastalık sebep olabilir ve bu propriyoseptif eksiklikleri değerlendirmek ve geliştirmek için terapötik müdahaleler gerekebilir. Propriyosepsiyon, hastalıklar ile bozulabilen, eğitimlerle de geliştirilebilen dinamik bir duyudur. Propriyoseptif eğitim, propriyosepsiyonda ve doğal olarak motor kontrolde iyileşmeler sağlayabilir. Bu

eğitimler somatosensoriyel ve motor kortikal alanlarda nöral entegrasyon süreçlerini uyarır (Ostry vd., 2010).

Propriyosepsiyonun gelişimini hedef alan tedaviler arasında aktif veya pasif hareket eğitimi, somatosensoriyel stimülasyonlar, kuvvet yeniden üretimi ve somatosensoriyel diskriminasyon eğitimi örnek olarak verilebilir (Winter vd., 2022). Propriyoseptif eğitimin hem propriyosepsiyon (+%46) hem de motor performansta (+%45) kazanımlara yol açabileceği, propriyoseptif sistemi izole eden ve hedef alan müdahalelerin daha fazla propriyoseptif fayda sağlayabileceği gösterilmiştir (Winter vd., 2022). Birçok nörolojik, ortopedik ve sağlıklı popülasyon üzerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde, bu rahatsızlıkların hiçbiri diğerlerinden farklı propriyoseptif şekillendirilebilirlik ile ön plana çıkmamaktadır. Aktif hareket eğitimleri istemli biçimde bir hedefe uzanma gibi aktiviteleri içeren tedavi yöntemlerini ifade etmek için kullanılmaktadır. Pasif hareket eğitimi ise vücut parçasının pasif olarak cihaz veya terapist tarafından bir pozisyona getirilmesini ve ardından eklem pozisyon hissi hakkında fikir yürüterek çıkarımlar yapmasını gerektiren yöntemleri kapsar. Aktif ve pasif hareket eğitimi kıyaslandığında aktif hareket eğitiminin kullanımının daha etkili olduğu ifade edilmektedir (Aman vd., 2015).

Somatosensoriyel stimülasyon yöntemleri vibrasyon, termal stimülasyon, manyetik stimülasyon, elektrik stimülasyonu ve akupunktur gibi duyu girdisi veren uygulamaları içerir (Winter vd., 2022). Kuvvetin yeniden üretimi, ürettiği kuvvet hakkında geri bildirim aldığı gözler açık konumundan gözler kapalı konuma geçip yeniden kuvvet üretmesini içermektedir. Somatosensoriyel diskriminasyon eğitimi, dokuları dokunsal olarak ayırt etme becerisine odaklanır (Winter vd., 2022). Propriyoseptif eğitim, yalnızca eğitim yapılan uzvu değil eğitim yapılmayan eklem veya uzuvlara da etki edebilmektedir. Bu bağlamda el bileğindeki propriyoseptif eğitimin ipsilateral dirsekte de propriyoseptif artışlar sağladığı gösterilmiştir (Zhu vd., 2023). Ayrıca, propriyoseptif eğitim, tedavide çalışılmamış motor görevlerde hareket doğruluğunu artırabilmektedir (Elangovan vd., 2014).

1.7.6 Parkinson Hastalığının Propriyosepsiyon Üzerine Etkisi

Parkinson motor ve duysal değişiklikleri kapsayan özünde karmaşık bir nörolojik bozukluktur ve doğrudan veya dolaylı olarak zaman içerisinde açığa çıkan çeşitli bulgular ile motor davranışları etkileyebilen somatosensoriyel eksikliklerle

karakterizedir (Elangovan vd., 2019; Konczak vd., 2009). Bu bağlamda bozulmuş dokunma duyusu, etkilenmiş termal ve mekanik ağrı algısı ve azalmış propriyosepsiyon gibi bir dizi somatosensoriyel anormalliklerle ilişkilidir (Conte vd., 2013; Konczak vd., 2009; Patel vd., 2014). EEG üzerinden yapılan nörofizyolojik çalışmalar, PH veya Huntington hastalığı olan bireylerin ciddi derecede azalmış propriyosepsiyonla ilgili potansiyeller gösterdiğini ortaya koymuştur (Seiss vd., 2003). Ayrıca BG disfonksiyonunun kol pozisyon algısında etkilenime yol açtığı düşünülmektedir (Zia vd., 2000; Zia vd., 2002).

Pasif hareketler sırasında PH'li bireyler üst ekstremitelerinde, yer değiştirme yönünü veya hareketin gerçekleşip gerçekleşmediğini belirlemede önemli ölçüde daha fazla hata yapmaktadırlar (Schneider vd., 1987). Parkinson hastalığında değişen diğer propriyosepsiyon özellikleri arasında aktif ve pasif eklem pozisyonu algılama hatalarında artış (Klockgether vd., 1995; Zia vd., 2002), pozisyon (Maschke vd., 2003) ve pasif hareket algısı (Konczak vd., 2007) için yüksek algılama eşikleri gösterilebilir.

Kontralateral eklemi açışal eşleştirme testinde PH'li bireyler, sağlıklı kontrollere göre %17 daha az başarı oranları sergilemektedir. Benzer şekilde iki üst ekstremiteden hangisinin daha fazla fleksiyonda olduğunu belirleme testinde PH'li bireyler, kontrol grubuna göre daha yüksek Weber oranları (bir değişimin fark edilebilmesi için gerekli olan en küçük oransal değişim) sergilemiştir. Dolayısı ile PH'li bireyler hareketler arasındaki farkları ayırt etmekte daha fazla zorlanmaktadırlar (Zia vd., 2000).

Psikofiziksel yöntemler kullanılarak yapılan araştırmalar bilinçli propriyosepsiyon algısının tüm modalitelerinin -konum hissi, hareket hissi ve ağırlık hissi- PH'de bozulduğunu göstermiştir. Uzun hareketinin algılanmasından önceki yer değiştirme büyüklüğünü ölçen algısal eşik testleri, PH'li bireylerde kontrol grubuna göre iki kat daha büyük olduğunu göstermektedir (Maschke vd., 2003). Ayrıca, kontrol grubundaki bireylere kıyasla, PH'li bireyler parmak yer değiştirmelerinin algılanmasında ve hareketin yönünün bilinmesinde eksiklikler göstermiştir (Putzki vd., 2006). Hareket algısının etkilenimi de katılımcıların uzun hareketini algılayana kadar uzvu pasif olarak hareket ettiren pasif bir cihaz kullanılarak gösterilmiştir (Konczak vd., 2007). Parkinson hastalığı olan bireyler uzun hareketindeki yer değiştirmeyi tespit etmek için %92 ile %166 oranında değişen daha fazla açışal hıza ihtiyaç duymuştur. Ayrıca PH'li bireyler benzer

yaştaki yetişkinlere göre %103 daha yüksek haptik eşişe sahiptirler (Konczak vd., 2012).

Propriyoseptif değerdendirmeler, periferik işlev bozukluğuna bağlı olmaksızın PH'li bireylerin uzuv pozisyonunu algılamada zorluklar yaşadığını göstermektedir. Normal yaşlanma süreciyle ilgili olmayan PH ile ilişkili kas içciği anormallikleri gösterilmiştir (Saito vd., 1978). Bununla birlikte, primer somatosensoriyel kortekse giden kas içciği afferentleri ve monosinaptik germe refleksi normal latanslara sahiptir, bu da normal mekanoreseptör ve afferent duyuşal yol işlevi olduğunu göstermektedir (Seiss vd., 2003; Tatton & Lee, 1975).

Parkinson hastalığındaki propriyoseptif değışikliklerin sensöri-motor entegrasyon süreçlerindeki etkilendimlerden kaynaklandığı düşünölmektedir (Seiss vd., 2003). Kaslara vibrasyon verilmesi, hareketin kinematik özelliklerine dair bilgilerin merkezi sinir sistemine taşınmasını azaltan bir yöntemdir. Sağlıklı bireylerin kaslarına yapılan vibrasyon uygulaması hedef açıların büyük oranda sapmasına neden olurken, PH'li bireyler hedeften sadece küçük oranda sapma sergilemektedir, bu da PH'de propriyoseptif afferentlerin işlenmesinin bozulduğunu göstermektedir (Khudados vd., 1999). Kas içciği afferentlerinin latanslarının değerdendirildiği bir çalışmada ve erken kortikal işleme sürecinde (N90) normal latanslar izlenmiştir, ancak hareketten kaynaklanan propriyoseptif sinyallerin gecikmesine dair anormallikler bulmuşlardır (Seiss vd., 2003). Bu çalışmalar PH'de periferik işlevin sağlam olduğunu, buna karşın propriyoseptif işlevin merkezi işlemedeki anormalliklerden etkilendiğini göstermektedir.

1.7.7 Parkinson Hastalığında Propriyoseptif Eğitim

Propriyoseptif eğitimin sensorimotor kortekste reorganizasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Aman vd., 2015). Parkinson hastalığında da propriyoseptif duyunun değışebildiği ve gelişebildiği gösterilmiştir (Elangovan vd., 2018). Bu değışiklikler daha önce yapılan çalışmaların sonuçları üzerinden irdelenebilir. El bileği ile kontrol edilen robotik bir cihaz kullanarak, PH'li kişiler ve benzer yaştaki sağlıklı bireyleri kıyaslayan bir çalışmada, bir topu ekrandaki deliğe taşıyacak şekilde hareket ettirmeyi gerektiren bir düzenek hazırlanmıştır. Bireyler tedaviler sırasından görevleri başardıkça, daha hassas propriyoseptif keskinliğe sahip olmalarını gerektiren daha zor oyun parametrelerine ilerletilmiştir. Kısa süreli bir eğitimden sonra bile, bireylerin propriyoseptif keskinliklerini %28 oranında

arttırdığı gösterilmiştir (Aman vd., 2015). Bu tür eğitimler, propriyoseptif ve motor öğrenme süreçlerinin eş zamanlı olarak gerçekleşmesini sağlar bu durum sonuçta motor performansı artırır (Beets vd., 2012; Ostry & Gribble, 2016). Propriyoseptif işlevdeki bu kazanımların arkasındaki nöral mekanizma, muhtemelen davranışsal eğitim sırasında aktif olan somatosensoriyel kortekste deneyime bağlı, kısa vadeli nöral plastisite süreçleridir (Fox, 2009).

Özellikle, tüm vücut hareketini içeren müdahalelerinin saf propriyoseptif duyuyu geliştirmede daha az etkili görünmektedir. Buna karşın, bu tarz yaklaşımların propriyoseptif-motor işlevi geliştirdiği gösterilmiştir. PH'li bireylerde yapılan, hastaların büyük ve geniş hareketler yapmalarını teşvik eden bir program (LSVTBIG) içeren çalışma ve trampolin tedavisi içeren bir diğer çalışma el bileği ve diz eklemlerinde propriyosepsiyon (aktif yeniden konumlandırma) testinde iyileşmeler kaydedildiğini bildirmişlerdir (Daneshvar vd., 2019; Peterka vd., 2020). Tüm vücut hareketi müdahalelerinin, propriyoseptif iyileşmeleri ortaya çıkarmak için eklem spesifik eğitimden çok daha fazla yoğun bir şekilde uygulanması gerekmektedir (Winter vd., 2022).

1.7.8 Medikal Tedaviler ve Propriyosepsiyon

Dopaminerjik ilaçlar PH'nin motor semptomlarını tedavi etmek için sıklıkla kullanılmaktadır. Rijidite ve bradikineziyi azaltmada etkili olabilmektedirler, ancak bazen tremor veya postural instabilite konusunda etkileri sınırlı kalabilmektedir. Dopaminerjik ilaçların aktif hale gelmesi alımdan sonra yaklaşık 30-60 dakika sürer ve hastalığın erken safhalarında etkileri genellikle 4-5 saat kadar sürer. Anti-parkinson ilaçları ve derin beyin stimülasyonu (DBS), propriyoseptif duyu ve haptik algı üzerinde olumlu etki gösterebilmektedir (Konczak vd., 2007; Li vd., 2010). On durumdaki PH'li bireylerin daha fazla fleksiyonda olan dirseği daha az fleksiyonda olan dirsekten ayırt etmede ortalama %31 daha fazla hata yaptıkları ve pasif olarak iki dirseğin açısını eşleştirmede %26 daha düşük puan aldıkları bulunmuştur (O'suilleabhain vd., 2001).

Derin beyin stimülasyonu (DBS) somatosensoriyel sistem üzerinde olumlu etkileri olan ileri dönem tedavi seçeneklerinden bir tanesidir. PH'li bireylerde DBS'nin hem kapalı hem de açık olduğu durumlarda yapılan çalışmalar, DBS-ON durumunun DBS-OFF durumuna göre haptik duyarlılık açısından avantajlı olduğunu bildirmişlerdir (Aman vd., 2014). PH'li bireyler ON ilaç durumları

sırasında haptik duyarlılıkta yaklaşık %15'lik bir artış gösterirken (Li vd., 2010), DBS'nin haptik ayırım eşiğini %26 oranında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (Aman vd., 2014).

1.7.9 Propriyosepsiyon Değerlendirme Yöntemleri

Propriyoseptif fonksiyon çeşitli yöntemler uygulanarak ölçülebilir ne yazık ki değerlendirmek için tek bir altın standart test yoktur (Hillier vd., 2015). Sıklıkla bir uzvun yerini değiştirerek ve ardından kişiden hedef açığı aktif olarak yeniden üretmesini isteyerek pozisyon hissi ölçülür (Moon vd., 2021). Propriyoseptif fonksiyonu değerlendiren klinik testler daha yüksek hassasiyete sahiptir ve etkilenimi göstermede daha hassastır. İlk olarak, değerlendirmeler pasif veya aktif hareketleri kullanabilir, yani uzuv değerlendirici veya bu amaç için geliştirilmiş bir cihaz tarafından pasif olarak hareket ettirilir veya uzuv katılımcı tarafından aktif olarak kontrol edilir. Uzvun pasif hareket ettirilmesi kas içciklerini ve eklem mekanoreseptörlerini uyarır bu sayede kas aktivitesinin katkısı olmadan kas uzunluğuna ve eklem deformasyonundaki değişimlere cevap verirler. Bu sayede süreç motor kontrolden etkilenmez (Elangovan vd., 2014). Diğer bir açıdan bakıldığında, istemli aktif hareketler, somatosensoriyel korteksle sıkı bağlantısı olan kortikal motor merkezlerin aktivasyonunu gerektirir. Motor katılımı propriyoseptif testler üzerine etkisi pasif-pasif ve pasif-aktif testleme paradigmasını kullanarak inceleyen bir çalışma değerlendirilen bireyin pasif değerlendirmeler kullanıldığında pozisyon algısının daha yüksek keskinlikle ölçüldüğü gösterilmiştir (Elangovan vd., 2014). Ancak aktif değerlendirmelerin bu süreçte görev alan propriyoseptif-motor devrenin tamamını anlamak ve değerlendirmek için daha kullanışlı olduğu düşünülmektedir.

İpsilateral veya kontralateral uzvun hedef açığı veya hedef hareket hızını yakalamaya çalıştığı testler bir diğer propriyosepsiyon değerlendirme yöntemi örnekleridir. Bu testler ipsilateral gerçekleştirildiğinde, test edilen uzvun yeniden konumlandırılmasını gerektirir. Değerlendirilmek istenen yapıya göre bu durum pasif-pasif bir patern ya da pasif-aktif bir patern içerebilir. Pasif-pasif patern için uzvu hareket ettirecek bir değerlendirici veya cihaza ihtiyaç vardır. Bu sayede uzvu hedef pozisyona pasif olarak hareket ettirilir, nötr pozisyona geri döndükten sonra uzvu tekrar pasif bir şekilde hareket ettirilir ve katılımcı hedef pozisyona geldiğinde geri bildirim verir. Pasif-aktif paternde ise, değerlendirmeyi yapan kişi

uzvu pasif olarak pozisyonlar ve katılımcı aktif olarak bu pozisyonu yeniden oluşturmaya çalışır. İpsilateral değerlendirmeler, uzvu kendi içerisinde algılama işlevini değerlendirdiği ve kontralateral beyin hemisferinin aktivasyonunu dair bilgi verdiği için kullanışlıdır. Ancak ipsilateral hareketin ardından ilk pozisyonu çalışma belleğinde önce tutmak ve ardından hatırlamak gerektiği için bilişsel işlev ve çalışma belleğinin de değerlendirme sürecine dahil olması testi sınırlamaktadır (Oh vd., 2023). Kontralateral test, verilen hedef açığı yeniden üretmede hem ipsilateral hem de kontralateral uzuvların kullanılmasını gerektirdiği için bimanuel bir görevdir. Bu değerlendirmeler esnasında ilk hareket ettirilen ve pozisyon verilen uzvun hareketini, diğer uzvun hedef pozisyonu yakalamak için aktif veya pasif olarak hareket etmesi takip eder. Ancak, interhemisferik aktivasyonu ve iki uzuvdan propriyoseptif bilgi alışverişini gerektirmektedir.

Ölçümler sırasında dikkat edilmesi gereken bazı hususlar vardır. İzole şekilde bir eklem propriyoseptif duyusunu ölçmek için, hareket sırasında duyuşal bilgi sağlayabilecek diğer geri bildirim mekanizmalarının engellenmesi gerekir. İstemli hareket, propriyoseptif geri bildirimin yanında görme ve vestibüler sistemden gelen bilgilerin entegrasyonunu gerektirir. Propriyoseptif değerlendirmeler esnasında, görüşün engellenmesi, bu amaca özel gözlüklerin kullanımı vb. yöntemler kullanılmalıdır. Vestibüler sistem özellikle rotasyonel baş hareketleri ve ivme ile ilgili kritik bilgiler kodlar. Bu nedenle, değerlendirmeler sırasında baş hareketi engellenmelidir. Ayrıca, harekete ana katkıyı sunan kaslardan kaynaklanan propriyoseptif bilgileri değerlendirmek için ölçülecek eklem hareket sırasında izole edilmesi önemlidir (Han vd., 2016).

1.8 Parkinson Rehabilitasyonunda Sanal Gerçeklik

Parkinson hastalığı için klinik olarak onaylanmış ilaç tedavileri temel olarak levodopa ve preparatlarını içerir. Levodopa en etkili medikal tedavi seçeneklerinden bir tanesidir ancak uzun dönem kullanımı birçok komplikasyonu beraberinde getirir (Tambasco vd., 2018). Derin beyin stimülasyonu PH'li bireylerde ileri dönem tedavileri arasında öne çıkmaktadır ancak klinik çalışmalar bilişsel ve psikiyatrik yan etkileri olabileceğini göstermiştir (Zhang vd., 2020). Burada bahsedilen ve diğer medikal ve cerrahi tedaviler fonksiyonel bozukların önüne geçmek ve öz bakım becerilerini iyileştirmek için fizyoterapi ve rehabilitasyon yöntemleri ile desteklenmelidir.

Sanal gerçeklik, PH'li bireylerde kişiselleştirilmiş rehabilitasyon seçenekleri oluşturmak ve sunmak için umut verici bir teknoloji olarak ortaya çıkmaktadır (Canning vd., 2020). Bu bağlamda, bilgisayar tabanlı VR teknolojisinin kullanımı geniş bir tedavi yelpazesi sunar (Riva vd., 2006). Simülasyon ortamlarında nesnelerle ve kişilerle etkileşim ve verilen görevler sırasında performanslarına dair gerçek zamanlı geri bildirim alma VR'ın ön plana çıkan özellikleridir (Sánchez-Herrera-Baeza vd., 2020). VR teknolojisi, bireyin günlük yaşamdaki fonksiyonel aktivitelerine habitüasyonunu kolaylaştıran gerçek hayat senaryolarını oluştururken ayarlanabilen zorluk dereceleri ile ve motive edici bir eğitim düzeni sağlayarak hastaları uzun süreli egzersiz planlarına entegre edilebilir (Oña vd., 2018). Dopamin sadece motor output sırasında regülasyondan sorumlu bir nörotransmitter değildir. Parkinson hastalarında ayrıca etkilenen mezolimbik dopaminerjik sistemdeki dopamin miktarı motivasyon düşüklüğüne sebep olabilmektedir (Pagonabarraga vd., 2015). Yapılan çalışmalar L-dopa tedavisinin PH'li bireylerde motivasyonu iyileştirdiği görülmüştür (McGuigan vd., 2019). Motivasyonu artırma potansiyeli bulunan tedaviler Parkinson rehabilitasyonu için önem arz etmektedir. Bunlardan bir tanesi de VR temelli rehabilitasyon yöntemleridir (Maggio vd., 2019).

Parkinson hastalarında VR'ın dengeyi iyileştirmede etkili olduğu bildirilmiştir (Wang vd., 2019). İmmersive olmayan VR uygulamaları ile PH'de üst ekstremitte fonksiyonlarında iyileşmeler sağlandığı da önceki çalışmalarda gösterilmiştir (Fontoura vd., 2017; Santana vd., 2015). Ancak immersive VR uygulamaları fonksiyon artışı ve motivasyon gibi hususlarda daha fazla gelişim potansiyeli sunmaktadır. Çalışmalar immersive sanal gerçekliğe maruz kalmanın mevcudiyet hissi, yani sanal ortamda güçlü bir 'fiziksel olarak mevcut olma' hissi ortaya çıkarabildiğini vurgulamaktadır (Santana vd., 2015), bu da kişinin sanal uyaranlara gerçekçi bir şekilde yanıt vermesini sağlar ve birey fiziksel olarak gerçek bir yerde bulunuyormuş gibi fizyolojik tepkiler ortaya çıkarır (Jelić vd., 2016; Parsons & Rizzo, 2008; Santana vd., 2015). Ayrıca mevcudiyet hissinin, sensorimotor entegrasyonun altında yatan beyin mekanizmalarını ve odaklanmış dikkati düzenleyen serebral ağları aktive ettiği gösterilmiştir (Vecchiato vd., 2015). Mevcudiyet hissinin 2D immersive olmayan uygulamalara kıyasla immersive VR tarafından daha fazla ortaya çıkarıldığı ve daha da önemlisi, sanal tedavilerin etkinliğini değiştirebileceği (Villani vd., 2007) ve sanal uyaranların gerçek dünya

davranışlarına çevrilme derecesini artırabileceği gösterilmiştir (Persky & Blascovich, 2008). İmmersive VR cihazlarıyla birey dış ortamdaki tamamen soyutlanıp tasarlanmış ortam içerisinde 360 derece interaktif olacağı bir dünyada kendi avatarını görerek ve nesneler ile etkileşerek gerçeğe yakın bir tecrübeye sahip olur. Bu cihazlar görme alanının tamamını kullanan gözlük ve seslerin aktarımı için kullanılan kulaklıkla birlikte bireyin 3 boyutlu ortamda bulunma hissini artırmaktadır. Gözlük kısmında her göz için ayrı yerleştirilmiş iki ekran bulunmaktadır. Bu ekranlar sağ ve sol göz için iki ayrı görüntü oluşturarak stereoskopik 3 boyutlu görüntüyü oluşturur. Cihazda bulunan akselerometre, jiroskop ve manyetometre sayesinde hareketlerin yönünü ve hızını algılayabilmektedir.

İmmersive VR teknolojisinin üst ekstremiteleri etkilenimi olan PH'li bireylerde en uygun şekilde nasıl kullanılabileceği tam olarak belirsizliğini korumaktadır. İmmersive VR yöntemlerinin üst ekstremiteleri kas gücü, koordinasyon, hareket hızı ve el becerisi gibi konularda gelişme sağlayabildiği gösterilmiştir. Ancak PH'li bireylerin rehabilitasyonu için konvansiyonel tedavilerle birlikte uygulanacak olan immersive VR uygulamalarının etkilerini doğrulamak ve desteklemek için daha fazla çalışma yapılması önerilmektedir (Sánchez-Herrera-Baeza vd., 2020).

Literatürde PH'li bireylerin propriyosepsiyon kaybı gibi çeşitli nedenlerle üst ekstremiteleri kullanımı ile ilgili zorluklar yaşadığı bildirilmektedir ancak PH'li bireylerde üst ekstremiteleri fonksiyonlarını ve pozisyon duygusunu arttırmaya yönelik tedavi yaklaşımlarının kısıtlı olduğu görülmektedir (Aman vd., 2015; Quinn vd., 2013). Üst ekstremitenin günlük yaşamda kullanımındaki yaygın kısıtlanmaya rağmen üst ekstremiteleri rehabilitasyonunda kullanılan tedavi yöntemleri yetersiz kalabilmektedir. Bu bağlamda sanal gerçeklik içerisinde üst ekstremiteleri rehabilitasyonuna odaklanan bu çalışmanın araştırma sorusu 'Parkinsonlu bireylerin üst ekstremiteleri rehabilitasyonunda kullanılacak olan sanal gerçeklik destekli üst ekstremiteleri pozisyon eşleştirme egzersizleri konvansiyonel fizyoterapi yaklaşımlarında kıyasla propriyosepsiyonu, hastalık şiddetini, üst ekstremiteleri fonksiyonunu, postüral kontrol ve dengeyi ve yaşam kalitesini iyileştirmede daha etkili midir?' şeklindedir.

2. MATERYAL ve YÖNTEM

2.1 Çalışma Tasarımı

Bu çalışma; prospektif, randomize kontrollü, iki paralel gruplu, değerlendiricinin kör olduğu tasarımda gerçekleştirildi. Çalışma VR destekli üst ekstremité pozisyon eşleştirme egzersizlerinin etkinliğini araştırmaktadır (ClinicalTrial.gov-identifier: NCT06147726, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu: 2023/279). Çalışma Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Bölümüne başvuran Parkinson tanısı almış bireyler üzerinde gerçekleştirildi. Katılımcılar, yaş, cinsiyet ve hastalık şiddeti açısından benzerlik gösterecek şekilde VR grubu ve kontrol grubuna 1:1 oranında randomize edildi.

2.2 Çalışma Ortamı ve Popülasyonu

Çalışma Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü Nörolojik Rehabilitasyon ünitesinde yürütüldü. Uygun hastaların kabulü ve verilerin toplanmasına Kasım 2023'te başlanmış ve verilerin toplanması Temmuz 2024'te tamamlandı. Katılımcıların çalışmaya dahil edilmesi Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma hastanesinin nöroloji hekimleri tarafından kurulan yönlendirme komitesi tarafından sağlandı. Tedavi programının tamamlanmasının ardından son değerlendirme sonuçları ile en az bir araştırmacı nöroloji kontrol muayenelerine katıldı.

Cikajlo ve ark. (Cikajlo & Peterlin Potisk, 2019a) yapmış olduğu çalışmanın hastalık şiddeti verileri kullanılarak yapılan güç analizine göre %95 güçte tip bir hata oranı 0.05 etki büyüklüğü 1.202 olarak alındığında ulaşılması gereken toplam hasta sayısı 38 olarak belirlendi. Grupların yaş, cinsiyet ve hastalık şiddetleri gibi faktörler açısından dengelenmesi ve grupların homojen olması için tabakalı randomizasyon yapıldı.

Bireyler gruplara dağıtıldıktan sonra, hangi bireyin hangi grupta olduğunu bilmeyen bir terapist tarafından ilk ve son değerlendirmeler gerçekleştirildi. Hoehn-Yahr evrelemesi dışındaki dahil edilme ve dışlama kriterleri, başka bir terapist tarafından kontrol edildi. Hoehn-Yahr evrelemesi ise bireyleri yönlendiren nörolog tarafından değerlendirildi. Hoehn-Yahr evrelemesi PH'nin şiddetini ve ilerlemesini

değerlendirmek için sıklıkla kullanılan bir değerlendirme yöntemidir ve 3 ve altındaki evreler, Parkinson hastalığının erken ve orta dönemlerini ifade eder.

2.2.1 Dahil Edilme Kriterleri

Potansiyel olarak uygun hastalar, standart Parkinson kontrolleri sırasında yönlendirme komitesi tarafından dahil edilme kriterleri göz önüne alınarak çalışmaya yönlendirildi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan bireylerden bilgilendirilmiş imzalı onam alındı. Dahil edilme ve dışlama kriterleri aşağıda listelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Araştırmaya katılımı kabul etmiş olmak
- Nörolog tarafından Parkinson Hastalığı tanısı almış olmak
- 50 ile 70 yaş arasında olmak
- Anti-parkinson ilaç tedavisine devam ediyor olmak
- Hoehn-Yahr (H-Y) evresi 3 ve altında olmak
- Bağımsız yürüme yetisine sahip olmak
- En az 120 derece omuz abduksiyonu eklem hareket açıklığına sahip olmak

Çalışmadan dışlama kriterleri;

- Parkinson Hastalığı dışında ek nörolojik hastalığının bulunması
- Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeğinden 21'in altında puan alması
- Simülatör hastalığı anketinden 10 ve üzeri puan alması
- Son 1 ay içerisinde ilaç dozunda değişiklik olması
- Ambliyopi, strabismus ve odaklanmayı, derinlik algısını veya normal 3D görmeyi engelleyen patolojilere sahip olması
- Üst ekstremit fonksiyonlarını etkileyebilecek romatolojik, muskuloskeletal vb. bir hastalığının olması
- İlaç dozu sonuna bağlı olarak ağır tremor ya da diskinezilerin ortaya çıkması
- Titmus testinde kelebek testinden başarısız olması (3,552 Saniye Ark üzeri)

2.3 Değerlendirme Yöntemleri

Yaş, cinsiyet ve hastalık şiddeti skorları gözetilerek gruplara dağıtılan bireylere tedavi öncesinde ve sonrasında propriyosepsiyon duyusunun

değerlendirilmesi için Açı Tekrarlama Testi, üst ekstremité fonksiyonel düzeyinin belirlenmesi için Kutu Blok Testi (BBT), hastalık şiddetinin belirlenmesi için Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (MDS-UPDRS), günlük yaşam aktivitelerindeki becerisini belirlemek için Kol, Omuz ve El Sorunları Anketi (DASH) ve Aktivlim ve yaşam kalitesini belirlemek için Parkinson Hastalığı Anketi (PHA) uygulandı. Bireylerden eğitim durumu ve vücut kitle indeksi gibi sosyodemografik özelliklere ilişkin bilgiler alınmış ve kaydedilmiştir. Tedavi sonrası bireylerin tedaviden hissettikleri memnuniyet düzeylerini belirlemek için İçsel Güdülenme Envanteri kullanıldı. Ölçümler sabah saatlerinde yeterince aydınlatılmış, havalandırılmış ve gürültüden arındırılmış tedavi ünitelerinde gerçekleştirildi. Hastaların son değerlendirme seanslarının saati, ilk değerlendirme seanslarının gerçekleştirildiği saat gözetilerek belirlendi.

2.3.1 Propriyosepsiyon Değerlendirmesi

Açı tekrarlama testi propriyosepsiyonu değerlendirmek amacıyla kliniklerde sıklıkla kullanılan ekipman gerekliliği, maliyet ve zaman açısından avantajlı bir değerlendirme yöntemidir. Ölçümler mobil açölçer uygulaması kullanılarak gerçekleştirildi. Yerçekimini kullanarak eklem hareket açıklığını ölçmeye yarayan bu uygulama 0,10°'lik hareketlere hassastır ve geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Keogh vd., 2019).

Ölçümler sırasında birey sırtı desteksiz ve ayakları yere temas edecek şekilde oturur pozisyonda konumlandırıldı. Kişinin dirsek üzeri ve omuz arasında sabitlenen mobil cihaz ile açı tekrarlama testi gerçekleştirildi. Öğrenme etkisini ve görsel referans bilgiyi kullanmasını engellemek amacıyla değerlendirme sırasında kişinin gözleri kapatıldı. Ölçümler sırasında vestibüler sistemin etkisini en aza indirmek için baş hareketi istenmedi. Ölçümler 40° ve 100°'lik omuz eklemi açılarındaki gerçekleştirildi. Omuz referans açısına pasif olarak ölçümleri yapan terapist tarafından getirildikten sonra 10 sn beklenilerek kişinin açığı algılaması sağlandı (Fotoğraf 2.1.a). Ardından kişinin kolu gövdesinin yanına getirildi (Fotoğraf 2.1.b) daha sonra da kişiden öğretilen referans açığı aktif olarak tekrar etmesi istendi (Fotoğraf 2.1.c). Hedeften saptığı açının mutlak değeri kaydedildi.



Fotoğraf 2.1. Açık tekrarlama testinin uygulanışı

2.3.2 Kutu Blok Testi

Kutu Blok Testi, nörolojik rehabilitasyonda üst ekstremité motor fonksiyonları, kaba el becerisi ve koordinasyon seviyesi gibi özellikleri ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir araçtır (Desrosiers vd., 1994). Test kiti, boyutları 53,7 cm x 25,4 cm x 8,5 cm olan bölmeli bir kutu ve 150 adet küpten oluşur.

Uygulama esnasında kutu hastanın önüne yerleştirildi, iki ahşap bölmenin hastanın orta hattında kalması sağlandı ve hastanın küpleri bir taraftan diğerine hareket ettirmesi istendi. Bireyin eğitimi ve adaptasyonunu sağlamak amacıyla, daha az etkilenen üst ekstremitesiyle 15 saniyelik bir deneme yapmasına izin verilmiştir. Ardından 150 adet tahta küpün test edilecek elin kullanımı ile bir bölmeden diğer bölmeye mümkün olan en yüksek hızda aktarması istendi. Kişiden her seferinden bir tane küpü boş kutuya atması gerektiği hatırlatıldı. Değerlendirmeyi yapan terapist atılan her bir küpün kurallara uygun olduğundan emin olmak için bireyi gözlemledi. Süre tamamlandığında, terapist skoru hesaplamak için taşınan küplerin sayısını manuel olarak saydı (Fotoğraf 2.2).



Fotoğraf 2.2. Kutu blok testinin uygulanışı

2.3.3 Hastalık Şiddetinin ve Motor Semptomların Değerlendirmesi

Parkinson hastalığının şiddetinin belirlenmesi amacıyla Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (MDS-UPDRS) kullanıldı (Fahn, 1987). Hastalığın bireyleri farklı alt başlıklarda ne seviyede etkilediğinin değerlendirmek amacıyla sıklıkla kullanılan, geçerli ve güvenilir bir ölçektir (Ramaker vd., 2002). MDS-UPDRS; 50 madde içeren 4 bölümden oluşmakta ve sırasıyla hastaların ‘Non Motor Sorunlar’ (13 madde), ‘Motor Sorunlar’ (13 madde), ‘Motor Muayene’ (18 madde) ve ‘Motor Komplikasyonları’ (6 madde) alt başlıklarında değerlendirmektedir. Yüksek puanlar hastanın durumunun kötüleştiğini göstermektedir. MDS-UPDRS toplam puanında görülen 8 puanlık değişimin minimal klinik anlamlı değişimi belirlediği bulunmuştur (Schrag vd., 2006). MDS-UPDRS’in Türkçe versiyonunun standardizasyon çalışmaları Akbostancı ve arkadaşları tarafından yapılmış ve Türkçe konuşan toplumlarda güvenilir bir şekilde kullanılabileceği bildirilmiştir (Akbostancı vd., 2018).

2.3.4 Kol Omuz ve El Sorunları Anketi

Kol, Omuz ve El Sorunları Anketi, üst ekstremitenin fonksiyonlarını ve günlük yaşam aktivitelerini etkileyen semptomlarını değerlendirmek amacıyla kullanılan, 30 sorudan oluşan bir ankettir. Anketin hem proksimal hem de distal üst

ekstremitte bozukluklarını değerlendirebildiği bildirilmiştir (Beaton vd., 2001). İlk 21 soru son bir haftada çeşitli günlük yaşam aktivitelerini yapmada karşılaştığı zorluk derecesini, sonraki 5 soru aktiviteler sırasında oluşan ağrı, uyuşma, güçsüzlük derecesini ve son 4 soru patolojilerin uyku, iş, sosyal yaşantı ve psikolojik durum üzerine etkisini sorgulamaktadır. Hastalar önceki hafta yaşadıkları üst ekstremiteye dair zorlukları 5 dereceli Likert ölçeği kullanarak değerlendirdiler. Skorların karşılık geldiği niteliksel ifade her alt başlıkta farklı olsa da genel olarak; 1 = zorluk yok, 2 = hafif zorluk, 3 = orta zorlukta, 4 = ciddi zorluk ve 5 = yapamaz anlamlarına karşılık gelmektedir. Anketin toplam puanı, dönüşüm formülleri kullanılarak yüzde olarak hesaplanır (0=engellilik yok iken 100=maksimum engelliliği ifade eder). Anketin Türkçe geçerlilik, güvenirlik ve kültürel adaptasyon çalışması Düger ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (Düger vd., 2006).

2.3.5 AKTİVLİM Ölçeği

Aktivlim, nöromuskuler hastalıklarda günlük yaşam aktivitelerini değerlendirmek için hem yetişkin hem de pediatrik popülasyonda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Ayrıca inme, serebral palsi ve hemofili gibi hastalıklara özel versiyonları bulunmaktadır. Ölçekte alt ve üst ekstremitte kullanımıyla ilişkili olan günlük yaşam aktivitelerinin gerçekleştirilmesi sırasındaki bireyin yaşadığı zorluk derecesi sorgulanmaktadır. Ölçek 22 sorudan oluşmaktadır. Ancak 4 soru yetişkinlere 4 soru çocuklara özgüdür. Çalışmanın popülasyonu göz önüne alındığında çocuklar için olan sorular çıkarıldı ve 18 sorudan oluşan anket kullanıldı. Anketin Türkçe geçerliliği yapılmıştır (Kilinc vd., 2013) ve yapılan bir tez çalışmasında ölçeğin erken ve orta evre PH'li bireylerde günlük yaşam aktivitelerinin etkileniminin ölçümünde geçerli ve yüksek derecede güvenilir bir araç olduğu bildirilmiştir (Madan, 2014).

2.3.6 Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Parkinson Hastalığı Anketi-8, Parkinson Hastalığı Anketi-39'dan türetilmiş kısa formu bir versiyonudur. Anketin asıl versiyonunda 8 farklı alanda 39 soru bulunmaktadır; mobilite (10 soru), günlük yaşam aktiviteleri (6 soru), emosyonel durum (6 soru), stigma (3 soru), sosyal destek (3 soru), bilişsel (4 soru), iletişim (3 soru) ve bedensel ağrı (36). Araştırmacıların iş yükünü azaltmak için PHA-39

içindeki her bir alandan 1 soru içeren 8 maddelik Parkinson Hastalığı Anketi (PHA-8) geliştirilmiştir. PHA-8 içinde yer alan sorular bireyin son 1 ay içindeki durumunu değerlendirmektedir ve sorular 0 (hiçbir zaman) ile 4 (her zaman) arasında puanlanmaktadır. Toplam puan 100'lük sisteme dönüştürülmektedir ve yüksek puan yaşam kalitesinin düştüğünü gösterir (Peto vd., 1998). Kahraman ve arkadaşları tarafından Türkçe versiyonunun geçerli ve güvenilir (ICC=0.97) olduğu gösterilmiştir (Kahraman vd., 2018).

2.3.7 İçsel Güdülenme Envanteri

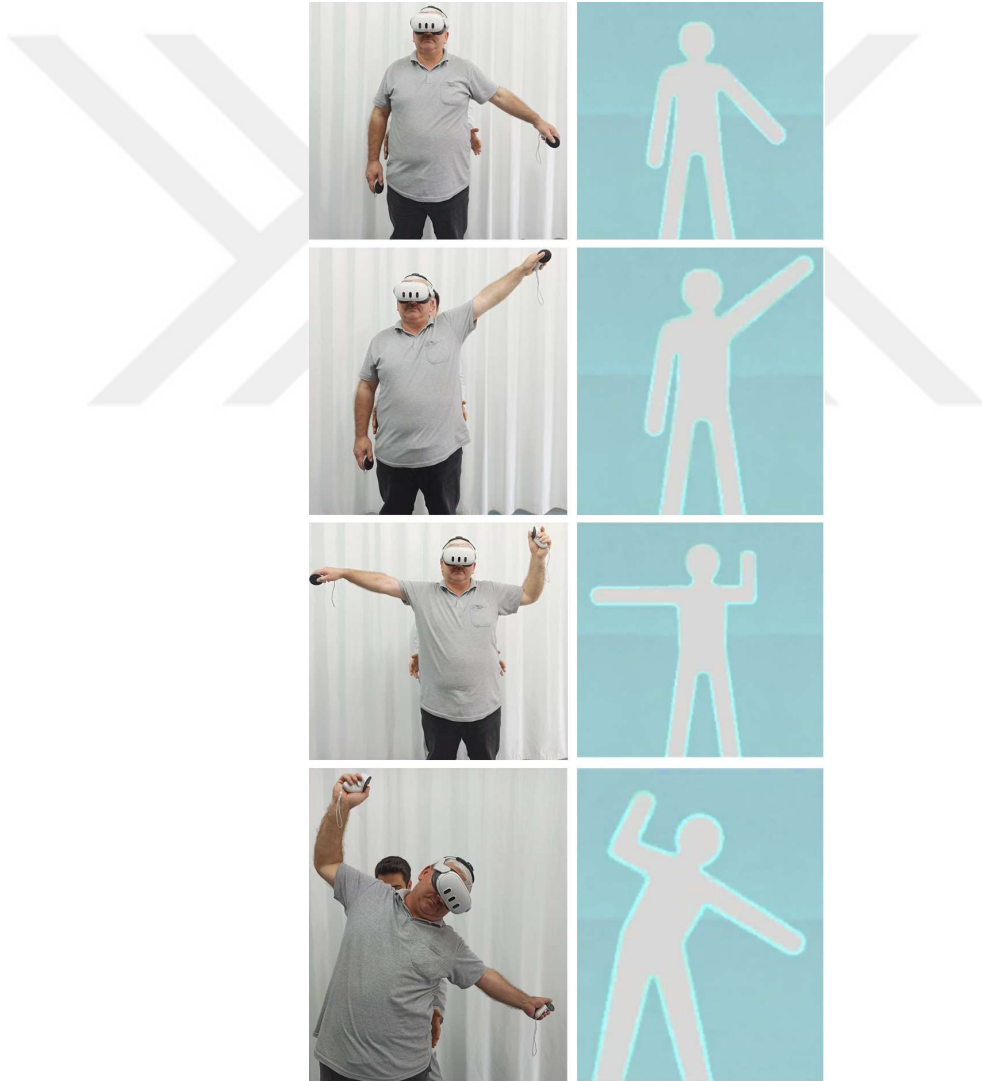
Motivasyon ve memnuniyeti değerlendirmek için kullanılmaktadır. İçsel Güdülenme Envanteri (İGE) belirli bir etkinliği gerçekleştirirken, konunun ilgi duyma / hoşlanma, algılanan yetenek-yeterlik / yetkinlik, baskı / gerginlik, algılanan seçme hakkı ve değer / faydayı değerlendiren çok maddeli bir ankettir (Ryan & Deci, 2000). Likert skalası, 'hiç doğru değil' den 'çok doğru' ya uzanan bir aralık içerir. Her bir maddeye verilen puanlar toplanarak toplam motivasyon seviyesi hesaplanır. Ölçeği geliştiren Ryan, araştırmacıların araştırdıkları konularıyla ilişkili olan maddelerin ölçeğe dahil edilip maddelerin araştırılan özel aktiviteye özgü olacak şekilde, kısmen değiştirilebileceğini belirtmiştir (Thompson, 2013). Bu bağlamda soruların uygun kısımları 'Katıldığım tedavi programındaki aktiviteler' gibi ifadelerle değiştirildi (örneğin: 'Katıldığım tedavi programındaki aktivitelerde başarılı olduğumu düşünüyorum').

2.4 Tedavi Protokolleri

Bireyler aldıkları tedavi programına göre 2 gruba dahil edildiler. Kontrol grubu konvansiyonel tedavi yaklaşımları alırken VR grubu bu tedavilere ek olarak VR içerisinde pozisyon eşleştirme egzersizleri aldılar. Tedavi sürelerinin eşit olması için kontrol grubuna verilen tedaviler süre olarak genişletildi.

VR grubuna 8 hafta boyunca haftada 2 gün 20 dakika konvansiyonel tedavi yaklaşımlarına ek olarak bireyin var olan eklem hareket açıklıklarına özgü tasarlanmış, VR içerisinde eklem pozisyonlama egzersizleri (4 dakikadan oluşan 4 farklı oyun sekansı, her bir sekans arasında 1 dakika dinlenme, toplam 20 dakika (VR ile etkileşimin 20 dakikadan sonra yorucu olabileceğini ve yorgunluğa neden olabileceği bildirilmiştir (Wu vd., 2019))) uygulandı. Eklem pozisyonlama egzersizleri için pozlar farklı dirsek ve omuz açılarının kullanılması içermekteydi

(Fotoğraf 2.3). Bireyler uygulama içerisinde iken karşıdan gelen engeller üzerindeki pozlara göre üst ekstremitelerini pozisyonlama görevini yerine getirdiler. Seanslar sırasında dirseğin düz olduğu sadece omuz açılarının 5 farklı şekilde değiştiği basit düzey eklem pozisyonlama egzersizleri ile başlandı. 2. ve 3. oyun sekanslarında dirsek açılarının da önem kazandığı eklem pozisyonları kullanıldı. Son sekansta ise gövde ve alt ekstremita pozisyonlarının eşlik ettiği üst ekstremita pozisyonlama egzersizleri kullanıldı. İlk tedavi seanslarında sanal ortama ve uygulamaya adaptasyonu sağlamak adına poz aralıkları geniş ve geliş hızları yavaş olarak tasarlanan sekanslar seçildi. Ayrıca propriyoseptif bilgiye olan ihtiyacı zamanla arttırmak için doğru kabul edilen açısal aralık giderek daraltıldı.



Fotoğraf 2.3. Pozisyon eşleştirme egzersizleri. Bireye uygulama içerisinde sunulan, alması gereken pozisyonların temsil edildiği engeller

Kontrol grubuna ise aynı sürelerde proprioseptif nöromüsküler fasilitasyon (PNF) teknikleri, baston egzersizleri, parkinsona özgü üst ekstremitte ve denge ve yürüyüş egzersizleri, eklem aproksimasyonları, pasif ritmik hareketler, aksiyel gövde rotasyonunu vurgulayan egzersizler, germe egzersizleri ve postür egzersizlerinden oluşan tedavi programı uygulandı. Grupların tedavi sürelerinin benzer olması için (toplamda 50 dakika) kontrol grubuna, VR grubuna uygulanan üst ekstremitte pozisyon eşleştirme egzersizleri ile aynı süre boyunca parkinsona özgü baston egzersizleri ve üst ekstremitte PNF teknikleri uygulanmaya devam edildi.

2.5 Sanal Gerçeklik Tedavi Seanslarının Hazırlanması

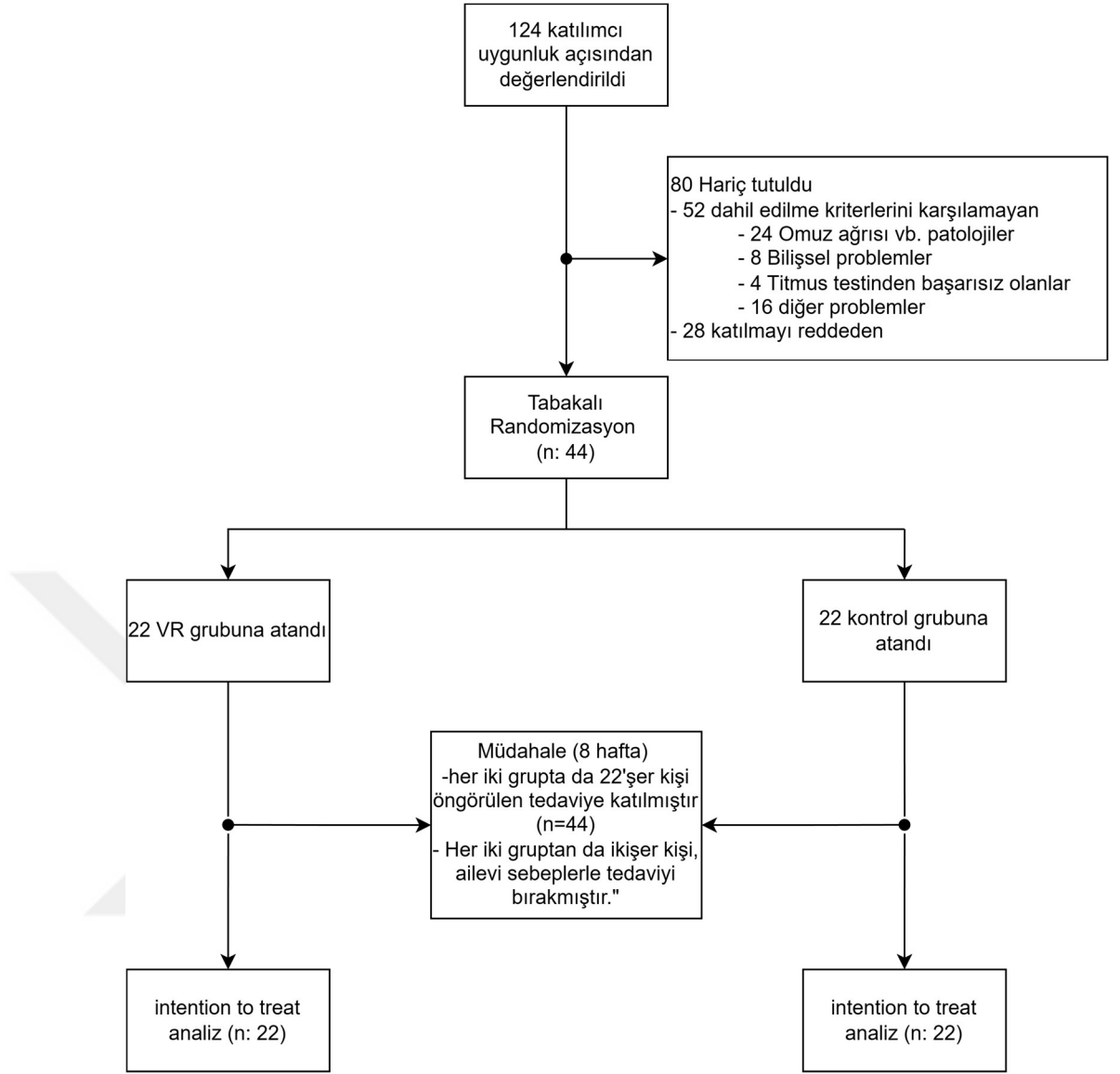
Egzersizler sırasında kullanılacak omuz ve dirsek için alınması gereken açısız eklem pozisyonları tedavide kullanılan yazılımın editör programı kullanılarak oluşturuldu. Primer olarak omuz ve dirsek açılarını algılayan uygulama, gövde ve alt ekstremitelerinde pozisyonu hakkında fikir yürütebilmektedir. Editor yazılımı üzerinden kareografi modelleri oluşturmak için öncelikle uygun ses formatında (ogg) bir şarkı dosyası yüklendi. Ardından bireyin alması istenilen pozları içeren bir video görüntüsü açısız eklem pozisyonlarını oluşturmak için editöre yüklendi. Müziğin ritmi ile uyumlu olacak şekilde pozların yerleşimi için müzik içerisinde uygun yerler seçildi. Poz yerleşimlerinin daha kolay yapılabilmesi için müziklerin ritmi, BPM (Beats per minute) üzerinden editör programına girildi. Seçilen bu yerlere poz seçim ekranından sağ ve sol için üst ekstremitte pozisyonu, gövde pozisyonu ve alt ekstremitte pozisyonu seçildi. Pozisyon eşleştirme egzersizi için hazır hale getirilen oyun sekansı ‘yml’ formatında export edildi ve uygulamanın harici oyun eklentilerini çalıştırması için gerekli dosyaya yüklendi. Çalışma kapsamında üst ekstremitte pozisyon duyusunu geliştirmek için farklı omuz açılarını içeren açısız eklem pozisyonları program üzerinden oluşturuldu ve poz modelleri, poz hızları ve poz aralıkları gibi parametreler değiştirilerek zorluk seviyeleri ayarlandı.

2.6 İstatistiksel Yöntem

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu, çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurtosis) değerleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Çarpıklık ve basıklık değerlerinin ± 1 aralığında olması, normal dağılım varsayımının sağlandığını değerlendirmek için bir kriter olarak kullanılmıştır. Tüm veriler normal dağılım göstermiştir.

Başlangıçtaki gruplar arası farklılıklar sürekli veriler için t testi ve kategorik değişkenler için Ki-kare testleri ile incelenmiştir. Her iki gruptan da ikişer birey çeşitli nedenlerle tedaviyi bırakmışlardır. Tüm sonuç ölçümleri için intention-to-treat analizi yapılmıştır. Parametrik test varsayımları sağlandığından grupların kendi içerisinde ön test ve son test puanlarını karşılaştırmak amacıyla bağımlı örneklem t testi (paired samples t-test) kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalar için, ön test ve son test skorları arasındaki farklılıklar Kovaryans Analizi (ANCOVA) yöntemiyle değerlendirildi. Bu analizde başlangıç skorları, gruplar arası farklılıkları değerlendirirken bir kontrol değişkeni olarak dahil edilmiş ve gruplar arası farklılıkların büyüklüğü η^2 (eta kare) kullanılarak hesaplanmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler SPSS 24.0 (IBM Corp., NY USA) paket programıyla analiz edilmiştir. ANCOVA testi ile elde edilen parsiyel eta kare (partial η^2) sonuçları kullanılarak, post-hoc güç analizi G*Power yazılımı ile hesaplanmıştır. Çalışmanın akış şeması Şekil 2'de sunulmuştur.



Şekil 2.1. Çalışmanın akış şeması

3. BULGULAR

Bu çalışmada VR grubuna 22, kontrol grubuna 22 olmak üzere toplam 44 birey dahil edilmiştir. VR grubunun yaş ortalaması $61,73 \pm 7,07$ ve hastalık şiddeti H&Y evrelemesine göre $2,27 \pm 0,63$ iken kontrol grubunda yaş ortalaması $62,91 \pm 7,43$ ve hastalık şiddeti $2,31 \pm 0,64$ olarak kaydedilmiştir. Değerlendirme araçlarına ait tüm sürekli veriler normal dağılım göstermekteydi. Bireylerin demografik özellikleri tablo 3.1’de sunulmuştur.

Tablo 3.1. Katılımcıların tanımlayıcı istatistikleri

	VR Grubu (n = 22) X ± SD	Kontrol Grubu (n = 22) X ± SD
Yaş (Yıl)	61,73 ± 7,07	62,91 ± 7,43
Boy	163,00 ± 6,31	163,95 ± 10,33
Kilo	76,56 ± 12,55	78,09 ± 12,92
VKİ	28,18 ± 4,38	28,72 ± 4,73
HY	2,27 ± 0,63	2,31 ± 0,64
	n (%)	n (%)
Cinsiyet		
Erkek	14 (%63,64)	13 (%59,09)
Kadın	8 (%36,36)	9 (%40,91)
Eğitim Durumu		
İlkokul	12 (%54,55)	13 (%59,09)
Ortaokul	2 (%9,09)	1 (%4,55)
Lise	3 (%13,64)	6 (%27,27)
Üniversite/lisansüstü	5 (%22,73)	2 (%9,09)

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, HY: Hoehn ve Yahr ölçeği

Her iki grup arasında başlangıç ölçümlerinde yaş ($p=0,592$), cinsiyet ($p=0,757$) ve hastalık şiddeti ($p=0,815$) açısından anlamlı bir fark yoktu. Grupların ön test skorları kıyaslandığında DASH skoru ($p=0,035$) hariç diğer ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 3.2). Gruplar arasında başlangıçta DASH skorlarında anlamlı bir farklılık olduğu göz önünde

bulundurularak, grupların zaman içerisindeki değişimleri kıyaslanırken DASH skorları ve diğer tüm değişkenlerin başlangıç skorları düzeltme amacıyla kovaryant olarak kullanıldı.

Tablo 3.2. Grupların ilk değerlendirmeler açısından kıyaslanması

	VR Grubu	Kontrol Grubu	t	p
	(n = 22)	(n = 22)		
	X ± SD	X ± SD		
Yaş (Yıl)	61.73 ± 7.07	62.91 ± 7.43	-0,540	0,592
HY (Min:0-Max:5)	2,27 ± 0,63	2,31 ± 0,64	-0,236	0,815
Prop 40	7,61 ± 4,17	6,58 ± 4,140	0,821	0,416
Prop 100	8,97 ± 5,11	9,42 ± 4,37	-0,312	0,757
BBT	50,40 ± 10,36	48,81 ± 10,87	0,497	0,622
UPDRS (Min:0-Max:260)	47,50 ± 16,18	52,36 ± 25,02	-0,765	0,448
DASH (Min:0-Max:100)	15,98 ± 11,18	28,70 ± 24,94	-2,182	0,035
Aktivlim (Min:0-Max:36)	29,22 ± 6,34	26,40 ± 8,87	1,211	0,233
PHA (Min:0-Max:32)	20,88 ± 13,13	26,99 ± 16,74	-1,347	0,185

independent samples t test, p<0.05, BBT: Kutu Blok Testi, HY: Hoehn ve Yahr ölçeği, DASH: Kol, Omuz ve El Sorunları Anketi, UPDRS: Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği, PHA: Parkinson Hastalığı Anketi, prop: propriosepsiyon değerlendirmesi (Açı Tekrarlama Testi)

Gruplar kendi içerisinde incelendiğinde VR grubunda son test skorlarında tedavi öncesine göre DASH skoru (p=0,154) hariç diğer tüm değerlendirme parametrelerinde; (Prop 40 (p=0,002), Prop 100 (p=0,013), BBT (p=<0,001), MDS-UPDRS (p=<0,001), Aktivlim (p=0,001), PHYKA (p=0,028)) anlamlı iyileşmeler kaydedildi. Kontrol grubunda ise BBT (p=0,012) ve MDS-UPDRS (p=0,004) skorlarında anlamlı iyileşmeler kaydedilirken diğer değerlendirme parametrelerinde (Prop 40 (p=0,933), Prop 100 (p=0,082), DASH (p=0,252), Aktivlim (p=0,444), PHYKA (p=0,182)) istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Müdahale öncesi ve sonrası skorlara ilişkin sonuçlar

	VR Grubu (n = 22)			Kontrol Grubu (n = 22)		
	Pre-test (X ± SD)	Post-test (X ± SD)	p	Pre-test (X ± SD)	Post-test (X ± SD)	p
Prop 40	8,97 ± 5,11	4,35 ± 2,43	0,002	6,58 ± 4,14	6,51 ± 3,30	0,933
Prop 100	8,85 ± 4,88	5,92 ± 4,28	0,013	9,42 ± 4,37	7,32 ± 4,32	0,082
BBT	50,40 ± 10,36	54,93 ± 9,98	<0,001	48,81 ± 10,87	52,31 ± 11,49	0,012
UPDRS (Min:0- Max:260)	47,50 ± 16,18	32,15 ± 15,10	<0,001	52,36 ± 25,02	44,17 ± 23,96	0,004
DASH (Min:0- Max:100)	15,98 ± 11,18	12,68 ± 15,78	0,154	28,70 ± 24,94	23,98 ± 19,94	0,252
Aktivlim (Min:0- Max:36)	29,22 ± 6,34	31,22 ± 5,19	0,001	26,40 ± 8,87	27,33 ± 7,64	0,444
PHA (Min:0- Max:32)	20,88 ± 13,13	15,41 ± 16,36	0,028	26,99 ± 16,74	22,09 ± 14,23	0,182

Paired sample t-test, p<0.05, BBT: Kutu Blok Testi, HY: DASH: Kol, Omuz ve El Sorunları Anketi, UPDRS: Hareket Bozuklukları Demeği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği, PHA: Parkinson Hastalığı Anketi, prop: propriosepsiyon değerlendirme (Açı Tekrarlama Testi)

Grupların zaman içerisindeki değişimleri birbirleri ile kıyaslandığında Prop40 (p=0,006) ve MDS-UPDRS (p=0,025) değerlendirme parametrelerinde VR grubu lehine anlamlı daha fazla iyileşme kaydedildiği görülmüştür. BBT (p=0,431), Aktivlim (p=0,101), DASH (p=0,437), PHYKA (p=0,432) ve Prop100 (p=0,311) açısından her iki gruptaki değişimler gruplar birbiri ile kıyaslandığında benzerdi. Sonuçlar Tablo 3.4'te özetlenmiştir.

Tablo 3.4. Gruplar arasındaki sonuçların karşılaştırılması

	VR Grubu (n = 22)	Kontrol Grubu (n = 22)			
	Düzeltilmiş Ortalama (SE)	Düzeltilmiş Ortalama (SE)	F	p	η^2
Prop 40	4,22 (0,58)	6,64 (0,58)	8,379	0,006	0,170
Prop 100	5,98 (0,88)	7,26 (0,88)	1,054	0,311	0,025
BBT	54,21 (1,04)	53,03 (1,04)	0,634	0,431	0,015
UPDRS (Min:0- Max:260)	34,04 (2,49)	42,28 (2,49)	5,425	0,025	0,117
DASH (Min:0- Max:100)	16,64 (2,96)	20,02 (2,96)	0,615	0,437	0,015
Aktivlim (Min:0- Max:36)	30,23 (0,79)	28,32 (0,79)	2,810	0,101	0,064
PHA (Min:0- Max:32)	17,20 (2,73)	20,31 (2,73)	0,631	0,432	0,015

SE: Standart Error, η^2 : Partial ETA square, F: ANCOVA test, $p < 0.05$, BBT: Kutu Blok Testi, HY: DASH: Kol, Omuz ve El Sorunları Anketi, UPDRS: Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği, PHA: Parkinson Hastalığı Anketi, prop: propriosepsiyon değerlendirmesi (Açı Tekrarlama Testi)

Bireylerin tedavi sonrası İGE'den aldıkları skorlar kıyaslandığında VR grubu 78,75 ortalama ve 3.19 standart sapma değerleri ile kontrol grubundan (74,42 $\pm$ 7,50) anlamlı derecede daha yüksek skorlar elde etmişlerdir ($p=0,034$).

Bu çalışmada, farklı açılarda değerlendirilen Açı Tekrarlama Testlerinden elde edilen sapma dereceleri birincil sonuç ölçütü olarak değerlendirilmiştir. Çalışma, post-hoc güç analizi ile incelendiğinde 40°'de yapılan propriyosepsiyon sonuç ölçümleri dikkate alındığında %83 güç düzeyi ile gerçekleştirilmiş ve bu analize göre etki büyüklüğü 0.45 olarak hesaplanmıştır.

4. TARTIŞMA

Sanal gerçeklik destekli pozisyon eşleştirme egzersizlerinin etkinliğini inceleyen bu çalışma, parkinsonlu bireylerde propriyosepsiyon, üst ekstremité fonksiyonu, hastalık şiddeti, yaşam kalitesi ve günlük yaşam aktiviteleri üzerine olumlu etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, konvansiyonel yöntemlerle kıyaslandığında, VR ile desteklenen, toplam süresi konvansiyonel tedavinin süresine eşit olan tedavi kombinasyonunun, hastalık şiddeti ve üst ekstremité propriyosepsiyonunu geliştirmede daha etkili olduğu görülmüştür. Tedavi programına sanal gerçekliğin eklenmesi hastaların tedaviye yönelik içsel motivasyonunu kontrol grubuna göre daha fazla tetiklemiştir.

4.1 Propriosepsiyon

Sistematiik bir incelemede, propriyoseptif eğitimin çeşitli nörolojik ve ortopedik hastalıklarda sensorimotor fonksiyonlarda anlamlı iyileşmeler sağlayabildiği bildirilmektedir (Aman vd., 2015). Ancak söz konusu propriyoseptif becerilerin değerlendirilmesi olduğunda VR ile desteklenen veya sağlanan Parkinson rehabilitasyonu çalışmaları üst ekstremité propriyosepsiyonuna odaklanmamış gibi görünmektedir. Daha önce farklı tedaviler kullanarak üst ekstremité propriyosepsiyonunu değerlendiren çalışmalara literatürde rastlanmaktadır. Bir müdahale yaklaşımının propriyosepsiyona faydalı olabilmesi için istemli hareketlerin etkili bir şekilde planlanmasını ve yürütülmesini sağlayan sensorimotor entegrasyonu içermesi gerekmektedir (Malwanage vd., 2023). Bu durum aktif egzersizler, duyuusal girdilere olan ihtiyacı arttıran duyuusal yeniden eğitimler, geri bildirim ve tekrarlar yoluyla sağlanabilir. Sanal gerçeklik içerisinde uzanma ve kavrama (Cikajlo & Peterlin Potisk, 2019b; Fernández-González vd., 2019; Hashemi vd., 2022; Sánchez-Herrera-Baeza vd., 2020), piyano çalma (Fernández-González vd., 2019), engellerden kaçma (Cemim vd., 2022), nesne takibi (Hashemi vd., 2022) ve diğer farklı müzik aletleri kullanma gibi değişen zorluk ve aktivite düzeylerinde propriyosepsiyona katkı sağlayabilecek üst ekstremité rehabilitasyonu yapan çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalar üst ekstremité fonksiyonlarındaki artışları raporlamaktadırlar (Cemim vd., 2022; Cikajlo & Peterlin Potisk, 2019b; Fernández-González vd., 2019; Sánchez-Herrera-Baeza vd., 2020). Ne yazık ki çalışmaların birçoğu propriyosepsiyona dair özel bir

değerlendirme içermemektedir. Doğru motor hareket, görsel, vestibüler ve somatosensoriyel sistemlerden, özellikle de propriyosepsiyon sisteminden gelen entegre edilmiş ve doğru bilgilerle sağlanır (Röijezon vd., 2015). Propriyosepsiyonun bozulması, motor aktivitelerin doğruluğunda ve zamanlamasında değişikliklere yol açar ve hareket kontrolünü ve kalitesini etkiler (Amiri Arimi vd., 2018). Fakat nörolojik hastalıklarda propriyoseptif eğitimden sonra üst ekstremité fonksiyonlarında iyileşmeler olduğu gözlemlenmiştir (Abbruzzese vd., 2014; He vd., 2022). Bu bağlamda parkinson rehabilitasyonunda VR kullanan ve üst ekstremité rehabilitasyonuna odaklanan önceki çalışmaların her ne kadar doğrudan propriyosepsiyonu değerlendirmede olduğu görülse de, propriyosepsiyonun yakından ilişkili olduğu fonksiyonel becerileri incelemeleri ve bu açıdan gelişmeler raporlamaları propriyoseptif değişiklikler ile ilişkili olabilir. Bu çalışma propriyosepsiyon açısından umut verici sonuçlar içermektedir. Farklı açılarda yapılan propriyoseptif değerlendirmeler VR grubunda iyileşmeleri gösterirken bu iyileşmelerden bazılarının kontrol grubundan daha fazla olduğu görülmektedir. Çalışmamızda özellikle VR grubunda hem propriyosepsiyonda hem de propriyosepsiyon ile yakından ilişkili üst ekstremité fonksiyonlarında artışlar görülmektedir. Kullandığımız pozisyon eşleştirme görevlerinin tam immersive ortamda yapılması, aktif yeniden pozisyonlama görevi içermesi, kolun pozisyonuna dair normalden daha az görsel geribildirim sağlanması, görevin doğruluğuna dair haptik, işitsel ve görsel geri bildirimlerin verilmesi ve bu görevin farklı açılarda sık tekrarlı ve artan zorluk derecelerinde uygulanması VR kullanımını içeren yenilikçi yaklaşımların avantajlarını kullanarak propriyosepsiyonu geliştirmede etkili olmuş olabilir. Ancak her ne kadar bu çalışma ile propriyosepsiyondaki kazanımlar gösterilmiş olsa bile propriyosepsiyonun diğer karakteristiklerini (ağırlık, kinestezi vb.) inceleyen ve propriyosepsiyon ile ilişkili kortiko-bazal devrelerin aktivitesi üzerine etkilerini araştıran fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme gibi daha spesifik araçların kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

4.2 Üst Ekstremité Fonksiyonları

Parkinson hastalarında üst ekstremité fonksiyonlarına yönelik VR destekli rehabilitasyon yöntemleri uygulayan çalışmaların sonuçları üst ekstremité fonksiyonlarında anlamlı iyileşmeler kaydedildiğini göstermektedir (Cikajlo & Peterlin Potisk, 2019b; Cikajlo & Pogačnik, 2020; Fernández-González vd., 2019;

Sánchez-Herrera-Baeza vd., 2020). Baeza ve ark. leap motion kontrollörü (LMK) kullanılarak tam immersive VR ortamında yaptıkları çalışmada üst ekstremitte fonksiyonlarında anlamlı iyileşmeler kaydetmişlerdir. VR içerisinde uzanma, kavrama, pronasyon veya bunların farklı kombinasyonlarını içeren aktiviteler uygulamışlardır (Sánchez-Herrera-Baeza vd., 2020). Benzer fonksiyonların VR içerisinde çalıştırıldığı ve LMK kullanan ancak tam immersive olmayan bir diğer çalışmada da üst ekstremitte fonksiyonlarında artışlar bildirilmiştir (Fernández-González vd., 2019). Bu çalışmalar daha çok fonksiyondaki artışı ve bu sistemlerin kullanılabilirliğine dair metodolojik tasarım içermektedir. Bu sebeple bireylerin üst ekstremitte fonksiyonlarındaki artışların diğer sağlıkla ilgili yaşam parametrelerini nasıl etkilediğine dair ölçümler bildirmemişlerdir. İmmersive ve immersive olmayan VR'ın kıyaslandığı bir diğer çalışmada VR içerisinde küçük blokları kutuya yerleştirmekle ilgili spesifik bir aktivite kullanılmıştır. Kullanılan teknolojiye bağımsız olarak üst ekstremitte ince motor becerilerinde iyileşmeler görülmüş, tam immersive ortam oluşturmak için başa takılan ekran kullananların motivasyon puanı daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun artmış algı nedeniyle daha hızlı ve daha verimli işlevsel performansla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Cikajlo & Peterlin Potisk, 2019b). Yarı-immersive VR ve LMK kullanan başka bir çalışmada günlük yaşamda kullanılan üst ekstremitte fonksiyonlarındaki kazanımlar gösterilmektedir (Cemim vd., 2022). Daha önce çalışmalarda olduğu gibi parkinson rehabilitasyonunda üst ekstremitenin işlevini iyileştirmek için belirli görevlere odaklanan tedavi şarttır (Cabrera-Martos vd., 2019). VR destekli literatürdeki çalışmalar görev odaklı bir rehabilitasyon yaklaşımı sunmaktadır ancak kullanılan uygulamalar ile bireylerin üst ekstremitte fonksiyonlarını test eden değerlendirme yöntemleri yüksek benzerlik göstermektedir (bkz: kutu blok testi). Çalışmamızda propriyosepsiyona odaklı olarak kullanılan pozisyon eşleştirme görevi üst ekstremitte fonksiyonlarını değerlendiren testlerden işlev yönüyle ayrılmaktadır. Her ne kadar çalışmamızda gruplar kıyaslandığında üst ekstremitte fonksiyonlarındaki değişimler benzer gibi görünse de VR grubu başlangıca göre artmış üst ekstremitte fonksiyonu sergilemiştir. Bu durum daha önce yapılan, tedavi programları ile ölçme araçları birbirine benzeyen VR destekli tedavilerin aksine öğrenme etkisinden arındırılmıştır ve VR tedavisinin bağımsız etkilerine dair sonuçlar sunmaktadır. VR ile desteklenen üst ekstremitte pozisyon eşleştirme görevi Parkinson hastalığında olumsuz etkilenen motor ve bilişsel talepleri arttırmış ve

propriyosepsiyon ile ilişkili sensörimotor entegrasyon süreçlerini desteklemiş olabilir. Kullandığımız uygulamadaki gerçekleştirilmesi gereken görevlerin sık tekrar edilmesi, farklı gövde ve alt ekstremitte pozisyonlarının eklenerek çeşitlendirilmiş yineleme unsurlarını içermesi ve motivasyon ve geri bildirim gibi motor öğrenme için önemli gerekliliklerin sağlanması sayesinde artmış bilişsel ve motor taleplere yol açmış ve bu durum bireylerin üst ekstremitte fonksiyonlarındaki artışlara katkı sağlamış olabilir.

4.3 Hastalık Şiddeti

Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeğinin motor bozukluklar alt başlığını inceleyen bir çalışma tam immersive ve yarı-immersive VR'ın olumlu etkilerini rapor etmiştir (Cikajlo & Peterlin Potisk, 2019b). Sınırlı sayıda birey ile yapılan bir vaka serisi çalışmasında ise UPDRS-III alt başlığında VR ile sağlanan tedaviyi alan grupta anlamlı bir iyileşme görülmemiştir (Cemim vd., 2022). Leap motion kontrolörü kullanan immersive olmayan üst ekstremitte rehabilitasyonu yapılan bir başka çalışma da bu sonucu desteklemektedir, UPDRS-III skorunda anlamlı değişiklik yoktur (Van Beek vd., 2019). Van Beek ve ark. yaptığı bu çalışmadaki tedavi süresinin kısalığının bu durumun bir sonucu olarak görülebileceği bildirilmiştir (Lahude vd., 2023). Bazı çalışmalar hastalık şiddetine dair bilgileri başlangıç ölçümlerinde kullansalar da buna dair bilgileri sonuç ölçümlerine dahil etmemişlerdir (Pazzaglia vd., 2020). Üst ekstremitte rehabilitasyonuna odaklanan VR çalışmalarının hastalık şiddeti üzerine etkisine dair yayınların sonuçları çelişkilidir. Bu durum uygulanan tedavilerin çeşitliliğine, VR harici uygulanan tedavilere ve sürelerine, kullanılan hastalık şiddeti skalasının versiyonlarına ve sıklıkla tercih edilen UPDRS skalasının tamamının veya sadece motor alt başlığının kullanılmasına bağlı gibi görünmektedir. Bu çalışmada her iki grupta da hastalık şiddetinde azalma görülmüştür. Çalışmamızda pozisyon eşleştirme görevinin VR ile sağlanmasının konvansiyonel tedavilere göre üstünlüğünü vurgulayan sonuçlar elde edilmiştir. VR grubunun kontrol grubuna göre daha fazla iyileşmesi, VR grubunun daha fazla motive olmasına ve propriyosepsiyondaki ek iyileşmelere bağlanabilir.

4.4 Günlük Yaşam Aktiviteleri

Üst ekstremitte rehabilitasyonunda VR kullanan çok az çalışma günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlık düzeyine dair sonuç ölçümleri kullanmışlardır. Bu durum çalışmalarının birçoğunun fizibilite çalışması düzeyinde olmasından kaynaklanıyor olabilir. Pazzaglia ve ark. bu çalışmada da kullanılan günlük yaşam aktivitelerini değerlendiren ölçme aracını kullanmışlardır. Sonuçta konvansiyonel yaklaşımların uygulandığı gruptaki iyileşmeler ile kıyaslandığında VR grubunda daha fazla iyileşme görüldüğünü bildirmişlerdir (Pazzaglia vd., 2020). Biz çalışmamızda ise her iki grupta da bağımsızlık düzeylerinde iyileşmeler görsek de bu değişiklikler anlamlı değildi. Özellikle VR grubu için başlangıç ölçümlerinde bireylerin günlük yaşam aktivitelerine dair yakınmaları olmadığı veya hafif düzeyde bir etkilenimleri olduğu görülmektedir. Tedavi sonrası değişikliklerin anlamlı düzeyde olmaması skorların sınırlara yakın olmasını ifade eden tavan etkisi ile açıklanabilir. Bağımsızlık düzeyine dair skorların dağılımının alt sınıra yakın olduğu göz önüne alındığında, analizde anlamlı bir farklılık bulmak güçleşmektedir. Hastaların aldığı skorların alt sınıra yakın olması, bu sınırın geçecek farklılıkların ölçülememesine sebep olmuş olabilir. Ayrıca her ne kadar DASH anketinin PH'li bireylerde kullanılabileceği ve üst ekstremitelerdeki motor değişikliklere duyarlı olabileceği ifade edilmiş olsa da (Fernández-González vd., 2023) PH'li bireylerde özellikle erken evrelerde daha düşük sıklıkla görülen ağrı gibi problemlere skalada daha fazla yer verilmekte ve propriosepsiyona daha az duyarlı gibi görünmektedir. Bu bağlamda gelecekte yapılacak üst ekstremitte rehabilitasyonu çalışmalarında, PH'li bireylerin günlük yaşamda yaşayabilecekleri üst ekstremitte aktivite zorluklarına odaklanan ölçme araçlarına ihtiyaç vardır.

4.5 Yaşam Kalitesi

Sanal gerçeklik ile üst ekstremitte rehabilitasyonuna odaklanan önceki çalışmalar daha çok üst ekstremitte fonksiyonlarındaki değişimlerle ilgilenmişlerdir. Az sayıdaki çalışma müdahale sonrası yaşam kalitesindeki değişimlerle ilgili sonuçlar raporlamışlardır. Kontrol grubunun olmadığı vaka serisi çalışmasında üst ekstremitteye yönelik yarı-immersive VR eğitiminin yaşam kalitesinde artış sağladığı gösterilmiştir (Cemim vd., 2022). Bir başka immersive olmayan VR çalışmasında konvansiyonel tedaviye kıyasla yaşam kalitesinde daha fazla iyileşme

kaydedilmiştir, bu durumun geleneksel programda olduğu gibi bireyin pasif bir rol oynamak yerine kendisini tedavinin aktif bir parçası olarak algılamasından ve VR programının yeni ve daha dikkat çekici algılanmasından kaynaklanıyor olabileceği ifade edilmiştir (Pazzaglia vd., 2020). İmmersive VR kullanan üst ekstremité rehabilitasyonu odaklı çalışmaların yaşam kalitesine daha az odaklanması diğer tedavi yöntemlerini kullanan çalışmaları inceleme gereksinimi doğurmuştur. İmmersive olmayan VR ile kontrol grubunu kıyaslayan Allen ve ark. (Allen vd., 2017) her iki grupta da yaşam kalitesinde iyileşmeler kaydetmişken bir diğer çalışma sadece tedavinin başlangıcında düşük el becerisine sahip alt grupta yaşam kalitesinde iyileşmeler sağladığını bildirmiştir (Van Beek vd., 2019). Daha kötü durumda olan bireylerin daha fazla iyileşeceği göz önüne alındığında bu sonucu genellemek mümkün görünmemektedir. Üst ekstremité odaklı VR uygulamalarının yaşam kalitesine etkisi sistematik derlemelerde de fikir birliğine varılmış bir konu değildir. Sanal gerçekliğin PH üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu gösteren sistematik incelemeler varken (Barry vd., 2014; Dockx vd., 2016), bazıları kesin bir sonuca varmaktan kaçınmaktadır (Perrochon vd., 2019). Çalışmamızda sanal gerçeklik grubunda VR destekli tedaviden sonra yaşam kalitesinde anlamlı değişiklikler meydana gelmiştir. Literatürdeki bu çelişki kullanılan VR teknolojilerindeki çeşitliliğe, tedavide odaklanılan aktivitelerdeki farklılıklara ve kullanılan uygulamaların özelliklerine bağlanabilir. Ayrıca kazanılan yeni becerilerin ve düzeyleri artan üst ekstremité fonksiyonlarının yaşam kalitesine etki edebilmesi tedavi süresi ve ölçümlerin ne kadar süre sonra yapıldığı ile yakından ilişkilidir. Bu açıdan literatürde farklı süreler bildirilmektedir.

4.6 Motivasyon

Teknolojiyi rehabilitatif bir müdahale haline getirmek, rehabilitasyon süreçlerine bağlılığı ve uyumu sağlamak için itici güç oluşturabilir (Bevilacqua vd., 2024). Çalışmamızda VR tedavisi alan hastalar fayda, motivasyon ve eğlence açısından sorular barındıran ölçüm aracından yüksek derecede memnuniyet skorları elde etmişlerdir ve test sonuçları kontrol grubundakilerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Literatürde memnuniyet anketleri kullanan çalışmalar incelendiğinde VR ile yüksek derecede memnuniyet skorları elde edildiği görülmektedir (Fernández-González vd., 2019; Sánchez-Herrera-Baeza vd., 2020). Parkinsonlu bireylerde %40-50 oranında, hastalığın bir

aşamasında depresif semptomlar görülebilmektedir, bu durum fiziksel ve bilişsel gerilemeyi doğrudan etkileyebilir ve mortalite riskini bile arttırabilmektedir (Marsh, 2013). Bu sebeple VR işlevselliğinin artışı ile ruh halini ve motivasyonu iyileştirebilmesi sayesinde ön plana çıkmaktadır (Isernia vd., 2020; Van Beek vd., 2019). Sanal gerçeklikle sağlanan tedaviler gerçek dünyadaki nesneleri ve görevleri simüle etmek üzere tasarlanabildikleri ve özellikle oyun unsurları içeren tedaviler ve ortamlar (Gurcay vd., 2009) sağladıkları için içsel motivasyonu tetikleyebilmektedirler. Hastalar aktiviteleri ve görevler ile ilgili heyecan duyduklarında, tedaviye daha iyi adapte olurlar ve aktiviteleri tamamlamak için daha fazla motive olurlar (Johnson vd., 2020). Bu perspektiflerden bakıldığında tedavi süresince kullandığımız uygulamanın hastalara dokunsal, işitsel ve görsel geri bildirim sağlaması ve seansın sonunda başarı oranlarına dair verileri hastaların göreceği şekilde sunması içsel motivasyonu tetiklemiş olabilir. Motivasyonun azalması, hareketlerin daha az işlevsel tekrarıyla sonuçlanmaktadır ve bu da rehabilitasyonda hedeflenen etkinin azalmasına yol açmaktadır (Dąbrowská vd., 2023). Bu nedenlerle VR grubunda motivasyonun yüksek olduğunu ve artan motivasyonun konvansiyonel yaklaşımlara nazaran bazı parametrelerde daha üstün sonuçlar vermesine katkı sağladığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın güçlü yanları şu şekilde sıralanabilir; planlanan tedavi programlarına yüksek bağlılık, egzersiz seanslarının hız, aralık ve doğruluk gibi parametrelerle zorluğunu ve ilerlemesini değiştirebilme ve bireye göre adapte edebilme esnekliği; kullanılan ekipmanlar ve uygulama sayesinde yüksek doğrulukta görsel, haptik ve işitsel geri bildirim sağlama. Bireylere seans sonunda elde edilen skorlar yoluyla geri bildirim verilmesinin, bireylerin sonraki seanslarda daha iyi performans sergilemeye yönelik rekabetçi ifadeler kullanmalarına yol açtığı görülmüştür. Her ne kadar motivasyon açısından immersive VR'ın güçlü yanları vurgulansa da bireylerin yaşından bağımsız olarak teknolojik ekipmanlara yaklaşımı farklıydı. Uygulamaya adapte olmakta zorlanan bireylerde zihinsel yorgunluk, artan gerginlik, uygulamada düşük puan almaktan kaynaklanan hayal kırıklığı hissi ve bir sonraki seansa gelirken VR kullanma nedeniyle duyulan endişe hastalar tarafından sözel olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Otonomik semptomların ve duyuşsal entegrasyon süreçlerinde bozulmaların görülebildiği PH'da VR grubunda hareket hastalığına dair detaylı bir değerlendirme yapılmamıştır. Her ne kadar

hareket hastalığı dahilindeki bazı gözü ilgilendiren semptomlar haricinde hiçbir yan etki veya olumsuz bir durum yaşanmasa da çalışmamızda semptomlar ayrıntılı bir biçimde sorgulanmamıştır ve uygulamanın hareket hastalığı gelişimine dair bir verimiz bulunmamaktadır. Propriosepsiyon ölçümlerimiz sadece açısal pozisyonu tekrar etmeyi içeriyordu, propriosepsiyonun pasif hareket algısı ve kuvvet tekrarı gibi diğer parametrelerinin değerlendirilmemiş olması bir diğer sınırlılık olarak görülebilir. Ayrıca sanal gerçeklik destekli pozisyon eşleştirme egzersizlerinin etkinliği klinik testler ile ortaya konmuş olsa da kortikal ve subkortikal düzeydeki değişiklikleri inceleyen fNIRS, EEG ve TMS gibi ileri nörofizyolojik değerlendirme yöntemlerinin kullanılmamış olması çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir.



5. SONUÇ ve ÖNERİLER

5.1 Sonuçlar

Sanal gerçeklik destekli pozisyon eşleştirme egzersizlerinin bireylerin üst ekstremitte propriyosepsiyonunda artış sağladığı görülmüştür. H1.1 hipotezi kabul edilmiştir.

Sanal gerçeklik destekli pozisyon eşleştirme egzersizlerinin bireylerin üst ekstremitte fonksiyonlarında artış sağladığı görülmüştür. H1.2 hipotezi kabul edilmiştir.

Sanal gerçeklik destekli pozisyon eşleştirme egzersizlerinin bireylerin hastalık şiddetinde azalmalar sağladığı görülmüştür. H1.3 hipotezi kabul edilmiştir.

Sanal gerçeklik destekli pozisyon eşleştirme egzersizlerinin bireylerin yaşam kalitesinde iyileşmeler sağladığı görülmüştür. H1.4 hipotezi kabul edilmiştir.

Sanal gerçeklik destekli pozisyon eşleştirme egzersizleri bireylerin genel günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlık düzeylerini arttırmıştır.

Sanal gerçeklik destekli pozisyon eşleştirme egzersizlerinin konvansiyonel yöntemlere göre bireyleri daha fazla motive ettiği görülmüştür.

Sanal gerçeklik destekli pozisyon eşleştirme egzersizleri ile kaydedilen iyileşmelerin hastalık şiddeti ve propriyosepsiyon özelinde konvansiyonel yaklaşımlardan daha fazla oranda gerçekleştiği görülmüştür.

5.2 Öneriler

Parkinson hastalarının üst ekstremitte rehabilitasyonunda immersive sanal gerçeklik uygulamaları konvansiyonel yaklaşımlara ek olarak uygulanabilecek çeşitli üstünlükleri bulunan yenilikçi bir yöntemdir. Pozisyon eşleştirme görevi gibi propriyoseptif görevler eşliğinde immersive sanal gerçeklik üst ekstremitte fonksiyonlarının artışına zemin hazırlayabilir.

Üst ekstremitte rehabilitasyonunda sanal gerçekliğin kullanımı bireyleri daha fazla motive ediyor gibi görünmektedir. Bu bağlamda rehabilitasyon eğitimlerine bağlılığı ve uyumu sağlamak amacıyla kullanılabilirler.

Çalışmamızda sanal gerçeklik kullanımı esnasında herhangi bir yan etki veya istenmeyen durum gelişmemiştir. Bu bağlamda ayakta uyguladığımız

immersive sanal gerçeklik destekli rehabilitasyon programımız Parkinson rehabilitasyonunda kullanılabilir bir yöntemdir.

Sanal gerçeklik destekli rehabilitasyon programlarının kortikal düzeyde meydana getirdiği değişiklikleri inceleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bireylerin rehabilitasyona uyum seviyeleri yüksek olsa bile, PH'li bireylerin hastalığın ilerlemesini önlemek için mümkün olduğunca uzun süre aktif kalması gerektiği göz önüne alındığında, fiziksel egzersizler ve fonksiyonel aktiviteler hastane dışı ortamlarda da sürdürülmelidir (Bevilacqua et al., 2024). Bu açıdan özel bir duyuşsal fonksiyona odaklanan bu çalışmada kullanılan uygulama, gerekli güvenlik önlemleri alındığında hastaların farklı ortamlarda da fonksiyonel gelişimini destekleyecek fırsatlar sunmaktadır.

Üst ekstremitelerde günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlık düzeyinde anlamlı bir iyileşme gözlenmese bile, fonksiyonel durum ve hastalık şiddetiyle ilgili sonuçlarda genel bir iyileşme olduğu gözlenmektedir. Bu sonuç, VR ile rehabilitasyon müdahalelerinin uzun vadede etkisine ilişkin kanıt toplamak için yapılacak olan daha uzun süreli çalışmalara yol gösterici olacaktır.

Araştırmanın Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bilimine Katkısı; Parkinson gibi uzun vadeli takip gerektiren ve tam olarak iyileşmelerin sağlanamadığı hastalık gruplarında rehabilitasyon programlarına uzun dönem bağlılığı sağlayabilecek yenilikçi ve alternatif tedavi yöntemlerine ihtiyaç vardır. Halihazırda etkisi kanıtlanmış yöntemlerle aynı düzeyde etki gösteren veya daha fazla iyileşme potansiyeli sunan yaklaşımlar geliştirmek rehabilitasyon çalışmalarının en önemli önceliklerindendir. Bu çalışma, yenilikçi teknolojilerle alternatif bir tedavi yaklaşımı sunarak, rehabilitasyon yöntemlerinin çeşitliliği açısından sınırlı olan bir alana klinik katkı sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

- Abbruzzese, G., Trompetto, C., Mori, L., & Pelosin, E. (2014). Proprioceptive rehabilitation of upper limb dysfunction in movement disorders: a clinical perspective. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 961.
- Adams, S. G., Winnell, J., & Jog, M. (2010). Effects of interlocutor distance, multi-talker background noise, and a concurrent manual task on speech intensity in Parkinson's disease. *Journal of Medical Speech-Language Pathology*, 18(4), 1-8.
- Akbostanci, M. C., Bayram, E., Yilmaz, V., Rzaev, S., Özkan, S., Tokcaer, A. B., Saka, E., Durmaz Celik, F. N., Barut, B. Ö., & Tüfekcioglu, Z. (2018). Turkish standardization of movement disorders society unified Parkinson's disease rating scale and unified dyskinesia rating scale. *Movement disorders clinical practice*, 5(1), 54-59.
- Allen, N. E., Song, J., Paul, S. S., Smith, S., O'Duffy, J., Schmidt, M., Love, R., Sherrington, C., & Canning, C. G. (2017). An interactive videogame for arm and hand exercise in people with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Parkinsonism & related disorders*, 41, 66-72.
- Aman, J. E., Abosch, A., Bebler, M., Lu, C. H., & Konczak, J. (2014). Subthalamic nucleus deep brain stimulation improves somatosensory function in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 29(2), 221-228.
- Aman, J. E., Elangovan, N., Yeh, I.-L., & Konczak, J. (2015). The effectiveness of proprioceptive training for improving motor function: a systematic review. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 1075.
- Amiri Arimi, S., Ghamkhar, L., & Kahlaee, A. H. (2018). The relevance of proprioception to chronic neck pain: a correlational analysis of flexor muscle size and endurance, clinical neck pain characteristics, and proprioception. *Pain Medicine*, 19(10), 2077-2088.
- Armstrong, R. A. (2017). Visual dysfunction in Parkinson's disease. *International review of neurobiology*, 134, 921-946.
- Ascherio, A., & Schwarzschild, M. A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet Neurology*, 15(12), 1257-1272.
- Barry, G., Galna, B., & Rochester, L. (2014). The role of exergaming in Parkinson's disease rehabilitation: a systematic review of the evidence. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 11, 1-10.
- Beach, T. G., Carew, J., Serrano, G., Adler, C. H., Shill, H. A., Sue, L. I., Sabbagh, M. N., Akiyama, H., Cuenca, N., & Consortium, A. P. s. D. (2014). Phosphorylated α -synuclein-immunoreactive retinal neuronal elements in Parkinson's disease subjects. *Neuroscience letters*, 571, 34-38.
- Beaton, D. E., Katz, J. N., Fossel, A. H., Wright, J. G., Tarasuk, V., & Bombardier, C. (2001). Measuring the whole or the parts?: validity, reliability, and responsiveness of the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand outcome measure in different regions of the upper extremity. *Journal of Hand Therapy*, 14(2), 128-142.
- Beets, I. A., Macé, M., Meesen, R. L., Cuypers, K., Levin, O., & Swinnen, S. P. (2012). Active versus passive training of a complex bimanual task: is prescriptive proprioceptive information sufficient for inducing motor learning? *PloS one*, 7(5), e37687.
- Behse, F., & Buchthal, F. (1971). Normal sensory conduction in the nerves of the leg in man. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 34(4), 404-414.
- Behunova, J., Gerykova Bujalkova, M., Gras, G., Taylor, T., Ihm, U., Kircher, S., Rehder, H., & Laccone, F. (2019). Distal arthrogryposis with impaired proprioception and touch: description

of an early phenotype in a boy with compound heterozygosity of PIEZO2 mutations and review of the literature. *Molecular Syndromology*, 9(6), 287-294.

Bevilacqua, R., Benadduci, M., Barbarossa, F., Amabili, G., Di Donna, V., Martella, C., Pelliccioni, G., Riccardi, G. R., & Maranesi, E. (2024). Effectiveness of Technological Interventions for Older Adults With Parkinson Disease: Systematic Review. *JMIR Serious Games*, 12, e53431.

Blauwendraat, C., Nalls, M. A., & Singleton, A. B. (2020). The genetic architecture of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 19(2), 170-178.

Bodis - Wollner, I., Kozlowski, P. B., Glazman, S., & Miri, S. (2014). α - synuclein in the inner retina in Parkinson disease. *Annals of neurology*, 75(6), 964-966.

Boland, B., Yu, W. H., Corti, O., Mollereau, B., Henriques, A., Bezard, E., Pastores, G. M., Rubinsztein, D. C., Nixon, R. A., & Duchen, M. R. (2018). Promoting the clearance of neurotoxic proteins in neurodegenerative disorders of ageing. *Nature reviews Drug discovery*, 17(9), 660-688.

Boller, F., Passafiume, D., Keefe, N. C., Rogers, K., Morrow, L., & Kim, Y. (1984). Visuospatial impairment in Parkinson's disease: Role of perceptual and motor factors. *Archives of neurology*, 41(5), 485-490.

Bonifati, V., Rizzu, P., Van Baren, M. J., Schaap, O., Breedveld, G. J., Krieger, E., Dekker, M. C., Squitieri, F., Ibanez, P., & Joosse, M. (2003). Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *science*, 299(5604), 256-259.

Breckenridge, C. B., Berry, C., Chang, E. T., Sielken Jr, R. L., & Mandel, J. S. (2016). Association between Parkinson's disease and cigarette smoking, rural living, well-water consumption, farming and pesticide use: systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 11(4), e0151841.

Brown, A. M., Arancillo, M., Lin, T., Catt, D. R., Zhou, J., Lackey, E. P., Stay, T. L., Zuo, Z., White, J. J., & Sillitoe, R. V. (2019). Molecular layer interneurons shape the spike activity of cerebellar Purkinje cells. *Scientific reports*, 9(1), 1742.

Brown, R., & Marsden, C. (1988). An investigation of the phenomenon of "set" in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 3(2), 152-161.

Bubic, A., Von Cramon, D. Y., & Schubotz, R. I. (2010). Prediction, cognition and the brain. *Frontiers in human neuroscience*, 4, 1094.

Burré, J., Sharma, M., & Südhof, T. C. (2018). Cell biology and pathophysiology of α -synuclein. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(3), a024091.

Cabrera-Martos, I., Ortiz-Rubio, A., Torres-Sánchez, I., Rodríguez-Torres, J., López-López, L., & Valenza, M. C. (2019). A randomized controlled study of whether setting specific goals improves the effectiveness of therapy in people with Parkinson's disease. *Clinical rehabilitation*, 33(3), 465-472.

Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A., Ghiglieri, V., & Di Filippo, M. (2014). Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nature neuroscience*, 17(8), 1022-1030.

Canning, C. G., Allen, N. E., Nackaerts, E., Paul, S. S., Nieuwboer, A., & Gilat, M. (2020). Virtual reality in research and rehabilitation of gait and balance in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 16(8), 409-425.

Celardo, I., Martins, L. M., & Gandhi, S. (2014). Unravelling mitochondrial pathways to Parkinson's disease. *British journal of pharmacology*, 171(8), 1943-1957.

- Cemim, J. A., Corrêa, P. S., Pereira, B. d. S., Souza, J. S. d., & Cechetti, F. (2022). Virtual reality as an intervention tool for upper limbs in Parkinson's disease: a case series. *Fisioterapia e Pesquisa*, 29, 128-137.
- Chaudhuri, K. R., & Schapira, A. H. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology*, 8(5), 464-474.
- Chesler, A. T., Szczot, M., Bharucha-Goebel, D., Čeko, M., Donkervoort, S., Laubacher, C., Hayes, L. H., Alter, K., Zampieri, C., & Stanley, C. (2016). The role of PIEZO2 in human mechanosensation. *New England Journal of Medicine*, 375(14), 1355-1364.
- Cikajlo, I., & Peterlin Potisk, K. (2019a). Advantages of using 3D virtual reality based training in persons with Parkinson's disease: A parallel study. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 16(1), 1-14.
- Cikajlo, I., & Peterlin Potisk, K. (2019b). Advantages of using 3D virtual reality based training in persons with Parkinson's disease: a parallel study. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 16, 1-14.
- Cikajlo, I., & Pogačnik, M. (2020). Movement analysis of pick-and-place virtual reality exergaming in patients with Parkinson's disease. *Technology and Health Care*, 28(4), 391-402.
- Cobo, R., García-Piqueras, J., Cobo, J., & Vega, J. A. (2021). The human cutaneous sensory corpuscles: an update. *Journal of Clinical Medicine*, 10(2), 227.
- Collins, D. F., & Prochazka, A. (1996). Movement illusions evoked by ensemble cutaneous input from the dorsum of the human hand. *The Journal of physiology*, 496(3), 857-871.
- Consalez, G. G., & Hawkes, R. (2013). The compartmental restriction of cerebellar interneurons. *Frontiers in neural circuits*, 6, 123.
- Conte, A., Khan, N., Defazio, G., Rothwell, J. C., & Berardelli, A. (2013). Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 9(12), 687-697.
- Cookson, M. R. (2009). α -Synuclein and neuronal cell death. *Molecular neurodegeneration*, 4, 1-14.
- Costa, J., Lunet, N., Santos, C., Santos, J., & Vaz-Carneiro, A. (2010). Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Alzheimer's disease*, 20(s1), S221-S238.
- D'Angelo, E. (2018). Physiology of the cerebellum. *Handbook of clinical neurology*, 154, 85-108.
- D'Ardenne, K., Eshel, N., Luka, J., Lenartowicz, A., Nystrom, L. E., & Cohen, J. D. (2012). Role of prefrontal cortex and the midbrain dopamine system in working memory updating. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(49), 19900-19909.
- Dąbrowská, M., Pastucha, D., Janura, M., Tomášková, H., Honzíková, L., Baníková, Š., Filip, M., & Fiedorová, I. (2023). Effect of virtual reality therapy on quality of life and self-sufficiency in post-stroke patients. *Medicina*, 59(9), 1669.
- Damier, P., Hirsch, E., Agid, Y., & Graybiel, A. (1999). The substantia nigra of the human brain: II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain*, 122(8), 1437-1448.
- Daneshvar, P., Ghasemi, G., Zolaktaf, V., & Karimi, M. T. (2019). Comparison of the effect of 8-week rebound therapy-based exercise program and weight-supported exercises on the range of motion, proprioception, and the quality of life in patients with Parkinson's disease. *International journal of preventive medicine*, 10(1), 131.
- Davidson, S., Cronin-Golomb, A., & Lee, A. (2005). Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease. *Vision research*, 45(10), 1285-1296.

Deems, D. A., Doty, R. L., Settle, R. G., Moore-Gillon, V., Shaman, P., Mester, A. F., Kimmelman, C. P., Brightman, V. J., & Snow, J. B. (1991). Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 117(5), 519-528.

Delamarre, A., & Meissner, W. G. (2017). Epidemiology, environmental risk factors and genetics of Parkinson's disease. *La Presse Médicale*, 46(2), 175-181.

Deng, H., Wang, P., & Jankovic, J. (2018). The genetics of Parkinson disease. *Ageing research reviews*, 42, 72-85.

Deshpande, N., Connelly, D. M., Culham, E. G., & Costigan, P. A. (2003). Reliability and validity of ankle proprioceptive measures. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 84(6), 883-889.

Desrosiers, J., Bravo, G., Hébert, R., Dutil, É., & Mercier, L. (1994). Validation of the Box and Block Test as a measure of dexterity of elderly people: reliability, validity, and norms studies. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 75(7), 751-755.

Di Monte, D. A., Lavasani, M., & Manning-Bog, A. B. (2002). Environmental factors in Parkinson's disease. *Neurotoxicology*, 23(4-5), 487-502.

Dickinson, M. H., Farley, C. T., Full, R. J., Koehl, M., Kram, R., & Lehman, S. (2000). How animals move: an integrative view. *science*, 288(5463), 100-106.

Dickson, D. W. (2018). Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism & related disorders*, 46, S30-S33.

Diederich, N. J., Stebbins, G., Schiltz, C., & Goetz, C. G. (2014). Are patients with Parkinson's disease blind to blindsight? *Brain*, 137(6), 1838-1849.

Dinis-Oliveira, R., Remiao, F., Carmo, H., Duarte, J., Navarro, A. S., Bastos, M., & Carvalho, F. (2006). Paraquat exposure as an etiological factor of Parkinson's disease. *Neurotoxicology*, 27(6), 1110-1122.

Dirnberger, G., & Jahanshahi, M. (2013). Executive dysfunction in Parkinson's disease: A review. *Journal of neuropsychology*, 7(2), 193-224.

Dockx, K., Bekkers, E. M., Van den Bergh, V., Ginis, P., Rochester, L., Hausdorff, J. M., Mirelman, A., & Nieuwboer, A. (2016). Virtual reality for rehabilitation in Parkinson's disease. *Cochrane database of systematic reviews*(12).

Dorsey, E., Sherer, T., Okun, M. S., & Bloem, B. R. (2018). The emerging evidence of the Parkinson pandemic. *Journal of Parkinson's disease*, 8(s1), S3-S8.

Dorsey, E. R., Elbaz, A., Nichols, E., Abbasi, N., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Adsuar, J. C., Ansha, M. G., Brayne, C., & Choi, J.-Y. J. (2018). Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 17(11), 939-953.

Doty, R. L. (2017). Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases: is there a common pathological substrate? *The Lancet Neurology*, 16(6), 478-488.

Dubois, B. (1991). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Handbook of neuropsychology*, 5, 195-240.

Düger, T., Yakut, E., Öksüz, Ç., Yörükan, S., Bilgütay, B. S., Ayhan, Ç., Leblebicioğlu, G., Kayıhan, H., Kırdı, N., & Yakut, Y. (2006). Kol, omuz ve el sorunları (disabilities of the arm, shoulder and hand-DASH) anketi Türkçe uyarlamasının güvenilirliği ve geçerliği. *Fizyoterapi Rehabilitasyon*, 17(3), 99-107.

Edin, B. B., & Johansson, N. (1995). Skin strain patterns provide kinaesthetic information to the human central nervous system. *The Journal of physiology*, 487(1), 243-251.

Eggers, C., Kahraman, D., Fink, G., Schmidt, M., & Timmermann, L. (2011). P145 Akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease patients show different patterns of FP-CIT SPECT. *Basal Ganglia*, 1(1), 34.

Elangovan, N., Herrmann, A., & Konczak, J. (2014). Assessing proprioceptive function: evaluating joint position matching methods against psychophysical thresholds. *Physical therapy*, 94(4), 553-561.

Elangovan, N., Tuite, P. J., & Konczak, J. (2018). Somatosensory training improves proprioception and untrained motor function in Parkinson's disease. *Frontiers in neurology*, 9, 1053.

Elangovan, N., Yeh, I.-L., Holst-Wolf, J., & Konczak, J. (2019). A robot-assisted sensorimotor training program can improve proprioception and motor function in stroke survivors. 2019 IEEE 16th International Conference on Rehabilitation Robotics (ICORR),

Elbaz, A., Carcaillon, L., Kab, S., & Moisan, F. (2016). Epidemiology of Parkinson's disease. *Revue neurologique*, 172(1), 14-26.

Elbaz, A., Clavel, J., Rathouz, P. J., Moisan, F., Galanaud, J. P., Delemotte, B., Alperovitch, A., & Tzourio, C. (2009). Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Annals of neurology*, 66(4), 494-504.

Ellaway, P. H., Taylor, A., & Durbaba, R. (2015). Muscle spindle and fusimotor activity in locomotion. *Journal of anatomy*, 227(2), 157-166.

Erro, R., Picillo, M., Vitale, C., Amboni, M., Moccia, M., Santangelo, G., Pellecchia, M. T., & Barone, P. (2016). The non - motor side of the honeymoon period of Parkinson's disease and its relationship with quality of life: a 4 - year longitudinal study. *European journal of neurology*, 23(11), 1673-1679.

Fahn, S. (1987). Unified Parkinson's disease rating scale. *Recent developments in Parkinson's disease*, 153-163.

Fernández-González, D., Rodríguez-Costa, I., Sanz-Esteban, I., & Estrada-Barranco, C. (2023). Therapeutic intervention with virtual reality in patients with Parkinson's disease for upper limb motor training: A systematic review. *Rehabilitación*, 57(2), 100751.

Fernández-González, P., Carratalá-Tejada, M., Monge-Pereira, E., Collado-Vázquez, S., Sánchez-Herrera Baeza, P., Cuesta-Gómez, A., Oña-Simbaña, E. D., Jardón-Huete, A., Molina-Rueda, F., & Balaguer-Bernaldo de Quirós, C. (2019). Leap motion controlled video game-based therapy for upper limb rehabilitation in patients with Parkinson's disease: a feasibility study. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 16, 1-10.

Ferreira, M., & Massano, J. (2017). An updated review of Parkinson's disease genetics and clinicopathological correlations. *Acta Neurologica Scandinavica*, 135(3), 273-284.

Fil Balkan, A., Cano-de-la-Cuerda, R., Munoz-Hellin, E., Vela, L., Ramiro-Gonzalez, M., & Fernandez-de-las-Penas, C. (2013). Pain in Parkinson disease: A review of the literature [Universally Available]. *Parkinsonism & related disorders*, 19(3).

Fontoura, V. C. B., de Macêdo, J. G. F., da Silva, L. P., da Silva, I. B., de Sales, M., & Coriolano, D. M. (2017). The role of rehabilitation with virtual reality in functional ability and quality of life of individuals with Parkinson's disease. *CEP*, 53140, 160.

Fox, K. (2009). Experience-dependent plasticity mechanisms for neural rehabilitation in somatosensory cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1515), 369-381.

Gaenslen, A., Swid, I., Liepelt - Scarfone, I., Godau, J., & Berg, D. (2011). The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(4), 653-658.

Galvan, A., Devergnas, A., & Wichmann, T. (2015). Alterations in neuronal activity in basal ganglia-thalamocortical circuits in the parkinsonian state. *Frontiers in neuroanatomy*, 9, 5.

Ganguly, J., Kulshreshtha, D., Almotiri, M., & Jog, M. (2021). Muscle tone physiology and abnormalities. *Toxins*, 13(4), 282.

Gaprielian, P., Scott, S. H., Lowrey, C., Reid, S., Pari, G., & Levy, R. (2019). Integrated robotics platform with haptic control differentiates subjects with Parkinson's disease from controls and quantifies the motor effects of levodopa. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 16, 1-14.

Gasser, T. (2009). Molecular pathogenesis of Parkinson disease: insights from genetic studies. *Expert reviews in molecular medicine*, 11, e22.

Gerfen, C. R., & Surmeier, D. J. (2011). Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annual review of neuroscience*, 34(1), 441-466.

Ghazi-Saidi, L. (2020). Visuospatial and executive deficits in Parkinson's disease: A review. *Acta Scientific Neurology* (ISSN: 2582-1121), 3(4).

Goble, D. J., Lewis, C. A., Hurvitz, E. A., & Brown, S. H. (2005). Development of upper limb proprioceptive accuracy in children and adolescents. *Human movement science*, 24(2), 155-170.

Graybiel, A. M. (1990). Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends in neurosciences*, 13(7), 244-254.

Grosset, J.-F., Mora, I., Lambertz, D., & Pérot, C. (2007). Changes in stretch reflexes and muscle stiffness with age in prepubescent children. *Journal of applied physiology*, 102(6), 2352-2360.

Gurcay, E., Bal, A., & Cakci, A. (2009). Health-related quality of life in first-ever stroke patients. *Annals of Saudi medicine*, 29(1), 36-40.

Haehner, A., Boesveldt, S., Berendse, H., Mackay-Sim, A., Fleischmann, J., Silburn, P., Johnston, A., Mellick, G., Herting, B., & Reichmann, H. (2009). Prevalence of smell loss in Parkinson's disease—a multicenter study. *Parkinsonism & related disorders*, 15(7), 490-494.

Haliloglu, G., Becker, K., Temucin, C., Talim, B., Küçükşahin, N., Pergande, M., Motameny, S., Nürnberg, P., Aydingoz, U., & Topaloglu, H. (2017). Recessive PIEZO2 stop mutation causes distal arthrogryposis with distal muscle weakness, scoliosis and proprioception defects. *Journal of human genetics*, 62(4), 497-501.

Han, J., Waddington, G., Adams, R., Anson, J., & Liu, Y. (2016). Assessing proprioception: a critical review of methods. *Journal of Sport and Health Science*, 5(1), 80-90.

Harnois, C., & Di Paolo, T. (1990). Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Investigative ophthalmology & visual science*, 31(11), 2473-2475.

Hashemi, Y., Taghizadeh, G., Azad, A., & Behzadipour, S. (2022). The effects of supervised and non-supervised upper limb virtual reality exercises on upper limb sensory-motor functions in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Human movement science*, 85, 102977.

Hashizume, K., & Kanda, K. (1995). Differential effects of aging on motoneurons and peripheral nerves innervating the hindlimb and forelimb muscles of rats. *Neuroscience research*, 22(2), 189-196.

He, J., Li, C., Lin, J., Shu, B., Ye, B., Wang, J., Lin, Y., & Jia, J. (2022). Proprioceptive training with visual feedback improves upper limb function in stroke patients: a pilot study. *Neural Plasticity*, 2022(1), 1588090.

Hillier, S., Immink, M., & Thewlis, D. (2015). Assessing proprioception: a systematic review of possibilities. *Neurorehabilitation and neural repair*, 29(10), 933-949.

Hirsch, E. C., Vyas, S., & Hunot, S. (2012). Neuroinflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 18, S210-S212.

Holst-Wolf, J. M., Yeh, I.-L., & Konczak, J. (2016). Development of proprioceptive acuity in typically developing children: normative data on forearm position sense. *Frontiers in human neuroscience*, 10, 436.

Hulliger, M. (1984). The mammalian muscle spindle and its central control. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, Volume 101: Volume: 101, 1-110.

Hussein, A., Guevara, C. A., Del Valle, P., Gupta, S., Benson, D. L., & Huntley, G. W. (2023). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: the neurobiology of early psychiatric and cognitive dysfunction. *The Neuroscientist*, 29(1), 97-116.

Isernia, S., Di Tella, S., Pagliari, C., Jonsdottir, J., Castiglioni, C., Gindri, P., Salza, M., Gramigna, C., Palumbo, G., & Molteni, F. (2020). Effects of an innovative telerehabilitation intervention for people with Parkinson's disease on quality of life, motor, and non-motor abilities. *Frontiers in neurology*, 11, 846.

Jacobs, J. V., & Horak, F. (2006). Abnormal proprioceptive-motor integration contributes to hypometric postural responses of subjects with Parkinson's disease. *Neuroscience*, 141(2), 999-1009.

Jayasinghe, S. A., Sarlegna, F. R., Scheidt, R. A., & Sainburg, R. L. (2021). Somatosensory deafferentation reveals lateralized roles of proprioception in feedback and adaptive feedforward control of movement and posture. *Current opinion in physiology*, 19, 141-147.

Jelić, A., Tieri, G., De Matteis, F., Babiloni, F., & Vecchiato, G. (2016). The enactive approach to architectural experience: A neurophysiological perspective on embodiment, motivation, and affordances. *Frontiers in psychology*, 7, 481.

Johansson, R. S., & Westling, G. (1984). Roles of glabrous skin receptors and sensorimotor memory in automatic control of precision grip when lifting rougher or more slippery objects. *Experimental brain research*, 56, 550-564.

Johnson, L., Bird, M.-L., Muthalib, M., & Teo, W.-P. (2020). An Innovative STROKE Interactive Virtual thERapy (STRIVE) online platform for community-dwelling stroke survivors: A randomized controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 101(7), 1131-1137.

Kahraman, T., Genç, A., Söke, F., Göz, E., Çolakoğlu, B. D., & Keskinöğlu, P. (2018). Validity and reliability of the Turkish version of the 8-item Parkinson's disease questionnaire. *Archives of Neuropsychiatry*, 55(4), 337.

Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The lancet*, 386(9996), 896-912.

Keogh, J. W., Cox, A., Anderson, S., Liew, B., Olsen, A., Schram, B., & Furness, J. (2019). Reliability and validity of clinically accessible smartphone applications to measure joint range of motion: A systematic review. *PloS one*, 14(5), e0215806.

Khudados, E., Cody, F. W., & O'Boyle, D. J. (1999). Proprioceptive regulation of voluntary ankle movements, demonstrated using muscle vibration, is impaired by Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 67(4), 504-510.

Kilinc, M., Oksuz, C., Oztuna, D., Alemdaroglu, I., Demirci, C., Yildirim, S., & Yilmaz, O. (2013). P. 10.1 The Turkish version of Rasch built ACTIVLIM questionnaire for Neuromuscular diseases. *Neuromuscular Disorders*, 23(9), 789.

Kitada, T., Asakawa, S., Hattori, N., Matsumine, H., Yamamura, Y., Minoshima, S., Yokochi, M., Mizuno, Y., & Shimizu, N. (1998). Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*, 392(6676), 605-608.

Klein, C., & Westenberger, A. (2012). Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(1), a008888.

Klockgether, T., Borutta, M., Rapp, H., Spieker, S., & Dichgans, J. (1995). A defect of kinesthesia in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 10(4), 460-465.

Klockgether, T., & Dichgans, J. (1994). Visual control of arm movement in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 9(1), 48-56.

Konczak, J., & Abbruzzese, G. (2013). Focal dystonia in musicians: linking motor symptoms to somatosensory dysfunction. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 297.

Konczak, J., Corcos, D. M., Horak, F., Poizner, H., Shapiro, M., Tuite, P., Volkmann, J., & Maschke, M. (2009). Proprioception and motor control in Parkinson's disease. *Journal of Motor Behavior*, 41(6), 543-552.

Konczak, J., Krawczewski, K., Tuite, P., & Maschke, M. (2007). The perception of passive motion in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 254, 655-663.

Konczak, J., Li, K.-y., Tuite, P. J., & Poizner, H. (2008). Haptic perception of object curvature in Parkinson's disease. *PloS one*, 3(7), e2625.

Konczak, J., Sciutti, A., Avanzino, L., Squeri, V., Gori, M., Masia, L., Abbruzzese, G., & Sandini, G. (2012). Parkinson's disease accelerates age-related decline in haptic perception by altering somatosensory integration. *Brain*, 135(11), 3371-3379.

Kouli, A., Torsney, K. M., & Kuan, W.-L. (2018). Parkinson's disease: etiology, neuropathology, and pathogenesis. *Exon Publications*, 3-26.

Lahude, A. B., Souza Corrêa, P., P. Cabeleira, M. E., & Cechetti, F. (2023). The impact of virtual reality on manual dexterity of Parkinson's disease subjects: a systematic review. *Disability and Rehabilitation: Assistive Technology*, 18(7), 1237-1244.

Lanciego, J. L., Luquin, N., & Obeso, J. A. (2012). Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(12), a009621.

Lee, J.-K., Tran, T., & Tansey, M. G. (2009). Neuroinflammation in Parkinson's disease. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 4, 419-429.

Lee, R., & Tatton, W. (1975). Motor responses to sudden limb displacements in primates with specific CNS lesions and in human patients with motor system disorders. *Canadian journal of neurological sciences*, 2(3), 285-293.

Li, K.-y., Pickett, K., Nestrasil, I., Tuite, P., & Konczak, J. (2010). The effect of dopamine replacement therapy on haptic sensitivity in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 257, 1992-1998.

Liu, J.-X., Eriksson, P.-O., Thornell, L.-E., & Pedrosa-Domellöf, F. (2005). Fiber content and myosin heavy chain composition of muscle spindles in aged human biceps brachii. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 53(4), 445-454.

Lobenhoffer, P., Biedert, R., Stauffer, E., Lattermann, C., Gerich, T., & Müller, W. (1996). Occurrence and distribution of free nerve endings in the distal iliotibial tract system of the knee. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 4(2), 111-115.

López-Huerta, V. G., Carrillo-Reid, L., Galarraga, E., Tapia, D., Fiordelisio, T., Drucker-Colin, R., & Vargas, J. (2013). The balance of striatal feedback transmission is disrupted in a model of parkinsonism. *Journal of Neuroscience*, 33(11), 4964-4975.

López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217.

Love, T. M. (2014). Oxytocin, motivation and the role of dopamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 119, 49-60.

Lubomski, M., Davis, R. L., & Sue, C. M. (2021). Cognitive influences in Parkinson's disease patients and their caregivers: perspectives from an Australian cohort. *Frontiers in Neurology*, 12, 673816.

MacKinnon, C. D. (2018). Sensorimotor anatomy of gait, balance, and falls. *Handbook of clinical neurology*, 159, 3-26.

MacMahon Copas, A. N., McComish, S. F., Fletcher, J. M., & Caldwell, M. A. (2021). The pathogenesis of Parkinson's disease: a complex interplay between astrocytes, microglia, and T lymphocytes? *Frontiers in neurology*, 12, 666737.

Macpherson, J., Horak, F., Kandel, E., Schwartz, J., Jessell, T., Siegelbaum, S., & Hudspeth, A. (2013). *Principles of neural science*. New York: McGraw-Hill Medical.

Madan, M. (2014). Parkinson hastalarında Aktivlim ölçeğinin psikometrik özelliklerinin araştırılması.

Maggio, M. G., Maresca, G., De Luca, R., Stagnitti, M. C., Porcari, B., Ferrera, M. C., Galletti, F., Casella, C., Manuli, A., & Calabrò, R. S. (2019). The growing use of virtual reality in cognitive rehabilitation: fact, fake or vision? A scoping review. *Journal of the National Medical Association*, 111(4), 457-463.

Malwanage, K. T., Dissanayaka, T. D., Allen, N. E., & Paul, S. S. (2023). Effect of proprioceptive training compared to other interventions for upper limb deficits in people with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Archives of physical medicine and rehabilitation*.

Marini, F., Squeri, V., Morasso, P., Campus, C., Konczak, J., & Masia, L. (2017). Robot-aided developmental assessment of wrist proprioception in children. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 14, 1-10.

Marsden, C. (1992). Dopamine and basal ganglia disorders in humans. *Seminars in Neuroscience*,

Marsh, L. (2013). Depression and Parkinson's disease: current knowledge. *Current neurology and neuroscience reports*, 13, 1-9.

Maschke, M., Gomez, C. M., Tuite, P. J., & Konczak, J. (2003). Dysfunction of the basal ganglia, but not the cerebellum, impairs kinaesthesia. *Brain*, 126(10), 2312-2322.

McCann, H., Stevens, C. H., Cartwright, H., & Halliday, G. M. (2014). α -Synucleinopathy phenotypes. *Parkinsonism & related disorders*, 20, S62-S67.

McDowell, S.-A., & Harris, J. (1997). Irrelevant peripheral visual stimuli impair manual reaction times in Parkinson's disease. *Vision research*, 37(24), 3549-3558.

McGuigan, S., Zhou, S.-H., Brosnan, M. B., Thyagarajan, D., Bellgrove, M. A., & Chong, T. T. (2019). Dopamine restores cognitive motivation in Parkinson's disease. *Brain*, 142(3), 719-732.

McNamara, P., Stavitsky, K., Harris, E., Szent - Imrey, O., & Durso, R. (2010). Mood, side of motor symptom onset and pain complaints in Parkinson's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*, 25(5), 519-524.

Moon, K. M., Kim, J., Seong, Y., Suh, B.-C., Kang, K., Choe, H. K., & Kim, K. (2021). Proprioception, the regulator of motor function. *BMB reports*, 54(8), 393.

Mori, L., Putzolu, M., Bonassi, G., Galeoto, G., Mezzarobba, S., Trompetto, C., Avanzino, L., Marchese, R., Abbruzzese, G., & Pelosin, E. (2019). Haptic perception of verticality correlates

with postural and balance deficits in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 66, 45-50.

Moustafa, A. A., Chakravarthy, S., Phillips, J. R., Gupta, A., Keri, S., Polner, B., Frank, M. J., & Jahanshahi, M. (2016). Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 68, 727-740.

Myall, D., Pitcher, T., Pearson, J., Dalrymple-Alford, J., Anderson, T., & MacAskill, M. (2017). Parkinson's in the oldest old: Impact on estimates of future disease burden. *Parkinsonism & related disorders*, 42, 78-84.

Mynark, R. G., & Kocejka, D. M. (2001). Effects of age on the spinal stretch reflex. *Journal of applied biomechanics*, 17(3), 188-203.

Nakamura, S., Akiguchi, I., Kameyama, M., & Mizuno, N. (1985). Age-related changes of pyramidal cell basal dendrites in layers III and V of human motor cortex: a quantitative Golgi study. *Acta neuropathologica*, 65, 281-284.

Nelson, A. B., & Kreitzer, A. C. (2014). Reassessing models of basal ganglia function and dysfunction. *Annual review of neuroscience*, 37(1), 117-135.

O'suilleabhain, P., Bullard, J., & Dewey, R. (2001). Proprioception in Parkinson's disease is acutely depressed by dopaminergic medications. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 71(5), 607-610.

O'Sullivan, M., Eyre, J., & Miller, S. (1991). Radiation of phasic stretch reflex in biceps brachii to muscles of the arm in man and its restriction during development. *The Journal of physiology*, 439(1), 529-543.

Obeso, J. A., Rodriguez-Oroz, M. C., Rodriguez, M., Lanciego, J. L., Artieda, J., Gonzalo, N., & Olanow, C. W. (2000). Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends in neurosciences*, 23, S8-S19.

Oh, J., Mahnan, A., Xu, J., Block, H. J., & Konczak, J. (2023). Typical development of finger position sense from late childhood to adolescence. *Journal of Motor Behavior*, 55(1), 102-110.

Ohashi, H., Gribble, P. L., & Ostry, D. J. (2019). Somatosensory cortical excitability changes precede those in motor cortex during human motor learning. *Journal of neurophysiology*, 122(4), 1397-1405.

Oña, E. D., Balaguer, C., Cano-de la Cuerda, R., Collado-Vázquez, S., & Jardón, A. (2018). Effectiveness of serious games for leap motion on the functionality of the upper limb in Parkinson's disease: a feasibility study. *Computational intelligence and neuroscience*, 2018(1), 7148427.

Opara, J. A., Małeck, A., Małeczka, E., & Socha, T. (2017). Motor assessment in Parkinson's disease. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 24(3).

Ostry, D. J., Darainy, M., Mattar, A. A., Wong, J., & Gribble, P. L. (2010). Somatosensory plasticity and motor learning. *Journal of Neuroscience*, 30(15), 5384-5393.

Ostry, D. J., & Gribble, P. L. (2016). Sensory plasticity in human motor learning. *Trends in neurosciences*, 39(2), 114-123.

Ou, Z., Pan, J., Tang, S., Duan, D., Yu, D., Nong, H., & Wang, Z. (2021). Global trends in the incidence, prevalence, and years lived with disability of Parkinson's disease in 204 countries/territories from 1990 to 2019. *Frontiers in public health*, 9, 776847.

Österlund, C., Liu, J. X., Thornell, L. E., & Eriksson, P. O. (2011). Muscle spindle composition and distribution in human young masseter and biceps brachii muscles reveal early growth and maturation. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*, 294(4), 683-693.

Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Strafella, A. P., & Krack, P. (2015). Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *The Lancet Neurology*, 14(5), 518-531.

Parsons, T. D., & Rizzo, A. A. (2008). Affective outcomes of virtual reality exposure therapy for anxiety and specific phobias: A meta-analysis. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, 39(3), 250-261.

Patel, N., Jankovic, J., & Hallett, M. (2014). Sensory aspects of movement disorders. *The Lancet Neurology*, 13(1), 100-112.

Pazzaglia, C., Imbimbo, I., Tranchita, E., Minganti, C., Ricciardi, D., Monaco, R. L., Parisi, A., & Padua, L. (2020). Comparison of virtual reality rehabilitation and conventional rehabilitation in Parkinson's disease: a randomised controlled trial. *Physiotherapy*, 106, 36-42.

Perrochon, A., Borel, B., Istrate, D., Compagnat, M., & Daviet, J.-C. (2019). Exercise-based games interventions at home in individuals with a neurological disease: A systematic review and meta-analysis. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 62(5), 366-378.

Persky, S., & Blascovich, J. (2008). Immersive virtual video game play and presence: Influences on aggressive feelings and behavior. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, 17(1), 57-72.

Perugini, A., Ditterich, J., Shaikh, A. G., Knowlton, B. J., & Basso, M. A. (2018). Paradoxical decision-making: a framework for understanding cognition in Parkinson's disease. *Trends in neurosciences*, 41(8), 512-525.

Peterka, M., Odorfer, T., Schwab, M., Volkmann, J., & Zeller, D. (2020). LSVT-BIG therapy in Parkinson's disease: physiological evidence for proprioceptive recalibration. *BMC neurology*, 20, 1-8.

Peto, V., Jenkinson, C., & Fitzpatrick, R. (1998). PDQ-39: a review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. *Journal of neurology*, 245, S10-S14.

Pickett, K., & Konczak, J. (2009). Measuring kinaesthetic sensitivity in typically developing children. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 51(9), 711-716.

Poewe, W. (2008). Non - motor symptoms in Parkinson's disease. *European journal of neurology*, 15, 14-20.

Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkmann, J., Schrag, A.-E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-21.

Polymeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S. E., Dehejia, A., Dutra, A., Pike, B., Root, H., Rubenstein, J., & Boyer, R. (1997). Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *science*, 276(5321), 2045-2047.

Pontone, G. M., Dissanayaka, N., Apostolova, L., Brown, R. G., Dobkin, R., Dujardin, K., Friedman, J. H., Leentjens, A. F., Lenze, E. J., & Marsh, L. (2019). Report from a multidisciplinary meeting on anxiety as a non-motor manifestation of Parkinson's disease. *npj Parkinson's Disease*, 5(1), 30.

Popa, L. S., Hewitt, A. L., & Ebner, T. J. (2012). Predictive and feedback performance errors are signaled in the simple spike discharge of individual Purkinje cells. *Journal of Neuroscience*, 32(44), 15345-15358.

Popa, L. S., Streng, M. L., & Ebner, T. J. (2017). Long-term predictive and feedback encoding of motor signals in the simple spike discharge of Purkinje cells. *Eneuro*, 4(2).

Postuma, R. B., Iranzo, A., Hogl, B., Arnulf, I., Ferini - Strambi, L., Manni, R., Miyamoto, T., Oertel, W., Dauvilliers, Y., & Ju, Y. E. (2015). Risk factors for neurodegeneration in idiopathic

rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study. *Annals of neurology*, 77(5), 830-839.

Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A., & Steeves, T. D. (2014). The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 29(13), 1583-1590.

Proske, U. (2015). The role of muscle proprioceptors in human limb position sense: a hypothesis. *Journal of anatomy*, 227(2), 178-183.

Proske, U., & Gandevia, S. C. (2012). The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. *Physiological reviews*.

Putzki, N., Stude, P., Konczak, J., Graf, K., Diener, H. C., & Maschke, M. (2006). Kinesthesia is impaired in focal dystonia. *Movement Disorders*, 21(6), 754-760.

Qian, E., & Huang, Y. (2019). Subtyping of Parkinson's disease-where are we up to? *Aging and disease*, 10(5), 1130.

Quinn, L., Busse, M., & Dal Bello-Haas, V. (2013). Management of upper extremity dysfunction in people with Parkinson disease and Huntington disease: facilitating outcomes across the disease lifespan. *Journal of Hand Therapy*, 26(2), 148-155.

Ramaker, C., Marinus, J., Stiggelbout, A. M., & Van Hilten, B. J. (2002). Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 17(5), 867-876.

Reeve, A., Simcox, E., & Turnbull, D. (2014). Ageing and Parkinson's disease: why is advancing age the biggest risk factor? *Ageing research reviews*, 14, 19-30.

Riva, G., Castelnuovo, G., & Mantovani, F. (2006). Transformation of flow in rehabilitation: the role of advanced communication technologies. *Behavior research methods*, 38(2), 237-244.

Rocha, G. S., Freire, M. A., Britto, A. M., Paiva, K. M., Oliveira, R. F., Fonseca, I. A., Araújo, D. P., Oliveira, L. C., Guzen, F. P., & Moraes, P. L. (2023). Basal ganglia for beginners: the basic concepts you need to know and their role in movement control. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 17, 1242929.

Röijezon, U., Clark, N. C., & Treleven, J. (2015). Proprioception in musculoskeletal rehabilitation. Part 1: Basic science and principles of assessment and clinical interventions. *Manual therapy*, 20(3), 368-377.

Ryan, R. M., & Deci, E. L. (2000). Self-determination theory and the facilitation of intrinsic motivation, social development, and well-being. *American psychologist*, 55(1), 68.

Saito, M., Tomonaga, M., & Narabayashi, H. (1978). Histochemical study of the muscle spindles in parkinsonism, motor neuron disease and myasthenia: An examination of the pathological fusimotor endings by the acetylcholinesterase technic. *Journal of neurology*, 219, 261-271.

Sánchez-Herrera-Baeza, P., Cano-de-la-Cuerda, R., Oña-Simbaña, E. D., Palacios-Ceña, D., Pérez-Corrales, J., Cuenca-Zaldivar, J. N., Gueita-Rodríguez, J., Balaguer-Bernaldo de Quirós, C., Jardón-Huete, A., & Cuesta-Gomez, A. (2020). The impact of a novel immersive virtual reality technology associated with serious games in Parkinson's disease patients on upper limb rehabilitation: a mixed methods intervention study. *Sensors*, 20(8), 2168.

Santana, C. M. F. d., Lins, O. G., Sanguinetti, D. C. d. M., Silva, F. P. d., Angelo, T. D. d. A., Coriolano, M. d. G. W. d. S., Câmara, S. B., & Silva, J. P. d. A. (2015). Effects of treatment with non-immersive virtual reality in the quality of life of people with Parkinson's disease. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 18, 49-58.

- Santuz, A., & Akay, T. (2023). Muscle spindles and their role in maintaining robust locomotion. *The Journal of physiology*, 601(2), 275-285.
- Savica, R., Rocca, W. A., & Ahlskog, J. E. (2010). When does Parkinson disease start? *Archives of neurology*, 67(7), 798-801.
- Schmahmann, J. D., & Pandya, D. N. (1997). The cerebrocerebellar system. *International review of neurobiology*, 41, 31-60.
- Schneider, J. S., Diamond, S. G., & Markham, C. H. (1987). Parkinson's disease: sensory and motor problems in arms and hands. *Neurology*, 37(6), 951-951.
- Schrag, A., Sampaio, C., Counsell, N., & Poewe, W. (2006). Minimal clinically important change on the unified Parkinson's disease rating scale. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 21(8), 1200-1207.
- Seiss, E., Praamstra, P., Hesse, C., & Rickards, H. (2003). Proprioceptive sensory function in Parkinson's disease and Huntington's disease: evidence from proprioception-related EEG potentials. *Experimental brain research*, 148, 308-319.
- Sensing, J. W., & Dosen, S. (2020). A review of sensory feedback in upper-limb prostheses from the perspective of human motor control. *Frontiers in neuroscience*, 14, 345.
- Sherrington, C. S. (1913). Reflex inhibition as a factor in the co-ordination of movements and postures. *Quarterly Journal of Experimental Physiology: Translation and Integration*, 6(3), 251-310.
- Sherrington, C. S. (1918). The integrative action of the nervous system. In *Scientific and Medical Knowledge Production, 1796-1918* (pp. 217-253). Routledge.
- Shibasaki, H., Tsuji, S., & Kuroiwa, Y. (1979). Oculomotor abnormalities in Parkinson's disease. *Archives of neurology*, 36(6), 360-364.
- Singh, A. K. (1991). *The comprehensive history of psychology*. Motilal Banarsidass Publ.
- Skorvanek, M., Goldman, J. G., Jahanshahi, M., Marras, C., Rektorova, I., Schmand, B., van Duijn, E., Goetz, C. G., Weintraub, D., & Stebbins, G. T. (2018). Global scales for cognitive screening in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Movement Disorders*, 33(2), 208-218.
- Smith, L. J., Norcliffe-Kaufmann, L., Palma, J.-A., Kaufmann, H., & Macefield, V. G. (2018). Impaired sensorimotor control of the hand in congenital absence of functional muscle spindles. *Journal of neurophysiology*, 120(6), 2788-2795.
- Stecco, C., Gagey, O., Belloni, A., Pozzuoli, A., Porzionato, A., Macchi, V., Aldegheri, R., De Caro, R., & Delmas, V. (2007). Anatomy of the deep fascia of the upper limb. Second part: study of innervation. *Morphologie*, 91(292), 38-43.
- Streng, M. L., Popa, L. S., & Ebner, T. J. (2017). Climbing fibers control Purkinje cell representations of behavior. *Journal of Neuroscience*, 37(8), 1997-2009.
- Sun, Y., Coppé, J.-P., & Lam, E. W.-F. (2018). Cellular senescence: the sought or the unwanted? *Trends in Molecular Medicine*, 24(10), 871-885.
- Takakusaki, K., Chiba, R., Nozu, T., & Okumura, T. (2016). Brainstem control of locomotion and muscle tone with special reference to the role of the mesopontine tegmentum and medullary reticulospinal systems. *Journal of neural transmission*, 123, 695-729.
- Tambasco, N., Romoli, M., & Calabresi, P. (2018). Levodopa in Parkinson's disease: current status and future developments. *Current neuropharmacology*, 16(8), 1239-1252.

Tatton, W., & Lee, R. (1975). Evidence for abnormal long-loop reflexes in rigid Parkinsonian patients. *Brain research*, 100(3), 671-676.

Therrien, A. S., & Bastian, A. J. (2019). The cerebellum as a movement sensor. *Neuroscience letters*, 688, 37-40.

Thompson, S. (2013). Effect of the Rehabilitation Setting on Motivation and Clinical Outcomes Post Stroke-a Pilot Study University of Otago].

Tysnes, O.-B., & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of neural transmission*, 124, 901-905.

Valente, E. M., Abou-Sleiman, P. M., Caputo, V., Muqit, M. M., Harvey, K., Gispert, S., Ali, Z., Del Turco, D., Bentivoglio, A. R., & Healy, D. G. (2004). Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *science*, 304(5674), 1158-1160.

Van Beek, J. J., Van Wegen, E. E., Bohlhalter, S., & Vanbellingen, T. (2019). Exergaming-based dexterity training in persons with Parkinson disease: a pilot feasibility study. *Journal of neurologic physical therapy*, 43(3), 168-174.

van der Merwe, C., Jalali Sefid Dashti, Z., Christoffels, A., Loos, B., & Bardien, S. (2015). Evidence for a common biological pathway linking three Parkinson's disease - causing genes: parkin, PINK1 and DJ - 1. *European Journal of Neuroscience*, 41(9), 1113-1125.

Vecchiato, G., Tieri, G., Jelic, A., De Matteis, F., Maglione, A. G., & Babiloni, F. (2015). Electroencephalographic correlates of sensorimotor integration and embodiment during the appreciation of virtual architectural environments. *Frontiers in psychology*, 6, 1944.

Verdú, E., Ceballos, D., Vilches, J. J., & Navarro, X. (2000). Influence of aging on peripheral nerve function and regeneration. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 5(4), 191-208.

Villani, D., Riva, F., & Riva, G. (2007). New technologies for relaxation: The role of presence. *International Journal of Stress Management*, 14(3), 260.

Wang, B., Shen, M., Wang, Y.-x., He, Z.-w., Chi, S.-q., & Yang, Z.-h. (2019). Effect of virtual reality on balance and gait ability in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical rehabilitation*, 33(7), 1130-1138.

Wang, J., You, H., Liu, J.-F., Ni, D.-F., Zhang, Z.-X., & Guan, J. (2011). Association of olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth with olfactory function in patients with Parkinson disease. *American journal of neuroradiology*, 32(4), 677-681.

Wang, K. S., McClure Jr, J. P., Alselehdar, S. K., & Kanta, V. (2015). Direct and indirect pathways of the basal ganglia: opponents or collaborators? *Frontiers in neuroanatomy*, 9, 20.

Wang, T., & Hay, J. C. (2015). Alpha-synuclein toxicity in the early secretory pathway: how it drives neurodegeneration in Parkinson's disease. *Frontiers in neuroscience*, 9, 433.

Watson, G. S., & Leverenz, J. B. (2010). Profile of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain Pathology*, 20(3), 640-645.

Weil, R. S., Schrag, A. E., Warren, J. D., Crutch, S. J., Lees, A. J., & Morris, H. R. (2016). Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain*, 139(11), 2827-2843.

Winter, L., Huang, Q., Sertic, J. V., & Konczak, J. (2022). The effectiveness of proprioceptive training for improving motor performance and motor dysfunction: a systematic review. *Frontiers in rehabilitation sciences*, 3, 830166.

Witt, M., Bormann, K., Gudziol, V., Pehlke, K., Barth, K., Minovi, A., Hähner, A., Reichmann, H., & Hummel, T. (2009). Biopsies of olfactory epithelium in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 24(6), 906-914.

Wolpert, D. M., & Kawato, M. (1998). Multiple paired forward and inverse models for motor control. *Neural networks*, 11(7-8), 1317-1329.

Wolpert, D. M., Miall, R. C., & Kawato, M. (1998). Internal models in the cerebellum. *Trends in cognitive sciences*, 2(9), 338-347.

Wu, Y.-T., Chen, K.-H., Ban, S.-L., Tung, K.-Y., & Chen, L.-R. (2019). Evaluation of leap motion control for hand rehabilitation in burn patients: An experience in the dust explosion disaster in Formosa Fun Coast. *Burns*, 45(1), 157-164.

Xia, R., & Mao, Z.-H. (2012). Progression of motor symptoms in Parkinson's disease. *Neuroscience bulletin*, 28, 39-48.

Yang, N., Waddington, G., Adams, R., & Han, J. (2019). Age-related changes in proprioception of the ankle complex across the lifespan. *Journal of Sport and Health Science*, 8(6), 548-554.

Zayed, J., Ducic, S., Campanella, G., Panisset, J., Andre, P., Masson, H., & Roy, M. (1990). Facteurs environnementaux dans l'etiologie de la maladie de Parkinson. *Canadian journal of neurological sciences*, 17(3), 286-291.

Zhang, C., Wang, L., Hu, W., Wang, T., Zhao, Y., Pan, Y., Almeida, L., Ramirez-Zamora, A., Sun, B., & Li, D. (2020). Combined unilateral subthalamic nucleus and contralateral globus pallidus interna deep brain stimulation for treatment of Parkinson disease: a pilot study of symptom-tailored stimulation. *Neurosurgery*, 87(6), 1139-1147.

Zhu, H., Wang, Y., Elangovan, N., Cappello, L., Sandini, G., Masia, L., & Konczak, J. (2023). A robot-aided visuomotor wrist training induces motor and proprioceptive learning that transfers to the untrained ipsilateral elbow. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 20(1), 143.

Zia, S., Cody, F., & O'Boyle, D. (2000). Joint position sense is impaired by Parkinson's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 47(2), 218-228.

Zia, S., Cody, F. W., & O'Boyle, D. J. (2002). Identification of unilateral elbow - joint position is impaired by Parkinson's disease. *Clinical Anatomy*, 15(1), 23-31.

Zokaie, N., McNeill, A., Proukakis, C., Beavan, M., Jarman, P., Korlipara, P., Hughes, D., Mehta, A., Hu, M. T., & Schapira, A. H. (2014). Visual short-term memory deficits associated with GBA mutation and Parkinson's disease. *Brain*, 137(8), 2303-2311.

EKLER

EK 1 Değerlendirme Formu

Adı- Soyadı:		Tarih:	
Yaş:		HY:	
Boy:		Grup:	
Eğitim Düzeyi:		İlkokul	Kilo:
		Ortaokul	Cinsiyet:
		Lise	Telefon:
		Üniversite	

<u>Propriosepsiyon</u> Değerlendirmesi	1Ölçüm	2Ölçüm	3Ölçüm	Ortalama
T.Ö. 40				
T.Ö. 100				
T.S. 40				
T.S. 100				
Notlar:				

Diğer değerlendirme formları özel izinler ile alındığı için bu kısma eklenmemiştir.