

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

**PRODROMAL PARKİNSON İLE PARKİNSON
HASTALARINDA NUCLEUS CAUDATUS, PUTAMEN VE
GLOBUS PALLIDUS'UN VOLÜMETRİK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Muazzez Begüm BURHAN

**ANATOMİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMANI
Prof. Dr. Behice DURGUN**

ADANA-2024

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

**PRODROMAL PARKİNSON İLE PARKİNSON
HASTALARINDA NUCLEUS CAUDATUS, PUTAMEN VE
GLOBUS PALLIDUS'UN VOLÜMETRİK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Muazzez Begüm BURHAN

**ANATOMİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMANI
Prof. Dr. Behice DURGUN**

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TYL-2022-14452 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

ADANA-2024

KABUL VE ONAY

Anatomi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütölmüş olan
“**Prodromal Parkinson ile Parkinson Hastalarında Nucleus Caudatus, Putamen ve
Globus Pallidus’un Volümetrik Değerlendirilmesi**” adlı çalışma, aşağıdaki jüri
tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tarihi: .../.../2024

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Behice DURGUN

Çukurova Üniversitesi

Başkan

Prof. Dr. Emine Döndü

KIZILKANAT

Çukurova Üniversitesi

Üye

Prof. Dr. Zeliha Kurtoğlu

OLGUNUS

Mersin Üniversitesi

Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun .../.../... tarih ve ... sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Behice DURGUN

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI

ETİK BEYANI

Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesini okuduğumu ve anladığımı ve Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına 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 sonuçlarını bilimsel etik kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Tez olarak sunduğum bu çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda bu konuda hakkımda yapılacak tüm yasal işlemleri ve aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. .../.../2024

Muazzez Begüm BURHAN

Kayıtlı Olunan Program : Anatomi

Tezin Konusu : Prodromal Parkinson ile Parkinson Hastalarında Nucleus Caudatus, Putamen ve Globus Pallidus'un Volümetrik Değerlendirilmesi

Tezin Türü : Yüksek Lisans: ☒ Doktora: ☐

Danışmanın Adı-Soyadı : Prof. Dr. Behice DURGUN

Danışmanın İletişim Bilgileri

Telefon :

E-Posta :

Öğrencinin İletişim Bilgileri

Telefon :

E-Posta :

Adresi :

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca engin bilgi birikimi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, hep daha iyisini yapmak için çalışmama ilham olan, gece gündüz demeden büyük bir özveriyle benimle birlikte çalışan, çıkmaza girdiğim zamanlarda hızlı çözümlerle kurtarıcım olan, her zaman ilgisiyle, sevgisiyle ve büyük desteğiyle yanımda olan sevgili danışmanım, canım hocam Prof. Dr. Behice DURGUN'a,

Tez çalışmam sürecinde yardımlarına ve koşulsuz desteğine minnettar olduğum Prof. Dr. Niyazi ACER'e,

Çalışmamın analizlerini gerçekleştirebilmem için değerli katkılarından ve desteğinden ötürü Doç. Dr. Yaşar SERTDEMİR'e,

Eğitimim süresince kendi bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli Anatomi Anabilim Dalı hocalarıma,

Bu tezin yapılması için maddi destek sağlayan Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri (BAP) birimine,

Yüksek lisans öğrenimim sırasında değerli katkılarından dolayı Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne,

Hayatımın her döneminde daima yanımda oldukları için çok şanslı hissettiğim sevgili ailem ile bana aile olan dostlarıma ve her şeye rağmen büyük bir özveriyle çalışıp bu projeyi tamamladığım için kendime tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
ETİK BEYANI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi	1
1.2. Araştırmanın Amacı	2
1.3. Araştırmanın Hipotezleri	2
2. GENEL BİLGİ.....	3
2.1. Bazal Gangliyonlar.....	3
2.1.1. Bazal Gangliyonlar'ın Anatomisi	3
2.1.1.1. Nucleus Caudatus	4
2.1.1.2. Putamen	5
2.1.1.3. Globus Pallidus	5
2.1.1.4. Nucleus Subthalamicus.....	6
2.1.1.5. Substantia Nigra.....	7
2.1.2. Bazal Gangliyonlar'ın Fonksiyonel Organizasyonu	7
2.1.2.1. Direkt Yolak	8
2.1.2.2. İndirekt Yolak	9
2.1.2.3. Hiperdirekt Yolak	9
2.1.3. Bazal Gangliyonların İşlevleri	10
2.2. Parkinson Hastalığı.....	11
2.3. Prodromal Parkinson Hastalığı.....	16
2.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	18
2.5. Volümetrik Ölçüm ve Analiz	21

3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
3.1. Araştırmanın Örneklemi	23
3.1.1. Çalışmaya dahil olma kriterleri	23
3.1.2. Dışlanma Kriterleri:	23
3.2. Çalışma Materyali	24
3.3. MRG Protokolü	24
3.4. Ölçümler	24
3.5. VolBrain ile MRG Görüntülerinin İşlenmesi	25
3.5.1. Verinin Hazırlanması	25
3.5.2. Verinin Yüklenmesi	27
3.5.3. Verinin işlenmesi	28
3.5.4. Sonuçların analizi	29
3.6. İstatistiksel Analizler	32
4. BULGULAR	33
4.1. Demografik Verilerin Değerlendirilmesi	33
4.2. Volümetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları	33
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	66
KAYNAKLAR	68

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bazal gangliyonların şematik diyagramı	5
Şekil 2. Bazal gangliyonların aksiyal plandaki görünümü	6
Şekil 3. Bazal gangliyonların direkt yolak şeması	8
Şekil 4. Bazal gangliyonların indirekt yolak şeması.....	9
Şekil 5. Bazal gangliyonların hiperdirekt yolak şeması.....	10
Şekil 6. Orijinal bazal gangliyon modelinin şematik özeti	12
Şekil 7. Neokorteksin ana alt bölümlerinin şeması ve başlıca limbik döngü bileşenlerinin diyagramı	13
Şekil 8. Zip dosyanın klasöre ayıklanması	26
Şekil 9. DICOM formatından NIFTI formatına dönüştürme	26
Şekil 10. .rar uzantılı dosyaların oluşturulması	27
Şekil 11. Analiz için ilgili kısmın seçilmesi	27
Şekil 12. Veri dosyasının sisteme yüklenmesi.....	28
Şekil 13. Verinin doğru bir şekilde yüklendiğine dair onay penceresi	28
Şekil 14. Verinin analizine başlandığını gösteren pencere	29
Şekil 15. Analiz raporunun indirilmesi	29
Şekil 16. Yapıların hacim değerlerini gösteren analiz raporu.....	30
Şekil 17. Yapıların segmentasyonunu gösteren analiz raporu	31
Şekil 18. Nucleus Caudatus total hacminin gruplara göre karşılaştırılması.....	37
Şekil 19. Sağ Nucleus Caudatus hacminin gruplara göre karşılaştırılması.....	37
Şekil 20. Sol Nucleus Caudatus hacminin gruplara göre karşılaştırılması	38
Şekil 21. Putamen total hacminin gruplara göre karşılaştırılması.....	41
Şekil 22. Sağ Putamen hacminin gruplara göre karşılaştırılması.....	41
Şekil 23. Sol Putamen hacminin gruplara göre karşılaştırılması	42
Şekil 24. Globus Pallidus total hacminin gruplara göre karşılaştırılması	45
Şekil 25. Sağ Globus Pallidus hacminin gruplara göre karşılaştırılması	45
Şekil 26. Sol Globus Pallidus hacminin gruplara göre karşılaştırılması	46
Şekil 27. Farklı zamanlardaki Total Nucleus Caudatus hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması	47
Şekil 28. Farklı zamanlardaki Sağ Nucleus Caudatus hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	48
Şekil 29. Farklı zamanlardaki Sol Nucleus Caudatus hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması	48
Şekil 30. Farklı zamanlardaki Total Putamen hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması	51
Şekil 31. Farklı zamanlardaki Sağ Putamen hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	52
Şekil 32. Farklı zamanlardaki Sol Putamen hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması	52
Şekil 33. Farklı zamanlardaki Total Globus pallidus hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması	55
Şekil 34. Farklı zamanlardaki Sağ Globus pallidus hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	56
Şekil 35. Farklı zamanlardaki Sol Globus pallidus hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması	56

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Kriterleri	15
Çizelge 2. Prodromal Parkinson hastalığının motor dışı klinik belirteçleri	17
Çizelge 3. Prodromal Parkinson ve Parkinson Olgularının Klinik ve Demografik Özellikleri	24
Çizelge 4. Prodromal Parkinson ve Parkinson Olgularının Yaş Ortalamalarının Karşılaştırılması	33
Çizelge 5. Prodromal Parkinson ve Parkinson Olgularının Cinsiyetlerinin Karşılaştırılması.....	33
Çizelge 6. Nucleus Caudatus hacimlerinin gruplara göre karşılaştırılması	36
Çizelge 7. Putamen hacimlerinin gruplara göre karşılaştırılması	40
Çizelge 8. Globus Pallidus hacimlerinin gruplara göre karşılaştırılması	44
Çizelge 9. Farklı zamanlardaki Nucleus Caudatus hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	47
Çizelge 10. Total Nucleus Caudatus için her bir zaman diliminin diğer zaman dilimleriyle kıyaslanması	49
Çizelge 11. Sağ Nucleus Caudatus için her bir zaman diliminin diğer zaman dilimleriyle kıyaslanması .	49
Çizelge 12. Sol Nucleus Caudatus için her bir zaman diliminin diğer zaman dilimleriyle kıyaslanması..	50
Çizelge 13. Farklı zamanlardaki Putamen hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.....	51
Çizelge 14. Total Putamen için her bir zaman diliminin diğer zaman dilimleriyle kıyaslanması.....	53
Çizelge 15. Sağ Putamen için her bir zaman diliminin diğer zaman dilimleriyle kıyaslanması	53
Çizelge 16. Sol Putamen için her bir zaman diliminin diğer zaman dilimleriyle kıyaslanması.....	54
Çizelge 17. Farklı zamanlardaki Globus Pallidus hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması	55
Çizelge 18. Literatürde Parkinson hastalarının bazal gangliyon hacimleri	64

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

GPe	: Globus Pallidus Externa
GPI	: Globus Pallidus Interna
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PH	: Parkinson Hastalığı
PPH	: Prodromal Parkinson Hastalığı
PPMI	: Parkinson's Progression Markers Initiative
SNe	: Substantia Nigra Pars Reticulata
SNr	: Substantia Nigra Pars Compacta
SNR	:Signal Noise Ratio
SS	: Standart Sapma
T	: Tesla
STN	: Nucleus Subthalamicus
UKPDSBB	: United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank

ÖZET

Prodromal Parkinson ile Parkinson Hastalarında Nucleus Caudatus, Putamen ve Globus Pallidus'un Volümetrik Değerlendirilmesi

Parkinson Hastalığı (PH), ikinci sıklıkta görülen nörodejeneratif hastalıktır. Parkinson Hastalığında nörodejenerasyona bağlı erken semptom ve bulguların görüldüğü ancak tanının henüz kesinleşmediği evre Prodromal Parkinson Hastalığı (PPH) olarak değerlendirilir. Bu latent faz 5 yıldan 20 yıla kadar değişmektedir ve mevcut tanı kriterlerine göre, PH tanısı konulduğunda hastalık zaten ilerlemiş durumdadır. PH subkortikal yapılar olan bazal gangliyonların bozulmalarıyla ortaya çıkmaktadır. Nörogörüntüleme ve nörofizyolojik yöntemler Parkinson hastalarında, hastalık patofizyolojisinin anlaşılması için çok değerli bilgiler sağlar.

Bu çalışmanın amacı Prodromal Parkinson ile Parkinson hastalarında Nucleus Caudatus, Putamen ve Globus Pallidus'un manyetik rezonans görüntüleri kullanılarak ölçülen volümlerinin değerlendirilmesi, bu yapıların PPH ve PH hastalarında nasıl etkilendiğinin karşılaştırmalı olarak ortaya konulmasıdır. Bu amaçla Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) veri tabanından PH tanısı almış 73 hastanın başlangıç, 1., 2. ve 4. yıldaki MR görüntüleri ile PPH tanısı almış 93 hastanın MR görüntüleri değerlendirmeye alınmıştır.

Günümüzde otomatik, güvenilir ve niceliksel olarak hacim değerlendiren MRG yazılımları birçok nörolojik hastalığın görüntülemesinde ve tanı koyulmasında önemli rollere sahiptir. Bu çalışmada, web tabanlı yazılımlardan biri olan VolBrain kullanılmış ve Nucleus Caudatus, Putamen ve Globus Pallidus'un hacimleri cm³ cinsinden ölçülmüştür. Bulguların analizi için SPSS V21 paket programı kullanılmıştır.

Literatürde benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmadan elde edilecek verilerle beyin yapılarındaki olası hacim değişikliklerini saptamanın; hastalığın tanısı, ilerleyişi ve seviyesi hakkında bilgi vereceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Globus Pallidus, Nucleus Caudatus, Parkinson Hastalığı, Prodromal Parkinson Hastalığı, Putamen

ABSTRACT

Volumetric Evaluation of Nucleus Caudatus, Putamen and Globus Pallidus in Patients with Prodromal Parkinson's and Parkinson's

Parkinson's Disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease. The stage in which early symptoms and signs related to neurodegeneration are seen in Parkinson's Disease, but the diagnosis is not yet finalized, is considered as Prodromal Parkinson's Disease (PPD). This latent phase ranges from 5 to 20 years and according to current diagnostic criteria, the disease is already advanced at the time of diagnosis of PD. PD is characterized by disruption of the basal ganglia, which are subcortical structures. Neuroimaging and neurophysiological methods provide invaluable information for understanding disease pathophysiology in Parkinson's patients.

The aim of this study is to evaluate the volumes of Nucleus Caudatus, Putamen and Globus Pallidus measured using magnetic resonance images in patients with Prodromal Parkinson's Disease (PPD) and Parkinson's Disease (PD), and to present comparatively how these structures are affected in patients with PPD and PD. For this purpose, baseline, 1st, 2nd and 4th years MR images of 73 patients who were diagnosed with PD and MR images of 93 patients who were diagnosed with PPD from Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) were evaluated.

Nowadays, automatic, reliable and evaluating volume as quantitatively MRG softwares has important roles in the imaging and diagnosis of many neurological diseases. In this study, VolBrain, one of the web-based softwares, was used and the volumes Nucleus Caudatus, Putamen and Globus Pallidus was measured in cm³. SPSS V21 package program was used for the analysis of the data.

No similar study was found in the literature. Therefore, it is being considered that this study will provide information about the diagnosis, progression and level of the disease by determining possible volume changes in brain structures with the data obtained from the study.

Key Words: Globus Pallidus, Nucleus Caudatus, Parkinson Disease, Prodromal Parkinson Disease, Putamen

1. GİRİŞ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Londralı bir doktor olan Dr. James Parkinson 1817’de yayınladığı “An Essay on the Shaking Palsy” adlı ünlü makalesinde, sinsî bir başlangıç ve ilerleyici bir sakatlık ile karakterize yeni bir hastalığın klinik özelliklerini ayrıntılı olarak tanımladı (1, 2). James Parkinson’un çalışmasını gerçekten fark eden ve yaklaşık 60 yıl sonra bu durumu “Parkinson Hastalığı” olarak adlandıran kişi ise Fransız doktor Jean Martin Charcot’tu (1).

Tahmini küresel prevalansı 10 milyondan fazla vaka ile Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığından sonra en yaygın ikinci nörodejeneratif bozukluktur (3). Epidemiyolojik çalışmalar, PH’nin hem insidansının hem de prevalansının erkeklerde kadınlara göre 1,5-2 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir (4). Parkinson Hastalığı, motor semptomlardan sorumlu olan dopaminerjik nigrostriatal sistemin yanı sıra pek çok nöronal sistem ve organın ilerleyici dejenerasyonu ile karakterizedir (5).

Parkinson Hastalığında nörodejenerasyona bağlı erken semptom ve bulguların görüldüğü ancak tanının henüz kesinleşmediği evre Prodromal Parkinson Hastalığı (PPH) olarak değerlendirilir (6). Bu latent faz 5 yıldan 20 yıla kadar değişmektedir ve mevcut tanı kriterlerine göre, PH tanısı konulduğunda hastalık zaten ilerlemiş durumdadır (7).

Bazal gangliyonları innerve eden mezensefalik dopaminerjik nöronların dejenerasyonu, Parkinson hastalığının kardinal motor semptomlarından sorumludur. Bazal gangliyonlar serebral hemisferlerin derinliklerinde yerleşmiş subkortikal çekirdek grubudur ve nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, nucleus subthalamicus ile substantia nigra’dan meydana gelmektedir (8, 9, 10).

Nörogörüntüleme ve nörofizyolojik yöntemler Parkinson hastalarında hastalık patofizyolojisinin anlaşılması için çok değerli bilgiler sağlar (11). Nörogörüntüleme tekniklerinden biri olan manyetik rezonans görüntüleme (MRG), nörolojik sağlığın nicel ölçümlerini güvenli ve invaziv olmayan bir şekilde elde etmek için kullanılabilir (12). Volümetrik manyetik rezonans görüntüleme, beynin belirli bölgelerinin hacmini ölçmek için yapılan non-invaziv bir beyin görüntüleme tekniğidir ve beynin görsel inspeksiyonla ortaya çıkarılması zor veya imkansız olan ince anormalliklerinin tespit edilmesini sağlar (13).

PH'nin nörogörüntülemesi, asemptomatik taşıyıcılarda pre-semptomatik dönemde meydana gelen değişiklikleri araştırmak için benzersiz fırsatlar sağlayabilir (7). Hastalığın ilerlemesini öngörebilen ve böylece gelecekteki hastalık modifiye edici tedavilerin etkinliğini değerlendirebilen radyolojik biyolojik belirteçlere açık bir ihtiyaç vardır (14). Manyetik rezonans görüntüleme, PH'nin biyolojik belirteçlerini sağlamak için önemli bir umut vaat etmektedir (15).

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı Prodromal Parkinson ile Parkinson hastalarında nucleus caudatus, putamen ve globus pallidus'un manyetik rezonans görüntüleri kullanılarak ölçülen volümlerinin değerlendirilmesi, bu yapıların PPH ve PH hastalarında nasıl etkilendiğinin karşılaştırmalı olarak ortaya konulmasıdır. Bu yapılarda meydana gelen hacim değişikliklerini saptamanın hastalığın tanısı, seviyesi ve klinik seyri açısından bilgi vereceği düşünülmektedir.

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

Bu çalışma aşağıdaki hipotezler ile değerlendirmeye alınmıştır.

İddia hipotezi

H_0 : PPH ile PH hastaları arasında, Nucleus Caudatus, Putamen ve Globus Pallidus hacimleri farklı değildir.

$H_0: \mu_1 - \mu_2 = 0$

H_1 : PPH ile PH hastaları arasında Nucleus Caudatus, Putamen ve Globus Pallidus hacimleri farklıdır.

$H_1(\text{ÇY}): \mu_1 - \mu_2 \neq 0$

Alt Hipotezler

Karıştırmacı faktörlerden olan cinsiyet alt hipotez olarak değerlendirmeye alınacaktır.

2. GENEL BİLGİ

2.1. Bazal Gangliyonlar

2.1.1. Bazal Gangliyonlar'ın Anatomisi

Bazal gangliyonların anatomik-fonksiyonel sistemi yeni bir kavramdır. Eski anatomi incelemelerinde bazal gangliyonların bazıları anatomik olarak tasvir edilirken, beynin derin gri madde çekirdeklerinin morfolojik tanımları 17. yüzyıla kadar başlamamıştı (16). 17. yüzyılda Thomas Willis, beyni farklı bir bakış açısıyla incelemeye karar verdi. Geliştirdiği yeni diseksiyon yöntemi, gri ve beyaz maddenin tipik çizgilerinin beyin sapının tepesinde görülmesine izin verdi ve corpus striatum'ı tanımladı (17). Thomas Willis (1621–1675), Félix Vicq d'Azyr (1748–1794), Christian Reil (1759–1813) ve Karl Friedrich Burdach (1776–1847) günümüzde lenticularis, nucleus caudatus, thalamus ve substantia nigra olarak bilinen yapıların morfolojik tanımlarına büyük katkılarda bulundular (16). Yıllar içinde büyük serebral gangliyon, büyük serebral çekirdek, hemisferik gangliyon gibi farklı şekillerde tanımlamalar yapılmış olup, bazal gangliyon teriminin günümüzde kullanılan orijinal anlamına tanımlanması 20. yüzyılın önde gelen nöroanatomistleriyle mümkün olmuştur (18).

Bazal gangliyonlar serebral hemisferlerin derinliklerinde yerleşmiş subkortikal çekirdek grubudur (8) (Şekil 1, 2). Bazal gangliyonlar geleneksel anatomik sınıflandırmada nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, corpus amygdaloideum ve claustrum'dan meydana gelmekteydi. Archistriatum olarak da adlandırılan corpus amygdaloideum, limbik sistemle bağlantılı olması ve claustrum ise fonksiyonunun bilinmemesi nedeniyle güncel sınıflandırmada bazal gangliyonların içerisinde değerlendirilmemektedir (9). Bazal gangliyonlarla benzer fonksiyonel özellikleri olması ve lezyonlarında benzer klinik tablolar göstermesi nedeniyle diencephalonunda yer alan nucleus subthalamicus ve mesencephalonunda yer alan substantia nigra da bazal gangliyonlara dahil edilmiştir (10).

Nucleus caudatus ve putamen ikilisi benzer histolojik, nörokimyasal ve bağlantısal özellikler göstermeleri nedeniyle striatum veya neostriatum olarak da adlandırılırlar (19). Striatum terimi nucleus caudatus ve putamen arasındaki bağlantıyı sağlayan ve capsula interna içinden geçen gri cevher lifleri tarafından oluşturulmuş çizgili görünümünden gelmektedir (20). Lateralde putamen ve medialde globus pallidus'un

oluşturduğu gri cevher kitlesi ise nucleus lentiformis olarak adlandırılmaktadır ve bu iki gangliyon lamina medullaris lateralis ile birbirlerinden ayrılmışlardır (9). Bazal gangliyonların en büyük bileşeni nucleus caudatus ve nucleus lentiformis'ten oluşan corpus striatumdur (8).

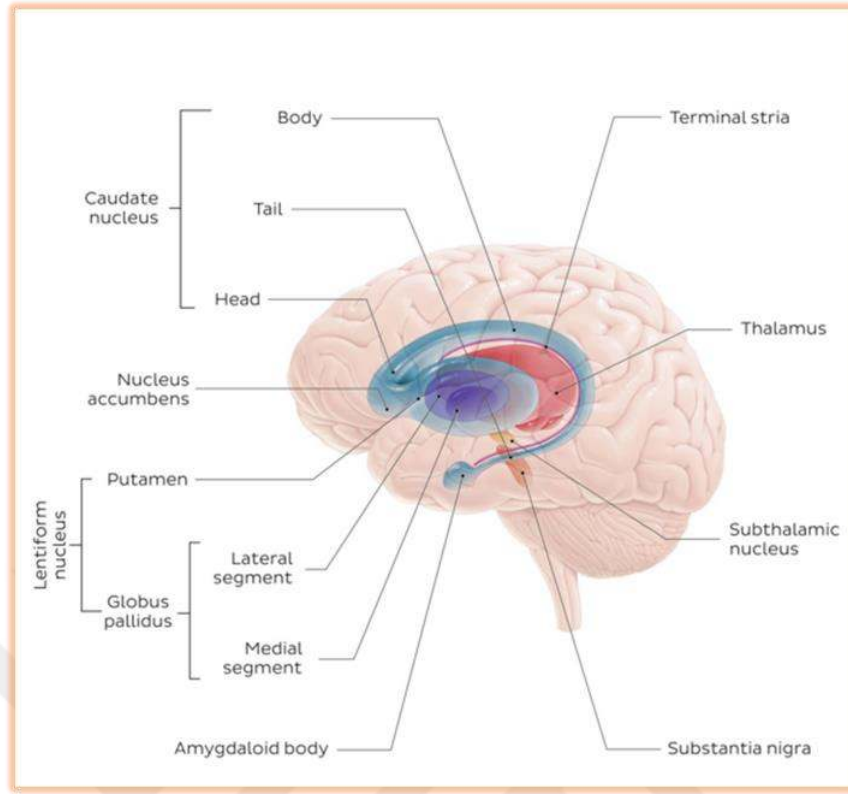
2.1.1.1. Nucleus Caudatus

Nucleus caudatus, beynin derinliklerinde, thalamus'un lateralinde uzanan, "C" harfi şeklinde bir çift subkortikal yapıdır. Her bir nucleus caudatus geniş bir baş (caput), bir gövde (corpus) ve ince bir kuyruktan (cauda) meydana gelir (21).

Caput nuclei caudati, büyük ve yuvarlak olup, ventriculus lateralis'in cornu anterius'unun lateral duvarını oluşturur. Medialde septum pellucidum tarafından ayrılmış olan caput nuclei caudati aşağıya doğru nucleus lentiformis'in putamen kısmıyla devam eder (11, 22).

Corpus nuclei caudati'nin superior kısmı ventriculus lateralis'in cornu anterius'unun oluşumuna katkıda bulunurken inferior kısmı ise capsula interna'ya bağlanır. Corpus'un lateral kısmı corona radiata'ya bağlanırken medial kısmı ise thalamus'a bağlıdır (11).

Cauda nuclei caudati, ventriculus lateralis'in cornu inferius'unun tavanında öne doğru uzanır ve corpus amygdaloideum'da sonlanır (21, 22).



Şekil 1. Bazal gangliyonların şematik diyagramı (23)

2.1.1.2. Putamen

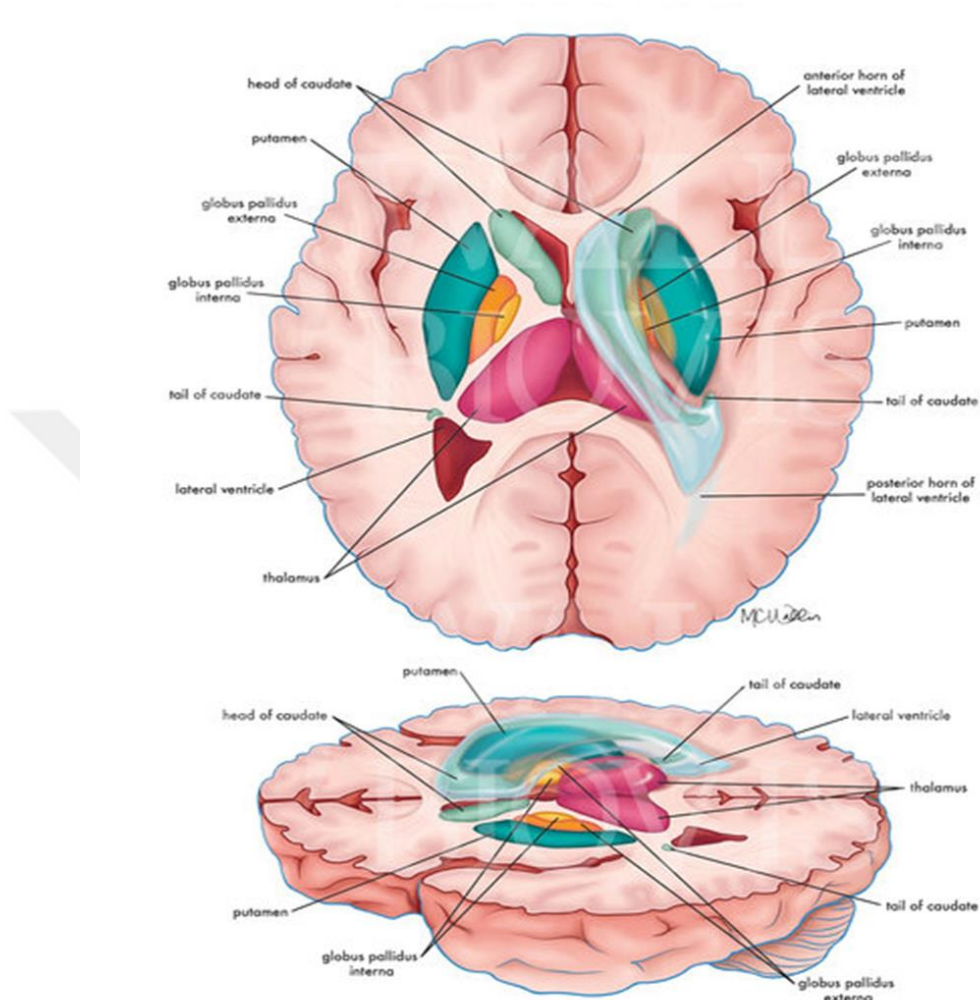
Midye şeklindeki putamen, lateralde kendisini claustrum denilen ince bir gri cevher şeridinden ayıran capsula externa ile komşuluk yaparken, medialde globus pallidus'un lamina medullaris lateralis'i ve superiorda corona radiata'nın substantia alba'sı ile çevrelenmiştir. Putamen, anterior ucunun alt kısmında nucleus caudatus'un caput'u ile devam eder (10, 22).

2.1.1.3. Globus Pallidus

Pallidum veya paleo striatum olarak da adlandırılan globus pallidus, anteromedialindeki nucleus caudatus'tan capsula interna'nın crus anterior'u ile posteromedialindeki thalamus'tan ise capsula interna'nın crus posterior'u ile ayrılmaktadır (24).

Putamen'in medialinde yerleşmiş olan üçgen şeklindeki bu hücre kitlesi, lamina medullaris medialis tarafından globus pallidus internus (GPi) ve globus pallidus externus (GPe) olmak üzere iki parçaya ayrılmıştır. GPe, GPi'ye kıyasla nispeten daha büyüktür (19).

Globus pallidus'un soluk görünümü, yapıyı oluşturan miyelinli aksonların yüksek miktarda bulunmasıyla ilişkilidir (19, 22).



Şekil 2. Bazal gangliyonların aksiyal plandaki görünümü (25)

2.1.1.4. Nucleus Subthalamicus

Nucleus subthalamicus, diencephalonun ventrali ile mesencephalon arasındaki kavşakta yerleşmiş, nörotransmitter olarak glutamat kullanan, kompakt, homojen bir nöron grubudur (8).

Nucleus subthalamicus, özellikle globus pallidus ile temel bağlantısı olması ve motor kontrol merkezleri üzerinde düzenleyici etkisinin olması gibi sebeplerden dolayı bazal gangliyonlar içerisinde dahil edilmektedir (24).

2.1.1.5. Substantia Nigra

Substantia Nigra adını, yapısında bulunan koyu renkli nöromelanin pigmentinden almaktadır. Mesencephalonda, crus cerebri ile tegmentum arasında bulunan substantia nigra inhibitör olan pars reticulate (SNpr) ve dopaminerjik olan pars compacta (SNpc) olmak üzere iki kısımdan meydana gelmektedir (26).

Substantia Nigra, neostriatum ile bağlantılı bulunması ve lezyonlarında motor fonksiyonların etkilenmesi nedeniyle bazal gangliyonlar içerisinde değerlendirilmektedir (24).

2.1.2. Bazal Gangliyonlar'ın Fonksiyonel Organizasyonu

Bazal gangliyonlar genel olarak girdi (input) çekirdekleri, çıktı (output) çekirdekleri ve intrinsik çekirdekler olmak üzere kategorize edilebilirler (27). Nucleus caudatus ve putamen; korteks, thalamus ve substantia nigra başta olmak üzere farklı kaynaklardan gelen bilgileri alan input çekirdekleri olarak kabul edilir. Output çekirdekleri bazal gangliyon bilgilerini thalamusa gönderen yapılardır ve globus pallidus internus (GPi) ve substantia nigra pars reticulata (SNr)'dan oluşur (28). Globus pallidus externus (GPe), nucleus subthalamicus (STN) ve substantia nigra pars compacta (SNc)'dan oluşan intrinsik çekirdekler ise input ve output çekirdeklerinin arasında yer alarak bilgi aktarımında rol oynarlar (27).

Bazal gangliyonlar, frontal lob başta olmak üzere serebral korteksin tamamından, thalamus'un intralaminar çekirdeklerinden, substantia nigra pars compacta'dan ve beyin sapından afferent lifler alır. Bazal gangliyonlara gelen afferent liflerin neredeyse tamamı nucleus caudatus ve putamenin oluşturduğu neostriatuma sonlanır.

Neostriatuma; korteksten gelen lifler kortikostriatal, thalamustan gelen lifler thalamostriatal, SNc'den gelen lifler ise nigrostriatal lifler olarak adlandırılırlar.

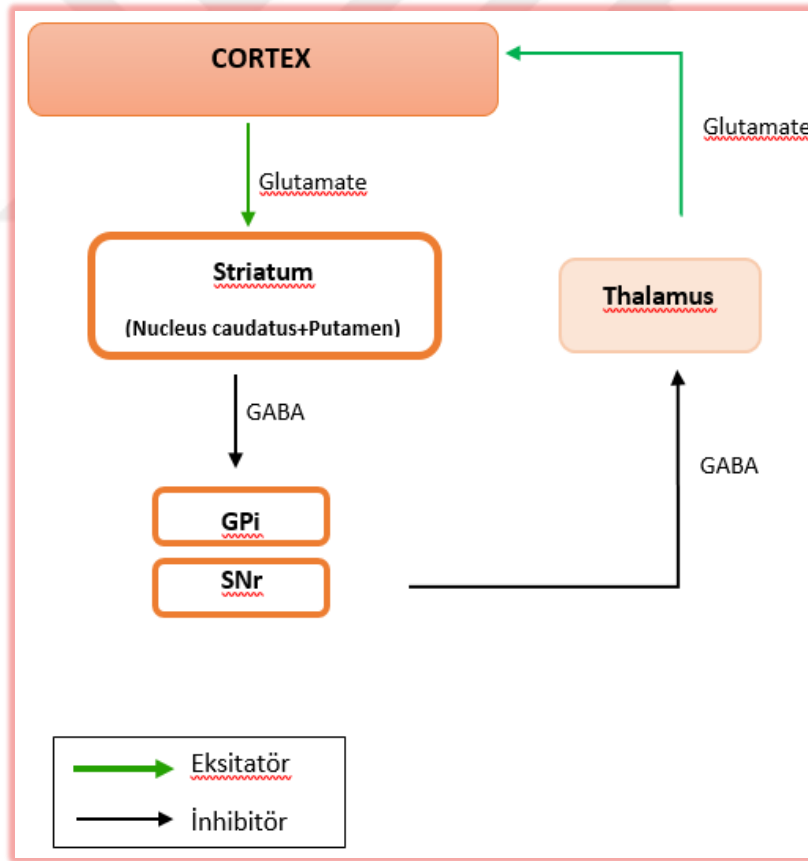
Bazal gangliyonlardan bilgi çıkışı sağlayan esas yapılar GPi ve SNr'dir. Efferent lifler thalamusa projekte olur ve thalamusun ventral lateral, ventral anterior, medio-dorsal ve centro-median çekirdeklerinde sonlanır. Thalamustan çıkan lifler ise serebral korteksin motor, premotor, yardımcı motor ve prefrontal bölgelerine giderler (9, 20, 29, 30, 31).

Motor, okülomotor, limbik, dorsolateral prefrontal ve lateral orbitofrontal olmak üzere beş kortiko-BG-talamo-kortikal devre tanımlanmıştır (32). Her devre içinde direkt, indirekt ve hiperdirekt yollar bulunur. Direkt yolak hareketi başlatmasıyla bilinirken

indirekt yolak hareketi inhibe etmesiyle bilinir. Nispeten yeni keşfi nedeniyle hiperdirekt yolun kortiko-pallidal yoldaki işlevi hala araştırılmaktadır (33).

2.1.2.1. Direkt Yolak

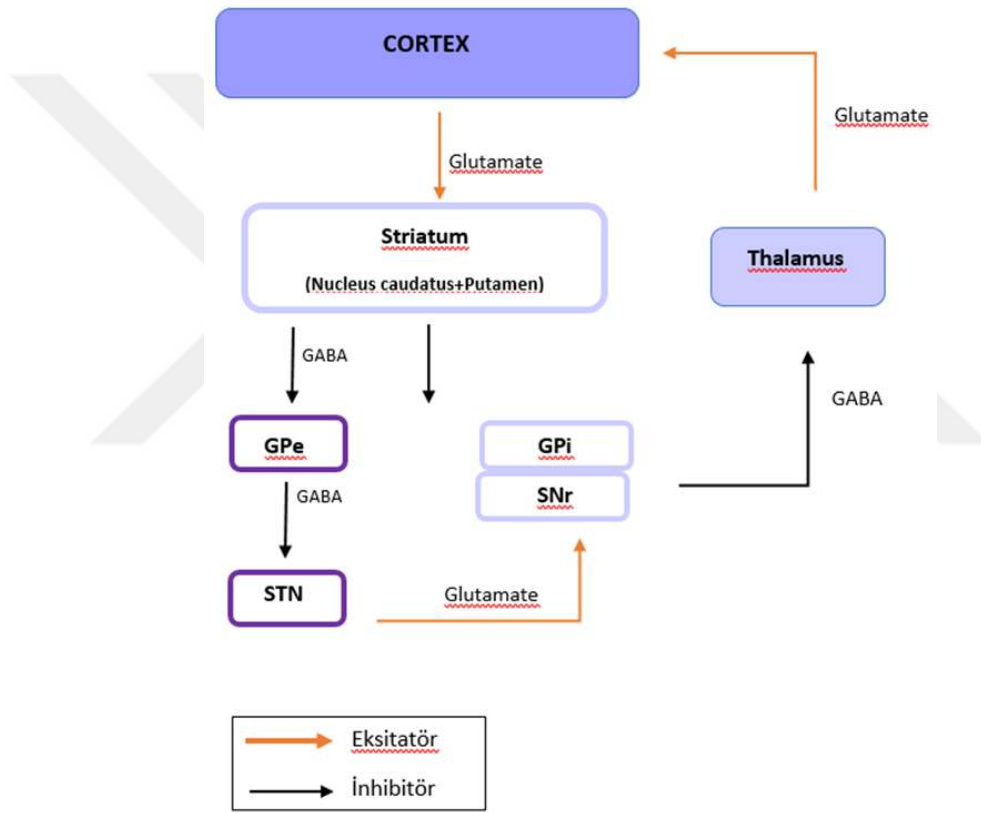
Serebral korteksten çıkan eksitatör özellikteki glutamaterjik nöronlar striatumu uyarır. Striatum, monosinaptik inhibitör GABA (gamma aminobutyric acid) nöronları aracılığıyla GPi ve SNr'ye projekte olur. Spontan aktivitede thalamus'u inhibe eden GPi ve SNr'deki nöronlar striatum tarafından inhibe edildiği için thalamus üzerindeki inhibisyon etkisi ortadan kalkar. Meydana gelen bu disinhibisyonun etkisiyle thalamus aktive olur ve cortex cerebri'ye eksitatör özellikteki glutamaterjik lifler gönderir (Şekil 3). Direkt yol bu döngü ile cortex cerebri'nin aktivasyonunu artırır (9, 29, 31, 34).



Şekil 3. Bazal gangliyonların direkt yolak şeması

2.1.2.2. İndirekt Yolak

Striatum, serebral korteksten aldığı eksitatör glutamaterjik nöronlarla aktive olduktan sonra GPe'ye inhibitör uyarılar gönderir. Spontan aktivitede STN'yi inhibe eden GPe, striatum tarafından inhibe edildiği için STN üzerindeki inhibisyon etkisi ortadan kalkar. Bu disinhibisyonla STN'deki glutamaterjik nöronlar aktive olur ve thalamus üzerinde inhibisyon etkisi olan GPi ile SNr'deki nöronları uyarır (Şekil 4). İnhibisyona uğrayan thalamus cortex cerebri'yi uyaramaz. İndirekt yol bu döngü ile cortex cerebri'nin aktivasyonunu azaltır (9, 29, 31, 34).

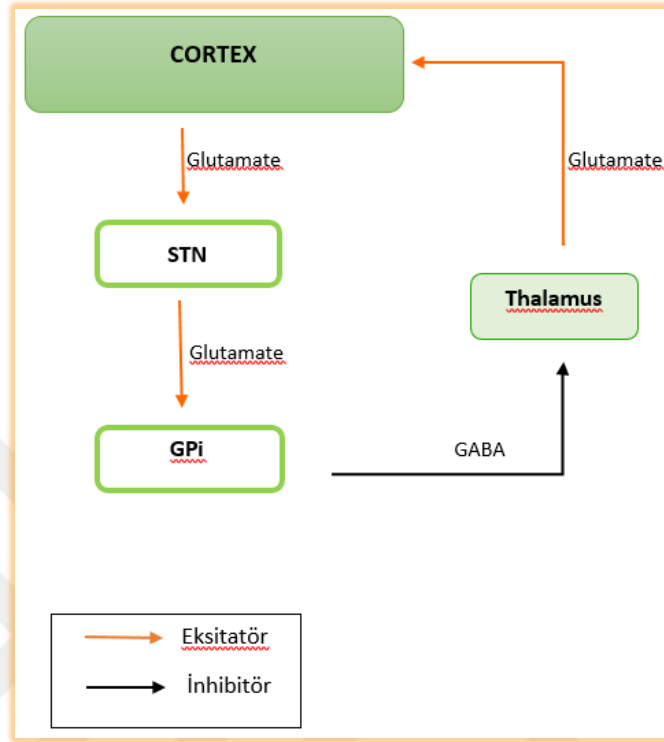


Şekil 4. Bazal gangliyonların indirekt yolak şeması

2.1.2.3. Hiperdirekt Yolak

Serebral korteks striatumu atlayarak, eksitatör liflerini direkt olarak STN'ye gönderir. STN'den çıkan eksitatör glutamaterjik lifler GPi'yi uyararak, thalamus'un inhibe edilmesini sağlar (Şekil 5). Hiperdirekt yolun, istenmeyen hareketlerin inhibe edilmesi için düzenleyici bir mekanizma görevi gördüğü düşünülmektedir (34).

Direkt, indirekt ve hiperdirekt yollar, uygun motor hareketin gerçekleştirilebilmesi için denge içinde çalışırlar (33).



Şekil 5. Bazal gangliyonların hiperdirekt yolak şeması

2.1.3. Bazal Gangliyonların İşlevleri

Bazal gangliyonlar, primer fonksiyonu bilinçaltı seviyede hareketin işlenmesi ve koordinasyonu olan kompleks ekstrapiramidal sistemin ana merkezini oluştururlar. Bazal gangliyonlar direkt olarak medulla spinalis ile bağlantısı olmadığı için faaliyetlerini serebral korteksi etkileyerek, indirekt olarak gerçekleştirirler (11, 20, 31).

Bazal gangliyonların, serebral korteksin çeşitli bölgelerinden aldıkları projeksiyonların topografik organizasyon gösterdiği bilinmektedir (34). Bu nedenle bazal gangliyonlar, kortikal projeksiyon alanlarıyla olan ilişkilerine göre motor, assosiyatif ve limbik olmak üzere fonksiyonel alt bölümlere ayrılmıştır. Böylece, bazal gangliyonların motor kontroldeki iyi bilinen rolüne ek olarak; dikkat, alışkanlık oluşturma, ödülle ilişkili davranış, akıl yürütme, problem çözme, planlama gibi fonksiyonlar ve duygular üzerinde de etkisi olduğu kabul edilmiştir (27, 30, 33).

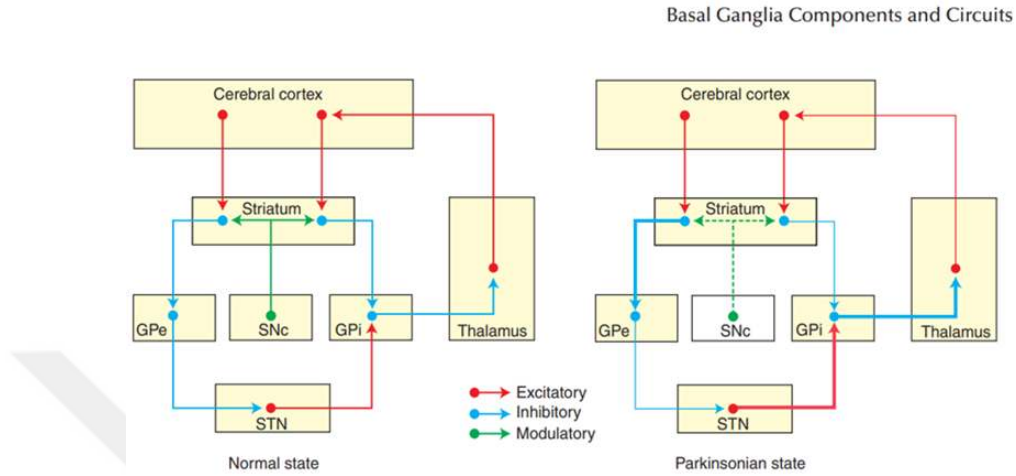
2.2. Parkinson Hastalığı

Londralı bir doktor olan Dr. James Parkinson (1755-1824) 1817’de “An Essay on the Shaking Palsy” adlı ünlü makalesini yayınladı (1). Bu makalede sinsi bir başlangıç ve ilerleyici bir sakatlık ile karakterize yeni bir hastalığın klinik özelliklerini (tremor, bükülmüş postür ve festinasyon) ayrıntılı olarak tanımladı (2). James Parkinson’un çalışmasını gerçekten fark eden ve yaklaşık 60 yıl sonra bu durumu “Parkinson Hastalığı” olarak adlandıran kişi ise Fransız doktor Jean Martin Charcot’tu (1). Jean-Martin Charcot, Parkinson’un gözlemlerine kapsamlı ayrıntılar eklemiş ve bradikinezi ve rijiditeyi hastalığın temel özellikleri olarak tanımlarken, tremoru ise tipik ancak zorunlu olmayan bir tanı özelliği olarak değerlendirmiştir (2).

Parkinson Hastalığı sanayileşmiş ülkelerde 65 yaş ve üzeri kişilerin %1’inde görülen, motor ve motor dışı semptomlarla karakterize nörodejeneratif bir durumdur (15). 85 yaşın üzerine çıkıldığında ise bu oran %5’e yükselmektedir (35). Dünya genelinde tahmini 10 milyondan fazla vaka ile Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığından sonra en yaygın ikinci nörodejeneratif bozukluktur (3). Epidemiyolojik çalışmalar, PH’nin hem insidansının hem de prevalansının erkeklerde kadınlara göre 1,5-2 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Cinsiyete göre başlangıç yaşının incelendiği 8 insidans çalışmasının 6’sında, kadınlarda hastalığın başlangıç yaşının erkeklere kıyasla ortalama 2,2 yıl daha ileri olduğu belirtilmektedir (4).

Parkinson Hastalığı, motor semptomlardan sorumlu olan dopaminerjik nigrostriatal sistemin yanı sıra pek çok nöronal sistem ve organın ilerleyici dejenerasyonu ile karakterize olup en sık görülen nörodejeneratif bozukluklardan biridir. Vakaların çoğu α -sinükleinin Lewy cisimcikleri ve Lewy nöritleri formunda, intranöronal agregasyonu nedeniyle substantia nigra pars kompakta içindeki dopaminerjik nöronların ölümüyle karakterizedir. İlk olarak dorsal ve kaudal putamende tespit edilen dopaminerjik kaybı daha sonra ventral putamen ve nucleus caudatus tutulumu takip eder. Parkinson hastalarında bazal gangliyon devrelerinin doğal dengesi dopamin azalması nedeniyle işlevselliğini yitirir. Hem deneysel modellerden hem de Parkinson hastalığı olan hastalardan edinilen kanıtlar dopamin azalmasının bazal gangliyon aktivitesindeki dengeyi indirekt devre yönüne kaydırıldığını göstermektedir. Ardışık dengesizlikler nucleus subthalamicus’un aşırı aktivitesine yol açarak GPi ve SNr’nin de aşırı uyarılmasına neden olur. GPi/SNr’den çıkan artmış uyarılar thalamusun derin

inhibisyonuna neden olur ve talamokortikal projeksiyonun da artmış inhibisyonuyla hareketin başlatılmasıyla ilişkili kortikal nöronal aktivasyon azalmış olur (Şekil 6), (3, 5, 27, 36, 37, 38).



Şekil 6. Orijinal bazal gangliyon modelinin şematik özeti

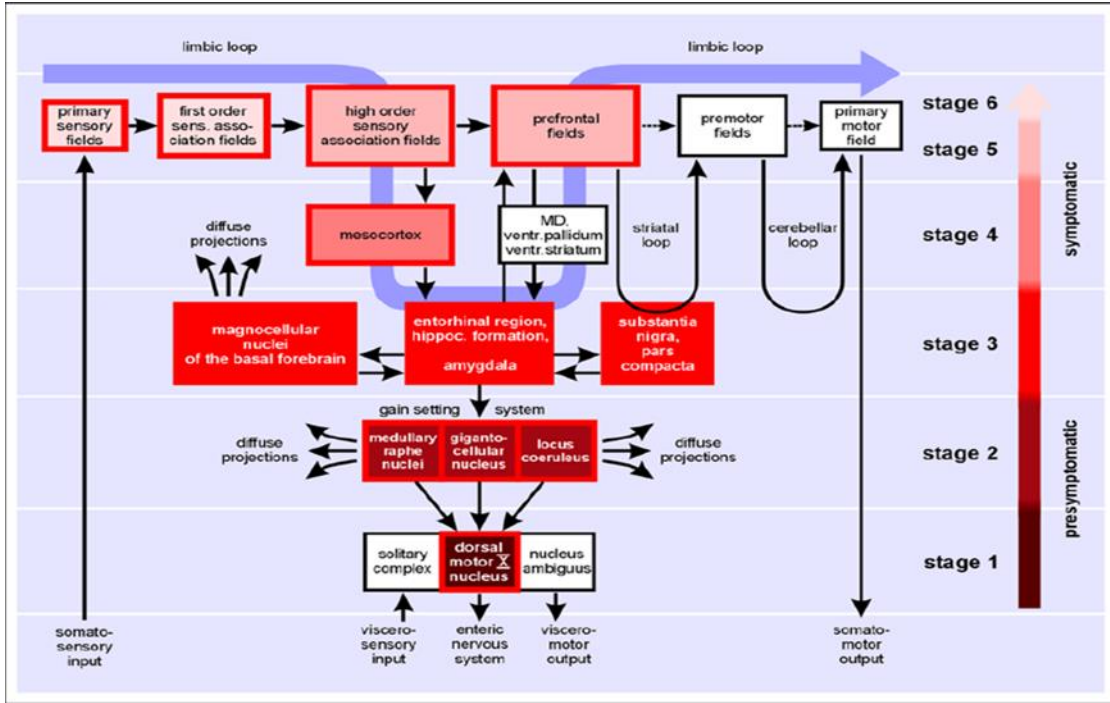
(Okların kalınlığı belirli bir devrenin işlevsel durumunu temsil etmektedir. Daha kalın oklar hiperaktif yolları gösterirken; daha ince oklar hipoaktif devreleri temsil eder (27).)

Bazal gangliyonlardaki dopaminerjik denervasyonla nondopaminerjik sistemlerdeki disfonksiyonun kombinasyonu sonucu daha yaygın bir nörodejenerasyon ortaya çıkması klasik motor ve motor dışı semptomlara yol açar. PH'nin motor belirtileri arasında bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru ile postüral ve yürüyüş bozuklukları yer alır ve semptomlar genellikle asimetric olarak ortaya çıkar. Bununla beraber motor dışı özellikler depresyon, hiposmi ve otonomik disfonksiyon, uyku bozuklukları, psikiyatrik semptomlar, ağrı, yorgunluk ve bilişsel bozulma durumlarını içerebilir (3, 38).

Hastalığın seyri sırasında intranöronal lezyonların şiddeti giderek artar ve yayılım paterninde ön görülebilir değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler, hastalığa ilişkin motor fonksiyon bozukluklarına rastlanmayan kişiler de dahil olmak üzere beyinde bir dereceye kadar ilerler. Bu nedenle, hastalığın seyri presemptomatik ve semptomatik evreler olarak alt bölümlere ayrılabilir.

PH esas olarak limbik, visseromotor ve somatomotor sistemlerin merkezlerini tutar. Her üç sistemin de normal işleyişi büyük ölçüde serebral korteksin aktivitesine ve verimliliğine bağlıdır. Hastalık ilerledikçe, özellikle otonomik, limbik ve somatomotor sistemlerin bileşenleri ağır hasar görür.

Nöronal hasar rastgele gelişmez, bunun yerine topografik boyutta karakteristik değişikliklerle işaretlenen önceden belirlenmiş bir sırayı takip eder. Braak ve ark. bu yayılımı 6 evrede sınıflandırmışlardır. Buna göre presemptomatik evre olarak da kabul edilen evre 1 ve evre 2’de patoloji medulla oblongata/pontin, tegmentum ve olfaktor bulbus/anterior olfaktor nukleus ile sınırlıdır. Evre 3 ve evre 4’e gelindiğinde substantia nigra ile orta beyin ve ön beyin çekirdeklerinde başlayan hafif değişiklikler yerini ciddi patolojik değişimlere bırakır. Son evreler olan evre 5 ve evre 6’da temporal mezokorteks başlangıç noktası olmak üzere patoloji kademeli olarak tüm neokorteksi kaplar ve hastalık tüm klinik boyutlarıyla kendini gösterir (Şekil 7), (39, 40, 41).



Şekil 7. Neokorteksin ana alt bölümlerinin şeması ve başlıca limbik döngü bileşenlerinin diyagramı (39)

Son yirmi yıllık genetik araştırmaları, DNA dizisi varyantlarının gerçekten de hastalık gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Tüm hastaların yaklaşık %5-10'u yüksek penetrasyonlu nadir mutasyonların neden olduğu monojenik bir PH formundan muzdariptir (42). Hastaların %90'ının ise sporadik olduğu Parkinson hastalığı yalnızca genetik nedenlere dayandırılarak açıklanamaz. Yapılan çalışmalar dikkate alındığında, genetik yatkınlık, çevresel toksinler ve yaşlanmanın hastalık sürecinde

önemli bir rol oynadığı ve etyopatogeneizde multifaktöriyel nedenlerin öne çıktığı görülmektedir (43).

PH teşhisinde kesin bir test olmadığı için hastalığın tanısı klinik kriterlere göre konulur. Hastalığın tarihçesinde, otopside Lewy cisimciğinin patolojik olarak doğrulanması tanı için kriter standardı olarak kabul edilmiştir. Klinik uygulamada, tanı tipik olarak kardinal motor özelliklerin, ilişkili ve dışlayıcı semptomların ve levodopaya yanıtın bir kombinasyonunun varlığına dayanır (44).

1967’de yayınlanan Hoehn Yahr Ölçeği ile tek taraflı tutulumun başladığı evre 1’den yatağa veya tekerlekli sandalyeye bağımlılığa ilerleyen evre 5’e kadar Parkinson hastalığı 5 aşamada sınıflandırılmıştır (45). Hoehn Yahr Ölçeği, PH'deki motor fonksiyon bozukluğunun geniş kategorilerini tanımlayan, günümüzde de yaygın olarak kullanılan bir klinik derecelendirme ölçeğidir. Ölçeğin limitasyonları nedeniyle tanı koyma yerine klinik çalışmalarda dahil etme ve hariç tutma kriterlerini tanımlamak için kullanılmasının daha yararlı olduğu bildirilmiştir (46). Günümüzde tanı koymak için United Kingdom Parkinson’s Disease Society Brain Bank (Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası) (UKPDSBB) tarafından geliştirilmiş tanı kriterleri kullanılmaktadır (Çizelge 1), (44).

Çizelge 1. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Kriterleri (47)

Step 1: Parkinsoniyan Sendrom Tanısı

- Bradikinezi
- Aşağıdakilerden en az biri
 - Kas rijiditesi
 - 4-6 Hz istirahat tremoru
 - Primer görsel, vestibüler, serebellar veya proprioseptif disfonksiyondan kaynaklanmayan postüral instabilite

Step 2: Parkinson hastalığı için dışlama kriterleri

- Parkinsoniyan özelliklerin kademeli olarak ilerlemesiyle birlikte tekrarlayan inme öyküsü
- Tekrarlayan kafa travması öyküsü
- Kesin ensefalit öyküsü
- Okülojirik krizler
- Semptomların başlangıcında nöroleptik tedavi
- Etkilenmiş birden fazla akraba
- Sürekli remisyon
- 3 yıl sonra kesinlikle tek taraflı özellikler
- Supranükleer bakış palsisi
- Serebellar bulgular
- Erken şiddetli otonomik tutulum
- Hafıza, dil ve praksi bozuklukları ile erken şiddetli demans
- Babinski işareti
- Görüntüleme çalışmasında serebral tümör veya iletişimsel hidrosefali varlığı
- Malabsorpsiyon yokluğunda yüksek doz levodopaya negatif yanıt
- MPTP maruziyeti

Step 3: Parkinson hastalığı için destekleyici prospektif pozitif kriterler

Birinci adım ile birlikte kesin Parkinson hastalığı tanısı için üç veya daha fazlası gereklidir

- Tek taraflı başlangıç
- İstirahat tremoru varlığı
- İlerleyici bozukluk
- Başlangıç tarafını daha çok etkileyen kalıcı asimetri
- Levodopaya mükemmel yanıt (%70-100)
- Levodopa ile indüklenen şiddetli kore
- Levodopa'ya 5 yıl veya daha uzun süre yanıt
- On yıl veya daha uzun süreli klinik seyir

UKPDSBB kriterlerinin genel tanısal doğruluğu büyük bir nöropatolojik analizde %94 olarak tahmin edilirken; içlerinden 11 tanesi patolojik incelemeyi altın standart olarak kullanan 20 çalışmayı içeren yakın tarihli bir meta analiz, UKPDSBB için %83'lük bir genel tanı doğruluğu ortaya koymuştur.

Yapısal görüntüleme UKPDSBB kriterleri tarafından önerilirken, MRG bu kriterlere dahil edilmemiştir. Bununla birlikte, MRG teknikleri artık hastalıkla ilişkili değişiklikleri tespit etmek için bir dizi fırsat sunmaktadır (48).

2.3. Prodromal Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı, diğer tüm nörodejeneratif hastalıklarda da olduğu gibi aniden başlamaz. Hastalık, nörodejenerasyonun başladığı ancak henüz PH'nin kesin olarak teşhis edilebileceği noktaya ulaşmadığı erken evrelerden geçerek ilerler (49).

Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozukluğu Cemiyeti (MDS) erken PH'nin 3 evreye ayrılması gerektiğini öne sürmektedir. Bu doğrultuda hastalığın belirgin semptomları veya belirtileri olmaksızın nörodejeneratif sürecin başladığı preklinik evre, hastalığın semptom ve bulgularının mevcut olduğu ancak tam bir PH klinik tablosunu tanımlamak için yetersiz olduğu prodromal evre ve klasik motor bulguların varlığına dayanarak PH tanısının konulduğu klinik evre tanımlamaları yapılmıştır (2).

Yapılan patolojik çalışmaların sonuçları doğrultusunda, mevcut PH kriterlerini karşılayan motor semptomların ortaya çıkmasından önce dopaminerjik hücrelerde %40-60 kayıp ve sinaptik fonksiyonda %80'e varan azalma olduğu tahmin edilmektedir (7). Hastalığın prodromal evresinde substantia nigra pars compacta'daki patolojik süreç henüz başlamamış olabilir (50). Prodromal evre PH nörodejenerasyonunun erken semptomlarının veya belirtilerinin mevcut olduğu, ancak klinik bir tanının henüz mümkün olmadığı aşamayı ifade eder ve genellikle önemli, motor olmayan özelliklerle karakterize edilir (Çizelge 2), (2, 6). Bu latent faz 5 yıldan 20 yıla kadar değişmektedir ve mevcut tanı kriterlerine göre, PH tanısı konulduğunda hastalık zaten ilerlemiş durumdadır (7). MDS tarafından klinik PH tanı kriterlerine ek olarak, prodromal PH için özel araştırma kriterleri geliştirilmiştir (2).

Çizelge 2. Prodromal Parkinson hastalığının motor dışı klinik belirteçleri (51)

Olfaktor disfonksiyon
Konstipasyon
Rem uyku davranış bozukluğu
Gündüz aşırı uyku hali
Depresyon/anksiyete
Global bilişsel yetersizlik
Ortostatik hipotansiyon
Eretil disfonksiyon
Üriner disfonksiyon

Hiposmi, en yaygın nonmotor özelliklerden biri olup genellikle en erken ortaya çıkan prodromal özelliklerden biridir. PH hastalarının yaklaşık %80'inde koku alma bozukluğu görüldüğü saptanmıştır ve bu da Braak'ın PH patogenezinin bulbus olfactoriusda alfa sinüklein patolojisi ile başladığını öne sürdüğü hipotezini desteklemektedir (7). Prevelansının diğer nonmotor özelliklerden çok daha yüksek olması, PH için diğer birçok klinik belirteçten daha büyük bir duyarlılığa sahip olduğu anlamına gelmektedir (6).

Kohort çalışmaları, polisomnografi ile doğrulanmış RBD'li (REM uykusu davranış bozukluğu) bireylerin %50 ile %70'inin ortalama 5-10 yıl içerisinde bir sinükleinopati geliştireceğini göstermektedir (PH, Lewy cisimcikli demans, çoklu sistem atrofisi) (7). REM uyku davranış bozukluğu olan bireylerde PH görülme olasılığının takip eden 10 yıl içinde ortalama %40 olduğu gösterilmiştir (52).

Gündüz aşırı uyku hali olan bireylerde, olmayanlara oranla PH gelişme riskinin 3.3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (52).

En az altı prospektif çalışma kabızlığın artmış PH riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, genel popülasyonda kabızlık prevalansının yaklaşık %15-20 olduğu göz önüne alındığında, kabızlığın PH için nispeten düşük bir özgüllük ve tahmin değerine sahip olduğu söylenebilir (6).

PH'deki depresyon, dopamin (SNpc), serotonin (raphe nuclei) ve noradrenalin (locus coeruleus) dahil olmak üzere çoklu nörotransmitter işlev bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir. Braak evre 2'de hem raphe çekirdeklerinin hem de locus coeruleus'un tutulumu, PH'nin prodromal bir semptomu olarak depresyona işaret edebilir (7).

Bilişsel gerilemenin, tanıdan önceki 5 yıl içinde PH ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur (7).

Parkinson hastalarının yaklaşık %52'sinde ortostatik hipotansiyon mevcuttur. Ortostatik hipotansiyonu olan bireylerde, olmayanlara kıyasla PH riskinin 2,1 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (52).

Üriner şikayetler hem erkeklerde hem de kadınlarda yaygın olduğu için üriner disfonksiyon belirtecinin özgüllüğü nispeten düşüktür. Benzer şekilde erektil disfonksiyon genel popülasyonda, özellikle de yaşlı erkekler arasında yaygındır. Bunun sonucunda, erektil disfonksiyonun bir belirteç olarak özgüllüğü düşüktür (6).

Chen ve meslektaşları tarafından yapılan bir çalışma, aynı kişide birden fazla motor olmayan semptomun varlığının genel popülasyonda nadir olduğunu öne sürmüştür. Buna göre iki ya da daha fazla belirtecin bir arada bulunduğu kişilerde Prodromal PH dışında bir patoloji düşünmek gerçekten zordur (2).

PH hastalarında tespit edilmiş olan prodromal semptomlar arasında, REM uyku davranış bozukluğu en yüksek pozitif prediktif değere sahipken, hiposmi, konstipasyon ve duygudurum bozuklukları nispeten hassastır ancak tek başlarına değerlendirildiklerinde spesifik değildir. Bununla birlikte, nüfusa dayalı Honolulu-Asya yaşlanma çalışmasından elde edilen bir raporda, 2'den fazla prodromal semptomun kombinasyonu, tek bir prodromal özelliğe göre 4 kat daha yüksek PH insidansını öngörmüştür. Bu semptomlardan herhangi birine sahip bireylerde, PPH ile tutarlı diğer özelliklerin varlığı araştırılabilir (51).

2.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Nörogörüntüleme şu amaçlarla kullanılabilir:

- Bazıları tanı kriterlerine dahil edilmiş olan ve tanısal güveni artırmaya hizmet edebilecek hastalığa özgü yapısal ve işlevsel biyobelirteçleri tanımlamak
- Semptomların birincil veya katkıda bulunan nedeni olarak ilgisiz anormallikleri (örn. neoplazmlar, felçler, geniş serebrovasküler patoloji) ekarte etmek
- Teşhis amaçlı umut verici prodromal biyobelirteçleri doğrulamak
- Yanlış katlanmış nöropatolojik moleküllerin (örn. amiloid, tau veya a-sinüklein ve bunların birlikte toplanması) ve diğer fizyolojik süreçlerin (örn. nöroinflamasyon) tüm beyin veya bölgesel yükünü ölçmek

- Nörogörüntülemeye dayalı ikincil sonuç ölçümlerinin değerlendirilmesi yoluyla zaman içinde veya terapötik müdahalelere yanıt olarak hastalık ilerlemesini incelemek

Her biri altta yatan beyin hastalıkları hakkında farklı bilgiler sağlayan çeşitli nörogörüntüleme yöntemleri geliştirilmiş ve Parkinson hastalığında uygulanmıştır (53). Hastalığın seyrinde erken dönemde doğru tanıyı bulmak, prognostik yönler ve terapötik stratejiler açısından büyük önem taşımaktadır (54). Son yirmi yıldır, semptomların ve tedaviyle ilişkili komplikasyonların altında yatan nöropatolojik mekanizmaları ve kompensatuar yanıtları aydınlatmak, hastalığın ilerlemesini in vivo olarak izlemek ve PH'yi tespit etmek için nörogörüntüleme teknikleri giderek daha fazla kullanılmaktadır (55).

Nörogörüntüleme tekniklerinden biri olan manyetik rezonans görüntüleme (MRG), nörolojik sağlığın nicel ölçümlerini güvenli ve invaziv olmayan bir şekilde elde etmek için kullanılabilir (12). MRG beyin dokularını invaziv olmayan bir şekilde görüntülemek için bol miktarda hidrojen atomundan ve güçlü manyetik alanlardan yararlanır (3). Bu tekniğin temel prensibi, hücre sıvısı ve lipitler içinde bulunan hidrojen atomlarının, güçlü bir manyetik alan içinde rezonansa uğratacak bir radyofrekans dalgası ile uyarılmasını sağlayıp, titreşimlerden elde edilen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesidir (56). MRG'nin en büyük avantajlarından biri, hastanın sadece büyük bir statik manyetik alana, salınımlı manyetik alan gradyanlarına ve radyo dalgalarına maruz kalması nedeniyle iyonize radyasyonun olmamasıdır (12).

Geleneksel yapısal MRG, sıklıkla kullanılan T1 ağırlıklı ve T2 ağırlıklı görüntüleri elde etmek için farklı puls sekansları kullanır. Bu görüntüler, beyin yapılarının hacimleri ile bölgesel kortikal kalınlığı elde etmek ve bölgesel doku anormalliklerini tanımlamak için seçici olarak veya kombinasyon halinde analiz edilebilir (3). Atrofi paternleri, anatomik ayrıntıları gösteren ve mükemmel bir gri ve beyaz madde kontrastı sağlayan T1 ağırlıklı görüntülerle daha iyi gösterilir. T2 ağırlıklı sekanslar ise doku özelliklerindeki değişikliklere daha duyarlıdır; artmış T2 sinyali etkilenen beyaz maddenin dejenerasyonunu, demiyelinizasyonunu veya gliosisini yansıtırken, azalmış T2 sinyali genellikle subkortikal gri madde çekirdekleriyle sınırlıdır ve paramanyetik madde birikimine işaret edebilir (48).

T1 ve T2 ağırlıklı sekans görüntülerinin değerlendirilmesi erken PH hastalarında genellikle normaldir; dolayısıyla görüntülemenin esas rolü altta yatan diğer bazal gangliyon veya beyin sapı patolojilerinin saptanması ya da dışlanmasıdır (48).

Yüksek uzaysal ve kontrast çözünürlüğü ile 1,5 T'de konvansiyonel MRG kullanarak, atipik parkinsonizm ve PH arasında ayrım yapmak için bazal gangliyonlarda, kortikal veya infratentoryal yapılarıdaki değişiklikleri göstermek mümkündür. 1,5 T alan gücüne sahip MRG tarayıcılar, atipik parkinsonizmlili hastalarda en çok veri elde edilebilen ve en yaygın kullanılan tekniktir (48). Bununla birlikte yüksek alanlı MRG teknolojisinin 3,0 Tesla (T) veya daha yüksek alan güçleriyle kullanılmaya başlanması birçok avantajı beraberinde getirmiştir. Yüksek alanlı MRG'nin en basit avantajı, alan gücüyle doğrusal olarak ölçeklenen artan sinyal-gürültü oranıdır (SNR). SNR'nin artması, çekim süresinin kısalması, uzamsal çözünürlüğün artması veya her ikisinin kombinasyonu şeklinde incelenebilir. Yüksek çözünürlüklü taramanın sağladığı muhteşem anatomik tanımlama, daha küçük lezyonlara karşı hassasiyeti artırabilir. Ayrıca, yüksek alanlı MRG daha iyi bir gri-beyaz madde kontrastına yol açarak keskin görüntüler ve farklı beyin yapıları arasında yumuşak geçişler gösterir (57).

Yapısal MRG'lerdeki gelişmeler, araştırmacıların PH'li hastalarda beyin bölgelerinin yapısal hasarının ilerlemesini tanımlamalarını sağlamıştır (58). Şimdiye kadar, Parkinson hastalığının teşhisi esas olarak bir dizi klinik değerlendirmede karakteristik özelliklerin varlığına dayanmaktadır. Bununla birlikte, ölüm sonrası kanıtlanmış PH'nin yaklaşık %32'si bu kriterlerle tanımlanmamıştır (59). Jankovic ve arkadaşları, başlangıçta PH tanısı konulan vakaların %65'inin 7,6 yıllık takip sonrasında alternatif bir tanı aldığını tespit ederek klinik temelli tanının sınırlı doğruluk sağladığını göstermiştir (60). Motor olmayan semptomlar klinik tanı için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bununla birlikte, duyarlılık ve özgüllükleri henüz belirlenemediğinden, klinik olarak şüphelenilen tanıları destekleyebilecek başka teknik araçların eklenmesi faydalı olacaktır (59).

Genetik PH'nin nörogörüntülemesi, asemptomatik taşıyıcılarda pre-semptomatik dönemde meydana gelen değişiklikleri araştırmak için benzersiz fırsatlar sağlayabilir (7). Hastalığın ilerlemesini öngörebilen ve böylece gelecekteki hastalık modifiye edici tedavilerin etkinliğini değerlendirebilen radyolojik biyolojik belirteçlere açık bir ihtiyaç

vardır (14). Manyetik rezonans görüntüleme, PH'nin biyolojik belirteçlerini sağlamak için önemli bir umut vaat etmektedir (15).

2.5. Volümetrik Ölçüm ve Analiz

Volümetrik manyetik rezonans görüntüleme, beyin belirli bölgelerinin hacmini ölçmek için yapılan non-invaziv bir beyin görüntüleme tekniğidir. Esas olarak atrofiyi tespit etmek ve progresyonu izlemek için kullanılmakla beraber birçok konuda faydalanılabilir. Volümetrik MRG, beyin görsel inspeksiyonla ortaya çıkarılması zor veya imkansız olan ince anormalliklerinin tespit edilmesini sağlar (13).

Nörogörüntülemenin gelişmiş yöntemleri arasında olan MRG ile segmentasyon, kortikal ve subkortikal yapısal hacmin ölçümlerini hem manuel hem de otomatik olarak gerçekleştirilebilir. Manuel segmentasyon tekniği, bölgesel beyin yapılarının hacimsel olarak ölçülmesi için altın standarttır. Bununla birlikte değerlendiren kişide önemli ölçüde anatomik ve metodolojik uzmanlık gerektirmesi ve buna bağlı olarak değerlendiriciler arası ve değerlendiriciler içi güvenilirlik endişeleri gibi bir dizi limitasyonu da beraberinde getirir. Ayrıca, manuel değerlendirme önemli derecede zamana gereksinim duyar ve bu da tekniğin büyük veri kümelerinin hacimsel kantifikasyonu için uygulanabilirliğini potansiyel olarak sınırlar (61). Beyindeki çeşitli bölgelerin hacmini bulmak için yapılan otomatik ölçümler, manuel ölçümlere göre daha fazla avantaj sağlamaktadır. Klinik ve araştırma ortamlarında üretilen tıbbi görüntü verilerinin miktarı hızla artmakta ve analiz edilmesi gereken büyük miktarda veri ortaya çıkmaktadır. Segmentasyon da dahil olmak üzere otomatik ve güvenilir kantitatif analiz araçları, beyin gelişimini analiz etmemize ve birçok nörolojik hastalığın spesifik paternlerini anlamamıza olanak tanır. Manuel ölçümlerde hata olasılığı yüksektir ve VolBrain gibi tam otomatik çoklu atlas ölçümleri bu hataları gidermek için uygulanmakta, birçok avantajı da beraberinde getirmektedir (62).

Otomatik kantitatif MRG analizi, beyin anatomisinin değiştiği birçok beyin hastalığını daha iyi anlamak ve tespit etmek için büyük bir potansiyele sahiptir. Son yıllarda bu alanda birçok ilerleme kaydedilmiştir ve çoklu atlas etiket füzyonuna dayalı teknikler şu anda en başarılı olanlardır (63).

VolBrain, beyin MRG verilerini otomatik olarak araştırmayı amaçlayan web tabanlı bir hacim hesaplama yazılımıdır ve T1 ağırlıklı MR görüntülerinden farklı beyin

yapılarının otomatik segmentasyonunu sağlar (62). Sistem, farklı ölçeklerdeki hacimleri/bölümleri ve yapı asimetrisini sağlar. Ölçekler şu şekildedir:

- 1) İntrakraniyal boşluk
- 2) Doku hacimleri: Beyaz madde, gri madde ve serebrospinal sıvı hacimleri
- 3) Serebrum, serebellum ve beyin sapı hacimleri (Sol serebrum ve serebellum sağdan ayrıştırılarak)
- 4) Lateral ventriküller ve subkortikal gri madde yapıları (putamen, nucleus caudatus, globus pallidus, thalamus, hippocampus, amygdala ve nucleus accumbens) (63)

VolBrain sisteminin tam analizi gerçekleştirmesi yaklaşık 15 dakika sürer. Analiz bittiğinde kullanıcıya analiz sonuçlarını özetleyen bir pdf dosyası e-posta ile gönderilir (63).

Diğer birçok otomatik volumetrik yazılımın aksine VolBrain herhangi bir kurulum, konfigürasyon ve eğitim gerektirmez. Ücretsizdir, kullanıcı dostudur, hızlı çalışır ve segmentasyon hata oranları daha düşük olan benzer yazılım paketlerine kıyasla daha tekrarlanabilir ve doğru sonuçlar verir (64).

T1 ağırlıklı 3D görüntüler üzerinden thalamus segmentasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada, altın standart kabul edilen manuel segmentasyon ile FSL-Anat, FIRST, VolBrain, FreeSurfer ve MRICloud yazılımları kıyaslanmıştır. Bu yazılımlar ile manuel segmentasyon arasındaki örtüşme derecesi incelenmiş ve VolBrain segmentasyonunun manuel segmentasyon ile karşılaştırıldığında doğruluk açısından en iyi sonuca sahip olduğu görülmüştür (65). Yine başka bir çalışmada VolBrain ile yaygın olarak kullanılan 3 metodun (FSL, FreeSurfer ve SPM) performansları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada manuel segmentasyon altın standart olarak kullanılmış, MP2RAGE (T1 ağırlıklı MRG) ile görüntülenen thalamus ve hipokampusün segmentasyonunun doğruluğu ölçülmüş ve VolBrain'in manuel segmentasyona kıyasla en doğru ölçümleri yaptığı gösterilmiştir (66).

Yapılan literatür araştırmalarına istinaden bu çalışmada Prodromal Parkinson ile Parkinson hastalarında nucleus caudatus, putamen ve globus pallidus'un volümetrik analizlerinin yapılması için VolBrain yazılımı tercih edilmiştir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Örneklemi

Çalışmanın örneklemini Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) veri tabanındaki, 50-80 yaş aralığındaki Prodromal Parkinson Hastalığı tanısı almış 93 hasta ile Parkinson Hastalığı tanısı almış 73 hasta oluşturmaktadır.

PPMI, Parkinson topluluğunda şimdiye kadar oluşturulmuş en geniş klinik, görüntüleme ve biyolojik örnek koleksiyonunu geliştirmek için birden fazla kohortu değerlendirerek Parkinson hastalığının progresyonunun biyobelirteçlerini belirlemeyi amaçlayan, uluslararası, çok merkezli bir gözlemsel klinik çalışmadır.

3.1.1. Çalışmaya dahil olma kriterleri

- 50-80 yaş aralığında olmak
- Genel fiziksel ve ayrıntılı nörolojik muayeneden geçirilmiş olmak
- 3T MRG tarayıcısı kullanılarak, 3D MPRAGE sekansı ile elde edilmiş yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı görüntülerin sistemde kayıtlı olması
- Parkinson Hastalığı tanısı almış olanlar için değerlendirmenin başlangıcına ek olarak takip eden 1., 2. Ve 4. yılda MRG taramalarının yapılmış olması

3.1.2. Dışlanma Kriterleri:

- Bilinen iskemik veya hemorajik serebrovasküler olay (SVO) öyküsü olanlar
- Tanı kriterleriyle uyumsuz ya da miks etiyolojiye neden olabilecek parankimal patolojisi bulunanlar
- Kafa travması öyküsü bulunanlar
- Sinir sistemi ile ilişkili komorbiditeleri olanlar

Katılımcıların klinik ve demografik özellikleri Çizelge 3'te sunulmuştur.

Çizelge 3. Prodromal Parkinson ve Parkinson Olgularının Klinik ve Demografik Özellikleri

Prodromal Parkinson Olguları			Parkinson Olguları
Cinsiyet (N)	Erkek	51	50
	Kadın	42	23
Yaş (Ortalama $\pm$ SS)	Erkek	64,24 $\pm$ 7,03	64,76 $\pm$ 6,22
	Kadın	63,20 $\pm$ 7,31	59,28 $\pm$ 7,84
Hastalık Süresi (Ay)(Ort $\pm$ SS)	Erkek		7,66 $\pm$ 7,49
	Kadın		5,96 $\pm$ 7,56

3.2. Çalışma Materyali

Hastaların yapısal beyin MRG taramaları bu çalışmanın materyalini oluşturmaktadır. 17.12.2013- 18.01.2022 tarihleri arasında taramaları yapılmış 93 PPH hastası ile 22.12.2010- 29.04.2013 tarihleri arasında taramaları yapılmış 73 PH hastasının MRG görüntüleri değerlendirmeye alınmıştır. PH hastası olan bireylerin, değerlendirmenin başlangıcına ek olarak takip eden 1., 2. Ve 4. yılda yapılmış MRG taramaları da incelenmiştir.

3.3. MRG Protokolü

Çalışmaya dahil edilen bireylerin MRG görüntüleri, Siemens TrioTim 3T MRG tarayıcıdan elde edilmiştir. Yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı görüntüler MPRAGE sekansı ile sagittal planda elde edilmiştir.

Görüntüleme protokolünün detayları şu şekildedir:

Type=3D; Coil=Body; Flip Angle=9.0°; Matrix=240.0x256.0x176.0; Pixel Spacing X=1.0 mm; Pixel Spacing Y=1.0 mm; Pulse Sequence=GR/IR; Slice thickness=1.0 mm ; TE=3.0 ms; TI=900.0 ms; TR=2300.0 ms

3.4. Ölçümler

Günümüzde otomatik, güvenilir ve niceliksel olarak hacim değerlendiren MRG yazılımları birçok nörolojik hastalığın görüntülemesinde ve tanı koyulmasında önemli rollere sahiptir.

Bu çalışmada, web tabanlı yazılımlardan biri olan VolBrain kullanılarak nucleus caudatus, putamen ve globus pallidus'un hacimleri cm³ cinsinden ölçülmüştür.

3.5. VolBrain ile MRG Görüntülerinin İşlenmesi

VolBrain, girdi görüntülerinin kalitesini iyileştirmeyi ve daha sonra ilgilenilen farklı yapıları/dokuları segmentlere ayırmak için bunları belirli bir geometrik ve yoğunluk alanına yerleştirmeyi amaçlayan bir dizi görüntü işleme uygulamasıdır (67).

VolBrain volümetrik analiz sistemi, gönderilen herhangi bir vakadan otomatik olarak volümetrik bilgiler içeren bir rapor sağlamak için bir SaaS (Software as a Service) modeli kullanan bir web arayüzü aracılığıyla uzaktan çalışır ve herhangi bir kurulum, ayar veya eğitim gerektirmez (67).

Sistemin kullanım koşulları web sayfasında gösterilmekte ve verilerin sadece araştırma amaçlı kullanılacağına dair özel bir açıklama yapılmaktadır. Sisteme erişim için her kullanıcıdan e-posta, isim ve ait olduğu kurum adı gibi bazı kişisel bilgileri sağlayarak kayıt olması istenir (67). VolBrain ile işlenecek dosyaların anonimleştirilmiş olması gerekmektedir ve bu nedenle sisteme yükleme yapılmadan önce dosyalardaki hasta isim bilgileri kaldırılmadadır. Sistem T1 ağırlıklı MRG görüntüleri kabul etmektedir ve bu görüntülerin işlenmesi için yüklenmeden önce sıkıştırılmış NIFTI dosyasına dönüştürülmüş olması gerekmektedir.

İşlem süresi seçilen kategoriye ve sistem yoğunluğuna bağlı olarak 10 dakika ile 30 dakika arasında değişmektedir (68).

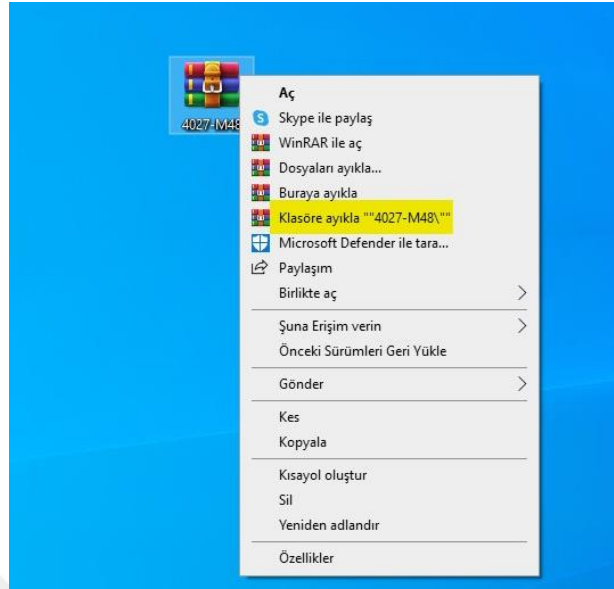
Teorik olarak sistemin limiti günde 1200 işlemle sınırlıdır. Bu nedenle sistemi mümkün olan en yüksek sayıda kullanıcıyla paylaşmak için bir kullanıcının günlük gönderebileceği dosya sayısı 10 ile sınırlandırılmıştır (67).

VolBrain ile analiz yapabilmek için alt basamaklar şu şekildedir:

- Verinin hazırlanması
- Verinin yüklenmesi
- Verinin işlenmesi
- Sonuçların analizi

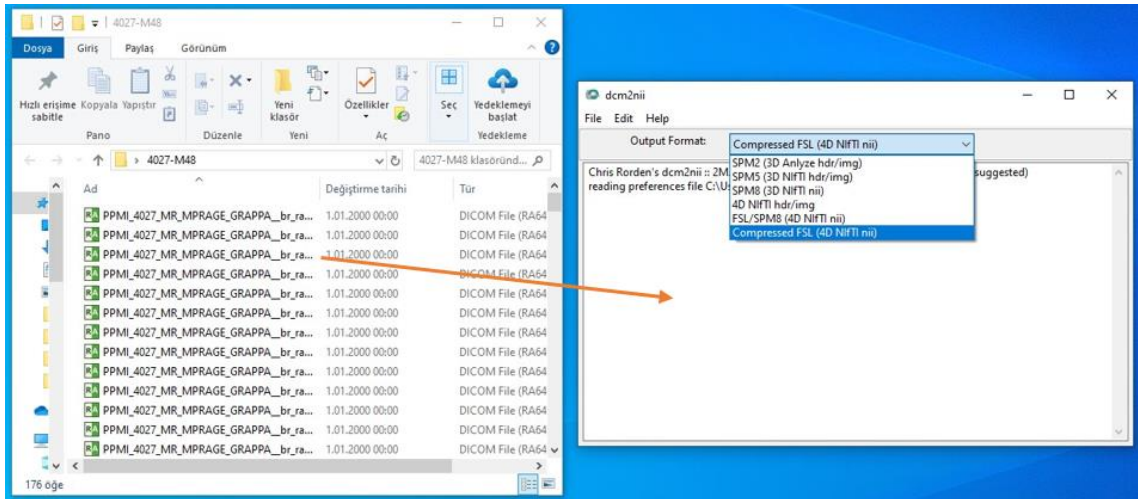
3.5.1. Verinin Hazırlanması

PPMI veritabanından tüm hastaların MRG kayıtları “zip” dosyaları olarak indirildi. İndirilen zip dosyaları klasörlere ayıklanarak hasta numaraları ile kaydedildi (Şekil 8).



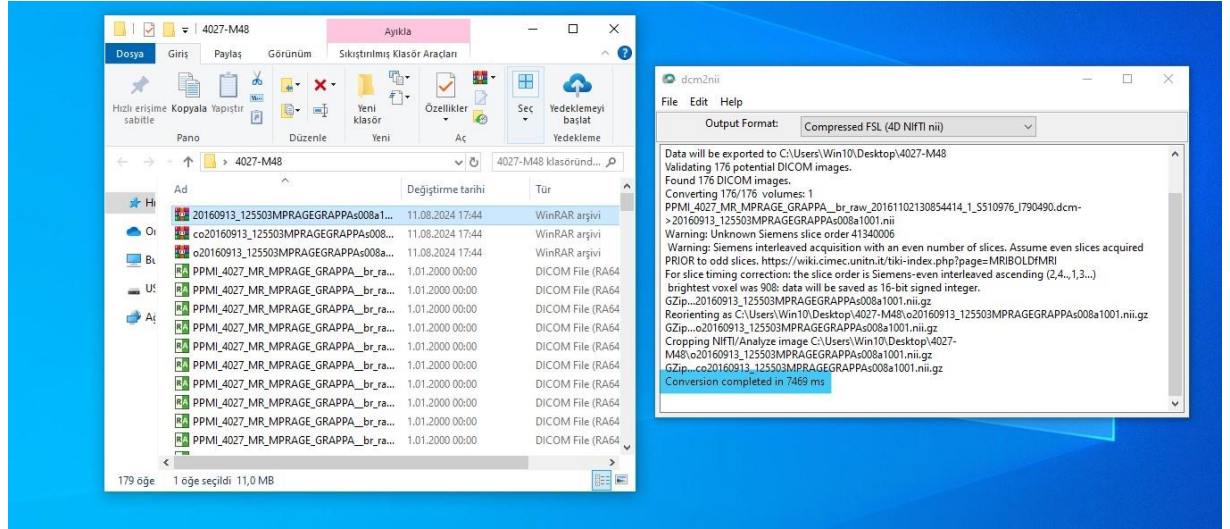
Şekil 8. Zip dosyanın klasöre ayıklanması

VolBrain'in desteklediği dosya formatı "NifTI" olduğu için gerekli dönüşümler için "dcm2niigui" programı kullanıldı. DICOM formatındaki görüntülerin bulunduğu klasörden herhangi bir görüntü sürüklenerek dcm2niigui programının sayfasına eklendi. Seçeneklerden "Compressed FSL (4D NifTI nii)" çıktı formatı seçilerek dönüşümler tamamlandı (Şekil 9).



Şekil 9. DICOM formatından NifTI formatına dönüştürme

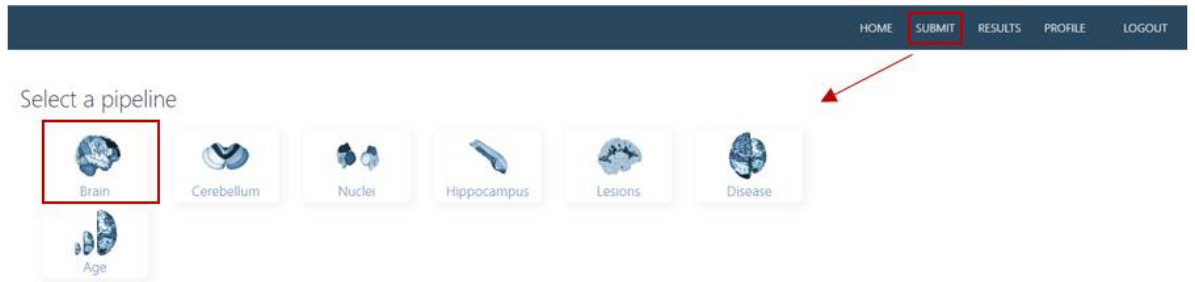
Dönüşüm tamamlandığında program, görüntülerin yer aldığı klasörün içine 3 adet “.rar” uzantılı dosya oluşturmaktadır (Şekil 10). Bu dosyaların en üstte bulunan VolBrain sistemine yüklenecek olan dosyayı temsil etmektedir.



Şekil 10. .rar uzantılı dosyaların oluşturulması

3.5.2. Verinin Yükleneşi

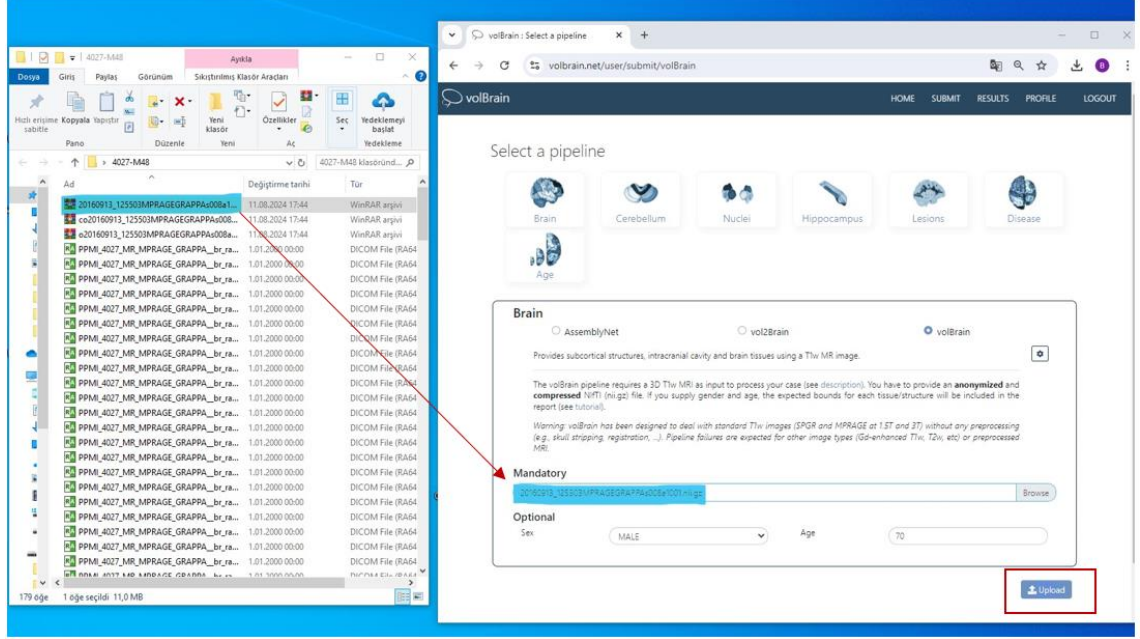
VolBrain ana sayfasında yer alan “SUBMIT” sekmesi açıldığında beyin, serebellum, thalamus çekirdekleri, hipokampus gibi farklı yapılar için özelleşmiş kısımlar olduğu görülmektedir. Çalışmamızda bazal gangliyonlar ölçüleceği için bununla ilgili analiz bölgesi olan “BRAIN” kısmı seçilerek işlemlere başlandı (Şekil 11).



Şekil 11. Analiz için ilgili kısmın seçilmesi

Öncesinde “dcm2nii” programı ile oluşturulan ilgili NIFTI dosyası açılan pencerede ilgili yere yüklendi (Şekil 12). Analiz raporunda normatif sınırları da elde

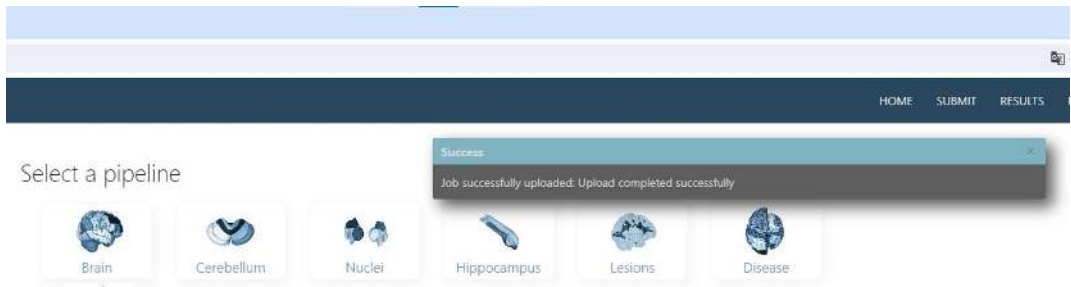
etmek adına hastanın yaşı ve cinsiyeti de girildikten sonra “UPLOAD” tıklanarak analiz başlatıldı.



Şekil 12. Veri dosyasının sisteme yüklenmesi

3.5.3. Verinin işlenmesi

Veri yüklenmesinin başarılı olduğuna dair bildirim geldikten sonra, sistem otomatik olarak analize başlamaktadır (Şekil 13, 14).



Şekil 13. Verinin doğru bir şekilde yüklendiğine dair onay penceresi

Job list

You have 30 days to download your reports, after that period the files will be automatically deleted forever.

Export to CSV

10 entries per page

Search:

ID	Date	Pipeline	Version	Files	Status	Actions
1721113	17:07	volBrain	1.0	 		
1718970	2024-08-02	volBrain	1.0	 		   
1531346	2022-06-26	volBrain	1.0	  		
1531345	2022-06-26	volBrain	1.0	  		
1531344	2022-06-26	volBrain	1.0	  		
1531343	2022-06-26	volBrain	1.0	  		
1531342	2022-06-26	volBrain	1.0	  		
1531341	2022-06-26	volBrain	1.0	  		

Şekil 14. Verinin analizine başlandığını gösteren pencere

İşlem süresi sistem yoğunluğuna bağlı olarak 10 dakika ile 30 dakika arasında değişmektedir. Analiz tamamlanınca, kayıtlı mail hesabına bildirim ve bağlantı linki iletilmektedir. Sonuçları indirmek veya önizlemek için son bildirim e-postasında verilen bağlantılar yoluyla veya doğrudan "RESULTS" bölümüne tıklanarak erişim sağlanabilmektedir.

3.5.4. Sonuçların analizi

VolBrain sistemi yapılan işlemler için 30 günlük bir saklama süresi vermekte ve sonrasında bu verilere erişim imkanı olmamaktadır. Veri kaybı yaşamamak için analiz raporları tamamlandığında sistemin "ACTIONS" bölümünden indirilerek bilgisayarda arşivlendi (Şekil 15).

Job list

You have 30 days to download your reports, after that period the files will be automatically deleted forever.

Export to CSV

10 entries per page

Search:

ID	Date	Pipeline	Version	Files	Status	Actions
1721113	17:07	volBrain	1.0	 		   
1718970	2024-08-02	volBrain	1.0	 		   
1531346	2022-06-26	volBrain	1.0	  		
1531345	2022-06-26	volBrain	1.0	  		
1531344	2022-06-26	volBrain	1.0	  		

Şekil 15. Analiz raporunun indirilmesi

"ACTIONS" simgelerini kullanarak PDF raporunu indirmenin yanı sıra CSV raporu indirilebilir (excel veya başka bir yazılım kullanılarak analiz yapılması için), arşiv indirilebilir (nii.gz dosyaları olarak segmentasyon sağlar) veya sonuçların çevrimiçi olarak önizlemesi sağlanabilir. Son olarak, "EXPORT to CSV" alt seçeneği kullanılarak tüm işlerin listesi CSV dosyası olarak da indirilebilir.

Oluşturulan pdf raporu, segmente edilen tüm yapıların hacimlerini cm^3 cinsinden vermektedir. Şekil 16 ve 17’de örnek rapor paylaşılmıştır.



volBrain

volumetry report

version 1.0 release 04-03-2015.

Patient ID	Sex	Age	Report Date
job1721113	Male	70	11-Aug-2024

Tissue type	Volume ¹ (cm ³ /%)		Image information	
White Matter (WM)	418.80 (29.15%)	[28.74, 40.99] ⁴	Orientation	radiological
Grey Matter (GM)	678.84 (47.24%)	[39.87, 51.17]	Scale factor	0.77
Cerebro Spinal Fluid (CSF)	339.30 (23.61%)	[14.30, 24.93]	SNR	20.03
Brain (WM + GM)	1097.64 (76.39%)	[75.07, 85.70]		
Intracranial Cavity (IC)	1436.94 (100.00%)			

Structure

Cerebrum	Total (cm ³ /%)	Right (cm ³ /%)	Left (cm ³ /%)	Asym.(%) ²
	932.97 (64.93%)	469.18 (32.65%)	463.79 (32.28%)	1.1564
	[64.67, 74.78]	[32.35, 37.56]	[32.28, 37.26]	[-1.19, 2.21]

GM	WM	GM	WM	GM	WM
562.78	370.19	282.62	186.56	280.16	183.63
(39.17%)	(25.76%)	(19.67%)	(12.98%)	(19.50%)	(12.78%)
[33.51, 43.04]	[26.05, 36.85]	[16.76, 21.54]	[13.05, 18.56]	[16.74, 21.51]	[12.99, 18.30]

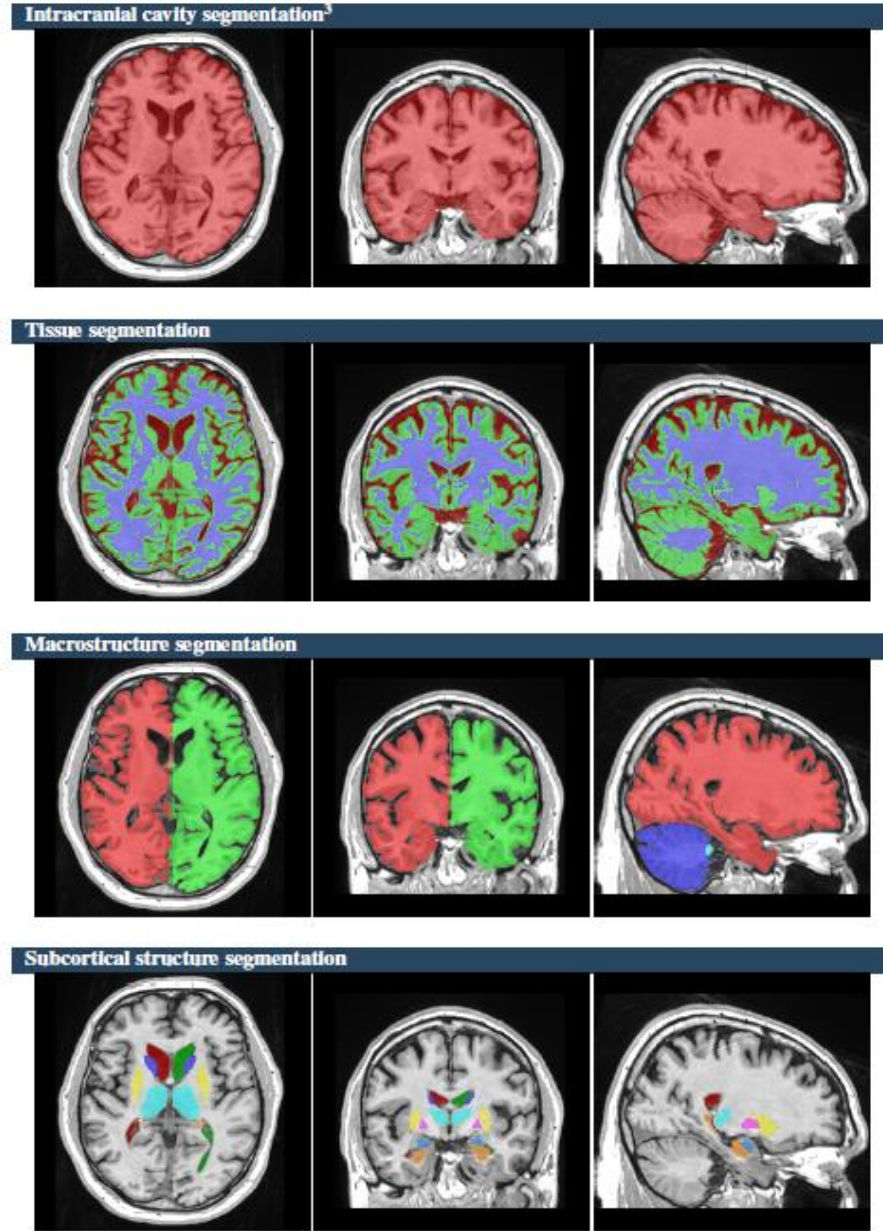
Cerebellum	Total (cm ³ /%)	Right (cm ³ /%)	Left (cm ³ /%)	Asym.(%)
	140.34 (9.77%)	70.49 (4.91%)	69.86 (4.86%)	0.8965
	[7.72, 10.27]	[3.83, 5.16]	[3.86, 5.13]	[-4.95, 4.86]

GM	WM	GM	WM	GM	WM
111.24	29.10	55.21	15.27	56.02	13.83
(7.74%)	(2.03%)	(3.84%)	(1.06%)	(3.90%)	(0.96%)
[5.56, 8.23]	[1.24, 2.95]	[2.73, 4.10]	[0.63, 1.53]	[2.82, 4.15]	[0.60, 1.42]

Brainstem	Total (cm ³ /%)
	24.33 (1.69%) [1.42, 1.92]

Structure	Total (cm ³ /%)	Right (cm ³ /%)	Left (cm ³ /%)	Asymmetry (%)
Lateral ventricles	12.65 (0.88%)	5.99 (0.42%)	6.66 (0.46%)	-10.5622
	[0.72, 3.16]	[0.33, 1.60]	[0.35, 1.61]	[-64.7654, 59.34]
Caudate	4.92 (0.34%)	2.50 (0.17%)	2.42 (0.17%)	3.0702
	[0.36, 0.55]	[0.18, 0.28]	[0.17, 0.27]	[-5.1962, 9.79]
Putamen	6.46 (0.45%)	3.34 (0.23%)	3.13 (0.22%)	6.5054
	[0.42, 0.63]	[0.21, 0.32]	[0.21, 0.32]	[-7.0479, 5.49]
Thalamus	9.63 (0.67%)	5.10 (0.36%)	4.53 (0.31%)	11.9792
	[0.58, 0.78]	[0.29, 0.39]	[0.29, 0.40]	[-9.2571, 5.05]
Globus Pallidus	1.37 (0.10%)	0.66 (0.05%)	0.71 (0.05%)	-7.1991
	[0.13, 0.20]	[0.06, 0.10]	[0.06, 0.10]	[-11.5533, 13.18]
Hippocampus	7.34 (0.51%)	3.69 (0.26%)	3.66 (0.25%)	0.7549
	[0.44, 0.62]	[0.22, 0.32]	[0.22, 0.31]	[-9.7770, 12.29]
Amygdala	1.28 (0.09%)	0.74 (0.05%)	0.55 (0.04%)	29.7054
	[0.09, 0.14]	[0.04, 0.07]	[0.04, 0.07]	[-16.5134, 18.58]
Accumbens	0.42 (0.03%)	0.18 (0.01%)	0.23 (0.02%)	-25.1852
	[0.02, 0.06]	[0.01, 0.03]	[0.01, 0.03]	[-39.7544, 13.77]

Şekil 16. Yapıların hacim değerlerini gösteren analiz raporu



¹All the volumes are presented in absolute value (measured in cm^3) and in relative value (measured in relation to the ICV).

²The Asymmetry Index is calculated as the difference between right and left volumes divided by their mean (in percent).

³Segmentation images are located in the MNI space (neurological orientation).

⁴Values between brackets show expected limits (95%) of normalized volume in function of sex and age for each measure for reference purpose. Values outside the limits are highlighted in red.

Şekil 17. Yapıların segmentasyonunu gösteren analiz raporu

Belirtilen adımlar tüm hastalar için ve tüm evreler için tamamlandıktan sonra elde edilen veriler SPSSV21 paket programına işlenerek değerlendirmelere başlandı.

3.6. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler için SPSS V21 paket programı kullanılmıştır (69). Sürekli değişkenler için ortalamalar, standart sapmalar, medianlar, minimum ve maximum değerler; kategorik değişkenler için ise sayılar ve yüzdeler verilmiştir. Araştırma verilerinin analiz edilmesinde kullanılacak istatistiksel yöntemleri tespit etmek üzere normal dağılım testi uygulanmıştır ve varyansların homojenliği test edilmiştir. Volümetrik ölçümlerin hasta gruplarında karşılaştırılması için dağılım normal ise “independent-samples t testi”; normal değil ise “Mann Whitney U testi” kullanılmıştır. Hastalığın zaman içindeki ve cinsiyete göre progresyonunu değerlendirmek amacıyla tüm değişkenler için “tekrarlı ölçümler analizi” yapılmıştır. Küresellik varsayımının sağlandığı durumlar için “Sphericity Assumed”; sağlanamadığı durumlar için “Greenhouse-Geisser” düzeltilmesi değerlendirmeye alınmıştır. Grupların birbiriyle ikili karşılaştırmaları için post hoc testlerden “Bonferroni testi” kullanılmıştır. Tüm değerlendirmeler için $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Verilerin Değerlendirilmesi

Katılımcılar, demografik verileri açısından karşılaştırıldığında PPH ile PH hastalarının yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,51$). Yaş ortalamaları cinsiyet açısından karşılaştırıldığında ise erkekler arasında anlamlı bir fark gözlenmezken ($p=0,69$); kadın hastaların yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulunmuştur. ($p=0,05$), (Çizelge 4).

Çalışmaya dahil edilen PPH hastalarının %45,2'sini kadınlar, %54,8'ini ise erkekler oluşturmaktaydı. PH hastalarında ise kadınlar %31,5 oranında iken erkekler %68,5 oranındaydı. Gruplar cinsiyet açısından kıyaslandığında aralarındaki fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulunmuştur ($p=0,07$), (Çizelge 5).

Çizelge 4. Prodromal Parkinson ve Parkinson Olgularının Yaş Ortalamalarının Karşılaştırılması

		PPH Olguları (N=93)	PH Olguları (N=73)	p
		Ort±SS Med (Min-Max)	Ort±SS Med (Min-Max)	
Yaş	Erkek (N=51/50)	64,23±7,03	64,76±6,22	0,69
		65,20(50,40-76,60)	65,25(50,50-75,60)	
	Kadın (N=42/23)	63,20±7,31	59,28±7,84	0,05
		62,50(51,10-78,80)	55,30(50,50-73,30)	
	Toplam	63,77±7,14	63,04±7,19	0,51
		64,0 (50,40-78,80)	63,0(50,50-75,60)	

PPH: Prodromal Parkinson Hastalığı; PH: Parkinson Hastalığı; SS: Standart Sapma

Çizelge 5. Prodromal Parkinson ve Parkinson Olgularının Cinsiyetlerinin Karşılaştırılması

		PPH Olguları (N=93)	PH Olguları (N=73)	p
		Sayı (%)	Sayı (%)	
Cinsiyet	Erkek	51 (%54,8)	50 (%68,5)	0,07
	Kadın	42 (%45,2)	23 (%31,5)	

PPH: Prodromal Parkinson Hastalığı; PH: Parkinson Hastalığı; SS: Standart Sapma

4.2. Volümetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları

Volumetrik MRG analizlerine 93 PPH ile 73 PH olgusu dahil edilmiştir. PPH hastaları için değerlendirmenin başlangıcında yapılan MRG'ye ait görüntüler; PH

hastaları için ise değerlendirmenin başlangıcında yapılan MRG'ye ait görüntülere ek olarak takip eden 1., 2. ve 4. yılda yapılmış MRG'ye ait görüntüler de incelenmiştir.

Hastalardan elde edilen MRG görüntüleri ile yapılan ölçümlerde nucleus caudatus, putamen ve globus pallidus hacimleri total, sağ ve sol olmak üzere ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Yapılan istatistiksel analizlerde total putamen, sağ putamen, sol putamen, total globus pallidus, sağ globus pallidus ve sol globus pallidus normal dağılım gösterirken; total caudatus, sağ caudatus ve sol caudatus için dağılımın normal olmadığı bulunmuştur. Grupların karşılaştırılması için dağılımı normal olan değişkenler için independent-samples t testi; normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Mann-Whitney U testi yapılmıştır. PH hastalarının zaman içindeki değişimi ise tekrarlı ölçümler analizi yapılarak incelenmiştir.

PPH ile PH-BSL hasta grupları total nucleus caudatus hacim ortalamaları (sırasıyla $6,65 \pm 0,84$; $6,91 \pm 0,73$) açısından karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,02$). PPH ile PH-M12 hasta grupları total nucleus caudatus hacim ortalamaları (sırasıyla $6,65 \pm 0,84$; $6,84 \pm 0,73$) açısından karşılaştırıldığında aralarındaki fark sınırda anlamlı olarak bulundu ($p=0,05$). PPH ile PH-M24 ve PH-M48 hasta grupları total nucleus caudatus hacim ortalamaları (sırasıyla $6,65 \pm 0,84$; $6,78 \pm 0,72$; $6,69 \pm 0,71$) açısından karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (sırasıyla $p=0,16$; $p=0,44$), (Şekil 18).

Sağ nucleus caudatus hacim ortalamaları PPH ile PH-BSL hasta gruplarında sırasıyla $3,35 \pm 0,42$ ve $3,49 \pm 0,36$ olarak hesaplandı. Sol nucleus caudatus hacim ortalamaları ise sırasıyla $3,30 \pm 0,43$ ve $3,42 \pm 0,37$ olarak hesaplandı. Gruplar karşılaştırıldığında sağ ve sol nucleus caudatus hacim ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,01$; $p=0,04$).

Sağ nucleus caudatus hacim ortalamaları PPH ile PH-M12 hasta gruplarında sırasıyla $3,35 \pm 0,42$ ve $3,45 \pm 0,36$ olarak hesaplandı. Sol nucleus caudatus hacim ortalamaları ise sırasıyla $3,30 \pm 0,43$ ve $3,38 \pm 0,37$ olarak hesaplandı. Gruplar karşılaştırıldığında sağ nucleus caudatus hacim ortalamaları farkı sınırda anlamlı bulunurken ($p=0,05$), sol nucleus caudatus hacim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p=0,11$).

Sağ nucleus caudatus hacim ortalamaları PPH ile PH-M24 hasta gruplarında sırasıyla $3,35\pm0,42$ ve $3,42\pm0,36$ olarak hesaplandı. Sol nucleus caudatus hacim ortalamaları ise sırasıyla $3,30\pm0,43$ ve $3,36\pm0,38$ olarak hesaplandı. Her iki değişken açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (sırasıyla $p=0,13$; $p=0,23$).

Sağ nucleus caudatus hacim ortalamaları PPH ile PH-M48 hasta gruplarında sırasıyla $3,35\pm0,42$ ve $3,38\pm0,35$ olarak hesaplandı. Sol nucleus caudatus hacim ortalamaları ise sırasıyla $3,30\pm0,43$ ve $3,31\pm0,37$ olarak hesaplandı. Her iki değişken açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (sırasıyla $p=0,31$; $p=0,60$).

Sağ ve sol nucleus caudatus hacim ortalamalarının gruplara göre karşılaştırılması Şekil 19 ve 20’de gösterilmiştir.

PPH ile PH-BSL, PH-M12, PH-M24 ve PH-M48 gruplarının bilateral, sağ ve sol nucleus caudatus hacim ortalamalarıyla, grupların karşılaştırma değerleri ise Çizelge 6’da sunulmuştur.

Çizelge 6. Nucleus Caudatus hacimlerinin gruplara göre karşılaştırılması

vMRG Ölçüm alanı		PPH (N=93)	PH-BSL (N=73)	PH-M12 (N=73)	PH-M24 (N=73)	PH-M48 (N=73)	P ¹	P ²	P ³	P ⁴
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS				
		Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)				
Nucleus Caudatus (cm³)	Total	6,65±0,84 6,50 (4,62-8,53)	6,91±0,73 6,91 (5,05-8,64)	6,84±0,73 6,87 (5,00-8,16)	6,78±0,72 6,80 (4,96-8,40)	6,69±0,71 6,73 (4,92-8,21)	0,02	0,05	0,16	0,44
	Sağ	3,35±0,42 3,28 (2,26-4,26)	3,49±0,36 3,50 (2,52-4,37)	3,45±0,36 3,43 (2,47-4,15)	3,42±0,36 3,42 (2,54-4,22)	3,38±0,35 3,35 (2,48-4,14)	0,01	0,05	0,13	0,31
		3,30±0,43 3,22 (2,36-4,34)	3,42±0,37 3,43 (2,53-4,26)	3,38±0,37 3,39 (2,53-4,20)	3,36±0,38 3,37 (2,42-4,19)	3,31±0,37 3,31 (2,36-4,07)	0,04	0,11	0,23	0,60
	Sol									

PPH=Prodromal Parkinson Hastalığı; PH-BSL=Parkinson Hastalığı başlangıç dönemi; PH-M12= PH tanısından sonraki 1. yıl;

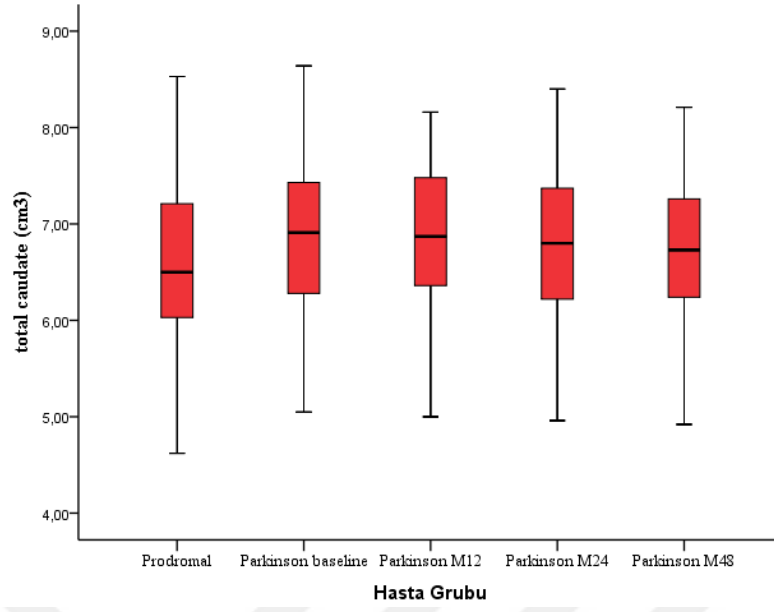
PH-M24= PH tanısından sonraki 2. yıl; PH-M48= PH tanısından sonraki 4. yıl; SS: Standart Sapma

P¹= PPH ile PH-BSL karşılaştırma sonuç değeri

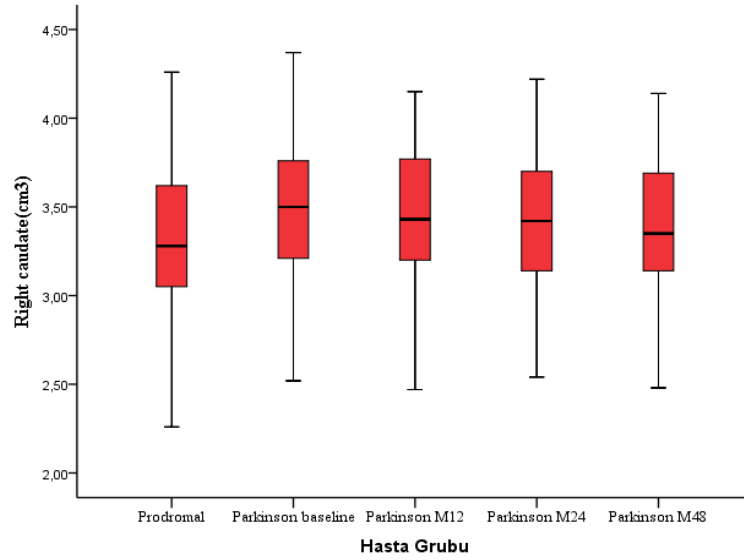
P²= PPH ile PH-M12 karşılaştırma sonuç değeri

P³= PPH ile PH-M24 karşılaştırma sonuç değeri

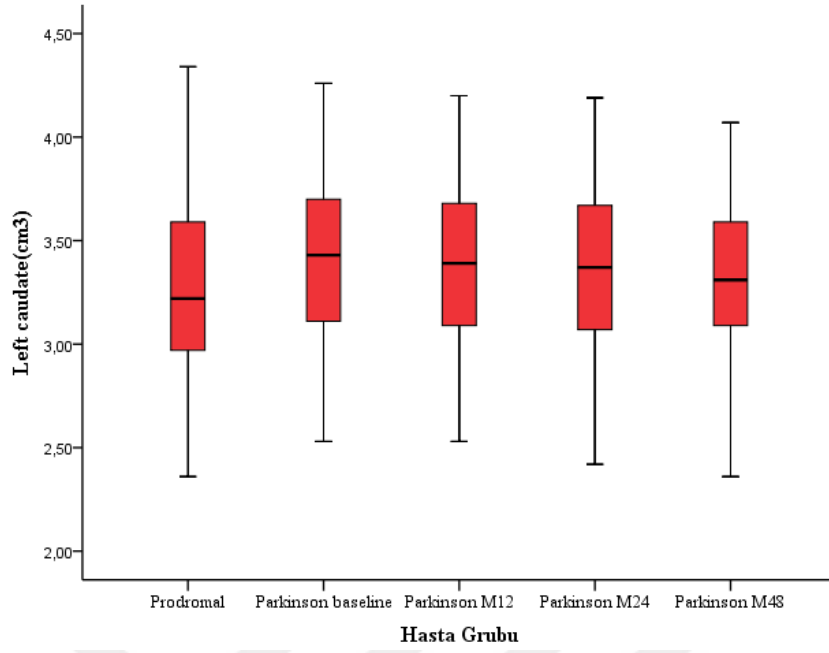
P⁴= PPH ile PH-M48 karşılaştırma sonuç değeri



Şekil 18. Nucleus Caudatus total hacminin gruplara göre karşılaştırılması



Şekil 19. Sağ Nucleus Caudatus hacminin gruplara göre karşılaştırılması



Şekil 20. Sol Nucleus Caudatus hacminin gruplara göre karşılaştırılması

PPH ile PH-BSL hasta gruplarının bilateral putamen hacim ortalamaları sırasıyla $7,74 \pm 0,99$ ve $7,77 \pm 0,96$; sağ putamen hacim ortalamaları sırasıyla $3,89 \pm 0,51$ ve $3,88 \pm 0,48$; sol putamen hacim ortalamaları ise sırasıyla $3,85 \pm 0,49$ ve $3,89 \pm 0,50$ olarak hesaplanmıştır. Gruplar karşılaştırıldığında hiçbir değişken açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı. ($p_{\text{total}}=0,86$; $p_{\text{sağ}}=0,90$; $p_{\text{sol}}=0,63$)

PPH ile PH-M12 hasta gruplarının bilateral putamen hacim ortalamaları sırasıyla $7,74 \pm 0,99$ ve $7,68 \pm 0,95$; sağ putamen hacim ortalamaları sırasıyla $3,89 \pm 0,51$ ve $3,83 \pm 0,46$; sol putamen hacim ortalamaları ise sırasıyla $3,85 \pm 0,49$ ve $3,84 \pm 0,50$ olarak hesaplandı. Gruplar karşılaştırıldığında hiçbir değişken açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı. ($p_{\text{total}}=0,69$; $p_{\text{sağ}}=0,47$; $p_{\text{sol}}=0,93$)

PPH ile PH-M24 hasta gruplarının bilateral putamen hacim ortalamaları sırasıyla $7,74 \pm 0,99$ ve $7,66 \pm 0,98$; sağ putamen hacim ortalamaları sırasıyla $3,89 \pm 0,51$ ve $3,82 \pm 0,48$; sol putamen hacim ortalamaları ise sırasıyla $3,85 \pm 0,49$ ve $3,84 \pm 0,51$ olarak hesaplandı. Gruplar karşılaştırıldığında hiçbir değişken açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı. ($p_{\text{total}}=0,59$; $p_{\text{sağ}}=0,37$; $p_{\text{sol}}=0,87$)

PPH ile PH-M48 hasta gruplarının bilateral putamen hacim ortalamaları sırasıyla $7,74 \pm 0,99$ ve $7,61 \pm 0,97$; sağ putamen hacim ortalamaları sırasıyla $3,89 \pm 0,51$ ve $3,80 \pm 0,46$; sol putamen hacim ortalamaları ise sırasıyla $3,85 \pm 0,49$ ve $3,81 \pm 0,53$ olarak

hesaplandı. Gruplar karşılaştırıldığında hiçbir değişken açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı. ($p_{\text{total}}=0,40$; $p_{\text{sağ}}=0,27$; $p_{\text{sol}}=0,58$)

Bilateral, sağ ve sol putamen hacim ortalamalarının gruplara göre karşılaştırılması Şekil 21, 22 ve 23'te gösterilmiştir.

PPH ile PH-BSL, PH-M12, PH-M24 ve PH-M48 gruplarının bilateral, sağ ve sol putamen hacim ortalamalarıyla, grupların karşılaştırma değerleri ise Çizelge 7'de sunulmuştur.



Çizelge 7. Putamen hacimlerinin gruplara göre karşılaştırılması

vMRG Ölçüm alanı		PPH (N=93)	PH-BSL (N=73)	PH-M12 (N=73)	PH-M24 (N=73)	PH-M48 (N=73)	P ¹	P ²	P ³	P ⁴
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS				
		Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)				
Putamen (cm ³)	Total	7,74±0,99	7,77±0,96	7,68±0,95	7,66±0,98	7,61±0,97	0,86	0,69	0,59	0,40
		7,69 (5,76-10,95)	7,79 (5,70-10,30)	7,65 (5,40-9,69)	7,70 (5,82-9,89)	7,68 (5,34-9,83)				
	Sağ	3,89±0,51	3,88±0,48	3,83±0,46	3,82±0,48	3,80±0,46	0,90	0,47	0,37	0,27
		3,86 (2,94-5,68)	3,84 (2,83-5,17)	3,79 (2,73-4,92)	3,80 (2,86-4,97)	3,81 (2,95-4,99)				
	Sol	3,85±0,49	3,89±0,50	3,84±0,50	3,84±0,51	3,81±0,53	0,63	0,93	0,87	0,58
		3,82 (2,82-5,28)	3,91 (2,87-5,13)	3,83 (2,67-4,86)	3,82 (2,68-4,92)	3,82 (2,03-4,90)				

PPH=Prodromal Parkinson Hastalığı; PH-BSL=Parkinson Hastalığı başlangıç dönemi; PH-M12= PH tanısından sonraki 1. yıl;

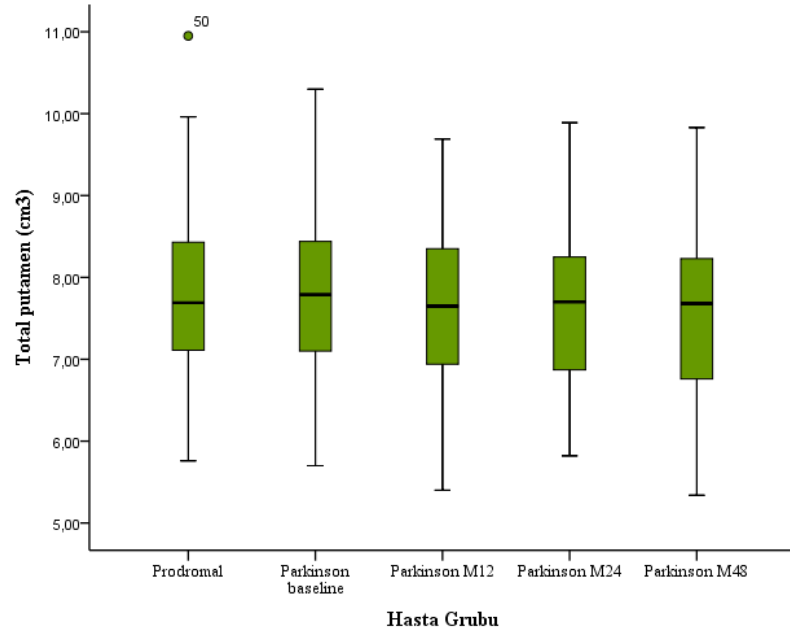
PH-M24= PH tanısından sonraki 2. yıl; PH-M48= PH tanısından sonraki 4. yıl; SS: Standart Sapma

P¹= PPH ile PH-BSL karşılaştırma sonuç değeri

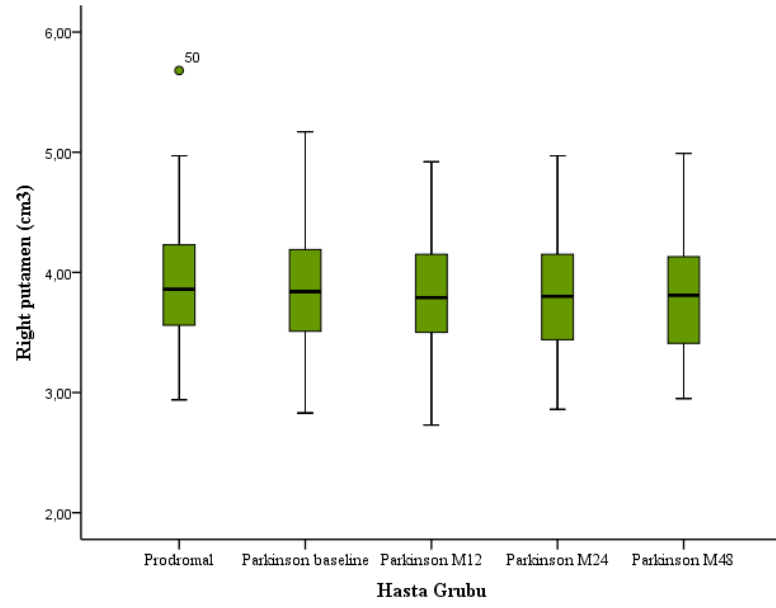
P²= PPH ile PH-M12 karşılaştırma sonuç değeri

P³= PPH ile PH-M24 karşılaştırma sonuç değeri

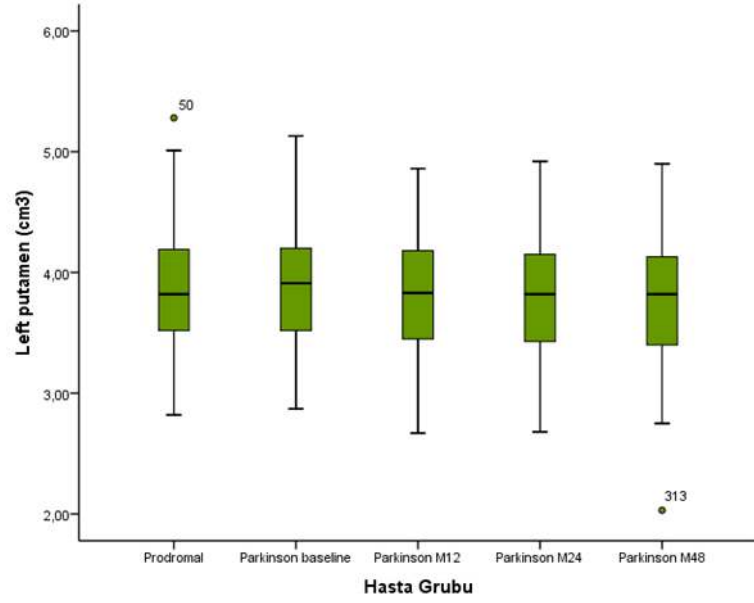
P⁴= PPH ile PH-M48 karşılaştırma sonuç değeri



Şekil 21. Putamen total hacminin gruplara göre karşılaştırılması



Şekil 22. Sağ Putamen hacminin gruplara göre karşılaştırılması



Şekil 23. Sol Putamen hacminin gruplara göre karşılaştırılması

PPH ile PH-BSL hasta gruplarının bilateral globus pallidus hacim ortalamaları sırasıyla $2,25 \pm 0,30$ ve $2,40 \pm 0,33$; sağ globus pallidus hacim ortalamaları sırasıyla $1,12 \pm 0,15$ ve $1,19 \pm 0,16$; sol globus pallidus hacim ortalamaları ise sırasıyla $1,13 \pm 0,16$ ve $1,20 \pm 0,19$ olarak hesaplandı. Gruplar karşılaştırıldığında her 3 değişken için de fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p_{total} < 0,01$; $p_{sağ} < 0,01$; $p_{sol} = 0,01$)

PPH ile PH-M12 hasta gruplarının bilateral globus pallidus hacim ortalamaları sırasıyla $2,25 \pm 0,30$ ve $2,38 \pm 0,34$; sağ globus pallidus hacim ortalamaları sırasıyla $1,12 \pm 0,15$ ve $1,19 \pm 0,17$; sol globus pallidus hacim ortalamaları ise sırasıyla $1,13 \pm 0,16$ ve $1,19 \pm 0,19$ olarak hesaplandı. Gruplar karşılaştırıldığında her 3 değişken için de fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p_{total} = 0,01$; $p_{sağ} < 0,01$; $p_{sol} = 0,04$)

PPH ile PH-M24 hasta gruplarının bilateral globus pallidus hacim ortalamaları sırasıyla $2,25 \pm 0,30$ ve $2,36 \pm 0,33$; sağ globus pallidus hacim ortalamaları sırasıyla $1,12 \pm 0,15$ ve $1,18 \pm 0,17$; sol globus pallidus hacim ortalamaları ise sırasıyla $1,13 \pm 0,16$ ve $1,18 \pm 0,18$ olarak hesaplandı. Gruplar karşılaştırıldığında total ve sağ globus pallidus açısından istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilirken ($p_{total} = 0,04$; $p_{sağ} = 0,02$); sol globus pallidus açısından istatistiksel olarak fark sınırda anlamlı olarak bulundu. ($p_{sol} = 0,07$)

PPH ile PH-M48 hasta gruplarının bilateral globus pallidus hacim ortalamaları sırasıyla $2,25 \pm 0,30$ ve $2,36 \pm 0,36$; sağ globus pallidus hacim ortalamaları sırasıyla $1,12 \pm 0,15$ ve $1,17 \pm 0,17$; sol globus pallidus hacim ortalamaları ise sırasıyla $1,13 \pm 0,16$ ve

1,19±0,20 olarak hesaplandı. Gruplar karşılaştırıldığında total ve sağ globus pallidus açısından istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilirken ($p_{\text{total}}=0,03$; $p_{\text{sağ}}=0,03$); sol globus pallidus için fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulundu. ($p_{\text{sol}}=0,05$)

Bilateral, sağ ve sol globus pallidus hacim ortalamalarının gruplara göre karşılaştırılması Şekil 24, 25 ve 26’da gösterilmiştir.

PPH ile PH-BSL, PH-M12, PH-M24 ve PH-M48 gruplarının bilateral, sağ ve sol globus pallidus hacim ortalamalarıyla, grupların karşılaştırma değerleri ise Çizelge 8’de sunulmuştur.



Çizelge 8. Globus Pallidus hacimlerinin gruplara göre karşılaştırılması

vMRG Ölçüm alanı		PPH (N=93)	PH-BSL(N=73)	PH-M12(N=73)	PH-M24(N=73)	PH-M48(N=73)	P ¹	P ²	P ³	P ⁴
		Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS				
		Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)	Med (Min-Max)				
Globus Pallidus (cm ³)	Total	2,25±0,30	2,40±0,33	2,38±0,34	2,36±0,33	2,36±0,36	<0,01	0,01	0,04	0,03
		2,26 (1,51-2,90)	2,36 (1,68-3,11)	2,37 (1,56-3,03)	2,33 (1,52-3,06)	2,40 (1,08-2,93)				
	Sağ	1,12±0,15	1,19±0,16	1,19±0,17	1,18±0,17	1,17±0,17	<0,01	<0,01	0,02	0,03
		1,11 (0,78-1,45)	1,18 (0,83-1,51)	1,20 (0,76-1,47)	1,16 (0,80-1,57)	1,18 (0,61-1,48)				
	Sol	1,13±0,16	1,20±0,19	1,19±0,19	1,18±0,18	1,19±0,20	0,01	0,04	0,07	0,05
		1,15 (0,74-1,48)	1,19 (0,69-1,63)	1,17 (0,70-1,57)	1,16 (0,58-1,59)	1,19 (0,35-1,57)				

PPH=Prodromal Parkinson Hastalığı; PH-BSL=Parkinson Hastalığı başlangıç dönemi; PH-M12= PH tanısından sonraki 1. yıl;

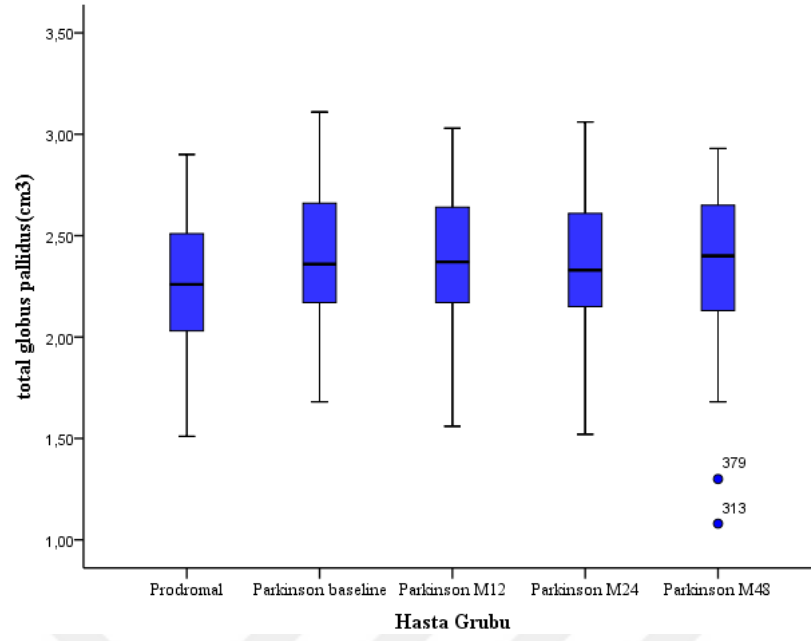
PH-M24= PH tanısından sonraki 2. yıl; PH-M48= PH tanısından sonraki 4. yıl; SS: Standart Sapma

P¹= PPH ile PH-BSL karşılaştırma sonuç değeri

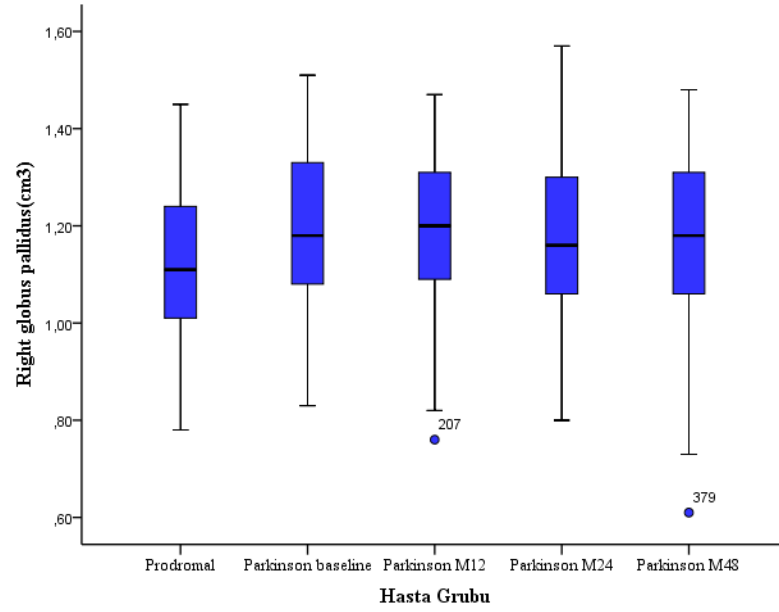
P²= PPH ile PH-M12 karşılaştırma sonuç değeri

P³= PPH ile PH-M24 karşılaştırma sonuç değeri

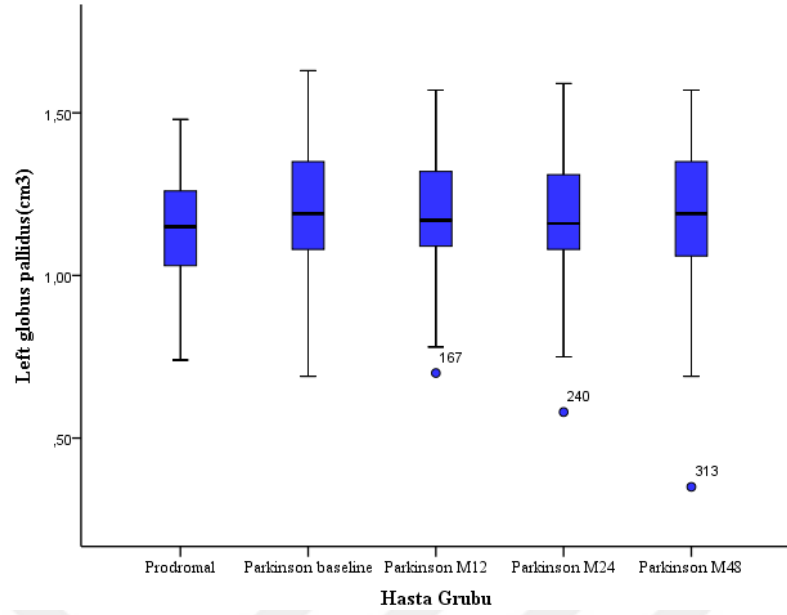
P⁴= PPH ile PH-M48 karşılaştırma sonuç değeri



Şekil 24. Globus Pallidus total hacminin gruplara göre karşılaştırılması



Şekil 25. Sağ Globus Pallidus hacminin gruplara göre karşılaştırılması



Şekil 26. Sol Globus Pallidus hacminin gruplara göre karşılaştırılması

Nucleus caudatus hacminin zaman içindeki değişimini değerlendirmek için, hastalığın başlangıcı ile takip eden 1., 2., ve 4. yılındaki ortalama değerler karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda total, sağ ve sol nucleus caudatus hacminin zaman içinde anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur. ($p < 0,01$)

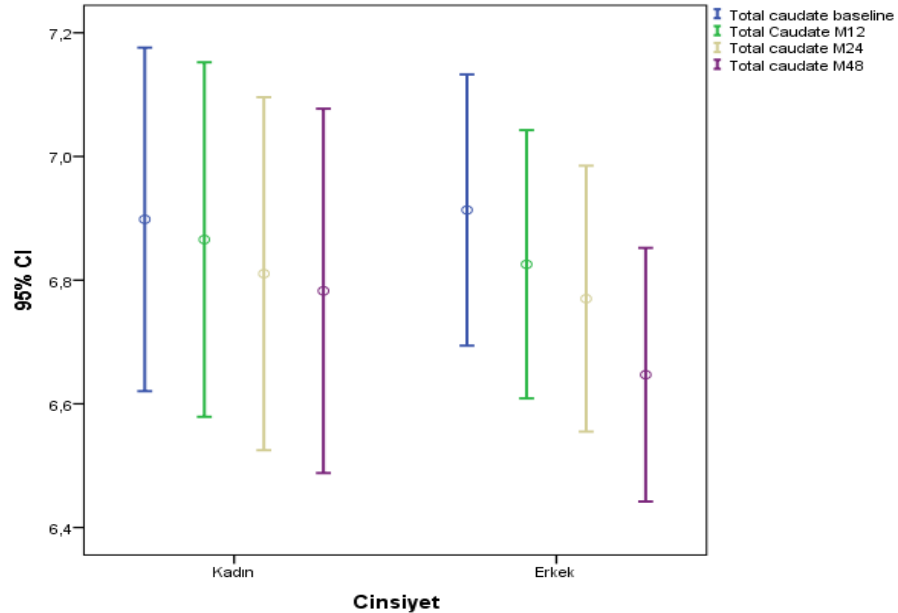
Cinsiyet açısından karşılaştırma yapıldığında, zaman içindeki değişimin total ve sol caudatus için cinsiyete göre farklılık gösterdiği; sağ caudatus için ise farkın sınırda anlamlı olduğu bulunmuştur ($p_{\text{total}}=0,01$; $p_{\text{sağ}}=0,07$; $p_{\text{sol}} < 0,01$). Bununla beraber aynı zaman diliminde cinsiyet grupları arasında hacim ortalamaları açısından bir fark bulunmamıştır. ($p_{\text{total}}=0,78$; $p_{\text{sağ}}=0,86$; $p_{\text{sol}}=0,72$), (Çizelge 9).

Farklı zamanlardaki total, sağ ve sol nucleus caudatus hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması sırasıyla Şekil 27, 28 ve 29'da gösterilmiştir.

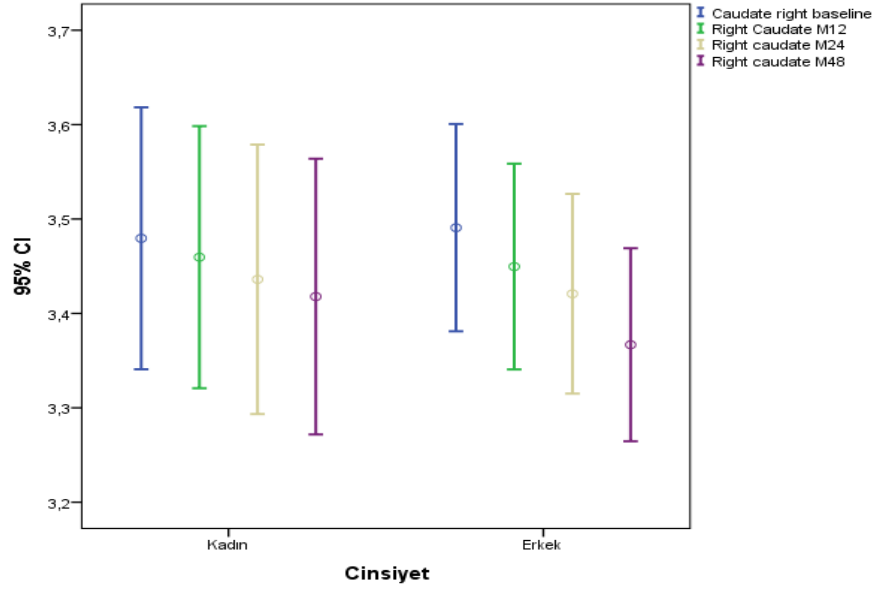
Çizelge 9. Farklı zamanlardaki Nucleus Caudatus hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

vMRG Ölçüm Alanı	Erkek (n=50) Ort±SS	Kadın (n=23) Ort±SS	Toplam (n=73) Ort±SS	P
CTB	6,91 ± 0,77	6,90 ± 0,64	6,91 ± 0,73	0,93
CT12	6,82±0,76	6,86±0,66	6,84±0,73	0,83
CT24	6,77±0,76	6,81±0,66	6,78±0,72	0,83
CT48	6,65±0,72	6,78±0,68	6,69±0,71	0,45
CRB	3,49±0,39	3,48±0,32	3,49±0,36	0,90
CR12	3,45±0,38	3,46±0,32	3,45±0,36	0,91
CR24	3,42±0,37	3,44±0,33	3,42±0,36	0,87
CR48	3,37±0,36	3,42±0,34	3,38±0,35	0,57
CLB	3,42±0,40	3,42±0,33	3,42±0,37	0,99
CL12	3,37±0,39	3,40±0,35	3,38±0,37	0,76
CL24	3,35±0,40	3,37±0,34	3,36±0,38	0,80
CL48	3,28±0,37	3,36±0,35	3,31±0,37	0,37

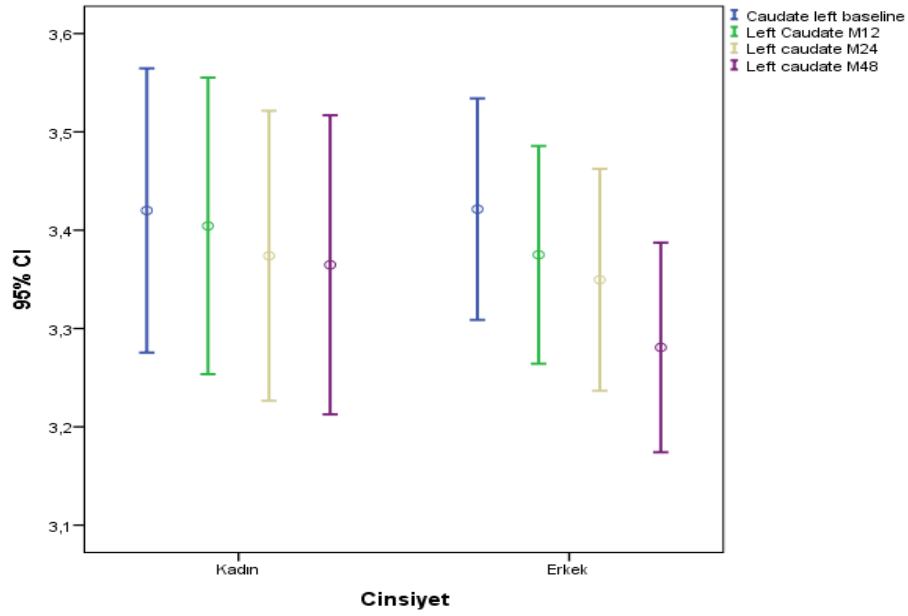
CTB: Total Nucleus Caudatus Baseline; CT12: Total Nucleus Caudatus 12.ay; CT24: Total Nucleus Caudatus 24.ay; CT48: Total Nucleus Caudatus 48.ay; CRB: Sağ Nucleus Caudatus Baseline; CR12: Sağ Nucleus Caudatus 12. Ay; CR24: Sağ Nucleus Caudatus 24. Ay; CR48: Sağ Nucleus Caudatus 48.ay; CLB: Sol Nucleus Caudatus Baseline; CL12: Sol Nucleus Caudatus 12.ay; CL24: Sol Nucleus Caudatus 24.ay; CL48: Sol Nucleus Caudatus 48.ay; SS: standart sapma



Şekil 27. Farklı zamanlardaki Total Nucleus Caudatus hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması



Şekil 28. Farklı zamanlardaki Sağ Nucleus Caudatus hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması



Şekil 29. Farklı zamanlardaki Sol Nucleus Caudatus hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

Zaman içindeki değişimin hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için post hoc testleri uygulanmış ve ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Karşılaştırma sonuçları Çizelge 10, 11 ve 12’de gösterilmiştir.

Çizelge 10. Total Nucleus Caudatus için her bir zaman diliminin diğer zaman dilimleriyle kıyaslanması

Zaman dilimi (I)	Diğer zaman dilimleri (J)	Ortalama fark (I-J)	Std. Hata	p ^b	95% Güvenirlilik aralığı ^b	
					Alt Sınır	Üst Sınır
1	2	,060*	,018	,007**	,012	,108
	3	,116*	,018	,000**	,068	,164
	4	,191*	,026	,000**	,121	,261
2	1	-,060*	,018	,007**	-,108	-,012
	3	,055*	,020	,037**	,002	,109
	4	,131*	,020	,000**	,076	,185
3	1	-,116*	,018	,000**	-,164	-,068
	2	-,055*	,020	,037**	-,109	-,002
	4	,075*	,020	,003**	,020	,131
4	1	-,191*	,026	,000**	-,261	-,121
	2	-,131*	,020	,000**	-,185	-,076
	3	-,075*	,020	,003**	-,131	-,020

*. Ortalama fark 0,05 düzeyinde önemlidir.

b. Çoklu kıyaslama için Bonferroni Düzeltmesi

** İstatistiksel olarak anlamlı bulunan değerler

Çizelge 11. Sağ Nucleus Caudatus için her bir zaman diliminin diğer zaman dilimleriyle kıyaslanması

Zaman dilimi (I)	Diğer zaman dilimleri (J)	Ortalama fark (I-J)	Std. Hata	p ^b	95% Güvenirlilik aralığı ^b	
					Alt Sınır	Üst Sınır
1	2	,031*	,010	,028**	,002	,059
	3	,057*	,010	,000**	,028	,085
	4	,093*	,014	,000**	,055	,131
2	1	-,031*	,010	,028**	-,059	-,002
	3	,026	,011	,125	-,004	,056
	4	,062*	,011	,000**	,033	,092
3	1	-,057*	,010	,000**	-,085	-,028
	2	-,026	,011	,125	-,056	,004
	4	,036*	,012	,015**	,005	,067
4	1	-,093*	,014	,000**	-,131	-,055
	2	-,062*	,011	,000**	-,092	-,033
	3	-,036*	,012	,015**	-,067	-,005

*. Ortalama fark 0,05 düzeyinde önemlidir.

b. Çoklu kıyaslama için Bonferroni Düzeltmesi

** İstatistiksel olarak anlamlı bulunan değerler

Çizelge 12. Sol Nucleus Caudatus için her bir zaman diliminin diğer zaman dilimleriyle kıyaslanması

Zaman dilimi (I)	Diğer zaman dilimleri (J)	Ortalama fark (I-J)	Std. Hata	p ^b	95% Güvenirlik aralığı ^b	
					Alt Sınır	Üst Sınır
1	2	,031*	,009	,010**	,005	,057
	3	,059*	,010	,000**	,032	,085
	4	,098*	,014	,000**	,059	,137
2	1	-,031*	,009	,010**	-,057	-,005
	3	,028	,011	,074	-,002	,057
	4	,067*	,012	,000**	,035	,099
3	1	-,059*	,010	,000**	-,085	-,032
	2	-,028	,011	,074	-,057	,002
	4	,039*	,012	,008**	,007	,071
4	1	-,098*	,014	,000**	-,137	-,059
	2	-,067*	,012	,000**	-,099	-,035
	3	-,039*	,012	,008**	-,071	-,007

*. Ortalama fark 0,05 düzeyinde önemlidir.

b. Çoklu kıyaslama için Bonferroni Düzeltmesi

** İstatistiksel olarak anlamlı bulunan değerler

Hastalığın başlangıcı ile takip eden 1., 2., ve 4. yılındaki ortalama değerler karşılaştırıldığında putamen hacminin zaman içindeki değişiminin anlamlı olarak azaldığı yönünde olduğu bulunmuştur ($p_{\text{total}} < 0,01$; $p_{\text{sağ}} < 0,01$; $p_{\text{sol}} < 0,01$).

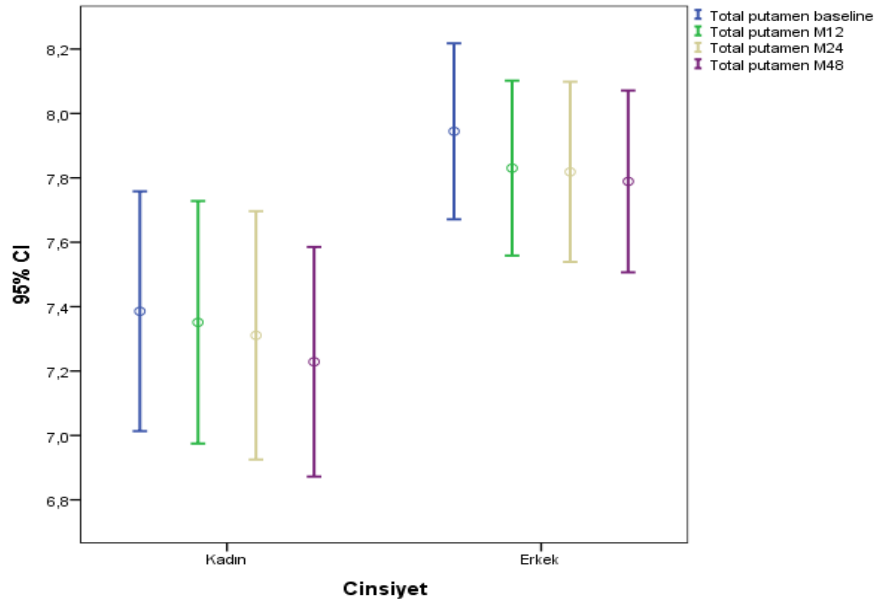
Cinsiyet açısından karşılaştırma yapıldığında, zaman içindeki değişimin cinsiyete göre farklılık göstermediği bulunmuştur ($p_{\text{total}} = 0,52$; $p_{\text{sağ}} = 0,47$; $p_{\text{sol}} = 0,71$). Bununla beraber aynı zaman diliminde cinsiyet gruplarının hacim ortalamaları arasındaki farklar karşılaştırıldığında tüm değişkenler için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p_{\text{total}} = 0,03$; $p_{\text{sağ}} = 0,03$; $p_{\text{sol}} = 0,03$), (Çizelge 13).

Farklı zamanlardaki total, sağ ve sol putamen hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması sırasıyla Şekil 30, 31 ve 32’de gösterilmiştir.

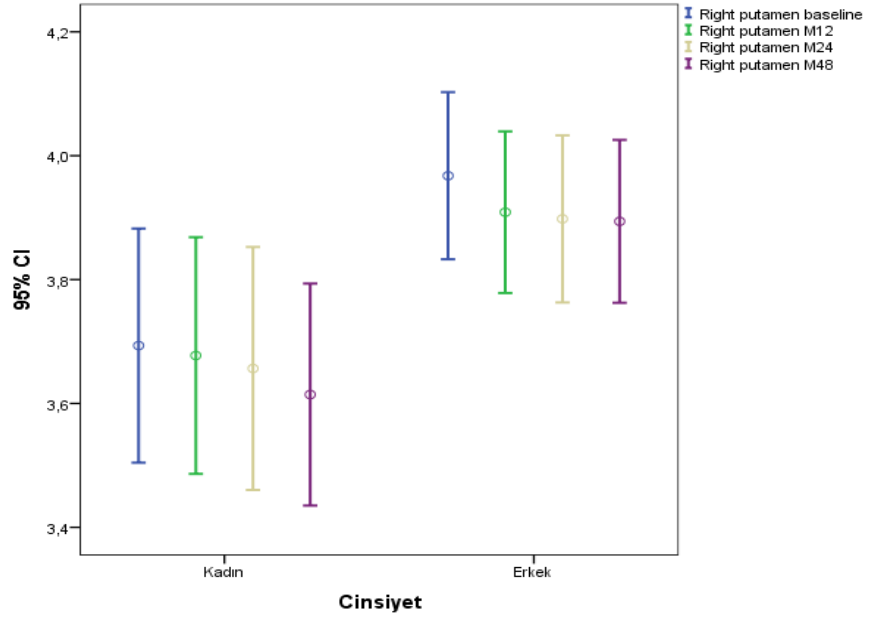
Çizelge 13. Farklı zamanlardaki Putamen hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

vMRG Ölçüm Alanı	Erkek (n=50) Ort±SS	Kadın (n=23) Ort±SS	Toplam (n=73) Ort±SS	P
PTB	7,94±0,96	7,38±0,86	7,77±0,96	0,02
PT12	7,83±0,95	7,35±0,87	7,68±0,95	0,04
PT24	7,82±0,98	7,31±0,89	7,66±0,98	0,04
PT48	7,79±0,99	7,23±0,82	7,61±0,97	0,02
PRB	3,97±0,47	3,69±0,44	3,88±0,48	0,02
PR12	3,91±0,46	3,68±0,44	3,83±0,46	0,05
PR24	3,90±0,47	3,66±0,45	3,82±0,48	0,04
PR48	3,89±0,46	3,61±0,41	3,80±0,46	0,02
PLB	3,98±0,50	3,69±0,44	3,87±0,50	0,02
PL12	3,92±0,51	3,67±0,43	3,84±0,50	0,05
PL24	3,92±0,53	3,65±0,45	3,84±0,51	0,04
PL48	3,89±0,56	3,61±0,42	3,81±0,53	0,03

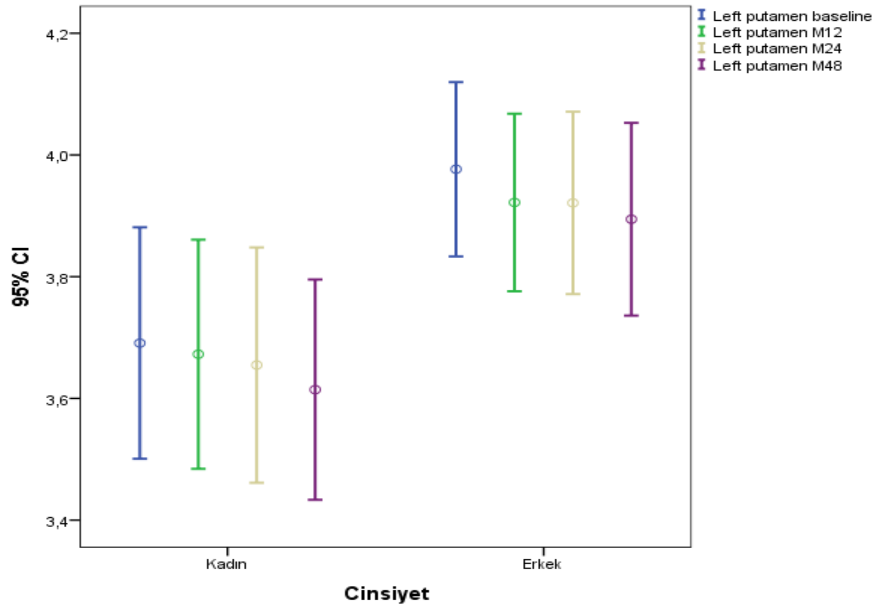
PTB: Total Putamen baseline; PT12: Total Putamen 12.ay; PT24: Total Putamen 24. Ay; PT48: Total Putamen 48.ay; PRB: Sağ Putamen baseline; PR12: Sağ Putamen 12.ay; PR24: Sağ Putamen 24.ay; PR48: Sağ Putamen 48.ay; PLB: Sol Putamen baseline; PL12: Sol Putamen 12.ay; PL24: Sol Putamen 24.ay; PL48: Sol Putamen 48.ay; SS:standart sapma



Şekil 30. Farklı zamanlardaki Total Putamen hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması



Şekil 31. Farklı zamanlardaki Sağ Putamen hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması



Şekil 32. Farklı zamanlardaki Sol Putamen hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

Zaman içindeki değişimin hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için post hoc testleri uygulanmış ve ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Karşılaştırma sonuçları Çizelge 14, 15 ve 16’da gösterilmiştir.

Çizelge 14. Total Putamen için her bir zaman diliminin diğer zaman dilimleriyle kıyaslanması

Zaman dilimi (I)	Diğer zaman dilimleri (J)	Ortalama fark (I-J)	Std. Hata	p ^b	95% Güvenirlik aralığı ^b	
					Alt Sınır	Üst Sınır
1	2	,074*	,022	,008**	,014	,135
	3	,100*	,034	,027**	,008	,193
	4	,156*	,048	,010**	,027	,286
2	1	-,074*	,022	,008**	-,135	-,014
	3	,026	,028	1,000	-,050	,102
	4	,082	,039	,249	-,025	,189
3	1	-,100*	,034	,027**	-,193	-,008
	2	-,026	,028	1,000	-,102	,050
	4	,056	,033	,580	-,034	,146
4	1	-,156*	,048	,010**	-,286	-,027
	2	-,082	,039	,249	-,189	,025
	3	-,056	,033	,580	-,146	,034

*. Ortalama fark 0,05 düzeyinde önemlidir.

b. Çoklu kıyaslama için Bonferroni Düzeltmesi

** İstatistiksel olarak anlamlı bulunan değerler

Çizelge 15. Sağ Putamen için her bir zaman diliminin diğer zaman dilimleriyle kıyaslanması

Zaman dilimi (I)	Diğer zaman dilimleri (J)	Ortalama fark (I-J)	Std. Hata	p ^b	95% Güvenirlik aralığı ^b	
					Alt Sınır	Üst Sınır
1	2	,037*	,012	,010**	,006	,069
	3	,053	,020	,063	-,002	,108
	4	,076*	,024	,012**	,012	,141
2	1	-,037*	,012	,010**	-,069	-,006
	3	,016	,017	1,000	-,031	,063
	4	,039	,020	,347	-,016	,094
3	1	-,053	,020	,063	-,108	,002
	2	-,016	,017	1,000	-,063	,031
	4	,023	,019	1,000	-,028	,074
4	1	-,076*	,024	,012**	-,141	-,012
	2	-,039	,020	,347	-,094	,016
	3	-,023	,019	1,000	-,074	,028

*. Ortalama fark 0,05 düzeyinde önemlidir.

b. Çoklu kıyaslama için Bonferroni Düzeltmesi

** İstatistiksel olarak anlamlı bulunan değerler

Çizelge 16. Sol Putamen için her bir zaman diliminin diğer zaman dilimleriyle kıyaslanması

Zaman dilimi (I)	Diğer zaman dilimleri (J)	Ortalama fark (I-J)	Std. Hata	p ^b	95% Güvenirlilik aralığı ^b	
					Alt Sınır	Üst Sınır
1	2	,036	,014	,084	-,003	,076
	3	,046	,018	,066	-,002	,093
	4	,079*	,027	,023**	,007	,152
2	1	-,036	,014	,084	-,076	,003
	3	,009	,014	1,000	-,028	,047
	4	,043	,023	,364	-,018	,104
3	1	-,046	,018	,066	-,093	,002
	2	-,009	,014	1,000	-,047	,028
	4	,034	,019	,503	-,018	,086
4	1	-,079*	,027	,023**	-,152	-,007
	2	-,043	,023	,364	-,104	,018
	3	-,034	,019	,503	-,086	,018

*. Ortalama fark 0,05 düzeyinde önemlidir.

b. Çoklu kıyaslama için Bonferroni Düzeltmesi

** İstatistiksel olarak anlamlı bulunan değerler

Hastalığın başlangıcı ile takip eden 1., 2., ve 4. yılındaki ortalama değerler karşılaştırıldığında total, sağ ve sol globus pallidus hacimlerinin zaman içindeki değişiminde istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır ($p_{\text{total}}=0,51$; $p_{\text{sağ}}=0,48$; $p_{\text{sol}}=0,56$)

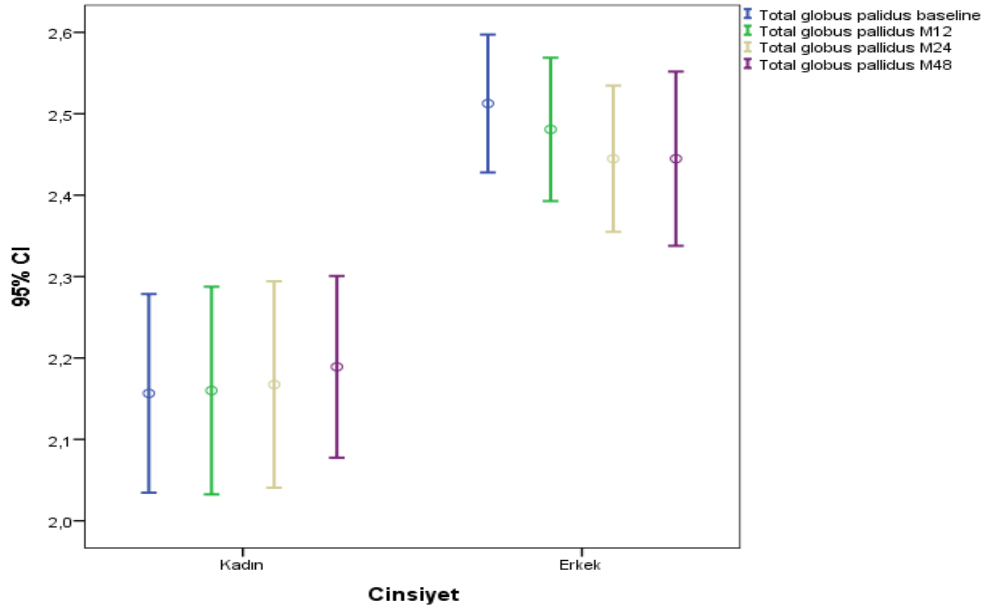
Cinsiyet açısından karşılaştırma yapıldığında, zaman içindeki değişimde total, sağ ve sol globus pallidus için anlamlı bir farklılık görünmemektedir ($p_{\text{total}}=0,09$; $p_{\text{sağ}}=0,11$; $p_{\text{sol}}=0,15$). Aynı zaman diliminde cinsiyet gruplarının hacim ortalamaları arasındaki fark karşılaştırıldığında ise tüm değişkenler için fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p_{\text{total}}<0,01$; $p_{\text{sağ}}<0,01$; $p_{\text{sol}}<0,01$), (Çizelge 17).

Farklı zamanlardaki total, sağ ve sol globus pallidus hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması sırasıyla Şekil 33, 34 ve 35'te gösterilmiştir.

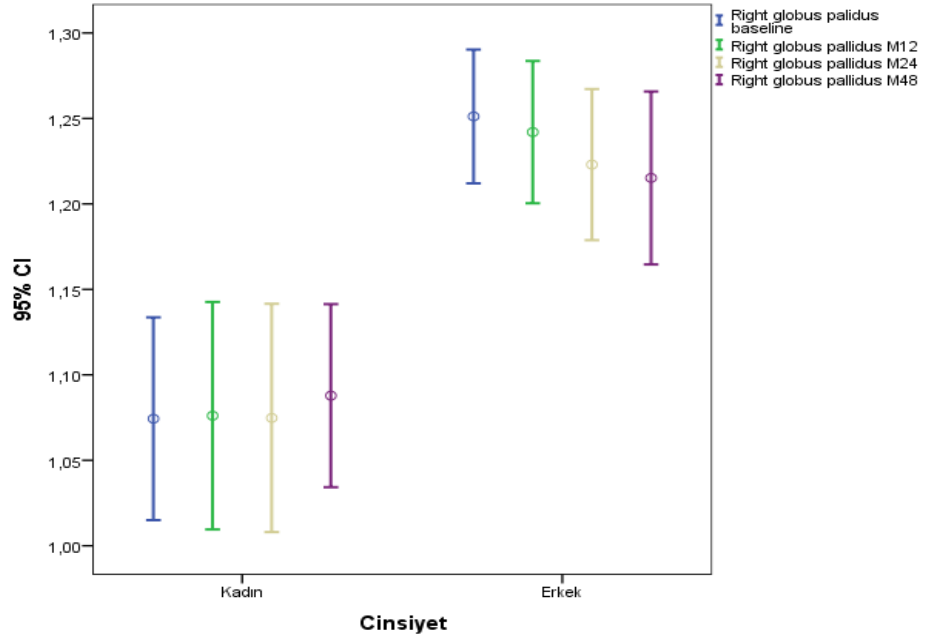
Çizelge 17. Farklı zamanlardaki Globus Pallidus hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

vMRG	Erkek	Kadın	Toplam	
Ölçüm	(n=50)	(n=23)	(n=73)	P
Alanı	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
GPTB	2,51±0,30	2,16±0,28	2,40±0,33	<0,01
GPT12	2,48±0,31	2,16±0,29	2,38±0,34	<0,01
GPT24	2,44±0,32	2,17±0,29	2,36±0,33	<0,01
GPT48	2,44±0,38	2,19±0,26	2,36±0,36	<0,01
GPRB	1,25±0,14	1,07±0,14	1,19±0,16	<0,01
GPR12	1,24±0,15	1,08±0,15	1,19±0,17	<0,01
GPR24	1,22±0,15	1,07±0,15	1,18±0,17	<0,01
GPR48	1,22±0,18	1,09±0,12	1,17±0,17	<0,01
GPLB	1,26±0,17	1,08±0,15	1,20±0,19	<0,01
GPL12	1,24±0,18	1,08±0,15	1,19±0,19	<0,01
GPL24	1,22±0,18	1,09±0,14	1,18±0,18	<0,01
GPL48	1,23±0,21	1,10±0,15	1,19±0,20	0,01

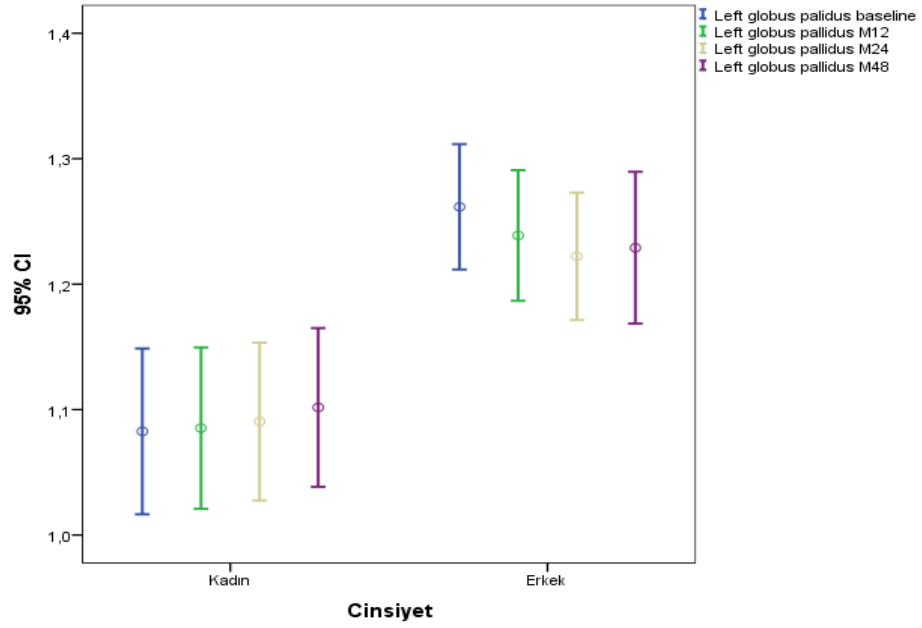
GPTB: Total Globus pallidus baseline; GPT12: Total Globus pallidus 12.ay; GPT24: Total Globus pallidus 24.ay; GPT48: Total Globus pallidus 48.ay; GPRB: Sağ Globus pallidus baseline; GPR12: Sağ Globus pallidus 12.ay; GPR24: Sağ Globus pallidus 24.ay; GPR48: Sağ Globus pallidus 48.ay; GPLB: Sol Globus pallidus baseline; GPL12: Sol Globus pallidus 12.ay; GPL24: Sol Globus pallidus 24.ay; GPL48: Sol Globus pallidus 48. Ay; SS: standart sapma



Şekil 33. Farklı zamanlardaki Total Globus Pallidus hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması



Şekil 34. Farklı zamanlardaki Sağ Globus Pallidus hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması



Şekil 35. Farklı zamanlardaki Sol Globus Pallidus hacimlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

“Parkinson Hastalığı” subkortikal yapılar olan bazal gangliyonların işlevsel kayıplarıyla karakterizedir. Nucleus caudatus, putamen ve globus pallidus’un oluşturduğu corpus striatum’a substantia nigra’dan efferent lifler gelir. Bu liflerin zedelenmesi corpus striatum’da dopamin salgılanmasını azaltır ve tablo Parkinson Hastalığı ile sonuçlanır (27, 70). Parkinson hastalığı dünya üzerinde en sık görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır ve değişen nüfus demografisi ile görülme sıklığı artmaktadır (71).

Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar, sinir sisteminde nöropatolojik özelliklerin geliştiği ancak klinik semptomların ortaya çıkması veya tanı konması için eşiğe ulaşmadığı latent dönemlere sahiptir (72). Yapılan patolojik çalışmaların sonuçları doğrultusunda, mevcut PH kriterlerini karşılayan motor semptomların ortaya çıkmasından önce dopaminerjik hücrelerde %40-60 kayıp ve sinaptik fonksiyonda %80’e varan azalma olduğu tahmin edilmektedir (7). Parkinson hastalığında nörodejenerasyona bağlı erken semptom ve bulguların görüldüğü ancak tanının henüz kesinleşmediği evre “Prodromal Parkinson Hastalığı” olarak değerlendirilir (6). Bu latent faz 5 yıldan 20 yıla kadar değişmektedir ve mevcut tanı kriterlerine göre, PH tanısı konulduğunda hastalık zaten ilerlemiş durumdadır (7).

Nöroprotektif veya hastalık modifiye edici tedaviler, prelinik hastalık evresinde verildiğinde en iyi sonuçlara ulaşabilir. Bu nedenle, Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif bir bozukluğun prelinik evresindeki bireylerin belirlenmesi klinik ve araştırma açısından bir önceliğe sahiptir. Bu bireyler üzerinde yapılacak çalışmalar, çok erken aşamalarda hastalığın ilerleyişine ilişkin bilgileri geliştirecek; motor ve bilişsel semptomlar ortaya çıkmadan önce potansiyel hastalık modifiye edici etkileri olan ilaçların test edilmesine olanak sağlayacaktır. Ayrıca, prelinik hastalığı olan bireylerin yakın takibi, semptomların başlangıcının erken teşhisine ve sağlık durumlarını iyileştirebilecek tedaviye olanak sağlayacaktır (72).

Şimdiye kadar, Parkinson hastalığının teşhisi esas olarak bir dizi klinik değerlendirmede karakteristik özelliklerin varlığına dayanmaktadır. Bununla birlikte, ölüm sonrası kanıtlanmış PH’nin yaklaşık %32’si bu kriterlerle tanımlanmamıştır (59). Jankovic ve arkadaşları, başlangıçta PH tanısı konulan vakaların %65’inin 7,6 yıllık takip

sonrasında alternatif bir tanı aldığını tespit ederek klinik temelli tanının sınırlı doğruluk sağladığını göstermiştir (60). Motor olmayan semptomlar klinik tanı için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bununla birlikte, duyarlılık ve özgüllükleri henüz belirlenemediğinden, klinik olarak şüphelenilen tanıları destekleyebilecek başka teknik araçların eklenmesinin faydalı olacağı düşünülmektedir (59).

Hacim çalışmaları beyin yapılarındaki patolojileri anlamak için en sık kullanılan yöntemlerden biri olmuştur. Parkinson hastalığı nöron kaybı ile karakterize bir hastalık olduğu için beyin yapılarındaki olası hacim değişikliklerini saptamanın; hastalığın tanısı, ilerleyişi ve seviyesi hakkında bilgi vereceği düşünülmektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme gibi tıbbi görüntüleme teknikleri, nörolojik sağlığın nicel ölçümlerini güvenli ve invaziv olmayan bir şekilde elde etmek için kullanılabilir. Modaliteye ve nasıl kullanıldığına bağlı olarak, bu teknolojiler PH'nin ilerleyişi boyunca beyindeki patognomonik değişikliklerle ilgili bilgi sağlayabilir (12). Genetik PH'nin nörogörüntülemesi, asemptomatik taşıyıcılarda pre-semptomatik dönemde meydana gelen değişiklikleri araştırmak için benzersiz fırsatlar sağlayabilir (7).

Volümetrik manyetik rezonans görüntüleme, beynin belirli bölgelerinin hacmini ölçmek için yapılan non-invaziv bir beyin görüntüleme tekniğidir. Esas olarak atrofiyi tespit etmek ve progresyonu izlemek için kullanılmakla beraber birçok konuda faydalanılabilir. Volümetrik MRG, beynin görsel inspeksiyonla ortaya çıkarılması zor veya imkansız olan ince anormalliklerinin tespit edilmesini sağlar (13). Günümüzde otomatik, güvenilir ve niceliksel olarak hacim değerlendiren MRG yazılımları birçok nörolojik hastalığın görüntülemesinde ve tanı koyulmasında önemli rollere sahiptir. VolBrain de beynin MRG verilerini otomatik olarak araştırmayı amaçlayan web tabanlı bir hacim hesaplama yazılımıdır ve T1 ağırlıklı MRG görüntülerinden farklı beyin yapılarının otomatik segmentasyonunu sağlar (62). Literatür incelemelerinde FSL, FreeSurfer, MRGCloud gibi diğer yazılımlarla kıyaslandığında VolBrain yönteminin, bazal gangliyonların hacimlerini ölçmede altın standart yöntem kabul edilen manuel yöntem ile en yüksek korelasyonu gösterdiği görülmüştür (65, 66, 73).

Parkinson's Progression Markers Initiative, Parkinson topluluğunda şimdiye kadar oluşturulmuş en geniş klinik, görüntüleme ve biyolojik örnek koleksiyonunu geliştirmek için birden fazla kohortu değerlendirerek Parkinson hastalığının progresyonunun

biyobelirteçlerini belirlemeyi amaçlayan, uluslararası, çok merkezli bir gözlemsel klinik çalışmadır.

Tüm bunlara istinaden, bu çalışmada PPMI veri tabanından erişimi sağlanan 50-80 yaş aralığındaki Prodromal Parkinson Hastalığı tanısı almış 93 hasta ile Parkinson Hastalığı tanısı almış 73 hasta çalışmanın örneklemini olarak seçilmiş, hastalara ait MRG taramaları kullanılarak nucleus caudatus, putamen ve globus pallidus'un volümetrik analizleri değerlendirilmiş ve analizlerin yapılması için VolBrain yazılımı kullanılmıştır.

PH hastası olan bireylerin, değerlendirmenin başlangıcına ek olarak takip eden 1., 2. ve 4. yılda yapılmış MRG taramaları da incelenmiştir. PPH hastalarının ise sadece başlangıç MRG taramaları değerlendirmeye alınmıştır. Gruplar tüm değişkenler ve cinsiyet açısından birbiriyle ikili olarak karşılaştırılmış ve PH hastalarının zaman içerisindeki değişimi de ayrıca incelenmiştir.

Çalışmamızda PPH olguları ile PH olgularının başlangıç dönemi karşılaştırıldığında total, sağ ve sol nucleus caudatus ile total, sağ ve sol globus pallidus hacimlerinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına karşın total, sağ ve sol putamen hacimleri için anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Çalışmamızda PPH olguları ile PH olgularının takip edilen 1. yılındaki ölçümleri karşılaştırıldığında total ve sağ nucleus caudatus hacimleri sınırda anlamlı bulunurken sol nucleus caudatus hacmi için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. Gruplar total, sağ ve sol globus pallidus hacimleri yönünden karşılaştırıldığında her 3 değişken için de fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunurken; total, sağ ve sol putamen hacimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır.

PPH olguları ile PH olgularının takip edilen 2. yılındaki ölçümleri karşılaştırıldığında ise total, sağ ve sol nucleus caudatus; total, sağ ve sol putamen ile sol globus pallidus hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmazken; total ve sağ globus pallidus hacimleri açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

PPH olguları ile PH olgularının takip edilen 4. yılındaki ölçümleri değerlendirildiğinde total, sağ ve sol nucleus caudatus ile total, sağ ve sol putamen hacimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmazken; total ve sağ globus pallidus hacimleri açısından fark anlamlı, sol globus pallidus hacmi için ise fark sınırda anlamlı bulunmuştur.

PH olgularının zaman içindeki değişimi ayrıca değerlendirildiğinde total, sağ ve sol nucleus caudatus hacminin zaman içinde anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur. Gruplar arasında ikili karşılaştırmalar yapıldığında sağ ve sol nucleus caudatus için 1. ve 2. yıl arasındaki karşılaştırmalar dışında tüm gruplar ve tüm değişkenler için fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Putamen'in PH olgularında zaman içindeki değişimi değerlendirildiğinde total, sağ ve sol putamen hacminin anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur. Gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda total putamen hacmi için yalnızca başlangıç ile 1., 2. ve 4. yıl arasındaki ölçümlerde anlamlı fark bulunmuştur. Sağ putamen hacmi için yalnızca başlangıç ile 1. ve 4. yıl değerleri arasında anlamlı fark bulunurken; sol putamen için yalnızca başlangıç ile 4. yıl ölçümleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur.

Hastalığın zaman içindeki değişimi total globus pallidus için sınırda anlamlı bulunmuştur. Buna karşılık sağ ve sol globus pallidus hacminin zaman içindeki değişiminde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Grupların ikili karşılaştırmalarında ise hiçbir değişken ve hiçbir grup için anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır.

Hastalığın progresyonu cinsiyet açısından değerlendirildiğinde nucleus caudatus ve total globus pallidus için zaman içindeki değişimin cinsiyete göre farklılık gösterdiği; putamen ile sağ ve sol globus pallidus için ise zaman içindeki değişimin cinsiyete göre farklılık göstermediği bulunmuştur.

Aynı zaman diliminde cinsiyet grupları arasında hacim ortalamaları arasındaki farklar karşılaştırıldığında nucleus caudatus açısından anlamlı bir fark bulunmazken; putamen ve globus pallidus'un tüm değişkenleri için fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bazal gangliyonların hacim hesaplamaları ile ilgili diğer çalışmalara bakıldığında; FSL-FIRST yazılımı kullanılarak kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastası (N=19) ile sağlıklı kontrol olgularının (N=19) karşılaştırıldığı bir çalışmada grupların putamen hacimleri arasında fark bulunurken, nucleus caudatus ve globus pallidus hacimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (41).

FreeSurfer yazılımı kullanılarak, idiopatik PH hastası (N=21) ile yaş ve cinsiyet yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrol (N=20) olgularının incelendiği bir çalışmada nucleus caudatus hacmi sırasıyla 6725.4 mm³ ve 3513.4 mm³; putamen hacmi sırasıyla 10016.8 mm³ ve 10164.9 mm³; globus pallidus hacmi ise 3148.5 mm³ ve 2995.3 mm³

bulunmuş olup gruplar arasında hiçbir değişken için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır (74).

AdaBoost adı verilen istatistiksel bir yönteme dayanan, yeni bir otomatik makine öğrenimi yaklaşımı kullanılarak, bilişsel olarak normal olan yaşlı olgular (N=20) ile bilişsel olarak normal PH (N=12) hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada sağ nucleus caudatus hacmi sırasıyla 2751 mm³ ve 2812 mm³; sol nucleus caudatus hacmi sırasıyla 2927 mm³ ve 2987 mm³ olarak bulunmuş ve sağ lateral caudat için trend düzeyinde anlamlı farklılıklar bildirilirken diğer değişkenler için herhangi bir fark bildirilmemiştir (75).

Birleşik Krallık Beyin Bankası kriterlerine göre olası PH tanısı konmuş 65 ve yaş olarak eşleştirilmiş 27 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 92 katılımcının değerlendirildiği bir çalışmada total putamen hacmi sırasıyla 6438.9±1092.4 mm³ ve 6710.5±1239.6 mm³; sağ putamen hacmi sırasıyla 3200.9±600.3 mm³ ve 3301.3±604.0 mm³; sol putamen hacmi sırasıyla 3238.0±560.0 mm³ ve 3409.1±663.2 mm³; total nucleus caudatus hacmi sırasıyla 6346.8±1059.2 mm³ ve 6882.9±1250.4 mm³; sağ nucleus caudatus hacmi sırasıyla 3226.0±534.7 mm³ ve 3490.3±686.3 mm³; sol nucleus caudatus hacmi sırasıyla 3120.8±541.8 mm³ ve 3392.6±587.1 mm³ olarak bulunmuştur. Çalışmada, PH olgularında sağlıklı kontrollere kıyasla hem nucleus caudatus hem de putamen hacimlerinde azalma tespit edildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada ROI'lerin manuel segmentasyonu, MRICroN'da yeniden yapılandırılmış görüntüler kullanılarak tek bir değerlendirici tarafından gerçekleştirilmiştir (76).

FreeSurfer yazılımı kullanılarak, hastalığın başlangıç aşaması, erken evresi ve ileri evresi olmak üzere PH hastası 3 grubun sağlıklı kontrol olgularıyla karşılaştırıldığı bir çalışmada nucleus caudatus, putamen ve globus pallidus hacimleri ölçülmüştür. Nucleus caudatus ve putamen için vücudun her iki tarafında da hacim açısından gruplar arası anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Post hoc analizler nucleus caudatus ve putamen hacimlerinin ileri evre hastalarda diğer üç gruba kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğunu gösterirken; kontroller, başlangıç aşamasındakiler ve erken evre hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (14).

FSL yazılımı kullanılarak, PH hastası (N=24) ve sağlıklı, yaş ve eğitim açısından eşleştirilmiş kontrol grubunun (N=18) incelendiği bir çalışmada toplam striatum, nucleus

caudatus ve putamen hacimleri ölçülmüş ve gruplar arasında herhangi bir farklılık gözlenmediği bildirilmiştir (15).

FSL-FIRST yazılımı kullanılarak, erken evre ile hafif-orta evre PH hastaları ile sağlıklı kontrol olgularında nucleus caudatus, globus pallidus ve putamen hacimlerinin bilateral ölçülerek, 4 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada (kontrol olguları sadece başlangıç döneminde ölçülmüştür) bildirilen bulgular şu şekildedir:

- Başlangıçta, hafif-orta evre PH hastalarının bilateral nucleus caudatus hacminde sağlıklı kontrollere ve erken evre hastalarına kıyasla azalma görülmüştür.
- Erken ve hafif-orta evre PH hastaları takip eden birinci ve ikinci yılda gri madde hacimlerinde önemli bir değişiklik göstermemiştir.
- Motor bulgularla karakterize hafif evre hastalarında, sol globus pallidus bir yıl içerisinde belirgin bir atrofi göstermiştir.
- Gri madde hacimlerindeki değişiklikler, bir ve iki yıllık takip süresince hiçbir PH grubu arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.
- Hafif ve orta-ağır PH hastaları zaman içinde gri madde hacimlerinde anlamlı bir değişiklik göstermemiştir.
- Gri madde hacimlerindeki değişiklikler tüm takip boyunca hiçbir PH grubu arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (77).

FSL-FIRST yazılımı kullanılarak nucleus caudatus, globus pallidus ve putamen segmentasyonunun yapıldığı; örneklemini Birleşik Krallık Beyin Bankası kriterlerine göre son 3 yıl içinde klinik olarak olası idiyopatik PH tanısı almış 20 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 20 sağlıklı kontrol olgusunun oluşturduğu bir çalışmada incelenen yapıların hiçbirisi için PH hastaları ve kontroller arasında anlamlı hacimsel farklılıklar bulunmadığı bildirilmiştir (78).

VolBrain yazılımı kullanılarak 39 PH ile 45 sağlıklı kontrol olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada globus pallidus, putamen ve nucleus caudatus hacimleri sağ ve sol olarak ölçülmüş ve gruplar arasında hiçbir değişken açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadığı bildirilmiştir (9).

Prodromal PH (N=174) ile sağlıklı kontrol (N=171) olgularının değerlendirildiği bir çalışmada bilateral globus pallidus, sağ nucleus caudatus, sol rostral anterior singulat ve BOS dahil olmak üzere belirgin anormal yaşlanma gösteren beş özellik bölgesi tespit edilirken beyin hacimlerine bakıldığında belirgin atrofi gösteren beyin bölgesi bulunmamıştır (79).

Literatür incelemelerinde elde edilen bulgular ile çalışmamızda elde ettiğimiz bulguların karşılaştırmalı zeti izelge18’de verilmiştir.



Çizelge 18. Literatürde Parkinson hastalarının bazal gangliyon hacimleri (16, 17, 18, 19, 20, 21, 22)

Referans	Yöntem	Olgular	Nucleus Caudatus (mm ³)		Putamen (mm ³)		Globus Pallidus (mm ³)	
			Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Filippi et al.(2020)	FSL-FIRST	Sağlıklı kontrol(N=60)	4523.0±426.6	4298.6±495.0	6079.5±546.4	6246.6±622.1	2385.1±268.2	2323.2±248.1
		Hafif PH(N=87)	4477.0±543.7	4305.0±477.5	6104.19±601.28	6204.4±673.9	2368.4±217.0	2343.2±252.9
		Orta-Ağır PH (N=67)	4143.1±458.0	3972.7±372.3	5948.3±551.8	5993.2±610.1	2337.0±300.2	2290.7±359.8
Nyberg et al.(2015)	FreeSurfer	Sağlıklı Kontrol (N=20)	3513.4	3474.2	4926.6	5238.3	1447.0	1548.3
		PH (N=21)	3371.1	3354.3	4833.8	5183.0	1502.3	1646.1
Apostolova et al.(2010)	AdaBoost	Sağlıklı Kontrol(N=20)	2751	2927				
		PH (N=20)	2812	2987				
Menke et al.(2014)	FSL-FIRST	Sağlıklı Kontrol(N=20)	5.145±611	4.925±538	5.817±613	5.966±730	1.922±448	1.955±388
		PH (N=20)	5.167±611	4.835±560	5.997±782	6.076±879	1.952±523	2.063±539
Hopes et al(2016)	FreeSurfer	Sağlıklı Kontrol(N=20)	30.5	30.6	40.1	40.1	13.1	14
		PH-Başlangıç(N=15)	3.00	3.14	4.09	3.98	1.37	1.38
		PH-Erken evre(N=40)	2.8	2.9	3.99	3.96	1.44	1.26
		PH-İleri evre (N=15)	2.45	2.54	3.64	3.63	1.30	1.30
Khan et al.(2019)	FSL	Sağlıklı Kontrol(N=24)	7002		8891.7			
		PH (N=18)	7146.8		9217.6			
Pitcher et al.(2012)	Manuel segmentasyon	Sağlıklı Kontrol(N=27)	3490.3±686.3	3392.6±587.1	3301.3±604.0	3409.1±663.2		
		PH (N=65)	3226.0±534.7	3120.8±541.8	3200.9±600.3	3238.0±560.0		
Çalışmamız (2023)	VolBrain	PPH(N=93)	3350±420	3300±430	3890±510	3850±490	1110±150	1130±160
		PH-BSL(N=73)	3490±360	3420±370	3880±480	3890±500	1190±160	1200±190
		PH-M12(N=73)	3450±360	3380±370	3830±460	3830±460	1190±170	1190±190
		PH-M24(N=73)	3420±360	3360±380	3820±480	3840±510	1180±170	1180±180
		PH-M48(N=73)	3380±350	3310±370	3800±460	3810±530	1170±170	1190±200

PH=Parkinson Hastalığı; PPH=Prodromal Parkinson Hastalığı; PH-BSL=Parkinson Hastalığı başlangıç dönemi; PH-M12= PH tanısından sonraki 1. yıl;

PH-M24=PH tanısından sonraki 2. yıl; PH-M48= PH tanısından sonraki 4. yıl

Literatüre bakıldığında hacim çalışmalarına çokça yer verilmekle birlikte sonuç birliği elde edildiği söylenememektedir. Literatür ile karşılaştırıldığında çalışmamızdaki bazı sonuçların örtüştüğü bazılarının da ters düştüğü söylenebilir. Nucleus caudatus ve globus pallidus hacim karşılaştırmalarında anlamlı farklılığa ulaşamayan birçok çalışmaya karşın bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar ortaya konulmuştur. Bununla birlikte literatürde çalışmamızı destekleyen sonuçlara da rastlanmıştır. Tersî şekilde literatürde putamen hacim karşılaştırmalarında çoğunluk istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar sunarken bizim çalışmamızda PPH ile PH hasta grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. Ancak PH hastalarının zaman içindeki değişimi değerlendirildiğinde putamen hacmindeki değişimin anlamlı olarak azaldığı yönünde olduğu bulunmuştur. Bu farklılığın karşılaştırma grubu olarak seçilen prodromal hasta grubunun hacim ortalamalarının, Parkinson hasta grubunun hacim ortalamalarından daha düşük olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmalarda, nörogörüntüleme yöntemleri ve yazılımları kullanılarak elde edilen bulguların çelişkili sonuçlar ortaya koyması; klinik ve demografik özellikler yönünden denk gruplar seçilememesi, örneklem büyüklüklerinin yeterli olmaması, tercih edilen MRG protokollerinin birbirlerinden farklı olması ve çeşitli analiz yöntemlerinin kullanılmasından kaynaklanabilmektedir.

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun olmaması, karşılaştırılan gruplarda cinsiyet dağılımının denk olmaması çalışmanın limitasyonları olarak değerlendirilebilir. Buna karşın literatüre bakıldığında Parkinson hastaları ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırmaları sıkça yer almaktadır ve bunlar genelde hastane bazlı kesitsel çalışmalar olarak karşımıza çıkmaktadır ancak Prodromal Parkinson ile Parkinson hastalığının karşılaştırıldığı longitudinal bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu nedenle, çalışmadan elde edilen verilerin literatüre ve kliniğe katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu çalışmada PPH (N=93) ile PH (N=73) olgularında nucleus caudatus, putamen ve globus pallidus volümetrik olarak değerlendirilmiş ve gruplar karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar şu şekilde sıralanabilir:

1. Katılımcılar, demografik verileri açısından karşılaştırıldığında PPH ile PH hastalarının yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Yaş ortalamaları cinsiyet açısından karşılaştırıldığında ise erkekler arasında anlamlı bir fark gözlenmezken; kadın hastaların yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulunmuştur.
2. PPH olguları ile PH olgularının başlangıçtaki analizleri karşılaştırıldığında nucleus caudatus ve globus pallidus hacim ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmasına karşın putamen hacim ortalamalarında herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır.
3. PH olgularının tanıdan sonraki 1. yılındaki analizleri ile PPH olgularının analizleri karşılaştırıldığında total ve sağ nucleus caudatus ile globus pallidus hacim ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmasına karşın putamen hacim ortalamalarında herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır.
4. PH olgularının tanıdan sonraki 2. ve 4. yılındaki analizleri ile PPH olgularının analizleri karşılaştırıldığında globus pallidus hacim ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulunmasına karşın nucleus caudatus ve putamen hacim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
5. PH hastalarının zaman içindeki değişimi değerlendirildiğinde nucleus caudatus ve putamen hacminin zaman içinde anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur. Globus pallidus için ise fark sınırda anlamlı bulunmuştur.
6. Hastalığın progresyonu cinsiyet açısından değerlendirildiğinde nucleus caudatus ve total globus pallidus için zaman içindeki değişimin cinsiyete göre farklılık gösterdiği; putamen ile sağ ve sol globus pallidus için ise zaman içindeki değişimin cinsiyete göre farklılık göstermediği bulunmuştur.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar doğrultusunda gelecekte yapılacak çalışmalar için öneriler aşağıda sunulmuştur:

1. Parkinson Hastalığının ilerlemesini öngörebilen ve böylece gelecekteki hastalık modifiye edici tedavilerin etkinliğini değerlendirebilen radyolojik biyolojik belirteçlere açık bir ihtiyaç vardır. Longitudinal MRG çalışmaları, klinik belirtilerle ilgili hastalık ilerlemesinin bir karakterizasyonunu sağlama potansiyeline sahiptir ve altta yatan nörodejeneratif süreçleri anlamamıza rehberlik edebilir. Bu nedenle daha yüksek örneklem sayısı ve yaş ile cinsiyet yönünden eşleştirilmiş gruplar seçilerek yapılacak longitudinal çalışmaların literatüre ve kliniğe katkı sağlayacağı düşünülmektedir.
2. Literatürde PPH ve PH hastalarıyla ilgili çalışmalarda genel olarak kontrol grubu olarak sağlıklı kontrol olgularının tercih edildiği görülmüştür. PPH ile PH olgularının karşılaştırıldığı çalışmalara ise rastlanmamıştır. Parkinson hastalığı nörodejenerasyonun başladığı ancak henüz hastalığın kesin olarak teşhis edilebileceği noktaya ulaşmadığı erken evrelerden geçerek ilerler. Hastalığın semptom ve bulgularının mevcut olduğu ancak tam bir PH klinik tablosunu tanımlamak için yetersiz olduğu prodromal evre PH için özel araştırma kriterleri geliştirmiştir. Bu kriterlere ek olarak radyolojik biyolojik belirteçlerin tayini için PPH hastalarının değerlendirildiği daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.
3. İleride yapılacak daha kapsamlı çalışmalardan elde edilecek verilerle pre-semptomatik dönemde meydana gelen değişikliklerin saptanmasıyla daha etkin tedavi prosedürlerinin sağlanabileceği ve böylece hastaların yaşam kalitelerinin artırılmasının da mümkün olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Mavridis IN.** Mavridis' atrophy in Parkinson's disease: "The peak of the iceberg". *Journal Of Translational Internal Medicine*, **2014**; 2 (3): 124.
2. **Marsili L, Rizzo G, Colosimo C.** Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease: From James Parkinson to the Concept of Prodromal Disease. *Frontiers in Neurology*. **2017**; 9: 156.
3. **Saeed U, Compagnone J, Aviv RI, Strafella AP, Black SE, Lang AE, Masellis M.** Imaging biomarkers in Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes: current and emerging concepts. *Translational Neurodegeneration*, **2017**; 6: 8.
4. **Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJG, Leenders KL et al.** Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **2007**; 78: 819–824.
5. **Jellinger KA.** Neuropathology of Sporadic Parkinson's Disease: Evaluation and Changes of Concepts. *Institute of Clinical Neurobiology*, **2012**; 27 (1): 8-19.
6. **Postuma R, Berg D.** Advances in markers of prodromal Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurol.*, **2016**; 12: 622-634.
7. **Hustad E, Aasly JO.** Clinical and imaging markers of Prodromal Parkinson's Disease. *Front. Neurol.*, **2020**; 11: 395.
8. **Young CB, Reddy V, Sonne J.** Neuroanatomy, Basal Ganglia. *StatPearls Publishing (Electronic Journal)*, **2024**; Jan.
Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537141/>
9. **Karakoyun ZN.** Parkinson Hastalarında Bazal Gangliyon Hacimlerinin MRGcloud Ve Ibaspm Yöntemleri Kullanılarak Ölçölüp, İki Farklı Tekniğin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Akdeniz Üniversitesi, Antalya, Türkiye, **2018**.
10. **Asoğlu S.** İntratekal Gadolinylumlu Kontrast Madde Uygulaması Sonrası Dentat Nükleus Ve Globus Pallidusdaki Sinyal Değişikliklerinin Manyetik Rezonans Görüntüleme İle Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniversitesi, Konya, Türkiye, **2021**.
11. **Altunsoy E.** Parkinson Hastalarında Bazal Gangliyon'ların Hacimlerinin Ultra-Yüksek Alan Manyetik Rezonans Görüntüleme ile İncelenmesi. Doktora Tezi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Türkiye, **2019**.
12. **Samson E, Noseworthy MD.** A review of diagnostic imaging approaches to assessing Parkinson's disease. *Brain Disorders*, **2022**; (6): 100037.
13. **Abdelgawad EA, Mounir SM, Abdelhay MM, Ameen MA.** Magnetic resonance imaging (MRG) volumetry in children with nonlesional epilepsy, does it help?. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, **2021**; 52 (1): 35.
14. **Hopes L, Grolez G, Moreau C, Lopes R, Ryckewaert G, Carriere N etc.** Magnetic Resonance Imaging Features of the Nigrostriatal System: Biomarkers of Parkinson's Disease Stages?. *PLoS ONE*, **2016**; 11 (4).
15. **Khan AR, Hiebert NM, Vo A, Wang BT, Owen AM et al.** Biomarkers of Parkinson's disease: Striatal sub-regional structural morphometry and diffusion MRG. *NeuroImage: Clinical*, **2019**; (21): 101597.

16. **Bogousslavsky J, Tatu L.** The history of basal ganglia anatomy. *Revue Neurologique*, **2017**; 173 (10): 605.
17. **Sahin Z, Kalkan OF, Kutlu S.** An example of a misnomer in medicine: Choice of the term basal ganglia for the basal nuclei. *Annals of Medical Research*, **2020**; 27 (5): 1524.
18. **Sarıkcıoğlu L, Altun U, Suzen B, Oguz N.** The evolution of the terminology of the basal ganglia, or are they nuclei?. *Journal of the history of the neurosciences*, **2008**; 17: 226-229.
19. **Groenewegen HJ.** The Basal Ganglia and Motor Control. *Neural Plasticity*, **2003**; 10 (1-2): 107-120
20. **Snell RS.** *Klinik Nöroanatomisi*. 7. Baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık, **2010**: 317
21. **Driscoll ME, Bollu PC, Tadi P.** Neuroanatomy, Nucleus Caudate. *StatPearls Publishing (Electronic Journal)*, **2024**; Jan.
Erişim: [Neuroanatomy, Nucleus Caudate - PubMed \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4388888/)
22. **Pellizzaro Venti M, Paciaroni M, Caso V.** Caudate infarcts and hemorrhages. *Front Neurol Neurosci*. **2012**; 30: 137-140.
23. **Hampton L.** Basal Ganglia.
Erişim: https://www.physio-pedia.com/Basal_Ganglia?lang=en&veaction=edit
Erişim tarihi: 07.08.2023.
24. **Javed N, Cascella M.** Neuroanatomy, Globus Pallidus. *StatPearls Publishing (Electronic Journal)*, **2024**; Jan.
Erişim: [Neuroanatomy, Globus Pallidus - PubMed \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4388888/)
25. **Wallin M.** Structures of the Basal Ganglia in the Axial Plane
Erişim: <https://www.mcwallin.com/basal-ganglia-anatomy/1vbr7nk0895c46md82datbtruo2aab>
Erişim tarihi: 07.08.2023
26. **Snyder AM, Connor JR.** Iron, the substantia nigra and related neurological disorders. *Biochimica et Biophysica Acta*, **2009**; 606-614.
27. **Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA.** Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* **2012**; 2 (12): 1-20.
28. **Fernández-Irigoyen J, Zelaya Mv, Tuñón T, Santamaría E.** Anatomico-proteomic characterization of human basal ganglia: focus on striatum and globus pallidus. *Molecular Brain*, **2014**; 7 (83): 1-15.
29. **Karabekir HS.** Elit Sporcuların Bazal Gangliyon Hacimleri ile Reaksiyon Zamanları Arasındaki İlişkinin Araştırılması. Doktora tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, Türkiye, **2018**.
30. **Leisman G, Braun-Benjamin O, Melillo R.** Cognitive-motor interactions of the basal ganglia in development. *Frontiers in Systems Neuroscience*, **2014**; 8 (16): 1-18
31. **Çamlıdağ İ.** Parkinson Hastalarında Subtalamik Nükleus ve Red Nükleusun MRG ile Ölçülen Volümlerinin Normal Bireylerle Karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Türkiye, **2013**.
32. **Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR.** Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Progress in Brain Research*, **1991**; 85: 119-146.

33. **Tewari A, Jog R, Jog Ms.** The Striatum and Subthalamic Nucleus as Independent and Collaborative Structures in Motor Control. *Frontiers in Systems Neuroscience*, **2016**; 10 (17)
34. **Provost Js, Hanganu A, Monchi O.** Neuroimaging studies of the striatum in cognition PartI: healthy individuals. *Frontiers in Systems Neuroscience*, **2015**; 9 (140)
35. **Akbayır E, Şen M, Ay U, Şenyer S, Tüzün E, Küçükali Cİ.** Parkinson Hastalığının Etyopatogenezi. *Deneyisel Tıp Dergisi*, **2017**; 7 (13)
36. **Lee SH, Kim SS, Tae WS, Lee SY, Choi JW, Koh SB, Kwon DY.** Regional Volume Analysis of the Parkinson Disease Brain in Early Disease Stage: Gray Matter, White Matter, Striatum and Thalamus. *American Journal of Radiology*, **2011**; 32: 682-87
37. **Sekerci ZB.** Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluk Hastalarında Kognitif İşlevlerin Tedavi Uyumuna ve Yönetimine Etkisi. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye, **2019**.
38. **Wagner D, Eslinger PJ, Sterling NW, Du G, Lee EY, Styner M, Lewis MM, Huang X.** Lexical-Semantic Search Related to Side of Onset and Putamen Volume in Parkinson's Disease. *Brain Lang.*, **2020**; 209: 104841
39. **Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Tredici KD.** Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research*, **2004**; 318: 121-134
40. **Braak H, Tredici KD, Rüb U, Vos RAI, Steur ENHJ, Braak E.** Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, **2003**; 24: 197-211
41. **Hunerli D.** Kognitif Bozukluğu Olmayan Parkinson Hastalığı, Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluk ve Sağlıklı Kontrollerde Olaya İlişkin Potansiyeller Ve Volümetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Türkiye, **2017**.
42. **Lill CM.** Genetics of Parkinson's disease. *Molecular and Cell Probes*, **2016**; 30 (6): 386-396.
43. **Goldman SM.** Environmental toxins and Parkinson's disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **2014**; 54 (1): 141-164.
44. **Jankovic J.** Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, **2008**; 79: 368-76.
45. **Dallaire M, Houde-Thibeault A, Bouchard-Tremblay J, Wotto EA, Cote S, Oliveira CS, Ngomo S, Silva RA.** Impact of frailty and sex-related differences on postural control and gait in older adults with Parkinson's Disease. *Experimental Gerontology*, **2024**; 186: 112360.
46. **Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L.** Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Movement disorders*, **2004**; 19 (9): 1020-1028.
47. **Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ.** Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. *JNNP*, **1992**; 55: 181-184.
48. **Heim B, Krismer F, Marzi RD, Seppi K.** Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm*, **2017**; 124: 915-964.
49. **Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al.** MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders*, **2015**; 30 (12).

50. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, Burn DJ, Hawkes CH, Oertel W, Ziemssen T. Identifying Prodromal Parkinson's Disease: Pre-Motor Disorders in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 2012; 27 (5).
51. Mantri S, Morley JF. Prodromal and Early Parkinson's Disease Diagnosis. *Practical Neurology*, 2018; May.
52. Bülbül NG, Akbostancı MC. Parkinson Hastalığı ve Prodromal Semptomlar. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi*, 2017; 20 (1-2): 28-32.
53. Saeed U, Lang AE, Masellis M. Neuroimaging Advances in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes. *Frontiers in Neurology*, 2020; 11: 572976.
54. Ghaemi M, Hilker R, Rudolph J, Sobesky J, Heiss WD. Differentiating multiple system atrophy from Parkinson's disease: contribution of striatal and midbrain MRG volumetry and multi-tracer PET imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002; 73: 517-523.
55. Pavese N, Brooks DJ. Imaging neurodegeneration in Parkinson's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2009; 1792 (7): 722-729.
56. Karaoğuz RM, Oğuz D, Altuner Kayhan T. Manyetik rezonans ortamı için geliştirilmiş kalp pilleri. *Türk Kardiyol Dern Arş.*, 2012; 40 (1): 69-75.
57. Lehericy S, Vaillancourt DE, Seppi K, Monchi O, Rektorova I, Antonini A, McKeown MJ et al. The role of high-field magnetic resonance imaging in parkinsonian disorders: Pushing the boundaries forward. *Movement Disorders*, 2017; 32 (4): 510-525.
58. Li R, Zou T, Wang X, Wang H, Hu X, Xie F, Meng L, Chen H. Basal ganglia atrophy associated causal structural network degeneration in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 2022; 43: 1145-1156.
59. Jesse S, Kassubek J, Müller HP, Ludolph AC, Unrath A. Signal alterations of the basal ganglia in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a retrospective case-controlled MRG data bank analysis. *BMC Neurology*, 2012; 12: 163.
60. Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, Perl D. The evolution of diagnosis in early Parkinson Disease. *Arch Neurol.*, 2000; 57: 369-372.
61. Kocaman H, Acer N, Köseoğlu E, Gültekin M, Dönmez H. Evaluation of intracerebral ventricles volume of patients with Parkinson's disease using the atlas-based method: A methodological study. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 2019; 98: 124-130.
62. Yılmaz S, Tokpınar A, Acer N, Değirmencioglu L, Ateş Ş, Dönmez H, Gray S. Evaluation of Cerebellar Volume in Adult Turkish Male Individuals: Comparison of three Methods in Magnetic Resonance Imaging. *Erciyes Med J.*, 2020; 42 (4): 405-10.
63. Manjon JV, Coupe P. volBrain: An online MRG brain volumetry system. *Organization for Human Brain Mapping*, 2015; 15.
64. Aldemir A, Yucel K, Güven H, Kamaşak B, Dilli A, Acer N, Çomoğlu S. Structural neuroimaging findings in migraine patients with restless legs syndrome. *Neuroradiology*, 2020; 62: 1301-1313.
65. Hannoun S, Tutunji R, El Homsy M, Saaybi S, Hourani R. Automatic Thalamus Segmentation on Unenhanced 3D T1 Weighted Images: Comparison of Publicly Available Segmentation Methods in a Pediatric Population. *Neuroinformatics*, 2019; 17: 443-450.

66. Næss-Schmidt E, Tietze A, Blicher JU, Petersen M, Mikkelsen IK et al. Automatic thalamus and hippocampus segmentation from MP2RAGE: comparison of publicly available methods and implications for DTI quantification. *Int J CARS.*, **2016**; 11: 1979–1991.
67. Manjon JV, Coupe P. volBrain: An Online MRG Brain Volumetry System. *Frontiers in neuroinformatics*, **2016**; 10: 1-14.
68. Erişim: (<https://volbrain.net/pages/tutorials>) Erişim tarihi:11.08.2024.
69. IBM. SPSS for Windows. Version21.0.
70. Janvin C, Aarsland D, Larsen JP, Hugdahl K. Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **2003**; 15 (3): 126-131.
71. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a casecontrol study, *Lancet Neurology*, **2015**; 14: 57-64.
72. Iranzo A, Lomeña F, Stockner H, Valdeoriola F, Vilaseca I, Salamero M, Molinuevo JL, Serradell M, Duch J, Pavia J, Gallego J, Seppi K, Högl B, Tolosa E, Poewe W, Santamaria J. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *Lancet Neurol.*, **2010**; 9: 1070–1077.
73. Akudjedu TN, Nabulsi L, Makelyte M, Scanlon C, Hehir S, Casey H, et al. A comparative study of segmentation techniques for the quantification of brain subcortical volume. *Brain imaging and behavior*, **2018**; 12: 1-18.
74. Nyberg EM, Tanabe J, Honce JM, Krmpotich T, Shelton E, Hedeman J, Berman BD. Morphologic changes in the mesolimbic pathway in Parkinson's disease motor subtypes. *Parkinsonism Relat Disord.*, **2015**; 21 (5): 536-540.
75. Apostolova LG, Beyer M, Green AE, Hwang KS, Morra JH, Chou YY, Avedissian C, Aarsland D, Janvin CC, Larsen JP, Cummings JL, Thompson PM. Hippocampal, caudate, and ventricular changes in Parkinson's disease with and without dementia. *Movement Disorders*, **2010**; 25: 687–695.
76. Pitcher TL, Melzer TR, MacAskill MR, Graham CF, Livingston L, Keenan RJ et al. Reduced striatal volumes in Parkinson's disease: a magnetic resonance imaging study. *Translational Neurodegeneration*, **2012**; 1: 17.
77. Filippi M, Sarasso E, Piramide N, Stojkovic T, Stankovic I, Basaia S et al. Progressive brain atrophy and clinical evolution in Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*, **2020**; 28: 102374.
78. Menke RAL, Szewczyk-Krolikowski K, Jbabdi S, Jenkinson M, Talbot K, Mackay CE, Hu M. Comprehensive Morphometry of Subcortical Grey Matter Structures in Early-Stage Parkinson's Disease. *Human Brain Mapping*. **2014**; 35: 1681–1690.
79. Ran C, Yang Y, Ye C, Lv H, Ma T. Brain age vector: A measure of brain aging with enhanced neurodegenerative disorder specificity. *Hum Brain Mapp.*, **2022**; 43 (16): 5017-5031.