



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANATOMİ ANABİLİM DALI

**TREMOR DOMİNANT OLAN VE OLMAYAN
PARKİNSON HASTALARININ CEREBRUM VE
CEREBELLUM HACİMLERİNİN ÖLÇÜLMESİ
VE HAFİF KOĞNİTİF BOZUKLUK İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Kübra ERTEN

DOKTORA TEZİ

Dr. Öğr. Üyesi Ali Faruk ÖZYAŞAR

TRABZON-2025

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak yapıldığını ve yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

07/04/2025

Kübra ERTEN

İthaf

Bu doktora tezimi, her anımda yanımda olan canım aileme ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Tıp Fakültesi öğrenciliğimden itibaren tanıdığım, akademik hayatımda ilerlediğim yolda bana ışık tutan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, misyonunu ve vizyonunu örnek aldığım hocam aynı zamanda sevgili ağabeyim olan sayın tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Ali Faruk ÖZYAŞAR'a,

Doktora sürecimde bana farklı bir pencereden bakmayı öğreten, bilgi birikimini her zaman benimle paylaşan değerli hocam sayın Prof. Dr. M. Haluk ULUUTKU'ya,

Tez sürecimde ilerlememe destek olan sayın Prof. Dr. Zekeriya ALİOĞLU, Prof. Dr. Gökçen KERİMOĞLU, Doç. Dr. İlker EYÜBOĞLU'na; tez konumu paylaştığım andan itibaren bu yolda bana destek olan ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Vildan ALTUNAYOĞLU ÇAKMAK'a, asistanlık sürecimde desteklerini esirgemeyen sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Yılmaz ÜÇÜNCÜ ve sevgili Öğr. Gör. Dr. Ali Yavuz UZUN'a,

Tezim sayesinde tanıştığım, yardımlarını esirgemeyen sevgili nöroloji asistanı arkadaşlarıma,

Doktoraya başladığım andan itibaren bu süreçte bana her zaman yardımcı olan, destek ve moral veren sevgili Dr. Öğr. Üyesi Özgür PALANCI'ya,

Asistanlık sürecimde birlikte çalışmaktan keyif aldığım, çalışkanlığını takdir ettiğim sevgili Araş. Gör. Hande Nur ÖZAKYÜZ'e,

Doktoraya başlamamı sağlayan ve bu yolda dostluğunu kazandığım sevgili Araş. Gör. Dr. Merve CELEP'e, anatominin hayatıma kattığı canım dostum sevgili Öğr. Gör. Dr. Büşra ŞAHİNOĞLU'na, sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim dostlarım Dr. Esin ÖZKAN ABANOZ ve Fatih Türker ABANOZ'a

Lise yıllarımdan itibaren birlikte büyüdüğüm canım dostlarım Uzm. Dr. Ekin ASANOĞLU EKİCİ, Uzm. Dt. Berrin Deniz GÖREN ve Ceren Asena BİRİNCİ'ye,

Benim bu günlere gelmemi sağlayan, aldığım tüm kararlarımı destekleyen, her zorlukta yanımda olan canım annem-babam Şenay-Hasan ERTEN ve biricik kardeşim İrem ERTEN'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Kübra ERTEN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK SAYFASI	
ONAY	
BEYAN	
İthaf	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	ix
RESİMLER DİZİNİ	x
KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ	xi
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Encephalon	3
2.1.1. Telencephalon	3
2.1.1.1. Sulci Cerebri	5
2.1.1.2. Lobi Cerebri	5
2.1.2. Diencephalon	7
2.1.2.1. Epithalamus	8
2.1.2.2. Thalamus	8
2.1.2.3. Hypothalamus	9
2.1.2.4. Subthalamus	9
2.1.2.5. Metathalamus	9
2.1.3. Bazal Ganglionlar	9
2.1.3.1. Corpus Striatum	10
2.1.3.2. Substantia Nigra	12
2.1.3.3. Nucleus Subthalamicus	12
2.1.4. Truncus Encephali	13
2.1.4.1. Mesencephalon	13
2.1.4.2. Pons	14

2.1.4.3. Medulla Oblongata	15
2.1.5. Cerebellum	15
2.1.6. Limbik Sistem	16
2.1.6.1. Limbik Lob	17
2.1.6.2. Limbik Sisteme Ait Diğer Yapılar	17
2.1.6.3. Limbik Sistem Yapıları Arasındaki Bağlayıcı Yollar	18
2.2. Parkinson Hastalığı	18
2.2.1. Tanım, Tarihçe, Epidemiyoloji	18
2.2.2. Etiyoloji ve Patofizyoloji	18
2.2.3. Klinik Belirtiler	19
2.2.3.1. Motor Semptomlar	20
2.2.3.2. Nonmotor Semptomla	21
2.2.4. Parkinson Hastalığı Tanı ve Kriter Ölçütleri	24
2.2.5. Parkinson Hastalığı Motor Alt Grupları	24
2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Vol2Brain Hacim Analizi	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	27
3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	27
3.2.1. Olguların Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	27
3.3. Veri Toplama Araçları	28
3.3.1. Hastalık Gruplarının Tanımlanması	28
3.3.2. Nöropsikometrik Değerlendirme	28
3.3.2.1. Nöropsikolojik Testler	28
3.3.3. MRG Protokolü ve vol2Brain İşlem Basamakları	30
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	50
5.1. Sağlıklı Kontroller ile TD-PH ve PIGD-PH Olgularının Volümetrik MRG Bulgularının İncelenmesi	51
5.2. Hasta Gruplarının Nöropsikolojik Test Puanlarının İncelenmesi	55
5.3. TD-PH ve PIGD-PH Olgularında Hafif Kognitif Bozukluk ile Volümetrik MRG Bulgularının İncelenmesi	56

5.4. Nöropsikolojik Test Bulguları ile Cerebrum ve Cerebellum Yapı Hacimleri	
Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	59
6. KAYNAKLAR	63
EKLER	76
EK 1. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur	
Formu	77
EK 2. Sosyodemografik Anket	79
EK 3. Nöropsikolojik Test Bataryası	80
EK 4. Etik Kurul Onayı	85
ÖZGEÇMİŞ	86



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1. Parkinson hastalarının ve sağlıklı kontrollerin demografik verilerinin karşılaştırılması	34
Tablo 2. Parkinson hastalarının ve sağlıklı kontrollerin beyin makro yapılarının hacim ölçümlerinin karşılaştırılması	34
Tablo 3. Parkinson hastalarının ve sağlıklı kontrollerin beyin subkortikal yapılarının hacim ölçümlerinin karşılaştırılması	35
Tablo 4. Parkinson hastalarının ve sağlıklı kontrollerin beyin frontal lob yapılarının hacim ölçümlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 5. Parkinson hastalarının ve sağlıklı kontrollerin beyin temporal ve parietal lob yapılarının hacim ölçümlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 6. Parkinson hastalarının ve sağlıklı kontrollerin beyin occipital lob yapılarının hacim ölçümlerinin karşılaştırılması	38
Tablo 7. Parkinson hastalarının ve sağlıklı kontrollerin beyin limbik lob ve insular korteks yapılarının hacim ölçümlerinin karşılaştırılması	39
Tablo 8. Parkinson hastalarının demografik verilerinin ve uygulanan testlerin karşılaştırılması	41
Tablo 9. Parkinson hastalarının beyin makro yapıların hacim ölçümlerinin karşılaştırılması	42
Tablo 10. Parkinson hastalarının beyin subkortikal yapıların hacim ölçümlerinin karşılaştırılması	43
Tablo 11. Parkinson hastalarının beyin frontal lob yapılarının hacim ölçümlerinin karşılaştırılması	44
Tablo 12. Parkinson hastalarının beyin temporal ve parietal lob yapılarının hacim ölçümlerinin karşılaştırılması	45
Tablo 13. Parkinson hastalarının beyin occipital lob yapılarının hacim ölçümlerinin karşılaştırılması	46
Tablo 14. Parkinson hastalarının beyin limbik lob ve insular korteks yapılarının hacim ölçümlerinin karşılaştırılması	47
Tablo 15. Parkinson hastalarının bazı beyin bölgelerinin uygulanan testler ile ilişkisi	49

RESİMLER DİZİNİ

Resim No	Sayfa
Resim 1. Encephalon bölümleri	3
Resim 2. Sulci cerebri ve lobi cerebri, superior ve soldan görünüm	4
Resim 3. Sulci cerebri ve lobi cerebri, inferior ve medialden görünüm	4
Resim 4. Gyri cerebri, soldan görünüm	6
Resim 5. Truncus encephali, cerebellum ve diencephalon yapıları	8
Resim 6. Bazal ganglionlar, coronal kesit	10
Resim 7. Bazal ganglionlar, transvers kesit	11
Resim 8. Mesencephalon	12
Resim 9. Truncus encephali yapısı	14
Resim 10. Cerebellum yapısı	16
Resim 11. T1 MPRAGE görüntülerinin niftii formatına çevrilmesi	31
Resim 12. Vol2Brain yönteminin seçilmesi	31
Resim 13. Vol2Brain sistemine niftii formatındaki görüntülerin yüklenmesi	32
Resim 14. Vol2Brain MRG sonuç raporu cerebrum ve cerebellum makro yapıları	32
Resim 15. Vol2Brain MRG sonuç raporu tüm yapıların segmentasyon görüntüsü	32

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

ABD	Ana Bilim Dalı
AR	Akinetik Rijid
Ark	Arkadaşları
DMN	Default Mode Network
FA	Fraksiyonel Anizotropi
fMRG	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
FOV	Field of View
GM	Gri Cevher
GPe	Globus Pallidus Eksterna
GPi	Globus Pallidus Interna
GSM	Geri Sayı Menzili
HKB	Hafif Kognitif Bozukluk
İSM	İleri Sayı Menzili
KTÜ	Karadeniz Teknik Üniversitesi
MDS	Hareket Bozukluğu Derneği
MDS-UPDRS	Hareket Bozukluğu Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği
MMDT	Mini Mental Değerlendirme Testi
MoCA	Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echo
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
N	Normal Kognisyon
n.	Nervus
Nuc.	Nucleus
PACS	Picture Archiving and Communication System
PH	Parkinson Hastalığı
PH-D	Parkinson Hastalığı Demans
PH-HKB	Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluk
PH-N	Parkinson Hastalığı Normal Kognisyon
PIGD	Postüral İstabilite Yürüme Bozukluğu
PIGD-HKB	Postüral İstabilite Yürüme Bozukluğu Hafif Kognitif Bozukluk

PIGD-N	Postüral İnstabilite Yürüme Bozukluğu Normal Kognisyon
PIGD-PH	Postüral İnstabilite Yürüme Bozukluğu Parkinson Hastalığı
ReHo	Regional Homogeneity
SAT	Sözel Akıcılık Testi
SK	Sağlıklı Kontrol
SNpc	Substantia Nigra Pars Compacta
SNpr	Substantia Nigra Pars Reticularis
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
Ss	Standart Sapma
T	Tesla
TD	Tremor Dominant
TD-HKB	Tremor Dominant Hafif Kognitif Bozukluk
TD-N	Tremor Dominant Normal Kognisyon
TD-PH	Tremor Dominant Parkinson Hastalığı
TE	Echo Time
TR	Repetition time
UPDRS	Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği
WM	Beyaz Cevher

Simgeler

%	Yüzde
<	Küçüktür
>	Büyüktür
≤	Küçük Eşittir
≥	Büyük Eşittir
/	Bölme

ÖZET

Tremor Dominant Olan ve Olmayan Parkinson Hastalarının Cerebrum ve Cerebellum Hacimlerinin Ölçülmesi ve Hafif Kognitif Bozukluk ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Parkinson Hastalığı (PH) toplumda en sık ikinci karşılaşılan nörodejeneratif hastalıktır. Hastalık motor ve nonmotor semptomlarla seyreder. Bradikinezi, rijidite ve istirahat tremoru kardinal motor semptomlardır. En sık görülen nonmotor semptom ise kognitif bozukluktur. Çalışmamızda motor semptomlarına göre tremor dominant (TD) ve postüral instabilite yürüme bozukluğu (PIGD) olarak alt gruplara ayrılan hastaların cerebrum ve cerebellum hacimlerinin hafif kognitif bozukluk (HKB) ile ilişkisini incelemek amaçlanmaktadır. Çalışmamıza 27 TD-PH, 25 PIGD-PH ve 21 sağlıklı kontrol (SK) dahil edilmiştir. Hasta gruba nöropsikolojik testlerden Mini Mental Durum Testi (MMDT), Montreal Bilişsel Ölçek (MoCA), Sözel Akıcılık, Sayı Menzili, Saat Çizme ve Luria Ardışık Çizim Testi uygulanmıştır. MMDT 25 puan ve üzerinde olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara seviye 1 HKB tanısı koyulmuştur ve hastalar HKB ve normal kognisyon (N) olarak gruplandırılmıştır. Çalışmaya katılan kişilerin beyin Manyetik Rezonans Görüntüleri (MRG) kullanılarak cerebrum ve cerebellum hacimleri vol2Brain yöntemiyle hesaplanmıştır. PIGD-PH'nin total ve sol gyrus rectus, total ve sağ area subcallosa, posterior cingulate gyrus hacimleri ve TD-PH'nin sol precentral gyrus medial segment hacmi SK'lerden; SK'lerin gyrus supramarginalis hacmi TD-PH ve PIGD-PH'dan anlamlı büyük bulunmuştur. PIGD-HKB cerebellum total, sağ, sol ve beyaz cevher (WM) total, sol ve gri cevher (GM) sol hacmi TD-N'den; PIGD-HKB total, sağ nucleus accumbens, sağ globus pallidus, total ve sağ gyrus frontalis inferior pars orbitalis hacmi PIGD-N'den; TD-HKB sağ gyrus occipitalis inferior hacmi PIGD-N'den anlamlı azalmış bulunmuştur. Nöropsikolojik test puanlarıyla çeşitli düzeyde korelasyonlar tespit edilmiştir. Sonuç olarak motor alt gruplara ayrılmış PH'nin HKB olup olmamasına göre cerebrum ve cerebellum yapılarında hacimsel değişiklikler olduğu ve nöropsikolojik test korelasyonlarıyla özellikle yürütücü işlevlerde bozulmanın gözlemlendiği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Demans, Hafif kognitif bozukluk, Parkinson hastalığı, Tremor, Volbrain

ABSTRACT

Measurement of Cerebrum and Cerebellum Volumes of Parkinson's Disease Patients with and without Tremor Dominant and Evaluation of the Relationship with Mild Cognitive Impairment

Parkinson's Disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder in the population. PD is characterized by both motor and non-motor symptoms. Bradykinesia, rigidity, and resting tremor are cardinal motor symptoms. Cognitive impairment is the most frequently observed non-motor symptom. The objective of this study is to examine the relationship between cerebrum and cerebellum volumes and mild cognitive impairment (MCI) in PD patients classified as tremor-dominant (TD) and postural instability gait disorder (PIGD). The study includes 27 TD-PD, 25 PI GD-PD, and 21 healthy controls (HC). Participants underwent neuropsychological assessments, including the Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Verbal Fluency, Digit Span, Clock Drawing, and Luria Sequential Drawing Test. Only those scoring 25 or above on the MMSE were included. Patients were diagnosed with Level 1 MCI and grouped into MCI and Normal Cognition (N). Brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) was used to calculate cerebrum and cerebellum volumes with the vol2Brain method. Compared to HC, total, left gyrus rectus, total, right area subcallosa, and posterior cingulate gyrus volumes in PI GD-PD and the left precentral gyrus medial segment volume in TD-PD was significantly larger. TD-PD and PI GD-PD showed significantly increased gyrus supramarginalis volumes compared to HC. PI GD-MCI showed significantly reduced total, right and left cerebellum, total left white matter, and left gray matter cerebellum volumes compared to PI GD-N. Additionally, PI GD-MCI had smaller total, right nucleus accumbens, right globus pallidus, and total, right gyrus frontalis inferior volumes, while TD-MCI had reduced right occipital gyrus volume from PI GD-N. Several levels of correlations were detected among neuropsychological test scores. In conclusion, it is thought that there are volumetric changes in the cerebrum and cerebellum structures of PD patients, depending on whether they have MCI or not, and that impairments in executive functions are specially observed through correlations with neuropsychological tests.

Keywords: Dementia, Mild cognitive impairment, Parkinson's disease, Tremor, Volbrain

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Parkinson Hastalığı (PH) nörodejeneratif hastalıklar arasında Alzheimer Hastalığı'ndan sonra en sık ikinci görülen, toplumda yaygın olan kompleks, ilerleyici nörolojik hastalıktır (1–3). İlerleyen yaşla birlikte toplumda görülme sıklığı artar (4, 5). Etiyolojisi tam olarak anlaşılmamıştır. Yaş, erkek cinsiyet, etnik köken, çevresel ve genetik faktörler risk faktörlerindendir (1, 4–6). Hastalığın patofizyolojisi postmortem yapılan çalışmalarda substantia nigra pars compacta'da nöronal kayıp ve alfa sinüklein birikimi olarak tanımlanmıştır (3, 7).

PH motor ve nonmotor semptomlarla seyreder. Bradikinezi, istirahat tremoru ve rijidite kardinal motor semptomlardandır. Nonmotor semptomlar ise kabızlık, otonomik disfonksiyon, kognitif bozukluk ve psikiyatrik bozukluklardır. PH, Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (MDS-UPDRS) kriterlerine göre tremor dominant (TD) ve postüral instabilite-yürüme bozukluğu (PIGD) motor alt gruplarına ayrılmıştır (8). Hastalığın motor alt gruplarına göre etiyolojisi, progresyonu ve tedaviye yanıtı değişmektedir (9–11). Yapılan çalışmalarda TD Parkinson Hastalığı (TD-PH)'nın PIGD Parkinson Hastalığı (PIGD-PH)'na göre iyi prognoz gösterdiği, daha yavaş ilerlediği vurgulanmıştır (11).

PH nonmotor semptomlardan en yaygın görüleni kognitif bozulmadır ve hayat kalitesini önemli ölçüde etkiler (12). Kognitif bozulmaya göre hastalar hafif kognitif bozukluk (HKB) ve demans olarak sınıflandırılır. Kognitif bozukluğun ilk aşaması hafif kognitif bozukluktur, ilerlemesi durumunda hastalarda demans gözlenir. Yapılan çalışmalarda her HKB'nin demansa ilerlemediği hatta bazılarının normal kognisyona döndüğü gözlenmiştir (12). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda PH kognitif bozukluk için nonfarmakolojik tedavilerin giderek arttığı ve bu tedavilerin sayesinde hastalarda kognisyon ve motor becerilerin arttığı vurgulanmıştır (12).

PH tanısı MDS-UPDRS kriterlerine göre kliniklerde anamnez ve nörolojik muayeneyle koyulmaktadır (13). PH için kliniklerde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yaygın olarak uzun yıllardır kullanılan görüntüleme yöntemidir (14). MRG'ler diğer patolojileri dışlamak ve hastalığın klinik takibinde önemlidir.

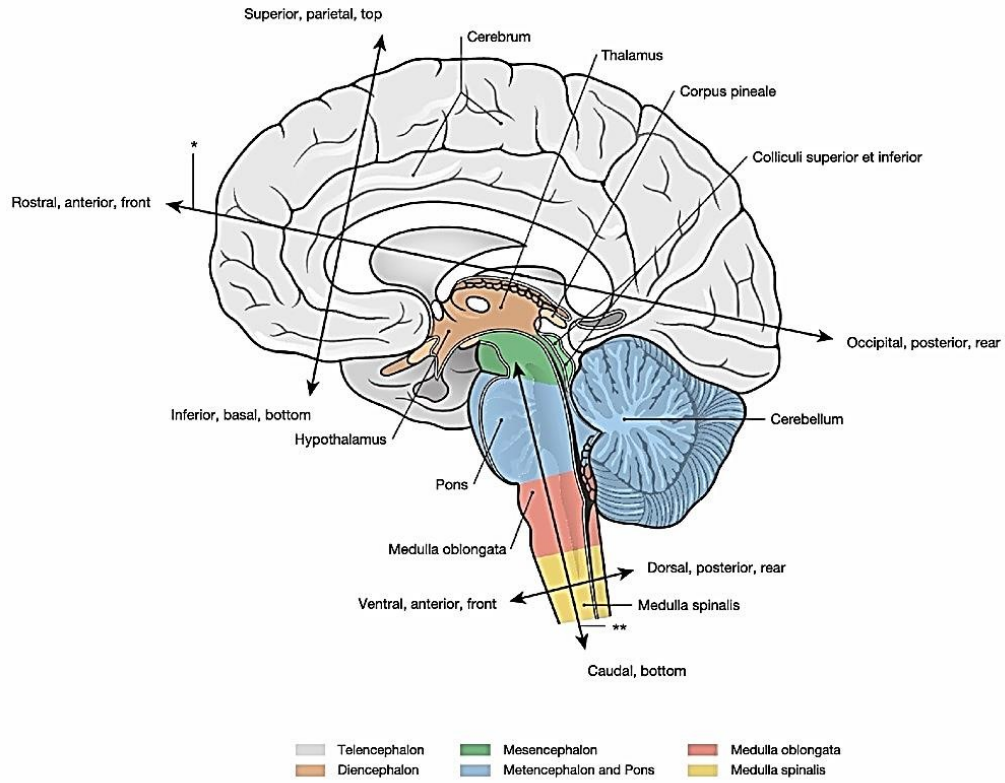
Literatüre bakıldığında TD ve PIGD Parkinson hastaları arasında veya HKB olan ve olmayan PH'de beyin yapılarının hacimsel farklılıkları inceleyen çalışmalar mevcuttur. Kognitif bozukluğa göre gruplandırılan hastaların motor alt gruplarla ilişkisini ve

nöropsikolojik test puanlarıyla korelasyonunu inceleyen çalışma mevcuttur (15). Ancak motor alt gruplaması yapılan hasta gruplarında HKB olan ve olmayan hastaların beyin yapılarını hacimsel olarak inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada TD-PH, PIGD-PH ve sağlıklı kontroller (SK) arasındaki cerebrum ve cerebellum yapı hacim farklılıklarını; hasta grupları TD Hafif Kognitif Bozukluk (TD-HKB), TD Normal Kognisyon (TD-N), PIGD Hafif Kognitif Bozukluk (PIGD-HKB) ve PIGD Normal Kognisyon (PIGD-N) arasında cerebrum ve cerebellum yapı hacim farklılıkları ve bu farklılıkların uygulanan nöropsikolojik testlerle ilişkisini incelemek amaçlanmıştır. Bu çalışmada MRG'lerden elde edilecek hacimsel sonuçlarda kullanıcıya bağlılığın önüne geçmek için otomatik segmentasyon yöntemi olan vol2brain yöntemi kullanılmıştır. Çalışmamızda PH motor alt gruplar arasında HKB'nin cerebrum ve cerebellum yapılarındaki hacimsel farklılıkların hastalığın demansa progresyonunda öngörüye yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. Bulunan hacimsel farklılıkların ve test korelasyonlarının sonucuna göre kliniklerde motor alt gruba göre HKB erken teşhisi ve kognitif bozulma için uygulanacak tedavilere yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Encephalon

Encephalon (beyin) cranium denilen kafatası boşluğunun içinde yer alır. Encephalon embriyolojik olarak prosencephalon, mesencephalon ve rhombencephalon olmak üzere 3 bölümden oluşur. Prosencephalon; telencephalon ve diencephalon alt gruplarına ayrılır. Telencephalon karşılıklı hemispherium cerebrilerden oluşur. Diencephalon ise thalamus, hypothalamus, subthalamus, metathalamus ve epithalamus'tan oluşur. Mesencephalon; diencephalon ve pons arasında yerleşmiştir. Rhombencephalon; metencephalon ve myelencephalon alt gruplarına ayrılır. Metencephalon; pons ve cerebellum; myelencephalon ise medulla oblongata (bulbus) dan oluşur (16) (Resim 1).



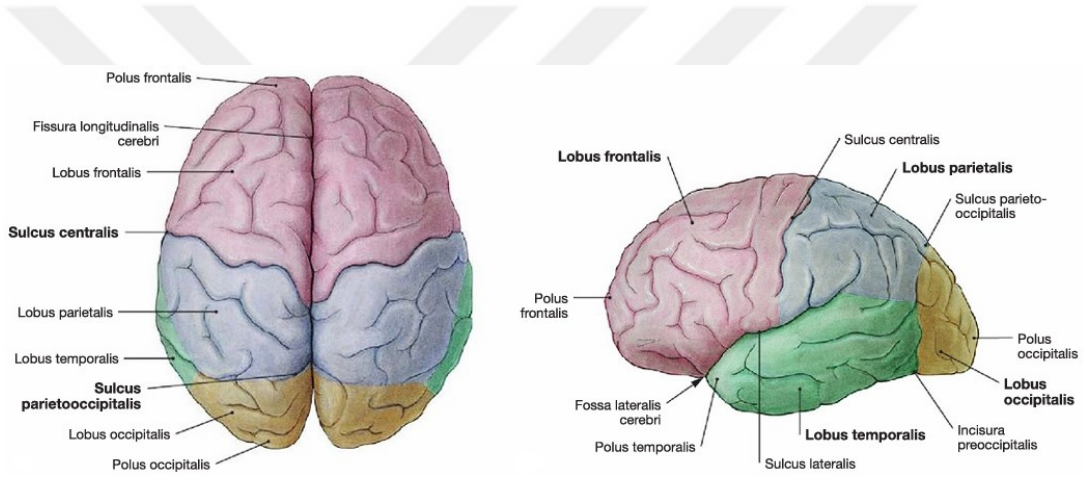
Resim 1. Encephalon bölümleri (Paulsen'den, 17)

2.1.1. Telencephalon

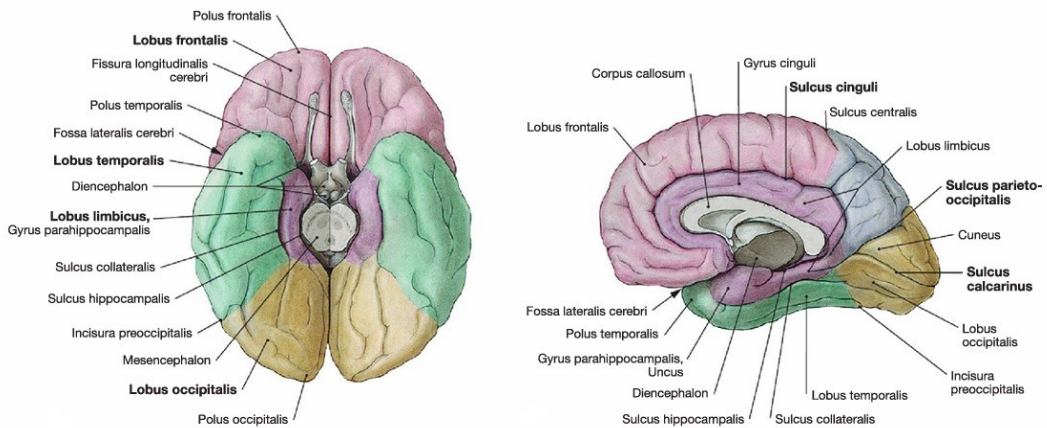
Birbirine bakan iki hemispherium cerebriden oluşur. Cerebrum encephalonun büyük bir kısmını oluşturur. Fossa cranii anterior ve fossa cranii media'da yer alır. Her bir hemispherium cerebrinin dış yüzeyinde cortex cerebri adı verilen substantia grisea (gri

cevher), iç kısmında ise substantia alba (beyaz cevher) bulunur. Beyaz cevher (WM) içinde yerleşmiş gri cevhere (GM) ait yapı olan nuclei basales (bazal ganglionlar) bulunur. Karşılıklı hemispherium cerebri'leri ayıran yarığa fissura longitudinalis cerebri denilir. Bu yarığın içinde falx cerebri denilen orak şeklinde dura mater uzantısı ve cerebrumu besleyen arteria cerebri anterior bulunur. Hemisferler birbirinden ayrıldığında ise onları birbirine bağlayan WM'ye ait corpus callosum gözlenir (18).

Hemispherium cerebri yüzeyinde bulunan çukurluklara sulcus ve bu çukurlukların etrafındaki birbirinden farklı yapıdaki kıvrımlara ise gyrus adı verilir. Sulculardan bazıları daha derin olup cerebrumu lobi cerebri'lere ayırır (Resim 2-3). Lobi cerebri'lerin isimlendirmesi cranium kemiklerine denk düşecek şekilde yapılmıştır.



Resim 2. Sulci cerebri ve lobi cerebri, superior ve soldan görünüm (Paulsen'den, 17)



Resim 3. Sulci cerebri ve lobi cerebri, inferior ve medialden görünüm (Paulsen'den, 17)

2.1.1.1. Sulci Cerebri

Cerebrumdaki sulcuslar intrauterin dönemde gözlenmeye başlar ve doğumdan sonraki 1 yaşa kadar gelişmeye devam eder. Sulcuslar cerebrum yüzeyini genişletirler (19).

Sulcus centralis; cerebrum iç yüzünden başlayarak üst, ön ve aşağı doğru seyirle sulcus lateralis kadar uzanır (Resim 2-3). Sulcus centralisin önünde vücudun karşı yarısının motor kontrolünü sağlayan gyrus precentralis (primer motor korteks), arkasında vücudun karşı yarısından gelen duyuyla ilgili gyrus postcentralis (primer duyu korteksi) bulunur.

Sulcus lateralis; cerebrum dış yüzünden başlayarak önden arkaya doğru seyir gösterir. Lobus frontalis ve lobus parietalis lobus temporalisten ayıran derin bir oluktur.

Sulcus parieto-occipitalis; polus occipitalis'in ön tarafından başlayarak hemispherium cerebrinin iç yüzünde ön-aşağı doğru uzanarak sulcus calcarinus'la birleşir.

Sulcus calcarinus; hemispherium cerebri'nin iç yüzünde arka tarafta bulunur ve polus occipitalis'e doğru uzanır.

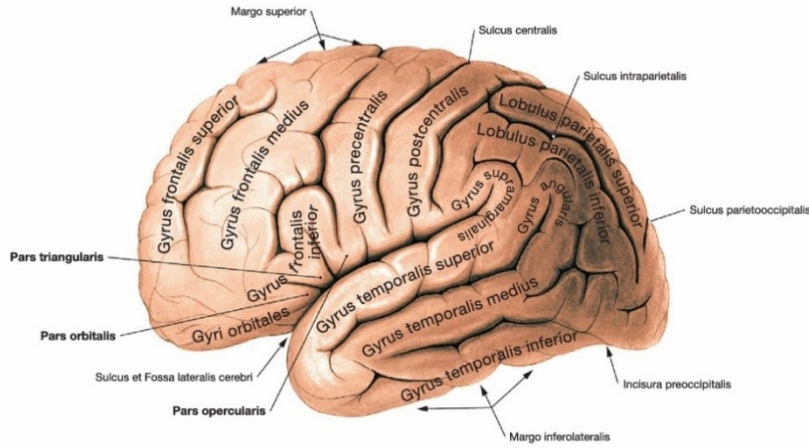
Sulcus cinguli; hemispherium cerebri'nin iç yüzünde corpus callosum'un üstünde ona paralel olarak uzanır (Resim 3).

2.1.1.2. Lobi cerebri

Her bir hemispherium cerebri sulcuslarla altı lobi cerebri'ye ayrılmıştır. Bunlar lobus frontalis, lobus parietalis, lobus temporalis, lobus occipitalis, lobus limbicus ve lobus insularis'tir.

Lobus frontalis; hemispherium cerebrinin en büyük bölümüdür. Posteriorunda sulcus centralis, medialde fissura longitudinalis ve inferolateralde ise sulcus lateralis lobus frontalis'in sınırlarını oluşturur. Sulcus centralis'in anteriorunda ona paralel olarak sulcus precentralis yer alır ve bu iki sulcusun arasında gyrus precentralis bulunur. Gyrus precentralis primer motor korteks olarak önemli bir yere sahiptir. Lobus frontalis gyrus precentralis'in önünde anteriora doğru uzunlamasına gyrus frontalis superior, medius ve inferior bölümlerine ayrılır (Resim 4). Gyrus frontalis inferior'u sulcus lateralis'in dalları anteriorundan posteriora doğru pars orbitalis, pars triangularis ve pars opercularis bölümlerine ayırır. Lobus frontalis facies inferiorunda (alt yüzünde) medialden laterale doğru gyrus rectus ve gyri orbitales bulunur. Bu iki gyrus arasındaki oluğa sulcus olfactorius

denir. Gyri orbitales ise gyrus orbitalis anterior, lateralis, medialis ve posterior olarak dört bölümden oluşur. Lobus frontalis düşüncelerden eyleme, bilişe ve duygulara gibi davranışlarla ilişkilidir. Primer motor korteks gyrus precentralis'te Brodmann 4 no'lu sahada yer alır ve vücudun kontralateral çizgili kaslarını kontrol eder. Premotor korteks, primer motor korteksin anteriorunda Brodmann 6 no'lu sahada yer alır. Premotor korteks hareketin planlanmasında ve motor karar vermede görevlidir, primer motor korteksin hareketlerini planlar. Premotor korteks bazal ganglionlar aracılığıyla vücudun postürel hareketlerinin kontrolünü sağlar. Sol hemisferde gyrus frontalis inferior'da motor konuşma merkezi olan Broca alanı bulunur. Prefrontal korteks area precentralis'in önünde; gyrus frontalis superior, medius ve inferior; gyri orbitales ve gyrus frontalis superior'un medial yüzünde, gyrus cinguli'nin önündedir. Prefrontal korteks duygu, düşünce, biliş, kişilik özellikleri ve karar vermede önemlidir (20).



Resim 4. Gyri cerebri, soldan görünüm (Paulsen'den, 17)

Lobus parietalis; Önde sulcus centralis, arkada sulcus parieto-occipitalis, inferiorunda ise sulcus lateralis arasında kalan sınırlarda lobus parietalis yer alır. Lobus parietalis lateral taraftan sulcus postcentralis ve sulcus intraparietalis ile üç gyrusa ayrılır (16). Sulcus postcentralis, sulcus centralis'e paralel ve posteriorunda yerleşimlidir. Bu iki sulcus arasında gyrus postcentralis bulunur. Gyrus postcentralis vücudun kontralateralinden gelen duyuların toplandığı yerdir (Brodmann 3, 1, 2 no'lu saha). Sulcus intraparietalis, sulcus postcentralis'in ortalarından posteriora doğru uzanır. Sulcus intraparietalis lobulus parietalis superior ve infeior olarak iki bölüme ayırır. Lobulus parietalis inferior'un sulcus lateralis'in posteriorunu çevrelediği bölüm gyrus supramarginalis, sulcus temporalis

superior'un posteriorunu çevrelediği bölüm ise gyrus angularis olarak isimlendirilir (Resim 4). Facies medialis'te gyrus precentralis ve postcentralis'in devamı lobulus paracentralis bulunur. Lobulus paracentralis'in inferiorunda ise gyrus cinguli yer alır. Sulcus cinguli pars marginalis lobulus paracentralis ile precuneus arasındaki sınırı oluşturur. Precuneus ise sulcus parieto-occipitalis ile lobus occipitalis'ten ayrılır.

Lobus occipitalis; hemispherium cerebri'nin medial yüzünde sulcus parieto-occipitalis ile lobus parietalis'ten ayrılır. Lateral ve inferior yüzde ise lobus occipitalis'i diğer loblardan ayıran belirgin bir sınır yoktur. Sulcus parieto-occipitalis'in arkasında cuneus bulunur. Cuneus'un altında bulunan sulcus calcarinus gyrus lingualis ile sınırını oluşturur. Primer görme merkezi (Brodmann 17) sulcus calcarinus'un her iki tarafında bulunur. Sekonder görme merkezi (Brodmann 18 ve 19), primer görme merkezinin etrafında yer alır (20).

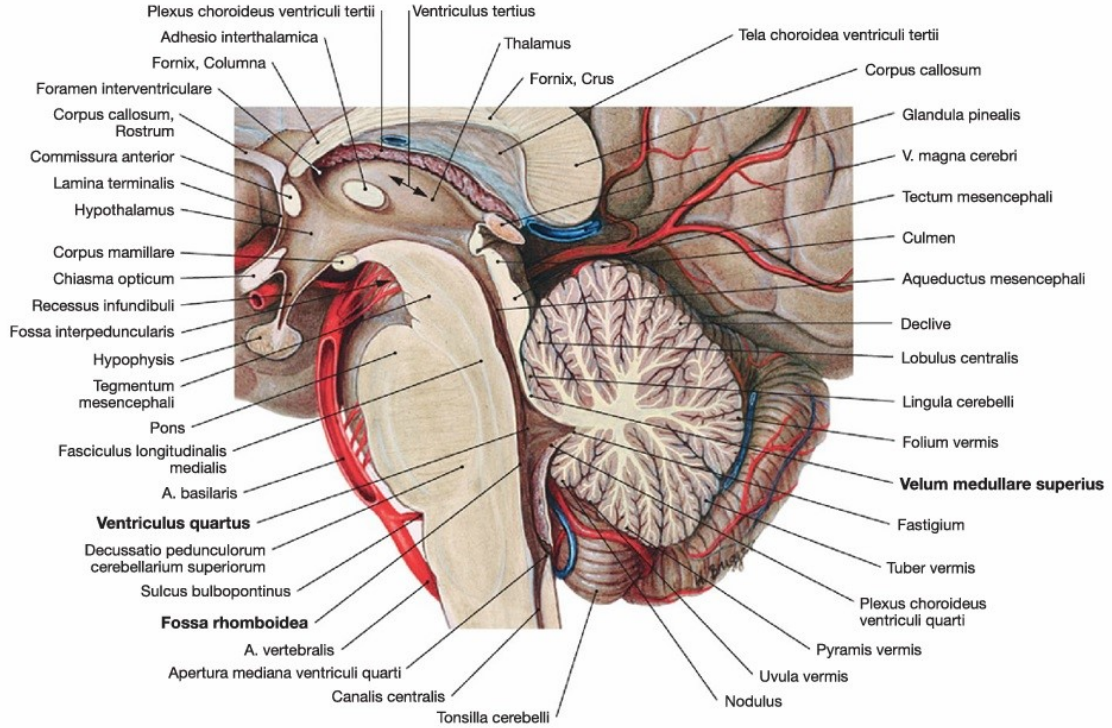
Lobus temporalis; sulcus lateralis ile lobus frontalis ve parietalis'ten ayrılır. Lobus temporalis lateral yüzden birbirine ve sulcus lateralis'e paralel sulcus temporalis superior ve inferior ile gyrus temporalis superior, medius ve inferior'a ayrılır (Resim 4). Sulcus lateralis aralandığında lobus temporalis'in medial yüzünde, gyrus temporalis superior'un üst yüzünde gyrus temporalis transversus (Heschl gyrusları) bulunur ve burda kortikal işitme merkezi (Brodmann 41 ve 42 no'lu saha) yer alır. Sekonder işitme merkezi önceden öğrenilmiş kelimelerin anlamını saklar ve primer işitme merkezinin arkasındadır. Sekonder konuşma merkezi olan Wernicke alanı ise lobus temporalis'te bulunur. Sol hemispherium cerebri'de baskındır. Gyrus temporalis superior'un sulcus lateralis arka ucuyla kesiştiği yerde bulunur (19).

Lobus insularis; lobus frontalis, parietalis ve temporalis ile üstü kapanmış, etrafı çevrilmiş şekilde yerleşmiştir. Sulcus lateralis aralandığında gözlenir. Tam olarak bağlantıları, işlevi bilinmemekle birlikte visceral fonksiyonlarla ilgilidir.

2.1.2. Diencephalon

Hemispherium cerebri ile mesencephalon arasında kalan, posteroinferiorunda aqueductus mesencephali, anterosuperiorunda ise foramen interventriculare vardır (Resim 5). Hemispherium cerebriler ayrılmamışken diencephalonun sadece alt yüzden bir kısmını görebiliriz. Alt yüzde chiasma opticum, tractus opticus, infundibulum, tuber cinereum ve corpus mamillare'yi görebiliriz. Diencephalonun superior ve lateral duvarlarını telencephalon bölümleri ve corpus callosum; dış duvarını ise capsula interna örter. Sağ ve

sol hemispherium cerebriler ayrıldığında ise 3. ventrikül boşluğunu örten diencephalonun birbirlerine bakan medial yüzleri gözlenir. Bu medial yüz sulcus hypothalamicus ile iki bölüme ayrılır. Bu sulcusun üstündeki bölüme pars dorsalis diencephali, altındaki bölüme ise pars ventralis diencephali denir. Epithalamus, thalamus dorsal bölümde yer alırken hypothalamus ve subthalamus ventral bölümdedir (20).



Resim 5. Truncus encephali, cerebellum ve diencephalon yapıları (Paulsen'den, 17)

2.1.2.1. Epithalamus

Thalamus'un posteroinferiorunda yerleşimlidir. Habenula, commissura habenularum, commissura posterior, glandula pinealis yapılarını içerir. Commissura posterior hemispherium cerebrileri birleştiren yapılardan bir tanesidir. Glandula pinealis epifiz bezi olarak geçmektedir. Glandula pinealis kaudalde commissura posteriorla, rostralde ise commissura habenulorumla bağlantılıdır (20).

2.1.2.2. Thalamus

Diencephalon'un en büyük ve karmaşık bölümüdür. Hemispherium cerebrilerin ve diencephalonun ortasında simetrik olarak yerleşimli GM'dir. Medial yüzde sulcus

hypothalamicus'la hypothalamus'tan ayrılır. Sağ ve sol thalamus'u birbirine bağlayan adhesio interthalamica bulunur. Thalamus koku duyusu hariç diğer tüm duyuların kortekse ulaşmadan önce kendi çekirdeklerinde değerlendirildiği yerdir. Thalamus'ta bulunan duysal çekirdeklerdeki nöronlar gelen bilgileri değerlendirip, karşılıklı nöronal iletişimle bu duyuların algıya dönüşmesini sağlar. Thalamus'un superior ve lateralinde nucleus (nuc.) caudatus, inferiorunda mesencephalon tegmentumu bulunur. Capsula interna thalamus'u lateralinden sarmıştır ve nuc. lentiformis ile arasındaki sınırı oluşturmuştur (20).

2.1.2.3. Hypothalamus

Ventriculus tertius'un lateral duvarında, anteriorunda lamina terminalis, posteriorunda corpus mamillare, superiorunda sulcus hypothalamicus bulunur (16). Dış duvarı capsula interna ile sarılmıştır. Hypothalamus otonom ile endokrin sistemi entegre ederek vücudun homeostazisini sağlar. Gıda ve su alımı, saldır – kaç mekanizması, üreme ve seksüel davranış gibi yaşamsal aktiviteleri kontrol eder.

2.1.2.4. Subthalamus

Thalamus dorsalis ve tegmentum mesencephali arasında kalan oldukça kompleks bir yapıdır. Nucleus subthalamicus bazal ganglionların normal işlevinde ve bazal ganglionlarla ilişkili patofizyolojik süreçlerde önemli rol oynar.

2.1.2.5. Metathalamus

Corpus geniculatum mediale ve laterale'yi içeren thalamus'un arkasında yerleşimli olan yapıdır. Corpus geniculatum laterale görme yolu, mediale ise işitme yolu üzerindedir.

2.1.3. Bazal Ganglionlar

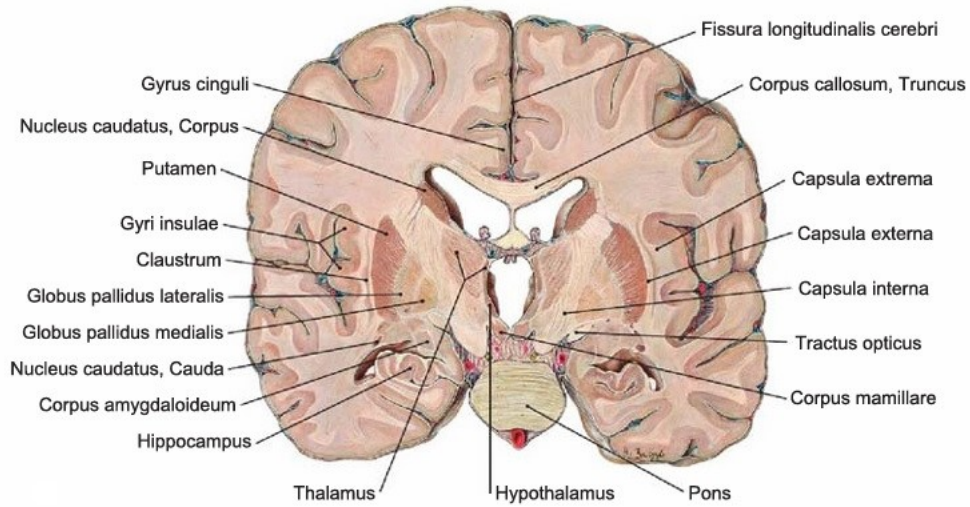
Bazal ganglionlar terimi hemispherium cerebri iç kısmında capsula interna ile yakın ilişkide olan GM'ye ait subkortikal yapıları tanımlamak için kullanılmıştır (16). Bir çok kortikal sahadan gelen uyarıların değerlendirilmesi ve bu uyaranlara motor hareketlerin koordinasyonu ile kortikal düzeyde cevap verildiği görevi üstlenir. Cerebellumdan daha komplike motor hareketlerin koordinasyonunda fonksiyon gösterir. Prefrontal ve temporal korteksle yakın ilişkisi sebebiyle de sadece motor hareketler değil hafıza, anlama ve emosyonel fonksiyonlarla da ilişkilidir (18).

Bazal ganglion sınıflaması üçe ayrılır; corpus striatum, substantia nigra ve nuc. subthalamicus. Corpus striatum'un gelişimini daha erken tamamlayan ve medialde kalan

bölümüne paleostriatum veya pallidum denilir. Bu bölüm globus pallidus yapısını içerir. Corpus striatum'un gelişimini daha sonra tamamlayan bölümüne ise neostriatum denilir ve putamen ile nuc. caudatus yapılarını içerir. Globus pallidus ve putamen beraber nuc. lentiformis olarak isimlendirilir. Eski sınıflamaya göre corpus amygdaloideum ve claustrum da bazal ganglion olarak sınıflandırılırdı. Ancak corpus amygdaloideum fonksiyonel olarak limbik sistemle bağlantısı, claustrum'un ise fonksiyonunun tam olarak belirlenememesi sebebiyle bazal ganglionlara dahil edilmemişlerdir (18).

2.1.3.1. Corpus Striatum

Globus pallidus, putamen ve nuc. caudatus'tan oluşur (Resim 6). Globus pallidus ve putamen birlikte nuc. lentiformis olarak isimlendirilir. Transvers kesitlerde globus pallidus medial, putamen ise lateral yerleşimlidir. Aralarındaki sınırı lamina medullaris lateralis oluşturur.



Resim 6. Bazal ganglionlar, coronal kesit (Paulsen'den, 17)

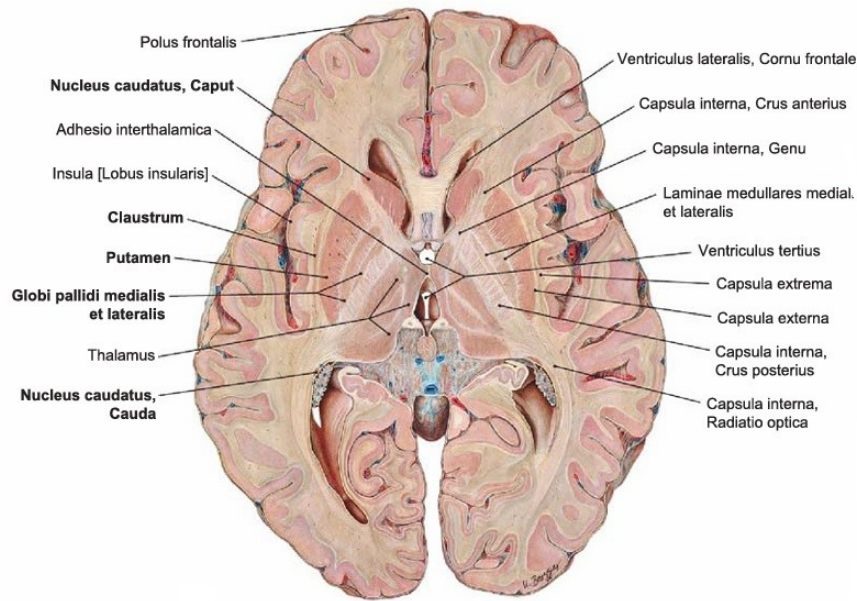
Globus pallidus

Medial komşuluğunda capsula interna, lateralde ise putamen bulunur. Lamina medullaris medialis ile globus pallidus medialis (interna) (GPi) ve globus pallidus lateralis (eksterna) (GPe) olarak farklı bağlantılara sahip iki bölüme ayrılır. İki bölüm de nuc. subthalamicus ve striatumdan çok sayıda nöronal ileti alır. GPe indirekt yolağın bir parçası olarak nuc. subthalamicus'a projekte olur ve motor inhibisyon olarak etki eder. GPi ise benzer bağlantısal ve hücresel özelliklerinden ötürü substantia nigra pars reticularis ile

homolog olarak düşünölmektedir. GPi ve Substantia nigra pars reticularis direkt yolakta görevlidir ve eksitasyonda etkilidir (21). Bu yapılar bazal ganglionların diğör yapılarına özellikle de thalamus ve colliculus superior'a çıkış (output) uyarılarını sağlarlar.

Putamen

Globus pallidus ve capsula externa'nın arasında yerleşimlidir (Resim 7). Capsula externa lateralinde sırasıyla claustrum, capsula extrema ve insula bulunur. Putamen ekstremitelerin ve gövdenin hareketlerinin kontrolünden asıl sorumlu yapıdır.



Resim 7. Bazal ganglionlar, transvers kesit (Paulsen'den, 17)

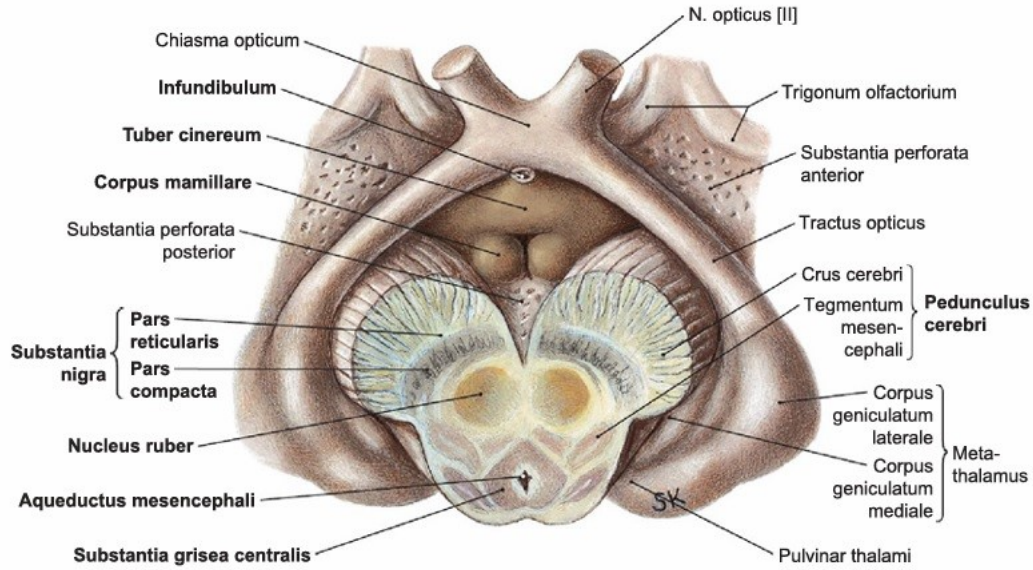
Nucleus caudatus

Ventriculus lateralis'in lateral duvarında yerleşimli C harfine benzeyen bir yapıdır. Önde büyük bir caput, sonrasında corpus ve cauda kısımları bulunur. Cauda bölümü corpus amygdaloideum'da sonlanır. Caput bölümü ventriculus lateralis'in cornu frontale'si ile, corpus bölümü ventriculus lateralis'in pars centralis'i ile, cauda bölümü ise ventriculus lateralis'in cornu temporalis'i ile yakın komşudur ve kıvrımtıları bu yapılara benzerdir. Corpus bölümü thalamus'un lateralinde yer alır ve aralarında sulcus terminal denilen ve içinde stria terminalis adlı akson demeti bulunur. Corpus callosum, caput ve corpus bölümlerinin superior'unda yer alır (20).

Nuc. caudatus ödülle ilişkilendirilen hareketlerin öğrenilmesinde, bellek, problem çözme gibi kognitif işlevlerin düzenlenmesinde görevlidir (21).

2.1.3.2. Substantia Nigra

Substantia nigra mesencephalon boyunca bulunan koyu renkli, yarım ay şeklindedir. Arka bölümüne pars compacta (SNpc), ön bölümüne ise pars reticularis (SNpr) denilir (Resim 8). SNpc melaninden zengin nöronlara sahip olup dopamin sentezler. Burdaki nöronların afferenti cerebral cortex olup efferentleri ise corpus striatumdur. SNpr nöronları ise pigmentsizdir, inhibitör özellikteki GABAerjik nörotransmitter içerir ve dopaminerjik nöronlar burda az sayıdadırlar. Substantia nigra yerleşimsel mesencephalonun bir bölümüdür fakat işlevsel olarak bazal ganglion olarak kabul edilir. SNpc çeşitli motor, kognitif ve duygusal işlevlerde rol alır. SNpr ise öncelikle nuc.caudatus'la ilişkilidir; kognitif işlev ve göz hareketlerinde rol alır (22).



Resim 8. Mesencephalon (Paulsen'den, 17)

2.1.3.3. Nucleus Subthalamicus

Diencephalon'daki subthalamus'ta bulunan bikonveks şeklindeki bir çekirdek yapısıdır. Capsula interna'nın medialinde yer alır. Dorsal kısmının afferentleri GPe motor, premotor ve prefrontal cortex, thalamus iken efferentleri GPi, putamen, SNpr'dir. Ventral kısmı ise prefrontal cortex ve frontal göz sahalarıyla ilişkilidir. Nuc. subthalamicus, bazal

ganglionların normal fonksiyonunda ve bazal ganglion ilişkili hastalıkların patofizyolojisinde merkezi bir rol oynamaktadır (16).

2.1.4. Truncus Encephali

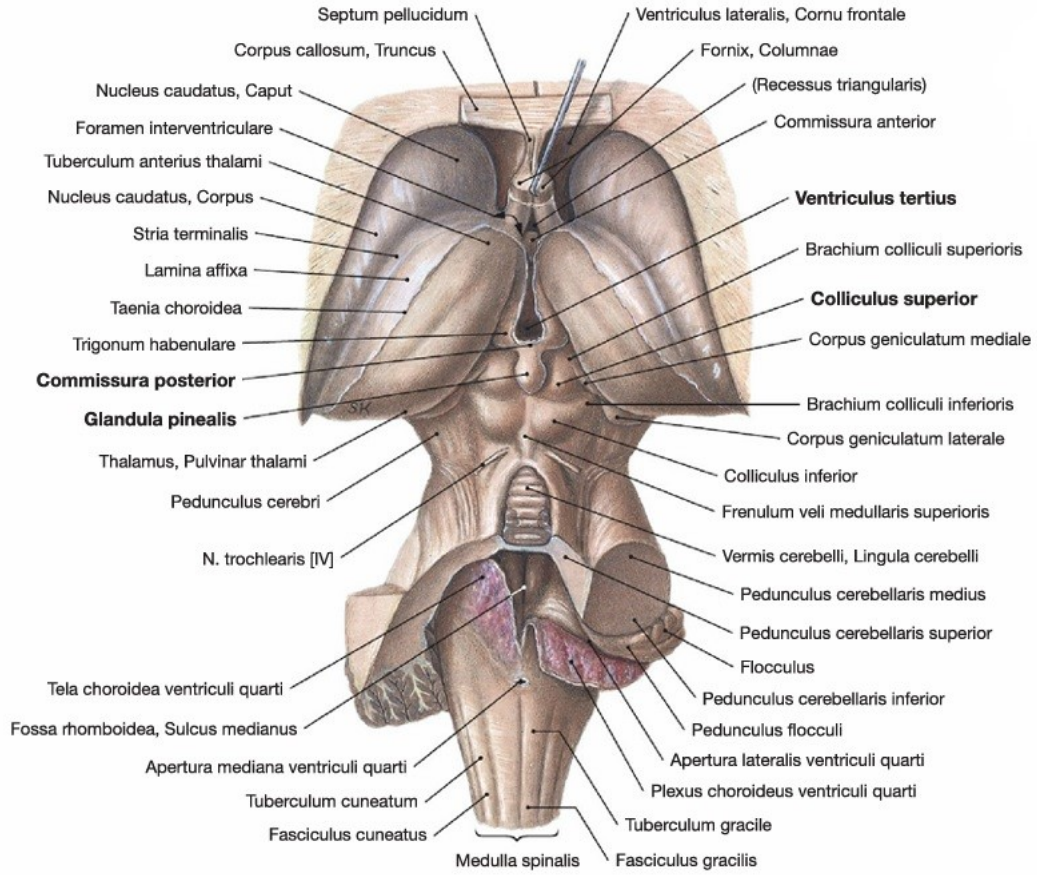
Mesencephalon, pons ve bulbus truncus encephali'yi oluşturan yapılardır (Resim 5).

2.1.4.1. Mesencephalon

Truncus encephali'nin en üst parçasıdır. Superiorunda diencephalon, posteriorunda cerebellum ve inferiorunda pons bulunan uzunluğu yaklaşık 2 cm olan bir yapıdır (Resim 5). Ventriculus quartus ve tertiusu birbirine bağlayan aqueductus cerebri mesencephalonun ortasından geçer. Pons ile sınırını anteriorda sulcus pontocruralis, posteriorda nervus (n.) trochlearis oluşturur (23).

Mesencephalon tamamen telencephalon ile kaplanmıştır, inferiordan bakılınca crus cerebri denilen simetrik iki tane yapısı gözükmemektedir. Crus cerebri arasında çukura fossa interpeduncularis denilir ve burdan n. oculomotorius çıkmaktadır. Posteriorda cerebellum kaldırıldığında ise 4 tane küçük kabarıntı olan iki colliculus superior ve iki colliculus inferior gözlenir (Resim 9). Colliculus superior görme ile ilişkiliyken colliculus inferior işitme ile ilişkilidir. Mesencephalon posteriorunda truncus encephali'yi arkadan terk eden tek cranial sinir olan n. trochlearis yer alır.

Mesencephalon iç yapısı transvers olarak incelendiğinde ise iki bölüme oluşur; tectum mesencephalicum ve pedunculus cerebri (Resim 8). Bu ayrım aqueductus cerebri ile ilişkilerine göre belirlenir. Aqueductus cerebri'nin önüne pedunculus cerebri, arkasına tectum mesencephalicum denilir. Pedunculus cerebri'nin substantia nigra önündeki bölümü crus cerebri, arkasındaki bölümü ise tegmentum mesencephalicum'dur. Colliculus superiorlar ve inferiorlar tectum mesencephalicum'da yer alır.



Resim 9. Truncus encephali yapısı (Paulsen'den, 17)

2.1.4.2. Pons

Mesencephalon ve medulla oblongata (bulbus) arasında yerleşmiş truncus encephali'nin bir parçasıdır (Resim 5). Posterior komşuluğunda cerebellum bulunmaktadır. Pons ile cerebellum bağlantısını pedunculus cerebellaris medius (pontis) sağlar. Pons anteriorunda orta hatta sulcus basilaris denilen oluk bulunur ve burdan aynı isimli arteria basilaris geçmektedir. Pons anterolateral yüzünden, sulcus basilaris'in her iki taraf lateralinden n. trigeminus çıkmaktadır. Pons ile bulbus arasında sulcus bulbopontinus bulunur ve burdan n. abducens, n. facialis ve n. vestibulocochlearis çıkmaktadır. Pons posterior yüzü cerebellum'la örtülmüştür. Cerebellum kaldırıldıktan sonra ventriculus quartus'un tabanını oluşturan fossa rhomboidea ortaya çıkar (Resim 9). Fossa rhomboidea'nın ortasından geçen oluğa sulcus medianus, lateralden geçen iki oluğa ise sulcus limitans denilir. Bu iki sulcus arasındaki kabarıntı ise eminentia medialis'tir ve

inferiorunda bulunan şişliğe ise colliculus facialis denilir. Colliculus facialis n. abducens'e ait çekirdeğin etrafında dolanan n. facialis oluşturur (23).

2.1.4.3. Medulla Oblongata

Superior komşuluğunda pons, inferiorunda ise medulla spinalis bulunur. Medulla spinalis ile tam sınırı belli olmasa da birinci cervical spinal sinirin çıkış yeri olarak kabul edilmiştir. Arka yüzü fossa rhomboidea'nın tabanının alt yarısını oluşturur.

Anterior yüzünde orta hatta fissura mediana anterior bulunur ve bu fissura medulla spinalis'te de devam eder. Fissura mediana anterior'un her iki yanında pyramidal yolların oluşturduğu kabarıntılar olan pyramis bulunur. Pyramis'in lateralinde oliva adı verilen zeytin çekirdeğine benzer kabarıntı bulunur. Bu iki yapı arasında n. hypoglossus'un çıktığı sulcus preolivaris, oliva'nın lateralinde ise n. glossopharyngeus, n. vagus ve n. accessorius'un çıktığı sulcus retroolivaris bulunur.

Bulbus posterior yüzünde orta hatta bulunan sulcus medianus posterior ve lateralindeki sulcus posterolateralis medulla spinalis'te devamlıdır. Bulbus'ta iki yapı arasında medialde fasciculus gracilis'in oluşturduğu kabarıntı tuberculum gracilis, lateralde ise fasciculus cuneatus'un oluşturduğu kabarıntı tuberculum cuneatus bulunur (Resim 9). Bu iki tuberculum arasındaki oluk ise sulcus intermedius posterior'dur.

Bulbus solunum, kalp atımının düzenlenmesi, yutma gibi önemli otonom fonksiyonları düzenlemekle görevlidir; hayati öneme sahiptir (20).

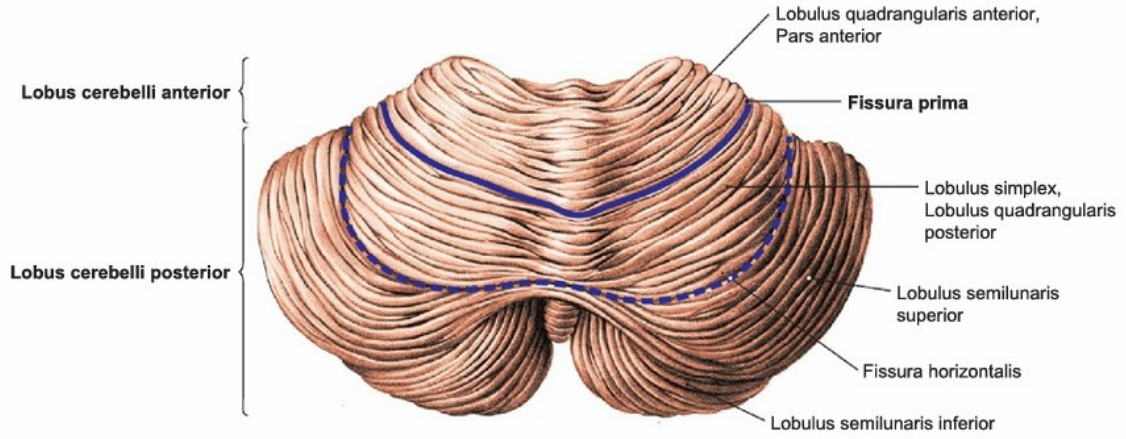
2.1.5. Cerebellum

Fossa cranii posterior'da yerleşimli iki hemispherium cerebelli ve ortalarındaki vermisten oluşmuştur. Üst sınırında dura mater'in uzantısı olan tentorium cerebelli ile cerebrumun lobus occipitalis'inden ayrılmıştır. Truncus encephali'nin posteriorunda yer alır ve pedunculus cerebelli superior ile mesencephalon, medius ile pons ve inferior ile de bulbus'a bağlanır. Anteriorunda ventriculus quartus'un tabanını oluşturan fossa rhomboidea'yı örter.

Cerebellum dış yüzü kıvrımlı görünümündedir. Bu kıvrımlara folia cerebelli denilir. Cerebellum dışında GM içinde ise WM bulunur. Dıştaki GM tabakası folialar sayesinde içeriye doğru kıvrıntılı şekilde girmiştir. Cerebellum sagittal olarak incelendiğinde bu kıvrıntılı girintiler içindeki WM tabakasında arbor vitae cerebelli (hayat ağacı) denilen görüntüyü oluşturur (20).

Cerebellum lobus anterior, lobus posterior ve lobus floconodularis olmak üzere üç bölüme ayrılır (Resim 10). Lobus anterior ile posterior arasında fissura prima, lobus posterior ile lobus floconodularis arasında fissura posterolateralis bulunur.

Cerebellum vücut postürü, iskelet kas tonusu, denge ve hedefe yönelik hareketlerle ilişkilidir.



Resim 10. Cerebellum yapısı (Paulsen'den, 17)

2.1.6. Limbik Sistem

Latince’de sınır anlamına gelen “limbus” kelimesinden köken alan limbik kavramı Paul Broca tarafından 19. yüzyılda yılında kullanılmıştır (19). Limbik sistem ilk zamanlar koku duyusunun merkezi olarak tanımlanmıştır, günümüzde bu kavram artık kullanılmamaktadır (16).

Limbik sistem anatomik yerleşim olarak neocortex ile diencephalon’a ait hypothalamus arasındadır (20). Limbik sistem bellek, öğrenme, emosyonel duyular, dürtüler, içgüdüler gibi fonksiyonlarla ilişkilidir. Kısacası kim olduğumuz, düşüncelerimiz, benzersiz kişiliğimiz, hafızamız ve duygularımız limbik sisteme ait yapılar ve onların bağlantıları sayesinde oluşmaktadır.

Limbik sistemi oluşturan yapılar kaynaklara göre farklılıklar gösterse de bu yapıları üç başlıkta inceleyebiliriz; limbik lob, limbik sistemde yer alan diğer yapılar ve limbik sistem yapıları arasındaki bağlayıcı yollar (23).

2.1.6.1. Limbik Lob

Sınırları hemispherium cerebri'nin diğer lobları gibi belirgin sulcuslarla ayrılmaz. Area septalis, gyrus cinguli ve gyrus parahippocampalis limbik loba ait yapılardır.

Area septalis; commissura anterior ve lamina terminalis'in anteriorunda yerleşim gösterir. Hippocampus ve hypothalamus arasında çift yönlü bağlantı sağlar. Ödüllendirme, memnuniyet, seksüel duygularla ilişkilidir.

Gyrus cinguli; hemispherium cerebri medial yüzünde, corpus callosum superior'unda yer alır. Papez halkasında thalamus'tan gelen uyarıları alır ve formatio hippocampalis'e iletir. Bellekle ilişkili fonksiyonları modüle eder.

Gyrus parahippocampalis; lobus temporalis'in inferior yüzünde medialde yerleşimlidir. Lateralde sulcus collateralis, medialde ise sulcus hippocampalis arasındadır. Anterior'u entorhinal cortex'tir. Cingulat cortex ve formatio hippocampi ile karmaşık bağlantılara sahiptir.

2.1.6.2. Limbik Sisteme Ait Diğer Yapılar

Formatio hippocampi; bellek, öğrenme, konum gibi fonksiyonlarla ilişkilidir. Subiculum, gyrus dentatus ve hippocampus proprius'tan oluşur. Bu üç yapı da ventriculus lateralis'in tabanında S şeklinde kıvrımlı olup temporal lobun allocortex tabakasından oluşur. Subiculum ve hippocampus proprius'a ait miyelinli nöron lifleri fimbria adı verilen bir demet oluşturur ve bu fimbria hippocampus posterior ucundan itibaren fornix adını alır.

Hippocampus; coronal kesitlerde koç boynuzuna benzeyen şekli sebebiyle cornu ammonis olarak da isimlendirilir. Lobus temporalis'in medial yüzünde yerleşimlidir. Hareketlerin davranışa dönmesi, kısa süreli belleğin uzun süreli hale gelmesi, limbik sisteme ait diğer yapılarla iletişimin kurulmasında görevlidir.

Subiculum; hippocampus ve gyrus parahippocampalis arasındadır.

Gyrus dentatus; hippocampus'un medialinde yerleşimli dişli görünümde bir yapıdır. Gyrus dentatus'un lifleri corpus callosumun alt yüzünde gyrus fasciolaris olarak devam eder.

Corpus amygdaloideum; latince badem anlamına gelen amygdala; ventriculus lateralis cornu lateralis'inin önünde, nuc. caudatus cauda bölümünün önünde yerleşimlidir.

(21). Birden fazla nuc. içerir ve bu yapılar uyaranlara duygu olarak anlam kazandırmada görevlidir. Primer olarak korku duygusuyla ilişkilidir.

Prefrontal cortex, thalamus, hypothalamus, epithalamus ve rhinencephalon limbik sisteme ait diğer yapılar grubunda yer alırlar.

2.1.6.3. Limbik Sistem Yapıları Arasındaki Bağlayıcı Yollar

Stria medullaris, stria terminalis, fasciculus medialis telencephali, stria diagonalis, fornix, cingulum ve papez halkası bu bölümde yer alır.

Papez Halkası; hippocampus'ten başlayan ve döngünün tekrar hippocampus'te bittiği limbik sistem halkasıdır. Papez duyguların bilince ulaşmasıyla bilincin de duyguları etkileyebileceği hipotezinden yola çıkmıştır (20).

2.2. Parkinson Hastalığı

2.2.1. Tanım, Tarihçe ve Epidemiyoloji

Parkinson Hastalığı 1817 yılında James Parkinson tarafından yayınlanan “An Essay on the Shaking Palsy” makalesinde titrek felç olarak tanımlanmıştır (24). Hastalığın ismi de burdan gelmektedir.

PH; hareket bozuklukları arasında birinci, Alzheimer Hastalığı'ndan sonra ikinci en yaygın görülen ilerleyici, nörodejeneratif bir hastalıktır (1–3).

Hastalığın prevalansı metod farklılıklarından ötürü değişiklik göstermektedir. Seçilmeyen bir popülasyonda prevalans 1000'de 1-2 oranında, 60 yaş üstünde ise %1 kişide hastalık gözlemlendiği belirtilmiştir (25). Yapılan çalışmalarda prevalans ve insidans 65 yaş üzerinde artış gösterirken; prevalans ve insidanstaki artış farkının en fazla olduğu yaş grubu ise 80 ve sonrasıdır (26). Hastalığa bağlı mortalite ilk 10 yıldan sonra artmaya başlar ve sonrasında genel popülasyonun iki katına ulaşabilir (4).

2.2.2. Etiyoloji ve Patofizyoloji

PH etiyolojisi tam anlaşılamamıştır; hastalık idiyopatik, çevresel ve genetik faktörlerin kombine etkisiyle multifaktöriyeldir (1, 4–6). Bazı çalışmalarda süt ve süt ürünlerinden fakir beslenmek, kafein, sigara kullanımı ve meyve, sebze ve tohumdan zengin beslenmek, artmış fiziksel aktivite düşük risk ile ilişkilendirilmiştir (6). Yaş en önemli risk faktörüdür, yaş arttıkça PH olma riski de artar (4, 5). Erkek cinsiyet de önemli bir risk faktörüdür. PH prevalans, insidans ve ölüm yüzdesi erkeklerde kadınlara göre 1.4

kat daha fazladır (27). Kadınları hormonlarının koruduğu aynı çalışmada vurgulanmıştır. Düşük sosyoekonomik düzey de yüksek risk grubuna girer.

PH patofizyolojisi hastalığı anlamak ve etkin bir tedavi vermek için kompleks bir süreçtir. PH, beyinde dopaminerjik nöronlarda dejenerasyonla tanımlanan ve karakteristik motor semptomlara sahip bir hastalıktır (5). PH tanısında iki anahtar kriter vardır; SNpc yer alan dopaminerjik nöronlarda atrofi veya beyinde Lewy cisimciklerinde veya nöritlerinde alfa sinüklein birikimidir (3). Bu iki kriter ayrı ayrı PH için spesifik olmasa da beraber değerlendirildiğinde PH kesin tanısı için spesifik hale gelmektedir (4). PH patogenezinde hastalığın gelişmesinde merkezi rol alfa sinüklein birikmesidir. Anormal protein klirensi, mitokondriyal disfonksiyon ve nöroinflamasyon gibi çeşitli sebepler de hastalığın gelişmesinde patogeneze yer almaktadır. Ancak bu sebepler arasındaki ilişki hala tam olarak aydınlatılamamıştır (28). Nigrostriatal yolakta dopaminerjik nöron kaybı bazal ganglionlardaki direkt ve indirekt yolakta dengesizliğe neden olur (29). Direkt ve indirekt yolak bazal ganglionlarla motor korteks arasında motor kontrolün sağlanmasından görevlidir (4). Direkt yolak eksitatördür ve uyarılar striatum'dan GPi ve SNpr'ye ulaşır. İndirekt yolak ise inhibitördür ve uyarılar striatumdan sırasıyla GPe, nuc. subthalamicus, GPi, SNpr'ye ulaşır. PH'de sağlıklı kişilere kıyasla indirekt yolak aşırı aktifken direkt yolak daha az aktiftir ve hastalıkta bu dengenin bozulduğunu gösterir (30).

Braak ve arkadaşlarının (ark) yaptığı bir çalışmada PH patogenezi altı evrede gerçekleşmektedir. Patolojik değişiklikler evre 1-2'de medulla oblongata ve bulbus olfactorius'ta, evre 3-4'te substantia nigra'da, evre 5-6'da ise temporal mezokorteksten başlayarak diğer kortikal bölgelere yayılım gösterir (31). Son aşamalardan sonra hastalığın klinik semptomları ortaya çıkar.

2.2.3. Klinik Belirtiler

PH klinik belirtileri motor ve nonmotor semptomlar olmak üzere ikiye ayrılır. Nonmotor semptomlar, motor semptomların ortaya çıkışından 10 sene kadar önce başlamış olabilir (1). Motor semptomlar nigrostriatal yolakta dopamin nöronlarının %60-80 arası kaybindan sonra ortaya çıkar (32). Nonmotor semptomlar nerdeyse her sistemden en az 30 semptom içerir. Nonmotor semptomlar genel olarak duyuusal semptomlar, nöropsikiyatrik ve kognitif semptomlar, uyku bozuklukları ve otonomik disfonksiyon gruplarına ayrılabilir (33). Nonmotor semptomların bir kısmı nondopaminerjik ve dopamin tedavisine yanıt vermez. Nondopaminerjik olan semptomlar noradrenerjik ve kolinerjiktir. Kognitif

bozukluk özellikle dopaminerjik defisit kaynaklıdır ancak bazen kolinerjik ve noradrenerjik defisit kaynaklı da olabilir (33).

2.2.3.1. Motor semptomlar

Dejeneratif nörolojik bir hastalık olan PH primer ve sekonder motor semptomlara sahiptir. Tremor, bradikinezi, akinezi, rijidite ve postüral instabilite primer motor semptomlar iken yürüyüş bozukluğu, mikrografi, konuşma bozukluğu, kavrama bozukluğu sekonder motor semptomlardandır (34). Bradikinezi, istirahat tremoru, rijidite hastalığın kardinal semptomlarıdır. Klinik tanı bradikineziye eşlik eden istirahat tremoru veya rijidite veya her ikisinin de olmasıyla koyulur (35). Motor semptomlar genellikle unilateraldir ve hastalık boyunca asimetri devam eder (4).

Bradikinezi

PH'nin kardinal bulgularından olan bradikinezi devam eden hareketlerde yavaşlama, amplitüd ve hızında azalma olarak tanımlanmaktadır (35) . Bazal ganglion hastalıklarında ayırt edici bir semptomdur ve hareketleri planlama, başlatma ve yürütmede sıralı ve eşzamanlı görevleri gerçekleştirmede zorlukları kapsar (36). Bradikinezi herhangi bir nörolojik muayenede kolaylıkla fark edilebilir. Hastaya parmak vurma, yumruk yapma, pronasyon-supinasyon, topuk vuruş, ayak vuruş hareketleri yaptırılarak muayene edilebilir. Patofizyolojisi tam olarak açıklanamamış olsa da dopamin eksikliğinin derecesiyle bradikinezi korelasyon gösterir (36).

Tremor

Tremor, bir ekstremitenin ritmik, istemsiz salınım gösterme hareketi olup klinik olarak istirahat, kinetik ve postüral olarak gruplandırılır. PH' de istirahat tremoru kardinal semptom olup tanıyı destekler (37) . Hastaların %75'inde gözlenmekte olup öncelikle üst ekstremitelerde başlar sonrasında alt ekstremitelerde, çene ve dilde de görülür (38) . İstirahat tremoru tek taraflı, 4-6 Hz frekansında, ekstremitelerde distalindedir (36). Tremor patofizyolojisi PH diğer semptomlarından farklıdır; bradikinezi, rijidite gibi diğer semptomlarla aynı hızda ilerlemez, tremor şiddeti diğer motor semptomlarla korelasyon göstermez (39). Hastalarda para sayma veya hap yuvarlama hareketi olarak gözlenir. PH diğer semptomlarının aksine istirahat tremoru sadece bazal ganglionlarla alakalı değil cerebello-thalamo-cortical döngüdeki patofizyolojiyle de alakalıdır (40). PH tremoru cerebellum ile ilişkili olup salınımla ilgili cerebellum – tremor nedenselliği açıklanamamıştır (41). Yapılan bazı çalışmalarda PH ilişkili istirahat tremoru aktivitesi

ipsilateral cerebellumda, kontralateral sensorimotor kortekste ve kontralateral thalamus nuc. ventralis intermedius'ta bulunmuştur (42). İstirahat tremoru, bradikinezi ve rijidite gibi dopamin replasman tedavisine yeterince cevap vermez (37, 38).

Rijidite

Hastalar rahat pozisyondayken muayene sırasında görülen büyük eklemlerdeki yavaş pasif hareket olarak Hareket Bozuklukları Derneği (MDS)'nde tanımlanmıştır (35). Hareketlerde görülen direnç, katılık olarak geçmektedir. Dişli çark fenomeni olarak klinikte isimlendirilir (36). Genellikle tremorla beraber görülür.

Postüral İnstabilite

Postüral instabilite, PH'de postüral reflekslerin kaybı nedeniyle denge sağlayamama durumudur. Hastalarda özellikle gövde rotasyonu problemi ve gövde fleksiyonu gözlenir (43). Önceden kardinal motor semptom olarak kriterlerde yer alırken yapılan güncellemeyle destekleyici kriter, dışlama kriteri, kırmızı bayrak olarak geçmektedir (25). Postüral instabilite, hastaların %16'sında gözlenmektedir (43). Postüral instabilitenin görüldüğü hastalarda nonmotor semptomlar daha sık gözlenmektedir (28). Duyusal, motor, görsel, vestibüler ve kognitif devrelerin entegrasyonu ve bunların herhangi birinde görülen bozulma postüral instabilite ile ilişkilidir (43). Bazal ganglionlar direkt ve indirekt olarak agonist ve antagonist kasları uyarak postüral dengede olmamızı sağlar. Düşmelerin en sık nedenidir, hastalığın ciddiyeti arttıkça düşme sıklığı da artar (36). Klinisyen tarafından hastanın arkasında durup omuzlarının arkaya çekildiği veya öne itildiği çekme testiyle muayene edilir (5). Hastalığın ilerleyen evrelerinde görülür ve tedaviye dirençlidir (1, 4, 36).

2.2.3.2. Nonmotor semptomlar

Nonmotor semptomlar PH'de yaygın olmasına rağmen klinikte kolaylıkla tanınmazlar (44) . Hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkarlar, ilerleme gösterirler ve bu semptomların yönetimi zordur (28). Erken nonmotor semptomlar koku duyusunda bozulma, kabızlık, otonomik disfonksiyon, ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif ve psikiyatrik bozuklukları içerir. Bu semptomlar hastaların hayat kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir (3, 28).

Otonomik disfonksiyon hastalığın erken veya geç evresinde yaygın olarak gözükmemektedir ve motor semptomların ciddiyetiyle ve kognitif bozulmayla bağlantılıdır

(3). Otonomik disfonksiyon hem santral hem de periferik postganglionik sinir sisteminin tutulumuyla olduğu düşünölmektedir. Ortostatik hipotansiyon %30-40 hastada gözlenir (32). Terleme bozukluğu, kabızlık, sfinkter disfonksiyonu ve erektil disfonksiyon diğeri otonomik disfonksiyon semptomlarıdır (36).

Kognitif Bozukluk

PH'de en yaygın ve yönetimi zor olan nonmotor semptom kognitif bozukluktur (12). Kognitif bozukluk PH tanısından önce, tanı anında veya tanısından yıllar sonra ortaya çıkabilir (45). PH olan kişilerin %40'ında kognitif bozukluk gözlenir (46). Kognitif bozukluğun klinik şiddeti etkilenen alana ve hastalığın seyrine göre değışiklik gösterir (45). Hastalığın erken evrelerinde yürütücü işlev ve dikkatte, ileri evrelerde ise hafıza ve görsel-uzamsal alanlarda progresif etkilenme gözlenir (46). Yürütücü işlev terimi planlama, problem çözme, kognitif esneklik, öz denetim, karar verme gibi süreçleri içerir (47). Günlük rutinde, klinikte PH'lere kognitif bozukluk tanısı koymak zordur çünkü hastalar kendi defisitlerinin farkında değillerdir ve kognitif bozukluğun günlük hareketlerde oluşturduğu disfonksiyonlar motor semptomların gölgesinde kalmıştır (48). PH'de kognitif bozukluk heterojendir ancak özellikle hafıza, yürütücü işlevler, dikkat ve görsel-uzamsal işlevler etkilenir (12, 48).

Demografik ve klinik faktörlerle alakalı yapılan çalışmalarda ileri yaş, düşük eğitim seviyesi, artan hastalık süresi, motor semptomların ciddiyeti gibi sebepler hastalığın kognitif bozulmaya ilerlemesinde risk olarak görölmüştür (46). Literatür incelendiğinde erkeklerde kognitif bozulma kadınlara göre daha fazla olmaktadır (46).

Parkinson hastalığında hafif kognitif bozulmadan demansa ilerleyen kognitif bozulma spektrumu vardır (49). MDS'ye göre bu spektrumlar Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluk (PH-HKB) ve Parkinson Hastalığı Demansı (PH-D) olarak isimlendirilmiştir. PH'lerin %40'ından fazlasında bir çeşit kognitif bozulma gerçekleşir (46). PH'lerde PH-HKB'lerin %80 kadarının PH-D'ye ilerleyeceğini öngören çalışmalar mevcuttur (49). PH-HKB'ye sahip hastaların hepsi demansa ilerlemez hatta takip sırasında yaklaşık %10 hastanın normal kognitif fonksiyona geri döndüğü gözlenmiştir (50). Ancak PH-HKB varlığı PH-D için risk faktörü olarak görölmektedir (50). Kognitif bozulma her hastada gerçekleşmez veya hastalığın herhangi bir evresinde de ortaya çıkabilir (46). Hastalığa bağılı demans tanısı yaygındır ve 20 yıllık hastalık sürecinden sonra yaklaşık %83 hastada demans görölebilir (1).

Parkinson Hastalığı Hafif Kognitif Bozukluk

PH-HKB, normal kognisyon ile demans arasında geçici bir aşama olarak tanımlanır ve HKB'den demansa progresyonu anlamak önemlidir (45). Hastalara PH-HKB tanısı koymak önemlidir çünkü; 1) kognitif bozukluğun erken evresinin klinik özelliklerinin, 2) demansa ilerlemesinin belirteçlerinin, 3) PH-HKB'nin yaşam kalitesi ve günlük işlevsellik üzerindeki etkilerinin, 4) klinik çalışmalar için iyi bir hasta popülasyonunun sonuçlarının, 5) klinisyenlerin, hastaların, hasta bakıcıların ve araştırmacıların daha iyi iletişim kurmasını sağlayacak ve hasta bakımını ve araştırmaları geliştirerek yardımcı olur (49).

Hareket Bozukluğu Derneği, PH-HKB erken tanısının önemini vurgulamak için klinik sendromun karakterizasyonunu ve tanı koyma kriterlerini belirlemiştir. Tanı kriterleri iki şekilde ortaya konmuştur: seviye 1 kısaltılmış nöropsikolojik değerlendirme, seviye 2 kapsamlı nöropsikolojik değerlendirme. Seviye 1'e göre tanı koymak için PH'de kullanılmak üzere global olarak kabul edilmiş bir nöropsikolojik testte bozulma veya kısaltılmış nöropsikolojik test bataryasında (her bir kognitif alandan bir test veya beşten az kognitif alanı değerlendiren testler) bozulma olması gerekmektedir. Seviye 2'ye göre tanı koymak için uygulanacak nöropsikolojik test bataryasında 5 kognitif alanın her biri için en az 2 test olmalı ve testlerin en az ikisinde bozulma olması gerekmektedir (49). Seviye 2'ye göre tanı koymak HKB alt gruplandırmasına olanak sağlar. Tanı seviye 2'ye göre koyulduğunda yaş, cinsiyet, eğitim yılı, depresyon varlığı ve motor semptomların ciddiyeti hesaba katıldıktan sonra PH-D gelişme riskinin arttığı gözlenmiştir. Hastalara kapsamlı nöropsikolojik testlerle tanı koymak zaman, maliyet ve hastalarla testlerin uygulanmasında koopere olmak zor olduğu için her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle kısaltılmış nöropsikolojik testlerle seviye 1 tanı koymak bazı klinik şartlarında ve araştırmalarda daha uygun olabilmektedir (51).

PH-HKB'de kognisyonu iyileştirmek için bu alanda çalışmalar yapılmasına rağmen etkin bir farmakolojik tedavi bulunmamaktadır. Ancak verilen farmakolojik ajanlarla global kognisyonun iyileştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (52). Seviye 1'e göre HKB olan ve olmayan PH'lerde yapılan bir çalışmada uygulanan 6 haftalık fiziksel terapi sonrası hastaların global kognitif test puanlarının arttığı gözlenmiştir (53). Kognitif bozukluğu olan PH'lerde kognitif terapi öncesi sonrası hastaların global testleri, yürütücü işlev, dikkat test puanlarında artışın gözlemlendiği çalışmalar mevcuttur (54). Yapılan çalışmalarda

nonfarmakolojik tedavilerden fiziksel terapinin kognitif terapiden daha etkin olabileceği ancak bu tedavi yöntemlerini geliştirecek çalışmaların artması gerektiği söylenmiştir (52).

Parkinson Hastalığı Demans

PH olan kişilerin %60 ile %83'ünde hastalık seyri sırasında PH-D gelişir. İleri yaşın yanı sıra PH-HKB olması da önemli risk faktörüdür (12). PH-D gelişme riski benzer yaştaki sağlıklı kişilere göre 2.5-6 kat artmıştır (45). Demansı olan hastaların mortalite riski olmayanlara göre artmıştır (55). PH-D olan kişilerde yapılan çalışmada hayat kalitesinin azaldığı vurgulanmıştır (12). PH-D sadece hastaların kendi hayatını değil onlarla ilgilenen kişilerin de hayatını olumsuz yönde etkilemektedir. PH-D tanısı Emre ve ark'nın belirlediği MDS-UPDRS kriterlerine göre koyulmaktadır (55).

PH-D'de kognitif alanlardan dikkat, hafıza, görsel-uzamsal ve yürütücü işlevlerde bozulma gözlenir. Alzheimer Hastalığı ile arasında yürütücü işlevlerde bazı farklılıklar vardır ve bu farklılıklar demansın erken ve orta evrelerinde daha belirgindir (55). Yapılan bir kohort çalışmasında Parkinson Hastalığı normal kognitif fonksiyonu (PH-N) olan hastalardan PH-HKB'ye progrese olan hastalarda yürütücü işlev, dikkat ve hafızanın; PH-HKB'den PH-D'ye progrese olan hastalarda asıl görsel-uzamsal bellek ve bunu takiben dikkat ve yürütücü işlevler etkilenmiştir (56). Yapısal beyin MRG'lerde çeşitli bölgelerde atrofi yaygındır ve bu atrofi frontal, temporal, parietal ve occipital loblarda daha fazla görülür (45).

2.2.4. Parkinson Hastalığı Tanı ve Kriter Ölçütleri

PH tanısı klinik olarak anamnez ve nörolojik muayene ile alanında yetkin hekimler tarafından koyulmaktadır. PH tanısında MDS-UPDRS'nin ortak belirlediği tanı kriterleri kullanılmaktadır (13). 2015 yılında PH için tanı kriterleri bradikinezi ve ona eşlik eden istirahat tremoru veya rijidite veya her ikisi de olarak güncellenmiştir. Bu tanı kriterlerinin yanında derneğin belirlediği destekleyici tanı kriterleri, dışlama kriterleri ve kırmızı bayraklar vardır (35). Klinik kesin PH tanısı için kardinal semptomlarla birlikte en az iki destekleyici kriterin olması, kesin dışlama ve kırmızı bayrakların olmaması gerekmektedir.

2.2.5. Parkinson Hastalığı Motor Alt Grupları

PH'de alt gruplandırma yapmak grupların etiyoloji, prognoz, tedaviye yanıtla ilişkisini gözlemlemede yararlı olabilir (10, 11). Genellikle hastalığın semptomlarının klinik gözlemiyle veya hastalığın kardinal semptomlarının ifade ediliş şekliyle ampirik

olarak sınıflandırma yapılır (10). Bu sınıflandırmada alt gruplar 1) tremor dominant 2) nontremor dominant. Nontremor dominant alt grup akinetik-rijid (AR) ve postural instabilite-yürüme güçlüğü (PIGD) ve belirsiz grup denilen arada kalmış alt grupları içerir. Hastalar MDS sponsorluğunda belirlenen kriterlere göre MDS-UPDRS puanlarıyla kolayca sınıflandırılır (13). MDS-UPDRS ölçeği dört bölümden oluşmaktadır; 1. Nonmotor semptomlar, 2. Motor semptomlar, 3. Motor muayene ve 4. Motor komplikasyonlar. Bu ölçeğin 2016 yılında Türkiye’de standardizasyon çalışması yapılmıştır. MDS-UPDRS’ ye göre hastayı değerlendirmek hastanın klinik seyrini, aldığı tedaviye yanıtını değerlendirmek için objektif veri sunar (57). Motor alt gruplama yapılırken MDS-UPDRS ölçeğinin ikinci ve üçüncü bölümündeki tremor ve PIGD puanlarının TD/PIGD oranı kullanılmaktadır. TD/PIGD oranı ≥ 1.15 ise TD, ≤ 0.90 ise PIGD olarak sınıflandırılır. Bu oran 0.90 – 1.15 arasındaki hastalar belirsiz veya miks grup olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırmayla alakalı yapılan birçok çalışma mevcuttur (8). Literatürde motor alt gruplar farklı progresyon, genetik modelleme, komplikasyon geliştirme riski ile ilişkilendirilmiştir (8). TD-PH’nin PIGD-PH alt gruba göre daha yavaş progresyon gösterdiği ve iyi prognoza sahip olduğu, kognitif bozulmanın daha yavaş olduğunu, demansa ilerlemenin daha az görüldüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur (11).

2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Vol2Brain Hacim Analizi

Manyetik rezonans görüntüleme tekniği hidrojen atomunun manyetik hareketinden yararlanılarak gerçekleşir. Vücudumuzda hidrojen atomu en çok su ve yağ dokuda bulunur. Bu yüzden yumuşak dokuları görüntülemeye MRG yöntemi kullanılmaktadır. En sık kullanılan sekanslar T1 ve T2’dir. T1 sekansında yumuşak dokuların anatomik yapıları, T2 sekansında ise yapıların patolojik değişiklikleri değerlendirilir (58). MRG teknolojisinde 3.0 Tesla (T) ve üzerinde kullanılan cihazlar kısalan çekim süresi, görüntülerin çözünürlüğünün artması, anatomik yapıların daha iyi görüntülenmesi, daha keskin GM ve WM ayrımı gibi avantajlara sahiptir. MRG, nörodejeneratif hastalıklarda sıklıkla kullanılan beyindeki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerini gösteren noninvaziv, uygun maliyetli bir işlemdir. T1 ağırlıklı sekanslar GM ve WM ayrımını iyi bir şekilde yaptığından anatomik yapıların daha belirgin ve ayrıntılı gözlenmesini sağlar ve genel beyin atrofisi ve hacimsel değişimi hakkında bilgi verir. Bölgesel cerebral atrofi ve hacimsel değişim değerlendirmesini sağlayan Magnetization-Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echo (MPRAGE) sekansında ise yüksek çözünürlüklü, üç boyutlu görüntüler elde edilir ve

hacim kaybının daha doğru bir şekilde ölçülmesine imkan tanır (59). PH'lerde erken dönemde MRG'lerinde değişiklik gözlenmez ancak hastalara çekilen MRG ile parkinsonizme sebep olan patolojiler dışlanabilir (60). Son 30 yıldır PH'da MRG tanısı doğruluğu arttırmak ve hastalığı diğer patolojilerden ayırt etmek için kullanılmıştır (14). Modern nörogörüntüleme yöntemleri PH'de kullanılan MRG tanıyı desteklemenin yanı sıra motor ve nonmotor semptomların patofizyolojisi, komplikasyonları ve tedaviye yanıtları gözlemek için daha fazla kullanılmaktadır (59).

Klinik gruplarda kortikal ve subkortikal yapıların morфометrik değişikliklerini incelemek için segmentasyon teknikleri yaygın olarak kullanılmaktadır (61). Segmentasyon tekniği manuel ve otomatik olarak yapılmaktadır. Manuel segmentasyon tekniği bölgesel beyin yapılarının hacimsel ölçümü için önceki dönemlerde sıklıkla kullanılmıştır. Manuel segmentasyon tekniği uzun süren, kişiye bağımlı ve büyük verileri inceleyip karşılaştırmakta limitasyonu olan kullanımı zor bir yöntemdir (61, 62). Son yirmi yılda ise beyin MRG'de gözle görülür atrofi veya değişikliklerden önce beyin anatomisindeki farklılıkları araştırmak için otomatik analiz sistemleri geliştirilmiştir. Bu analiz sistemleri hem objektif bir sonuç sunar hem de görsel inceleme ile algılanamayan beyin hacim farklılıklarını değerlendirme imkanı sunar (63). Otomatik segmentasyon yöntemi kullanıcı dostu olması ve hızlı sonuçlar vermesiyle beyin atrofisi veya hacimsel değişim ile ilgili nörogörüntüleme çalışmalarında kullanımını arttırmayı hedeflemektedir (64). Otomatik segmentasyon tekniklerinden olan vol2Brain yöntemi hem normal hem de lezyonlu beyinlerde kullanılması, kortikal ve subkortikal yapıları incelemesi, hızlı sonuç vermesi, kolay ve ulaşılabilir web tabanlı sistem olması ile diğer yöntemlerden ayrılır. Bu segmentasyon yöntemi beyne ait yapıları 135 yapıya ayırarak inceler; sonuç raporunda kortikal yapı ve lob kortikal kalınlığı sonucunu da verir (62). Kullanıcıya günde 10 işlem hakkı vermesi bu yöntemin dezavantajlarından (64, 65).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.05.2023 tarih ve 24237859-336 sayılı karar onayı ile KTÜ Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı (ABD) hareket bozukluğu polikliniği ve genel nöroloji polikliniğinde yürütülmüştür. Katılımcıların nöropsikolojik değerlendirmeleri KTÜ Tıp Fakültesi Nöroloji ABD'den alınmıştır. Çalışmaya katılan olguların MRG taramaları KTÜ Radyoloji ABD'de yapılmıştır ve görüntüler aynı yerden alınmıştır.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmamıza KTÜ Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniği'ne başvuran 27 tremor dominant Parkinson Hastası (TD-PH), 25 postüral instabilite-yürüme bozukluğu Parkinson Hastası (PIGD-PH) ve parkinsonizm bulgusu olmayıp herhangi bir şikayetle muayene olup MRG istemi yapılan 21 sağlıklı birey dahil edilmiştir.

3.2.1. Olguların Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya dahil edilen hasta grubu 35-75 yaş arasında olup gönüllü olur formunu imzalamış, KTÜ Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Hareket Bozuklukları Polikliniği'nde görevli yetkin hekimler tarafından MDS-UPDRS kriterlerine göre İdiopatik Parkinson Hastalığı tanısı alan hastalardan oluşmaktadır. Bu hastaların PH harici herhangi bir nörolojik, psikiyatrik hastalığı bulunmamaktadır. Uygulanan MMDT'den 25 ve üzeri puan almış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Testlerin uygulanabilirliği açısından en az ilkokul mezunu olan kişiler çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu ise nöroloji polikliniğine baş ağrısı, baş dönmesi gibi semptomlarla başvurmuş ayırıcı tanı için MRG istenen ve bu MRG sonuçlarında herhangi bir patolojiye rastlanmayan, nörolojik hastalığı olmayan, 35-75 yaş arası, gönüllü olur formunu imzalamış kişilerden oluşmaktadır.

Hasta grubu için geçirilmiş kafa travması, inme öyküsü, anamnezinde Parkinson plus sendromu düşündüren kişiler çalışmamıza dahil edilmemiştir. MMDT'den 24 puan ve altında alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Kontrol grubu için geçirilmiş kafa travması, inme öyküsü, bilinen bir nörolojik veya psikiyatrik hastalığı olan, çekilen MRG’de patoloji saptanan kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. Veri Toplama Araçları

3.3.1. Hastalık Gruplarının Tanımlanması

KTÜ Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Hareket Bozukluğu polikliniğine başvuran hastalara MDS-UPDRS kriterlerine göre PH tanısı koyulmuştur. Hastalar daha sonra MDS-UPDRS’e göre motor alt gruplara ayrılmıştır. MDS-UPDRS ölçeğine göre $TD/PIGD \geq 1.15$ olanlar tremor dominant Parkinson Hastalığı (TD-PH), $TD/PIGD \leq 0.90$ olanlar postüral instabilite-yürüme bozukluğu Parkinson Hastalığı (PIGD-PH) olarak kabul edilmiştir. Bu oran 0.90 ile 1.15 arasında olan hastalar belirsiz hasta grubu olarak tanımlandığı için çalışmaya dahil edilmemiştir. Motor alt gruplara ayrılan hastalar Litvan ve ark. belirledikleri kriterlere göre hafif kognitif bozukluk ve normal kognitif fonksiyon gruplarına ayrılmıştır (49). Motor alt gruplara ayrılan hastalar kognitif durumlarına göre TD-HKB, TD-N, PIGD-HKB ve PIGD-N olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır.

3.3.2. Nöropsikometrik Değerlendirme

Çalışmaya katılan Parkinson hastalarına nöropsikolojik test bataryasından testler uygulanmıştır. Bu testler nöroloji polikliniğinde görevli asistan hekim tarafından uygulanmıştır. Hastaların HKB tanıları Litvan ve ark tarafından belirlenen PH-HKB seviye 1 kriterlerine göre koyulmuştur (49). Hastalara global kognitif testlerden MMDT, Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği (MoCA) uygulanmıştır. Yürütücü işlevler için Sözel Akıcılık Testi (SAT), Saat Çizme Testi , Luria Ardışık Çizimler Testi; dikkat ve çalışma belleği için Sayı Menzili Testi; görsel-uzamsal bellek için Saat Çizme Testi uygulanmıştır. Hastalara uygulanan testler EK- 3’te sunulmuştur.

3.3.2.1. Nöropsikolojik Testler

Mini Mental Durum Testi

Mini mental durum testi 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve kognitif alan muayenesinde geçerli global bir nöropsikolojik testtir (66). Testte 10 puan zaman ve mekan oryantasyonu, 3 puan kayıt ve 3 puan hatırlama ile bellek, 5 puan dikkat, 8 puan dil ve 1 puan görsel-uzamsal işlevleri içeren sorular mevcuttur. Testin toplam puanı

30'dur ve 24 puan ve altı demans olarak değerlendirilmektedir. Testin Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirliği Güngen ve ark tarafından yapılmıştır (67).

Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

MoCA başlangıçta genel popülasyonda hafif kognitif bozukluğu tarama amacıyla geliştirilmiştir. Testin içeriği bellek, dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, dil, kavramsal düşünme, hesaplama, oryantasyon ve görsel-uzamsal yeteneklerin değerlendirilmesini kapsar ve uygulaması ortalama 10 dk sürer. Bu testin ülkemizde geçerlik-güvenirlilik ve dilimize uyarlama çalışmasını Selekler ve ark 2010 yılında gerçekleştirmiştir. Bu çalışma sonucunda testin hafif kognitif bozukluk için kesme değeri 21 olarak belirlenmiştir. Bu kesme değeri orijinal versiyonunda 26'dır. Arada böyle fark bulunması kültürel ve eğitimsel faktörlerdeki farklılıklarla açıklanabilir (68) . Testin kısa uygulama süresi, geniş kognitif fonksiyon alanı değerlendirmesi, PH'lerde hafif kognitif bozukluğa duyarlı olması, yürütücü işlevlerdeki bozulmaları yakalaması güçlü yanlarıdır ve hem kliniklerde hem de klinik araştırmalarda kullanılması önerilmektedir. Bir çok çalışma normal MMDT puanına sahip PH'lerde MoCA kesme değerine göre HKB tanısı aldığını söylemiştir (69).

Sözel Akıcılık Testi

Sözel akıcılık testi, fonemik (leksikal) ve kategorik (semantik) test olmak üzere iki bölümden oluşur ve nöropsikolojik değerlendirmede sıklıkla kullanılır. Kategorik akıcılık testinde kişilerden bir dakika içerisinde bildikleri tüm hayvanları saymaları istenir. Fonemik akıcılık testinde ise ülkemize uyarlanan harfler olan K, A, S harfleri kullanılır (70). Harflerin her biri için ayrı test uygulanır ve bir dakika içerisinde özel isim dışında bildikleri tüm kelimeleri saymaları istenir. Bu test yürütücü işlev fonksiyonlarını değerlendiren bir testtir. Kişilerin yaş ve eğitim seviyesine göre norm değerleri değişmektedir (71). Güncel norm değerleri İlkmen ve ark tarafından yapılmıştır.

Sayı Menzili Testi

Sayı menzili testi dikkat ve çalışma belleğini değerlendiren bir testtir. Test iki bölümden oluşur; ileri sayı menzili (İSM) ve geri sayı menzili (GSM). Her iki test de iki deneme için sayı dizileri içerir. İSM 3 sayılı diziden başlayıp 8 dizi içerirken; GSM 2 sayılı diziden başlar ve 7 dizi içerir. Sayılar kişilere her bir sayı bir saniyede olacak şekilde söylenir. İSM testine başlamadan kişiye 'Benden sonra sayıları aynı şekilde tekrar edin';

GSM testine başlamadan ise kişiye ‘Benden sonra son okuduğum sayı ilk olacak şekilde tersten tekrar edin’ bilgilendirmesi yapılır. Aynı sayı menzili dizisinde peş peşe iki hata yapıldığında teste devam edilmez. Kişiye önce İSM sonra GSM uygulanır. Alınan puanlar İSM ve GSM için ayrı değerlendirilir (72).

Saat Çizme Testi

Saat çizme testi görsel-uzamsal belleği ve yürütücü işlevleri değerlendiren ve uzun yıllardır kullanılan bir testtir. Kişiye daire çizilmiş bir A4 verilir ve kişiden saatin sayılarını doğru şekilde yerleştirmesi istenir. Sayıları yerleştirdikten sonra saat 11.10’u akrep ve yelkovanla göstermesi istenir. Testten maksimum 10 puan alınır. 3, 6, 9 ve 12 sayılarına puan verilmez. Diğer sayıların her biri için 1 puan, akrep 11’de ise 1 puan, yelkovan 2’de ise 1 puan verilir. Akrep ve yelkovanın uzunlukları doğru değilse puan verilmez. Ülkemizde bu testin norm değerleri Manos ve Wu puanlaması kullanılarak yapılmıştır (73).

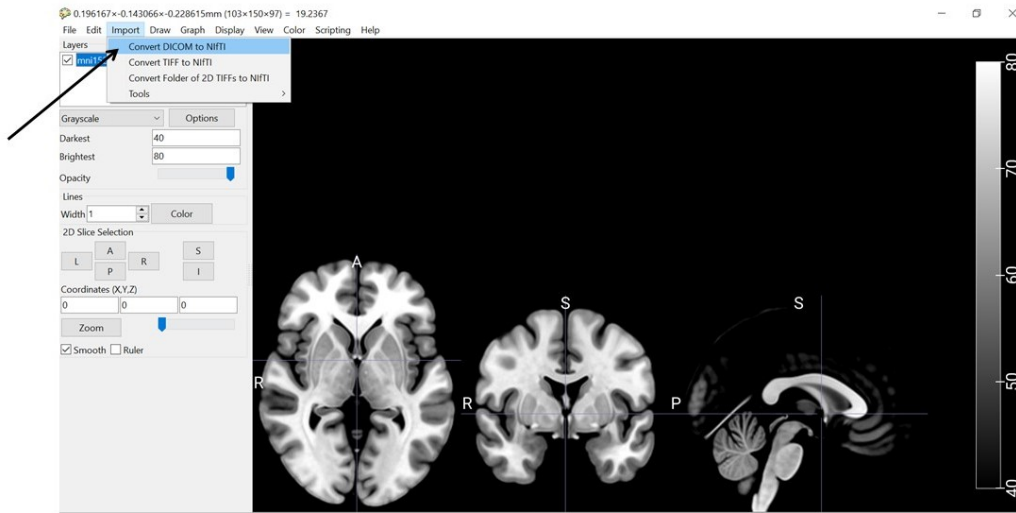
Luria Ardışık Çizimler Testi

Luria ardışık çizimler testi kişilerin yürütücü işlev fonksiyonlarını değerlendiren nöropsikolojik bir testtir. Test Luria tarafından geliştirilmiştir (74). Kişiye örnek şekildeki bir kare bir üçgen sekansı gösterilir ve kişiden bunun aynısını elini kaldırmadan satırın sonuna kadar çizmesi istenir. Bu sekanstan sonra ters kare ve ters üçgen sekansı gösterilir ve aynı şekilde bunu da çizmesi istenir. Kişinin şekilleri öğrendiğinden emin olduktan sonra tekrar bu şekilleri çizmesi istenir. Ancak çizerken aynı şekilde sadece son sekans açıkta bırakılır. Değerlendirmede şekillerdeki perseverasyonlara bakılır. Norm değerlerinin belirlendiği çalışmada testin puanlaması 0, 1, 2, 3 olarak verilmiştir (70). Hata sayısı arttıkça verilen puan da artmıştır. Çizimlerde hata yok veya iki satırdan birinde bir perseverasyon var ise 0 puan; satırlardan birinde veya ikisinde iki perseverasyon 1 puan; aynı satırda üç beş arası perseverasyon veya her iki satırda üçten fazla perseverasyon 2 puan; bunu aşan perseverasyonlarda ise 3 puan verilir. Puanlamada 0 en iyi, 3 ise en kötü puandır.

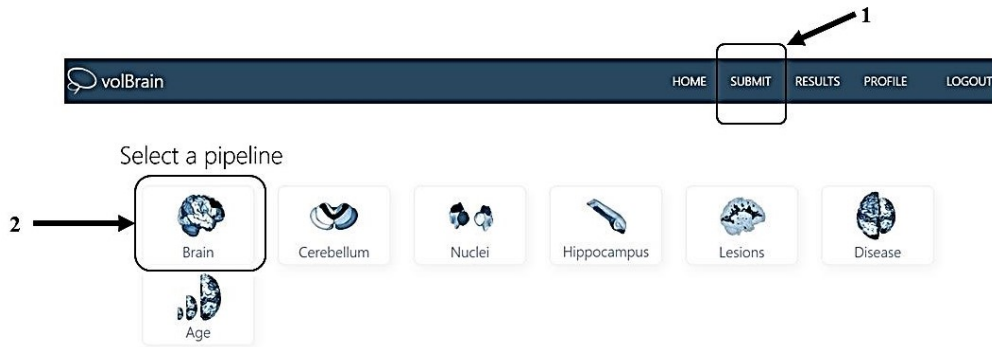
3.3.3. MRG Protokolü ve vol2Brain İşlem Basamakları

KTÜ Tıp Fakültesi Radyoloji ABD’de bulunan Siemens marka 3.0 T MRG cihazıyla T1 ağırlıklı MPRAGE sekansı kullanılmıştır. Parametreler; Sagittal Repetition time (TR)=1900 ms, Echo Time (TE)=2.67 ms, Field of View (FOV)=250 mm, Matrix:256x256, Slice Thicknes=1 mm’dir.

Çalışmaya katılan kişilerin T1 MPRAGE görüntüleri KTÜ Tıp Fakültesi Radyoloji ABD aracılığıyla PACS (Picture Archiving and Communication System) üzerinden alınmıştır. T1 MPRAGE görüntüler MRICroGL programı kullanılarak niftii formatına çevrildi (Resim 11). Hacim analizi için kullanılacak yöntem olan <https://volbrain.net/> adresinden ücretsiz üyelik hesabı açıldı. Sitede 'submit' başlığına tıklanarak 'select a pipeline' sayfasından önce 'Brain' sonra çıkan sayfada 'vol2Brain' seçilip çalışmaya katılan kişinin niftii'ye çevrilmiş görüntüleri sisteme yüklendi (Resim 12, 13). Görüntüler analiz edildiğinde kullanıcı mailimize işlemin bittiği maili geldi. Tekrar volbrain adresine girilerek sonuçlar pdf formatında bilgisayarımıza indirildi (Resim 14,15). Bu yöntemde kişilerin ad, soyad bilgileri online sistemde kullanılmamış olup sadece cinsiyet ve yaş bilgileri kullanılmıştır.



Resim 11. T1 MPRAGE görüntülerinin niftii formatına çevrilmesi



Resim 12. vol2Brain yönteminin seçilmesi

Brain

☐ AssemblyNet ☒ vol2Brain ☐ volBrain

Provides brain parcellation, cortical thickness, intracranial cavity, brain tissues (including WM lesions) using a T1w MR image.

The vol2Brain pipeline requires a 3D T1w MRI as input (see [description](#)). You have to provide an **anonymized** and **compressed** NIFTI (.nii.gz) file. If you supply gender and age, the expected bounds for each tissue/structure will be included in the report (see [tutorial](#)).

Warning: vol2Brain has been designed to deal with standard T1w images (SPGR and MPAGE at 1.5T and 3T) without any preprocessing (e.g., skull stripping, registration, ...). Pipeline failures are expected for other image types (Gd-enhanced T1w, T2w, etc) or preprocessed MRI.

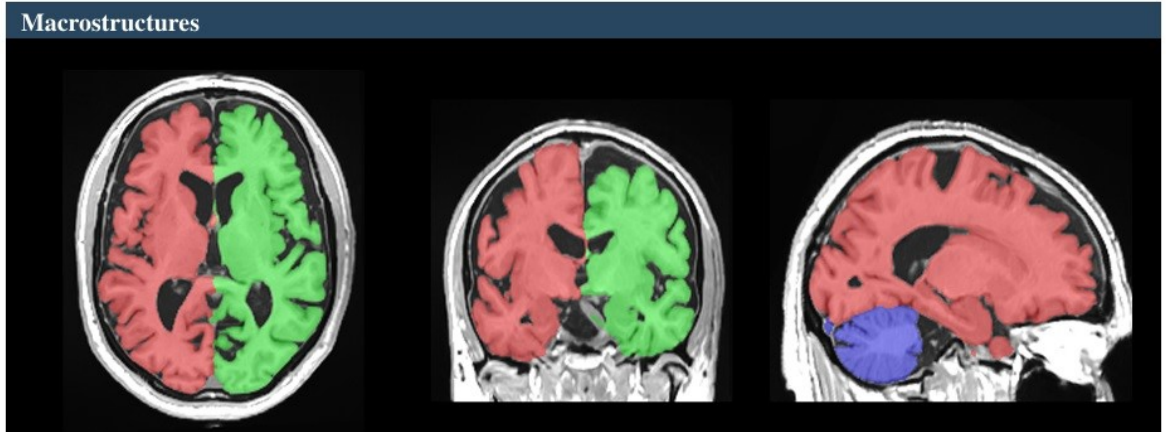
Mandatory

T1w Image

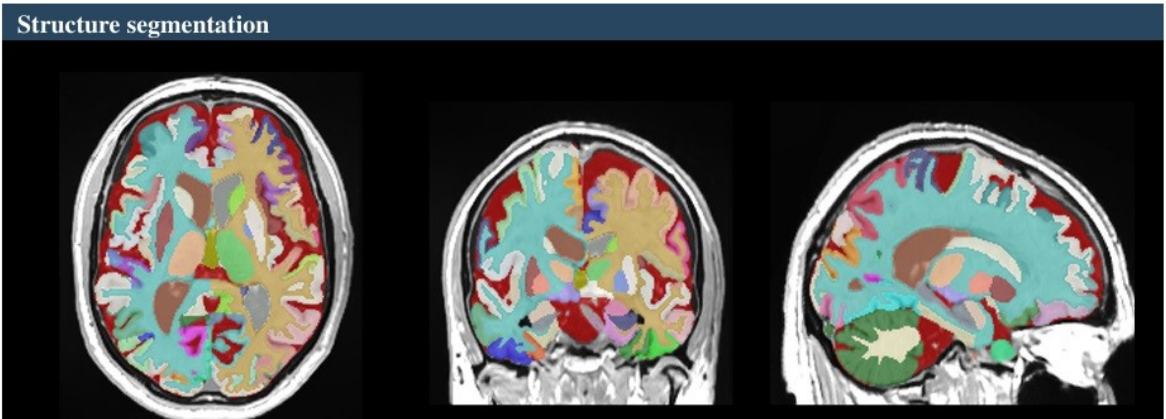
Optional

Sex Age

Resim 13. vol2Brain sistemine niftii formatındaki görüntülerin yüklenmesi



Resim 14. vol2Brain MRG sonuç raporu cerebrum ve cerebellum makro yapıları



Resim 15. vol2Brain MRG sonuç raporu tüm yapıların segmentasyon görüntüsü

3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi

Araştırmanın verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 27.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Analizde kategorik değişkenler sayı, yüzdelik ve frekans; sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Verilerin çarpıklık ve basıklık değerlerinin -2 ve +2 arasında olması durumunda normal dağılım varsayımlarının sağlandığı varsayılarak analize devam edilmiştir. Kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkları değerlendirmek için Ki-Kare testi kullanılmıştır. Niceliksel sürekli verilerin karşılaştırılması için iki bağımsız grup arasında Student t-testi, ikiden fazla bağımsız grup arasında niceliksel sürekli verilerin karşılaştırılması için Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır. Tek Yönlü Varyans Analizi sonrasında farklılıkları belirlemek amacıyla post-hoc analizi olarak Bonferroni testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenler arasında Pearson korelasyon analizi yapılmıştır. Anlamlılık $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Araştırmaya 27 TD-PH, 25 PIGD-PH ve 21 SK dahil edildi. Gruplara göre katılımcıların demografik verilerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Parkinson hastalarının ve sağlıklı kontrollerin demografik verilerinin karşılaştırılması

Özellik	TD-PH (n=27)	PIGD-PH (n=25)	SK (n=21)	p
Yaş, yıl (ort±SS)	62.37±9.27	63.04±7.15	59.38±7.76	p=0.286
Erkek (%)	19 (70.4)	18 (72.0)	13 (61.9)	p=0.738
Eğitim süresi, yıl (ort±SS)	7.89±3.88	7.80±3.76	9.86±3.77	p=0.132
Hastalık süresi, yıl (ort±SS)	3.11±0.09	3.36±3.13	-	p=0.774

Yaş ve eğitim süresi değişkenleri için p değeri tek yönlü ANOVA testi; Cinsiyet değişkeni için p değeri ki-kare testi; hastalık süresi değişkeni için p değerleri Student t testi ile analiz edildi.

TD-PH: Tremor Dominant Parkinson Hastalığı; PIGD-PH: Postüral İnstabilite-Yürüme Bozukluğu Parkinson Hastalığı; SK: Sağlıklı kontrol

Parkinson hastaları ile sağlıklı kontrollerin beyin makro yapıları (Tablo 2) ve subkortikal yapılarının hacim ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 2. Parkinson hastalarının ve sağlıklı kontrollerin beyin makro yapılarının hacim ölçümlerinin karşılaştırılması

Yapı (cm ³)	TD-PH Ort±Ss	PIGD-PH Ort±Ss	SK Ort±Ss	p
Total Cerebrum	1051.21±115.19	1068.61±116.77	1023.17±112.18	0.411
Sağ Cerebrum	526.27±58.06	536.08±59.25	513.52±57.04	0.429
Sol Cerebrum	524.93±57.42	532.54±57.89	509.64±55.28	0.394
Total Cerebrum WM	484.15±59.43	499.73±69.16	475.34±64.15	0.426
Sağ Cerebrum WM	242.65±29.86	250.72±34.82	238.72±32.88	0.439
Sol Cerebrum WM	241.50±29.78	249.01±34.65	236.62±31.37	0.417
Total Cerebrum GM	567.06±63.42	568.88±56.81	547.83±54.85	0.419
Sağ Cerebrum GM	283.63±31.94	285.35±29.22	274.81±27.61	0.451
Sol Cerebrum GM	283.43±31.60	283.53±27.82	273.02±27.31	0.387
Total Cerebellum	131.71±14.76	123.66±12.91	127.94±10.99	0.094
Sağ Cerebellum	66.22±7.54	62.22±6.62	64.18±5.52	0.106
Sol Cerebellum	65.49±7.30	61.43±6.46	63.77±5.50	0.089
Total Cerebellum WM	31.85±5.09	30.39±4.71	32.04±4.49	0.429
Sağ Cerebellum WM	16.11±2.73	15.37±2.31	16.05±2.23	0.498
Sol Cerebellum WM	15.74±2.44	15.02±2.47	15.99±2.29	0.364
Total Cerebellum GM	109.09±12.65	102.19±10.15	104.69±7.57	0.064
Sağ Cerebellum GM	50.11±6.01	46.86±4.99	48.13±3.60	0.072
Sol Cerebellum GM	49.75±5.86	46.41±4.67	47.78±3.53	0.052

Tek Yönlü Varyans Analizi

TD-PH: Tremor Dominant Parkinson Hastalığı; PIGD-PH: Postüral İnstabilite-Yürüme Bozukluğu Parkinson Hastalığı; SK: Sağlıklı kontrol; WM: Beyaz cevher; GM: Gri cevher

Tablo 3. Parkinson hastalarının ve sağlıklı kontrollerin beyin subkortikal yapılarının hacim ölçümlerinin karşılaştırılması

Yapı (cm ³)	TD-PH Ort±Ss	PIGD-PH Ort±Ss	SK Ort±Ss	p
Total Accumbens	0.58±0.12	0.57±0.12	0.62±0.10	0.416
Sağ Accumbens	0.27±0.06	0.26±0.06	0.29±0.04	0.217
Sol Accumbens	0.31±0.06	0.31±0.06	0.32±0.06	0.715
Total Amygdala	2.17±0.33	2.13±0.27	2.17±0.22	0.867
Sağ Amygdala	1.10±0.17	1.07±0.14	1.07±0.11	0.755
Sol Amygdala	1.06±0.16	1.05±0.13	1.09±0.11	0.715
Total Basal Forebrain	0.76±0.09	0.81±0.13	0.77±0.11	0.349
Sağ Basal Forebrain	0.39±0.06	0.40±0.07	0.39±0.05	0.826
Sol Basal Forebrain	0.37±0.03	0.40±0.06	0.38±0.06	0.078
Total Caudate	6.98±0.97	6.84±0.98	6.50±0.75	0.193
Sağ Caudate	3.50±0.47	3.39±0.52	3.26±0.37	0.213
Sol Caudate	3.48±0.50	3.45±0.59	4.38±5.13	0.446
Total Hippocampus	8.73±1.30	8.89±0.97	8.47±0.72	0.388
Sağ Hippocampus	4.42±0.70	4.52±0.49	4.28±0.38	0.354
Sol Hippocampus	4.31±0.63	4.38±0.50	4.19±0.37	0.460
Total Pallidum	2.79±0.32	2.70±0.52	2.71±0.29	0.637
Sağ Pallidum	1.37±0.16	1.326±0.24	1.36±0.14	0.593
Sol Pallidum	1.41±0.17	1.373±0.29	1.34±0.14	0.524
Total Putamen	7.89±0.94	7.85±1.52	7.98±0.96	0.930
Sağ Putamen	3.93±0.48	3.88±0.82	3.97±0.48	0.891
Sol Putamen	3.96±0.48	3.97±0.76	4.02±0.49	0.951
Total Thalamus	11.24±1.18	11.28±1.20	11.44±1.18	0.838
Sağ Thalamus	5.65±0.57	5.67±0.69	5.75±0.63	0.836
Sol Thalamus	5.59±0.64	5.61±0.56	5.68±0.58	0.859
Total Ventral DC	9.96±1.15	9.93±1.20	9.91±0.97	0.987
Sağ Ventral DC	4.93±0.56	4.87±0.62	4.85±0.47	0.881
Sol Ventral DC	5.0±0.59	5.06±0.61	5.06±0.51	0.984

Tek Yönlü Varyans Analizi

TD-PH: Tremor Dominant Parkinson Hastalığı; PIGD-PH: Postüral İnstabilite-Yürüme Bozukluğu Parkinson Hastalığı; SKSağlıklı Kontrol; Ventral DC: Ventral Diencephalon

Gruplar arasında frontal loba ait; total ve sol gyrus rectus, sol precentral gyrus medial segment, total ve sağ subcallosal area yapılarının hacim ölçümleri arasında anlamlı farklılıklar olduğu görüldü. Parkinson hastalığı PIGD alt grubunda total gyrus rectus (p=0.024), sol gyrus rectus (p=0.022), total subcallosal area (p=0.018) ve sağ subcallosal area (p=0.012) hacim ölçümleri sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha büyük olarak belirlendi. Parkinson hastalığı TD alt grubunda sol precentral gyrus medial segment (p=0.015) hacim ölçümü sağlıklı kontrollerden önemli düzeyde daha büyük bulundu. Bu alanlarda TD ve PIGD alt grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05) (Tablo 4).

Katılımcıların frontal loba ait total ve sol Gyrus rectus, sol precentral gyrus medial segment, total ve sağ subcallosal area yapıları dışında diğer frontal lob yapılarının hacim ölçümlerinde gruplara göre anlamlı farklılık olmadığı belirlendi (p>0.05) (Tablo 4).

Tablo 4. Parkinson hastalarının ve sağlıklı kontrollerin beyin frontal lob yapılarının hacim ölçümlerinin karşılaştırılması

Yapı (cm ³)	TD-PH ⁰ Ort±Ss	PIGD-PH ¹ Ort±Ss	SK ² Ort±Ss	p
Total Frontal	171.24±21.49	172.08±19.11	162.13±18.52	0.185
Sağ Frontal	86.24±10.94	86.89±9.91	81.53±9.30	0.164
Sol Frontal	85.00±10.63	85.19±9.34	80.60±9.30	0.216
Total GRe	3.61±0.58	3.85±0.50	3.39±0.55	0.024 (1>2)
Sağ GRe	1.93±0.33	2.02±0.29	1.81±0.29	0.090
Sol GRe	1.69±0.30	1.83±0.29	1.58±0.31	0.022 (1>2)
Total OpIFG	6.36±1.21	6.09±1.17	5.75±1.22	0.230
Sağ OpIFG	3.17±0.79	3.26±0.56	2.97±0.68	0.352
Sol OpIFG	3.19±0.59	2.83±0.77	2.78±0.65	0.070
Total OrIFG	2.40±0.50	2.53±0.60	2.50±0.59	0.675
Sağ OrIFG	1.19±0.28	1.29±0.36	1.31±0.35	0.393
Sol OrIFG	1.20±0.33	1.23±0.37	1.19±0.34	0.915
Total TrIFG	5.49±0.91	5.72±0.93	5.49±0.82	0.595
Sağ TrIFG	2.75±0.64	2.82±0.48	2.66±0.47	0.591
Sol TrIFG	2.75±0.53	2.90±0.56	2.83±0.45	0.589
Total MFC	3.00±0.52	3.15±0.61	2.86±0.53	0.227
Sağ MFC	1.55±0.32	1.61±0.37	1.50±0.29	0.510
Sol MFC	1.44±0.33	1.53±0.34	1.36±0.32	0.231
Total MFG	37.18±5.12	36.95±4.58	35.05±5.48	0.303
Sağ MFG	18.62±2.38	18.45±2.70	17.49±2.70	0.289
Sol MFG	18.56±2.87	18.51±2.17	17.56±2.88	0.371
Total PrG	25.75±3.14	25.22±3.41	24.27±2.42	0.255
Sağ PrG	12.87±1.64	12.57±1.81	12.02±1.33	0.205
Sol PrG	12.88±1.59	12.65±1.76	12.24±1.24	0.383
Total MPrG	5.74±0.84	5.88±0.89	5.30±0.63	0.050
Sağ MPrG	2.84±0.50	3.03±0.53	2.75±0.40	0.126
Sol MPrG	2.90±0.44	2.85±0.47	2.56±0.31	0.015 (0>2)
Total SCA	2.80±0.54	2.97±0.49	2.54±0.46	0.018 (1>2)
Sağ SCA	1.41±0.28	1.52±0.26	1.28±0.24	0.012 (1>2)
Sol SCA	1.39±0.28	1.44±0.26	1.255±0.22	0.054
Total SFG	28.25±4.87	28.26±3.85	26.32±3.10	0.194
Sağ SFG	14.09±2.77	14.17±1.97	13.29±1.67	0.350
Sol SFG	14.16±2.28	14.09±2.03	13.03±1.61	0.118
Total MSFG	11.82±1.78	11.89±1.69	11.49±1.87	0.725
Sağ MSFG	6.30±0.99	6.22±0.92	5.85±0.98	0.257
Sol MSFG	5.52±0.93	5.67±1.08	5.64±1.05	0.852
Total SMC	10.40±1.56	10.27±1.54	9.72±1.18	0.249
Sağ SMC	5.16±0.91	5.07±0.89	4.68±0.71	0.140
Sol SMC	5.24±0.77	5.20±0.76	5.03±0.71	0.619

Tek Yönlü Varyans Analizi

TD-PH: Tremor Dominant Parkinson Hastalığı; PIGD-PH: Postüral İnstabilite-Yürüme Bozukluğu Parkinson Hastalığı; SK: Sağlıklı Kontrol; GRe: Gyrus Rectus, OpIFG: Opercular İnferior Frontal Gyrus, OrIFG: Orbital İnferior Frontal Gyrus, TrIFG: Triangular İnferior Frontal Gyrus, MFC: Medial Frontal Cortex MFG: Middle Frontal Gyrus, PrG: Precentral Gyrus, MPrG: Precentral Gyrus Medial Segment; SCA: Subcallosal Area; SFG: Superior Frontal Gyrus; MSFG: Superior Frontal Gyrus Medial Segment; SMC: Supplementer Motor Korteks

Katılımcıların gruplara göre sol supramarginal gyrus hacim ölçümleri arasında anlamlı farklılık olduğu saptandı. Parkinson hastalığı TD ve PIGD alt gruplarında sol supramarginal gyrus hacimlerinin sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha küçük olduğu belirlendi ($p=0.004$). Parkinson hastalığı TD ve PIGD alt grupları arasında sol supramarginal gyrus hacim ölçümleri arasında önemli farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 5).

Katılımcıların sol supramarginal gyrus yapısı dışında diğer temporal ve parietal lob yapılarının hacim ölçümlerinde gruplara göre anlamlı farklılık olmadığı belirlendi ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Parkinson hastalarının ve sağlıklı kontrollerin beyin temporal ve parietal lob yapılarının hacim ölçümlerinin karşılaştırılması

Yapı (cm ³)	TD-PH ⁰ Ort±Ss	PIGD-PH ¹ Ort±Ss	SK ² Ort±Ss	p
Total Temporal	111.47±15.10	111.15±11.23	109.47±9.88	0.845
Sağ Temporal	55.86±8.03	55.68±5.60	54.42±5.27	0.721
Sol Temporal	55.61±7.16	55.46±5.94	55.05±4.77	0.949
Total ITG	24.56±3.45	25.57±3.31	24.48±2.70	0.419
Sağ ITG	12.30±1.88	12.61±1.71	11.95±1.45	0.424
Sol ITG	12.26±1.71	12.96±1.89	12.54±1.43	0.338
Total MTG	27.49±3.50	27.09±3.03	27.53±2.41	0.858
Sağ MTG	13.87±2.11	13.73±1.69	13.85±1.51	0.959
Sol MTG	13.62±1.61	13.36±1.69	13.69±1.21	0.740
Total STG	14.14±2.66	13.79±1.68	13.35±1.97	0.458
Sağ STG	7.27±1.50	7.19±0.093	6.89±1.23	0.560
Sol STG	6.87±1.30	6.59±1.00	6.45±0.98	0.422
Total Parietal	100.40±11.83	101.12±11.01	98.43±11.37	0.718
Sağ Parietal	50.62±6.42	51.19±6.03	49.43±5.93	0.622
Sol Parietal	49.78±5.58	49.93±5.19	49.00±5.52	0.827
Total AnG	20.76±3.61	20.10±3.38	20.18±2.81	0.737
Sağ AnG	10.96±2.09	10.65±2.09	11.24±1.85	0.610
Sol AnG	9.80±1.70	9.45±1.51	8.94±1.38	0.169
Total Pcu	22.67±3.31	23.19±3.15	21.33±3.26	0.148
Sağ Pcu	11.52±1.84	11.81±1.68	10.89±1.77	0.211
Sol Pcu	11.15±1.61	11.38±1.53	10.44±1.54	0.118
Total SMG	16.06±1.97	16.33±2.28	16.59±2.07	0.688
Sağ SMG	8.14±1.25	8.32±1.31	7.54±1.09	0.088
Sol SMG	7.92±1.08	8.01±1.14	9.05±1.51	0.004 (2>1, 0)

Tek Yönlü Varyans Analizi

TD-PH: Tremor Dominant Parkinson Hastalığı; PIGD-PH: Postüral İnstabilite-Yürüme Bozukluğu Parkinson Hastalığı; SK: Sağlıklı kontrol; ITG: İnför Temporal Gyrus; MTG: Middle Temporal Gyrus; STG: Superior Temporal Gyrus; AnG: Angular Gyrus; Pcu: Precuneus; SMG: Supramarginal Gyrus

Parkinson hastaları ile sağlıklı kontrollerin beyin occipital lob yapılarının hacim ölçümlerinde gruplara göre anlamlı bir farklılık belirlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Parkinson hastalarının ve sağlıklı kontrollerin beyin occipital lob yapılarının hacim ölçümlerinin karşılaştırılması

Yapı (cm ³)	TD-PH Ort±Ss	PIGD-PH Ort±Ss	SK Ort±Ss	p
Total Occipital	73.28±8.33	73.20±8.60	70.12±8.65	0.371
Sağ Occipital	36.43±4.28	36.51±4.62	35.79±4.31	0.835
Sol Occipital	36.86±4.47	36.69±4.48	34.34±4.60	0.119
Total Cun	8.29±1.23	8.50±1.25	8.22±1.30	0.734
Sağ Cun	4.13±0.68	4.30±0.76	4.35±0.76	0.552
Sol Cun	4.16±0.71	4.20±0.71	3.88±0.67	0.252
Total IOG	11.34±1.75	12.24±1.69	11.18±1.57	0.069
Sağ IOG	5.56±0.97	6.13±1.02	5.60±0.74	0.058
Sol IOG	5.78±1.09	6.10±0.97	5.58±1.01	0.218
Total MOG	10.60±2.04	10.49±1.88	10.21±1.68	0.772
Sağ MOG	4.93±0.95	4.96±1.04	4.96±0.96	0.993
Sol MOG	5.67±1.29	5.53±1.12	5.25±0.83	0.430
Total SOG	7.72±1.14	7.45±1.26	7.47±0.86	0.620
Sağ SOG	4.11±0.67	3.90±0.69	4.04±0.54	0.484
Sol SOG	3.61±0.70	3.55±0.72	3.42±0.46	0.616

Tek Yönlü Varyans Analizi

TD-PH: Tremor Dominant Parkinson Hastalığı; PIGD-PH: Postüral İnstabilite-Yürüme Bozukluğu Parkinson Hastalığı; SK: Sağlıklı kontrol; Cun: Cuneus; IOG: İnfierior Occipital Gyrus; MOG: Middle Occipital Gyrus; SOG: Superior Occipital Gyrus

Parkinson hastalarında gruplara göre total ve sağ posterior cingulate gyrus hacim ölçümleri anlamlı farklılık göstermektedir. Parkinsonun PIGD alt grubunun total posterior cingulate gyrus ($p=0.049$) ve sağ posterior cingulate gyrus ($p=0.031$) hacim ölçümleri sağlıklı kontrollerin hacim ölçümlerinden anlamlı olarak daha büyük bulundu. Parkinson hastalığı TD ve PIGD alt gruplarında total ve sağ posterior cingulate gyrus hacim ölçümleri arasında gruplara göre önemli farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 7).

Katılımcıların total ve sağ posterior cingulate gyrus alanları dışında diğer limbik lob ve insular korteks yapılarının hacim ölçümlerinde gruplara göre anlamlı farklılık olmadığı belirlendi ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Parkinson hastalarının ve sağlıklı kontrollerin beyin limbik lob ve insular korteks yapılarının hacim ölçümlerinin karşılaştırılması

Yapı (cm ³)	TD-PH ⁰ Ort±Ss	PIGD-PH ¹ Ort±Ss	SK ² Ort±Ss	p
Total Limbic	41.63±4.99	41.96±4.63	39.83±4.89	0.290
Sağ Limbic	20.29±2.43	20.59±2.21	19.71±2.50	0.458
Sol Limbic	21.34±2.68	21.37±2.61	20.12±2.48	0.190
Total Ent	4.34±0.55	4.27±0.56	4.24±0.56	0.820
Sağ Ent	2.27±0.33	2.20±0.31	2.17±0.29	0.480
Sol Ent	2.06±0.30	2.07±0.31	2.07±0.31	0.995
Total ACgG	10.56±1.67	10.78±1.63	10.24±1.59	0.541
Sağ ACgG	4.87±0.77	5.08±0.85	4.99±0.89	0.657
Sol ACgG	5.69±1.02	5.70±1.03	5.25±0.78	0.208
Total MCgG	10.53±1.53	10.58±1.29	10.00±1.61	0.353
Sağ MCgG	5.27±0.83	5.26±0.64	5.06±0.88	0.617
Sol MCgG	5.27±0.81	5.32±0.77	4.94±0.85	0.239
Total PCgG	10.00±1.43	10.33±1.39	9.31±1.37	0.049 (1>2)
Sağ PCgG	4.87±0.71	5.18±0.70	4.57±0.77	0.021 (1>2)
Sol PCgG	5.13±0.80	5.15±0.80	4.74±0.69	0.133
Total PHG	6.21±0.80	6.01±0.67	6.04±0.71	0.578
Sağ PHG	3.02±0.43	2.87±0.32	2.92±0.33	0.349
Sol PHG	3.19±0.42	3.13±0.40	3.12±0.42	0.826
Total Insular	27.86±3.82	28.29±3.58	27.19±3.41	0.594
Sağ Insular	13.56±1.92	13.96±1.66	13.55±1.71	0.652
Sol Insular	14.30±1.98	14.33±1.96	13.65±1.74	0.405
Total AIns	8.38±1.15	8.40±1.11	8.11±0.84	0.581
Sağ AIns	4.26±0.65	4.21±0.55	4.10±0.47	0.641
Sol AIns	4.12±0.56	4.19±0.60	4.00±0.42	0.495
Total PIns	4.64±0.74	4.75±0.86	4.50±0.52	0.534
Sağ PIns	2.33±0.42	2.43±0.47	2.31±0.27	0.561
Sol PIns	2.32±0.36	2.32±0.43	2.19±0.27	0.412
Total CO	7.56±1.05	7.74±1.05	7.38±1.27	0.555
Sağ CO	3.62±0.52	3.76±0.55	3.66±0.65	0.648
Sol CO	3.95±0.66	3.98±0.56	3.72±0.64	0.330
Total FO	3.53±0.64	3.46±0.54	3.47±0.52	0.894
Sağ FO	1.71±0.38	1.76±0.32	1.73±0.30	0.845
Sol FO	1.82±0.32	1.70±0.30	1.74±0.28	0.322
Total PO	3.74±0.94	3.94±0.82	3.73±0.84	0.646
Sağ PO	1.65±0.47	1.80±0.40	1.73±0.43	0.472
Sol PO	2.09±0.55	2.14±0.54	1.99±0.50	0.640

Tek Yönlü Varyans Analizi

TD-PH: Tremor Dominant Parkinson Hastalığı; PIGD-PH: Postüral İnstabilite-Yürüme Bozukluğu Parkinson Hastalığı; SK: Sağlıklı kontrol; Ent: Entorhinal Area; ACgG: Anterior Cingulate Gyrus; MCgG: Middle Cingulate Gyrus; PCgG: Posterior Cingulate Gyrus; PHG: Parahippocampal Gyrus; AIns: Anterior İnsula; PIns: Posterior İnsula; CO: Central Operculum; FO: Frontal Operculum; PO: Parietal Operculum

Araştırmaya 14 TD-HKB, 13 TD-N, 11 PIGD-HKD ve 14 PIGD-N Parkinson hastası dahil edildi. Gruplara göre katılımcıların yaş, cinsiyet ve hastalık sürelerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 8).

Gruplara göre eğitim süreleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Bu fark; TD-N grubundaki hastaların eğitim sürelerinin TD-HKB ve PIGD-HKB gruplarındaki hastaların eğitim sürelerinden yüksek olmasından kaynaklanmaktadır ($p<0.001$) (Tablo 8)

Hasta gruplarına göre MMDT puanları anlamlı farklılık göstermektedir. Bu fark; TD-N ve PIGD-N gruplarındaki MMDT puanlarının TD-HKB ve PIGD-HKB gruplarındaki ölçümlerden yüksek olmasından kaynaklanmaktadır ($p<0.001$) (Tablo 8).

Hasta gruplarına göre MoCA puanları anlamlı farklılık göstermektedir. Bu fark; TD-N ve PIGD-N gruplarındaki MoCA puanlarının TD-HKB ve PIGD-HKB gruplarındaki puanlardan yüksek olmasından kaynaklanmaktadır ($p<0.001$) (Tablo 8).

Hasta gruplarına göre sözel kategorik akıcılık testi puanları anlamlı farklılık göstermektedir. Bu fark; TD-N ve PIGD-N gruplarındaki sözel kategorik akıcılık testi puanlarının TD-HKB grubundaki puanlardan yüksek olmasından kaynaklanmaktadır ($p=0.003$) (Tablo 8).

Hasta gruplarına göre İSM puanları anlamlı farklılık göstermektedir. Bu fark; TD-N grubundaki İSM puanlarının PIGD-HKD grubundaki puanlardan yüksek olmasından kaynaklanmaktadır ($p=0.024$) (Tablo 8).

Hasta gruplarına göre GSM puanları anlamlı farklılık göstermektedir. Bu fark; TD-N ve PIGD-N gruplarındaki GSM puanlarının TD-HKB grubundaki puanlardan yüksek olmasından kaynaklanmaktadır ($p<0.001$) (Tablo 8).

Hasta gruplarına göre saat çizme testi puanları anlamlı farklılık göstermektedir. Bu fark; TD-N ve PIGD-N gruplarındaki saat çizme testi puanlarının TD-HKB ve PIGD-HKB gruplarındaki puanlardan yüksek olmasından kaynaklanmaktadır ($p<0.001$) (Tablo 8).

Hasta gruplarına göre Luira ardışık şekil çizme testi puanları anlamlı farklılık göstermektedir. Bu fark; TD-HKB ve PIGD-HKB gruplarında Luira ardışık şekil çizme testi puanlarının PIGD-N grubundaki puanlardan yüksek olmasından kaynaklanmaktadır ($p=0.004$) (Tablo 8).

Tablo 8. Parkinson hastalarının demografik verilerinin ve uygulanan testlerin karşılaştırılması

Özellik	TD-HKB ⁰ Ort±Ss	TD-N ¹ Ort±Ss	PIGD-HKB ² Ort±Ss	PIGD-N ³ Ort±Ss	p
Yaş, yıl	63.64±8.34	61.00±10.35	65.82±6.55	60.86±7.04	0.400
Erkek (n,%)	8 (57.1)	11 (84.6)	8 (72.7)	10 (71.4)	0.475
Eğitim süresi, yıl	5.21±0.80	10.77±3.83	7.00±3.31	8.43±4.09	<0.001 1>0, 1>2
Hastalık süresi, yıl	3.71±3.97	2.46±1.66	1.73±1.42	4.64±3.54	0.078
MMDT	25.43±1.15	28.54±1.33	26.18±1.07	28.14±1.74	<0.001 (1>0, 1>2, 3>0, 3>2)
MoCA	18.50±1.91	26.69±1.54	19.27±1.19	24.86±1.74	<0.001 (1>0, 1>2, 1>3, 3>0, 3>2)
SAT Kategorik	13.57±3.50	16.46±3.45	13.82±3.60	15.43±4.92	0.211
SAT Fonemik	14.43±5.74	29.77±10.42	20.45±12.11	24.71±11.93	0.003 (1>0, 3>0)
İSM	5.57±0.75	6.54±0.96	5.27±1.09	5.86±1.29	0.024 (1>2)
GSM	2.29±0.82	3.77±1.42	2.82±0.98	3.79±0.80	<0.001 (1>0, 3>0)
Saat Çizme Testi	5.00±4.57	9.31±1.93	3.45±3.69	9.21±1.25	<0.001 (1>0, 1>2, 3>0, 3>2)
Luria Ardışık Çizimler Testi	1.07±1.14	0.23±0.59	1.18±1.07	0.14±0.53	0.004 (0>3, 2>3)

Cinsiyet değişkeni için *p* değeri ki-kare testi; diğer değişkenler için *p* değeri Tek Yönlü Varyans Analizi ile analiz edildi.

TD-HKB: Tremor Dominant Hafif Kognitif Bozuluk; TD-N: Tremor Dominant Normal Kognisyon; PIGD-HKB: Postüral İnstabilite-Yürüme Bozukluğu Hafif Kognitif Bozukluk; PIGD-N: Postüral İnstabilite-Yürüme Bozukluğu Normal Kognisyon; MMDT: Mini Mental Durum Testi; MoCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği; SAT: Sözel Akıcılık Testi; İSM: İleri Sayı Menzili; GSM: Geri Sayı Menzili

Hastaların gruplara göre total cerebellum, sağ cerebellum, sol cerebellum, total cerebellum WM, sol cerebellum WM ve sol cerebellum GM hacim ölçümleri anlamlı farklılık göstermektedir. Bu fark; PIGD-HKD grubunun total cerebellum (*p*=0.021), sağ cerebellum (*p*=0.039), sol cerebellum (*p*=0.013), total cerebellum WM (*p*=0.022), sol cerebellum WM (*p*=0.007) ve sol cerebellum GM (*p*=0.042) hacim ölçümlerinin TD-N grubunun hacim ölçümlerinden anlamlı olarak daha küçük olmasından kaynaklanmaktadır (Tablo 9).

Hastaların total cerebellum, sağ cerebellum, sol cerebellum, total cerebellum WM, sol cerebellum WM ve sol cerebellum GM alanları dışında diğer makro yapılarının hacim ölçümlerinde gruplara göre anlamlı farklılık olmadığı belirlendi (*p*>0.05) (Tablo 9).

Tablo 9. Parkinson hastalarının beyin makro yapıların hacim ölçümlerinin karşılaştırılması

Yapı (cm ³)	TD-HKB ⁰ Ort±Ss	TD-N ¹ Ort±Ss	PIGD-HKB ² Ort±Ss	PIGD-N ³ Ort±Ss	p
Total Cerebrum	1030.30±119.45	1073.72±110.58	1027.80±124.88	1100.68±103.23	0.299
Sağ Cerebrum	515.34±58.98	538.04±56.96	514.15±63.23	553.29±51.76	0.247
Sol Cerebrum	514.95±60.81	535.68±53.80	513.64±62.07	547.38±51.79	0.362
Total Cerebrum WM	476.14±66.25	492.75±52.37	478.52±66.14	516.39±69.17	0.346
Sağ Cerebrum WM	238.38±32.81	247.24±26.84	239.30±32.98	259.68±34.69	0.292
Sol Cerebrum WM	237.76±33.65	245.51±25.70	239.21±33.62	256.70±34.67	0.413
Total Cerebrum GM	554.15±63.47	580.96±62.81	549.27±62.81	584.28±48.39	0.330
Sağ Cerebrum GM	276.96±31.38	290.79±32.17	274.84±32.74	293.60±24.18	0.290
Sol Cerebrum GM	277.18±32.22	290.16±30.73	274.42±30.39	290.67±24.35	0.376
Total Cerebellum	127.43±14.38	136.31±14.27	118.46±13.66	127.73±11.10	0.021 (1>2)
Sağ Cerebellum	64.20±7.30	68.39±7.43	59.87±7.31	64.06±5.61	0.039 (1>2)
Sol Cerebellum	63.23±7.13	67.92±6.93	58.58±6.45	63.66±5.72	0.013 (1>2)
Total Cerebellum WM	30.40±4.77	33.39±5.14	27.77±4.14	32.44±4.18	0.022 (1>2)
Sağ Cerebellum WM	15.51±2.67	16.75±2.75	14.18±2.13	16.29±2.04	0.068
Sol Cerebellum WM	14.89±2.21	16.64±2.41	13.59±2.06	16.14±2.21	0.007 (1>2)
Total Cerebellum GM	106.21±12.17	112.19±12.87	99.59±10.63	104.23±9.63	0.068
Sağ Cerebellum GM	48.69±5.72	51.64±6.15	45.69±5.50	47.77±4.54	0.074
Sol Cerebellum GM	48.33±5.80	51.27±5.75	44.99±4.80	47.52±4.40	0.042 (1>2)

Tek Yönlü Varyans Analizi

TD-HKB: Tremor Dominant Hafif Kognitif Bozuluk; TD-N: Tremor Dominant Normal Kognisyon; PIGD-HKB: Postüral İnstabilite-Yürüme Bozukluğu Hafif Kognitif Bozukluk; PIGD-N: Postüral İnstabilite-Yürüme Bozukluğu Normal Kognisyon; WM: Beyaz cevher; GM: Gri cevher

Hastaların gruplara göre total accumbens, sağ accumbens ve sağ pallidum hacim ölçümleri anlamlı farklılık göstermektedir. Bu fark; PIGD-HKD grubunun total accumbens (p=0.042), sağ accumbens (p=0.035) ve sağ pallidum (p=0.012) hacim ölçümlerinin PIGD-N grubunun hacim ölçümlerinden anlamlı olarak daha küçük olmasından kaynaklanmaktadır (Tablo 10).

Hastaların total accumbens, sağ accumbens ve sağ pallidum yapıları dışında diğer subkortikal yapılarının hacim ölçümlerinde gruplara göre farklılık olmadığı belirlendi (p>0.05) (Tablo 10).

Tablo 10. Parkinson hastalarının beyin subkortikal yapılarının hacim ölçümlerinin karşılaştırılması

Yapı (cm ³)	TD-HKB ⁰ Ort±Ss	TD-N ¹ Ort±Ss	PIGD-HKD ² Ort±Ss	PIGD-N ³ Ort±Ss	p
Total Accumbens	0.59±0.12	0.58±0.12	0.50±0.11	0.63±0.09	0.042 (3>2)
Sağ Accumbens	0.27±0.06	0.26±0.06	0.22±0.05	0.29±0.05	0.035 (3>2)
Sol Accumbens	0.32±0.06	0.31±0.06	0.27±0.06	0.33±0.04	0.087
Total Amygdala	2.16±0.35	2.17±0.32	2.07±0.30	2.17±0.24	0.847
Sağ Amygdala	1.10±0.19	1.10±0.16	1.03±0.15	1.10±0.13	0.711
Sol Amygdala	1.06±0.17	1.06±0.16	1.03±0.15	1.07±0.11	0.954
Total Basal Forebrain	0.75±0.09	0.78±0.09	0.79±0.11	0.82±0.14	0.417
Sağ Basal Forebrain	0.39±0.06	0.40±0.06	0.39±0.07	0.41±0.83	0.789
Sol Basal Forebrain	0.36±0.03	0.37±0.03	0.39±0.06	0.411±0.06	0.104
Total Caudate	7.01±1.04	6.94±0.92	6.59±1.15	7.03±0.81	0.686
Sağ Caudate	3.51±0.51	3.48±0.44	3.20±0.61	3.53±0.39	0.327
Sol Caudate	3.49±0.52	3.46±0.49	3.39±0.76	3.49±0.43	0.968
Total Hippocampus	8.64±1.55	8.81±1.01	8.64±1.09	9.08±0.84	0.733
Sağ Hippocampus	4.36±0.84	4.48±0.54	4.40±0.58	4.60±0.40	0.750
Sol Hippocampus	4.28±0.73	4.33±0.50	4.24±0.52	4.48±0.46	0.719
Total Pallidum	2.78±0.34	2.80±0.30	2.49±0.51	2.86±0.47	0.152
Sağ Pallidum	1.37±0.17	1.378±0.15	1.18±0.24	1.43±0.19	0.012 (3>2)
Sol Pallidum	1.40±0.18	1.42±0.15	1.31±0.30	1.42±0.29	0.639
Total Putamen	7.88±1.02	7.90±0.88	7.45±1.78	8.16±1.25	0.588
Sağ Putamen	3.91±0.54	3.95±0.42	3.58±0.99	4.11±0.59	0.263
Sol Putamen	3.97±0.49	3.95±0.47	3.87±0.89	4.04±0.66	0.926
Total Thalamus	11.13±v1.47	11.35±0.78	10.68±1.22	11.74±0.97	0.150
Sağ Thalamus	5.58±0.71	5.71±0.36	5.36±0.77	5.90±0.53	0.171
Sol Thalamus	5.55±0.77	5.64±0.48	5.31±0.53	5.83±0.47	0.187
Total Ventral DC	9.7478	10.19±1.05	9.47±1.21	10.28±1.10	0.272
Sağ Ventral DC	4.83±0.60	5.03±0.51	4.63±0.58	5.06±0.58	0.246
Sol Ventral DC	4.90±0.62	5.16±0.54	4.84±0.65	5.22±0.53	0.303

Tek Yönlü Varyans Analizi

TD-HKB: Tremor Dominant Hafif Kognitif Bozuluk; TD-N: Tremor Dominant Normal Kognisyon; PIGD-HKB: Postüral İnstabilite-Yürüme Bozukluğu Hafif Kognitif Bozukluk; PIGD-N: Postüral İnstabilite-Yürüme Bozukluğu Normal Kognisyon; Ventral DC: Ventral Diencephalon

Hastaların gruplara göre total ve sağ orbital inferior frontal gyrus hacim ölçümleri anlamlı farklılık göstermektedir. Bu fark; PIGD-HKB grubunun total orbital inferior frontal gyrus (p=0.005) ve sağ orbital inferior frontal gyrus (p=0.006) hacim ölçümlerinin PIGD-N grubunun hacim ölçümlerinden anlamlı olarak daha küçük olmasından kaynaklanmaktadır (Tablo 11).

Hastaların total ve sağ orbital inferior frontal gyrus yapıları dışında diğer frontal lob yapılarının hacim ölçümlerinde gruplara göre farklılık olmadığı belirlendi (p>0.05) (Tablo 11).

Tablo 11. Parkinson hastalarının beyin frontal lob yapılarının hacim ölçümlerinin karşılaştırılması

Yapı (cm ³)	TD-HKB ⁰ Ort±Ss	TD-N ¹ Ort±Ss	PIGD-HKB ² Ort±Ss	PIGD-N ³ Ort±Ss	p
Total Frontal	166.68±19.89	176.13±22.84	166.31±22.44	176.61±15.36	0.385
Sağ Frontal	84.11±10.10	88.52±11.73	83.70±11.56	89.38±7.95	0.383
Sol Frontal	82.56±9.86	87.61±11.17	82.60±11.03	87.22±0.75	0.388
Total GRe	3.48±0.55	3.75±0.59	3.81±0.54	3.87±0.48	0.267
Sağ GRe	1.86±0.34	1.98±0.30	1.97±0.31	2.04±0.27	0.511
Sol GRe	1.61±0.27	1.77±0.32	1.83±0.29	1.82±0.29	0.202
Total OpIFG	5.94±1.09	6.80±1.21	5.84±1.43	6.28±0.92	0.173
Sağ OpIFG	2.96±0.74	3.39±0.79	3.19±0.67	3.31±0.47	0.369
Sol OpIFG	2.98±0.53	3.40±0.58	2.65±0.91	2.96±0.64	0.064
Total OrIFG	2.37±0.49	2.43±0.51	2.12±0.39	2.85±0.54	0.005 (3>2)
Sağ OrIFG	1.20±0.31	1.18±0.26	1.06±0.26	1.48±0.32	0.006 (3>2)
Sol OrIFG	1.17±0.32	1.25±0.35	1.06±0.35	1.37±0.33	0.142
Total TrIFG	5.50±0.80	5.48±1.03	5.38±1.06	5.98±0.74	0.344
Sağ TrIFG	2.59±0.44	2.91±0.78	2.64±0.54	2.96±0.37	0.210
Sol TrIFG	2.91±0.55	2.57±0.45	2.74±0.58	3.01±0.53	0.166
Total MFC	2.94±0.51	3.05±0.55	3.11±0.46	3.17±0.71	0.745
Sağ MFC	1.57±0.34	1.53±0.31	1.60±0.34	1.63±0.41	0.919
Sol MFC	1.370±0.29	1.51±0.37	1.50±0.23	1.54±0.41	0.544
Total MFG	36.29±4.41	38.12±5.81	35.99±5.56	37.71±3.68	0.632
Sağ MFG	18.47±1.92	18.77±2.87	17.78±3.12	18.96±2.29	0.693
Sol MFG	17.82±2.60	19.34±3.03	18.20±2.64	18.74±1.78	0.446
Total PrG	25.43±2.87	26.08±3.48	23.92±3.77	26.23±2.82	0.297
Sağ PrG	12.74±1.36	13.00±1.93	12.06±2.22	12.96±1.36	0.539
Sol PrG	12.68±1.59	13.07±1.63	11.85±1.71	13.27±1.58	0.163
Total MPrG	5.62±0.69	5.86±0.98	5.87±1.12	5.88±0.69	0.842
Sağ MPrG	2.81±0.41	2.87±0.59	3.05±0.64	3.01±0.45	0.613
Sol MPrG	2.81±0.40	2.99±0.47	2.82±0.55	2.86±0.40	0.722
Total SCA	2.68±0.42	2.93±0.63	2.99±0.49	2.95±0.50	0.419
Sağ SCA	1.378±0.23	1.45±0.32	1.55±0.28	1.50±0.25	0.422
Sol SCA	1.307±0.21	1.477±0.32	1.43±0.25	1.451±0.28	0.384
Total SFG	27.32±4.17	29.24±5.52	26.88±4.35	29.35±3.15	0.360
Sağ SFG	13.38±2.50	14.83±2.93	13.32±2.06	14.83±1.67	0.179
Sol SFG	13.93±1.86	14.40±2.72	13.55±2.41	14.51±1.62	0.673
Total MSFG	11.39±1.80	12.27±1.67	11.87±1.68	11.90±1.76	0.628
Sağ MSFG	6.07±0.94	6.55±1.02	6.08±0.72	6.32±1.06	0.550
Sol MSFG	5.32±0.99	5.72±0.83	5.78±1.28	5.58±0.92	0.650
Total SMC	10.06±1.50	10.76±1.58	10.17±2.04	10.34±1.08	0.672
Sağ SMC	5.01±0.85	5.32±0.96	5.01±1.10	5.10±0.72	0.801
Sol SMC	5.04±0.81	5.44±0.06	5.15±1.03	5.23±0.49	0.603

Tek Yönlü Varyans Analizi

TD-HKB: Tremor Dominant Hafif Kognitif Bozuluk; TD-N: Tremor Dominant Normal Kognisyon; PIGD-HKB: Postüral İnstabilite-Yürüme Bozukluğu Hafif Kognitif Bozuluk; PIGD-N: Postüral İnstabilite-Yürüme Bozukluğu Normal Kognisyon; TD-HKB: Tremor Dominant Hafif Kognitif Bozuluk; GRe: Gyrus Rectus, OpIFG: Opercular İnfierior Frontal Gyrus, OrIFG: Orbital İnfierior Frontal Gyrus, TrIFG: Triangular İnfierior Frontal Gyrus, MFC: Medial Frontal Cortex; MFG: Middle Frontal Gyrus, PrG: Precentral Gyrus, MPrG: Precentral Gyrus Medial Segment; SCA: Subcallosal Area; SFG: Superior Frontal Gyrus; MSFG: Superior Frontal Gyrus Medial Segment; SMC: Supplemter Motor Korteks

Hastaların temporal ve parietal lob yapılarının hacim ölçümlerinde gruplara göre anlamlı farklılık olmadığı belirlendi ($p>0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Parkinson hastalarının beyin temporal ve parietal lob yapılarının hacim ölçümlerinin karşılaştırılması

Yapı (cm ³)	TD-HKB ⁰ Ort±Ss	TD-N ¹ Ort±Ss	PIGD-HKB ² Ort±Ss	PIGD-N ³ Ort±Ss	p
Total Temporal	107.82±14.80	115.41±14.97	108.76±11.16	113.03±11.33	0.424
Sağ Temporal	53.83±7.89	58.05±7.89	54.64±5.81	56.50±5.50	0.405
Sol Temporal	53.99±6.97	57.36±7.22	54.12±5.49	56.52±6.26	0.463
Total ITG	23.77±3.58	25.41±3.22	25.67±3.24	25.50±3.48	0.441
Sağ ITG	11.79±2.07	12.84±1.54	12.79±1.83	12.47±1.67	0.415
Sol ITG	11.98±1.63	12.57±1.79	12.88±1.79	13.02±2.04	0.457
Total MTG	26.82±4.01	28.21±2.83	26.21±2.98	27.79±2.98	0.423
Sağ MTG	13.43±2.33	14.35±1.81	13.28±1.50	14.09±1.79	0.446
Sol MTG	13.39±1.81	13.86±1.39	12.92±1.79	13.70±1.59	0.533
Total STG	13.53±2.37	14.80±2.89	13.25±1.73	14.21±1.57	0.310
Sağ STG	6.94±1.18	7.63±1.75	6.85±0.86	7.47±0.92	0.307
Sol STG	6.59±1.29	7.17±1.29	6.40±1.13	6.74±0.89	0.417
Total Parietal	99.49±11.78	101.38±12.29	97.31±11.80	104.11±	0.495
Sağ Parietal	49.87±6.22	51.42±6.79	48.96±6.56	52.94±5.16	0.386
Sol Parietal	49.61±5.70	49.96±5.68	48.35±5.38	51.17±4.86	0.639
Total AnG	20.07±3.83	21.51±3.34	18.90±2.74	21.04±3.64	0.274
Sağ AnG	10.47±2.22	11.50±1.87	9.79±1.83	11.32±2.09	0.149
Sol AnG	9.60±1.84	10.01±1.58	9.11±1.18	9.72±1.73	0.606
Total PCu	21.89±3.03	23.51±3.52	22.36±3.15	23.84±3.11	0.350
Sağ PCu	11.14±1.65	11.93±2.01	11.40±1.83	12.13±1.54	0.432
Sol PCu	10.75±1.55	11.57±1.63	10.96±1.38	11.71±1.60	0.321
Total SMG	16.30±1.93	15.80±2.05	15.47±2.93	17.00±1.35	0.281
Sağ SMG	8.16±1.17	8.11±1.37	7.84±1.58	8.70±0.96	0.392
Sol SMG	8.13±1.15	7.68±0.98	7.63±1.50	8.31±0.66	0.314

Tek Yönlü Varyans Analizi

TD-HKB: Tremor Dominant Hafif Kognitif Bozuluk; TD-N: Tremor Dominant Normal Kognisyon; PIGD-HKB: Postüral İnstabilite-Yürüme Bozukluğu Hafif Kognitif Bozukluk; PIGD-N: Postüral İnstabilite-Yürüme Bozukluğu Normal Kognisyon; ITG: İnför Temporal Gyrus; MTG: Middle Temporal Gyrus; STG: Superior Temporal Gyrus; AnG: Angular Gyrus; PCu: Precuneus; SMG: Supramarginal Gyrus

Hastaların gruplara göre sağ inferior occipital gyrus hacim ölçümleri anlamlı farklılık göstermektedir. Bu fark; TD-HKB grubunun sağ inferior occipital gyrus ($p=0.047$) hacim ölçümlerinin PIGD-HKB grubunun hacim ölçümlerinden anlamlı olarak daha küçük olmasından kaynaklanmaktadır (Tablo 13).

Hastaların sağ inferior occipital gyrus yapısı dışında diğer occipital lob yapılarının hacim ölçümlerinde gruplara göre anlamlı farklılık olmadığı belirlendi ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Parkinson hastalarının beyin occipital lob yapılarının hacim ölçümlerinin karşılaştırılması

Yapı (cm ³)	TD-HKB ⁰ Ort±Ss	TD-N ¹ Ort±Ss	PIGD-HKB ² Ort±Ss	PIGD-N ³ Ort±Ss	p
Total Occipital	71.54±8.30	75.15±8.26	69.08±9.56	76.44±6.36	0.108
Sağ Occipital	35.73±4.24	37.18±4.36	34.31±5.05	38.24±3.54	0.128
Sol Occipital	35.81±4.60	37.98±4.21	34.77±5.14	38.20±3.34	0.149
Total Cun	7.92±1.15	8.69±1.21	8.12±1.51	8.80±0.97	0.184
Sağ Cun	3.95±0.57	4.33±0.75	4.11±0.78	4.45±0.74	0.264
Sol Cun	3.98±0.77	4.36±0.60	4.01±0.91	4.34±0.50	0.332
Total IOG	11.00±1.73	11.72±1.76	11.79±1.70	12.59±1.65	0.123
Sağ IOG	5.31±0.81	5.82±1.08	5.81±0.96	6.39±1.02	0.047 (3>0)
Sol IOG	5.68±1.25	5.89±0.93	5.98±0.90	6.20±1.04	0.625
Total MOG	10.22±2.26	11.02±1.77	9.71±1.96	11.10±1.63	0.234
Sağ MOG	4.86±1.19	5.01±0.64	4.41±1.05	5.39±0.84	0.099
Sol lMOG	5.37±1.34	6.00±1.20	5.30±1.11	5.71±1.14	0.434
Total SOG	7.66±1.35	7.79±0.92	6.75±1.10	8.00±1.13	0.053
Sağ SOG	4.14±0.77	4.09±0.57	3.56±0.69	4.16±0.58	0.105
Sol SOG	3.53±0.77	3.70±0.63	3.18±0.53	3.84±0.74	0.117

Tek Yönlü Varyans Analizi

TD-HKB: Tremor Dominant Hafif Kognitif Bozuluk; TD-N: Tremor Dominant Normal Kognisyon; PIGD-HKB: Postüral İnstabilite-Yürüme Bozukluğu Hafif Kognitif Bozukluk; PIGD-N: Postüral İnstabilite-Yürüme Bozukluğu Normal Kognisyon; Cun: Cuneus; IOG: İnförör Occipital Gyrus; MOG: Middle Occipital Gyrus; SOG: Superior Occipital Gyrus

Hastaların limbik lob ve insular korteks yapılarının hacim ölçümlerinde gruplara göre anlamlı farklılık olmadığı belirlendi ($p>0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Parkinson hastalarının beyin limbik lob ve insular korteks yapılarının hacim ölçümlerinin karşılaştırılması

Yapı (cm ³)	TD-HKB ⁰ Ort±Ss	TD-N ¹ Ort±Ss	PIGD-HKB ² Ort±Ss	PIGD-N ³ Ort±Ss	p
Total Limbic	40.76±5.29	42.58±4.67	41.25±5.32	42.52±4.12	0.700
Sağ Limbic	19.88±2.47	20.74±2.40	20.31±2.72	20.80±1.78	0.708
Sol Limbic	20.88±2.95	21.84±2.38	20.94±2.75	21.71±2.55	0.710
Total Ent	4.33±0.59	4.34±0.52	4.31±0.69	4.23±0.46	0.956
Sağ Ent	2.27±0.35	2.28±0.32	2.22±0.38	2.18±0.26	0.846
Sol Ent	2.06±0.33	2.06±0.27	2.09±0.37	2.05±0.26	0.994
Total ACgG	10.35±1.70	10.79±1.68	10.66±1.88	10.87±1.48	0.852
Sağ ACgG	4.76±0.83	4.98±0.72	5.08±1.06	5.08±0.68	0.718
Sol ACgG	5.59±1.40	5.80±1.04	5.58±1.07	5.80±1.03	0.905
Total MCgG	10.22±1.52	10.87±1.52	10.42±1.32	10.70±1.30	0.656
Sağ MCgG	5.10±0.77	5.45±0.88	5.12±0.62	5.37±0.66	0.539
Sol MCgG	5.13±0.88	5.42±0.72	5.30±0.79	5.33±0.78	0.809
Total PCgG	9.77±1.38	10.25±1.50	9.85±1.40	10.71±1.31	0.296
Sağ PCgG	4.79±0.65	4.96±0.78	5.03±0.71	5.30±0.70	0.298
Sol PCgG	4.99±0.80	5.29±0.80	4.82±0.81	5.41±0.72	0.223
Total PHG	6.09±0.86	6.33±0.75	6.00±0.88	6.01±0.48	0.647
Sağ PHG	2.97±0.39	3.07±0.48	2.85±0.39	2.89±0.26	0.495
Sol PHG	3.12±0.50	3.26±0.32	3.15±0.52	3.12±0.30	0.792
Total Insular	26.86±4.11	28.94±3.29	27.32±4.04	29.05±3.11	0.302
Sağ Insular	13.04±1.99	14.13±1.74	13.52±1.88	14.31±1.43	0.230
Sol Insular	13.83±2.18	14.81±1.67	13.80±2.18	14.74±1.74	0.376
Total AIns	8.29±1.27	8.48±1.06	8.10±1.29	8.64±0.92	0.658
Sağ AIns	4.20±0.63	4.32±0.70	4.13±0.67	4.27±0.46	0.873
AIns	4.09±0.66	4.16±0.46	3.97±0.66	4.37±0.51	0.364
Total PIns	4.50±0.71	4.80±0.75	4.45±0.90	4.98±0.79	0.270
Sağ PIns	2.22±0.38	2.44±0.44	2.24±0.50	2.58±0.39	0.112
Sol PIns	2.27±0.38	2.36±0.35	2.21±0.42	2.40±0.43	0.628
Total CO	7.14±1.00	8.02±0.93	7.37±0.90	8.03±1.10	0.050
Sağ CO	3.42±0.53	3.83±0.43	3.58±0.44	3.90±0.60	0.060
Sol CO	3.72±0.60	4.19±0.65	3.79±0.55	4.13±0.55	0.110
Total FO	3.38±0.74	3.70±0.48	3.50±0.61	3.43±0.49	0.523
Sağ FO	1.60±0.37	1.83±0.38	1.80±0.32	1.73±0.33	0.319
Sol FO	1.78±0.40	1.87±0.21	1.70±0.34	1.70±0.28	0.472
Total PO	3.56±1.06	3.94±0.79	3.90±0.93	3.97±0.76	0.603
Sağ PO	1.597±0.52	1.70±0.42	1.77±0.50	1.82±0.31	0.588
Sol PO	1.96±0.58	2.23±0.50	2.12±0.48	2.15±0.60	0.636

Tek Yönlü Varyans Analizi

TD-HKB: Tremor Dominant Hafif Kognitif Bozuluk; TD-N: Tremor Dominant Normal Kognisyon; PIGD-HKB: Postüral İnstabilite-Yürüme Bozukluğu Hafif Kognitif Bozukluk; PIGD-N: Postüral İnstabilite-Yürüme Bozukluğu Normal Kognisyon; Ent: Entorhinal Area; ACgG: Anterior Cingulate Gyrus; MCgG: Middle Cingulate Gyrus; PCgG: Posterior Cingulate Gyrus; PHG: Parahippocampal Gyrus; AIns: Anterior İnsula; PIns: Posterior İnsula; CO: Central Operculum; FO: Frontal Operculum; PO: Parietal Operculum

Parkinson hastalarına uygulanan MMDT ile total cerebellum ($p=0.026$), sağ cerebellum GM ($p=0.004$), sol cerebellum GM ($p=0.005$), total cerebellum WM ($p=0.009$), sol cerebellum WM ($p=0.008$) ve total orbital inferior frontal gyrus ($p=0.044$) hacim ölçümleri arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu bulundu (Tablo 15).

Parkinson hastalarına uygulanan MoCA ile total cerebellum ($p=0.002$), sağ cerebellum GM ($p=0.011$), sol cerebellum GM ($p=0.015$), total cerebellum WM ($p=0.006$), sol cerebellum WM ($p=0.002$), sol cerebellum GM ($p=0.006$), total orbital inferior frontal gyrus ($p=0.020$) ve sağ orbital inferior frontal gyrus ($p=0.035$) hacim ölçümleri arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu bulundu (Tablo 15).

Parkinson hastalarına uygulanan GSM testi ile sol cerebellum WM ($p=0.037$) hacim ölçümleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon olduğu bulundu (Tablo 15).

Parkinson hastalarına uygulanan saat çizme testi ile sağ inferior occipital gyrus ($p=0.033$) hacim ölçümleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon olduğu bulundu (Tablo 15).

Parkinson hastalarına uygulanan Luria ardışık çizimler testi ile sağ accumbens ($p=0.025$) hacim ölçümleri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon olduğu bulundu (Tablo 15).

Tablo 15. Parkinson hastalarının bazı beyin yapılarının uygulanan testler ile korelasyonu

	1	2	3	4	5	6	7	8
Total cerebellum	r=0.309 p=0.026	r=0.417 p=0.002	r=0.121 p=0.393	r=0.202 p=0.152	r=0.254 p=0.070	r=0.173 p=0.220	r=0.226 p=0.107	r=-0.129 p=0.361
Sağ cerebellum GM	r=0.398 p=0.004	r=0.350 p=0.011	r=0.018 p=0.899	r=0.071 p=0.615	r=0.022 p=0.876	r=0.044 p=0.755	r=0.121 p=0.394	r=0.042 p=0.770
Sol cerebellum GM	r=0.380 p=0.005	r=0.337 p=0.015	r=0.013 p=0.929	r=0.036 p=0.798	r=0.038 p=0.787	r=0.037 p=0.792	r=0.075 p=0.596	r=0.030 p=0.835
Total cerebellum WM	r=0.357 p=0.009	r=0.374 p=0.006	r=0.109 p=0.443	r=0.160 p=0.257	r=0.186 p=0.188	r=0.261 p=0.062	r=0.146 p=0.300	r=-0.141 p=0.317
Sol cerebellum WM	r=0.361 p=0.008	r=0.413 p=0.002	r=0.116 p=0.412	r=0.165 p=0.241	r=0.205 p=0.144	r=0.289 p=0.037	r=0.201 p=0.153	r=-0.169 p=0.232
Sol cerebellum GM	r=0.260 p=0.063	r=0.377 p=0.006	r=0.110 p=0.438	r=0.184 p=0.192	r=0.256 p=0.067	r=0.090 p=0.524	r=0.241 p=0.085	r=-0.075 p=0.597
Total accumbens	r=0.251 p=0.073	r=0.230 p=0.101	r=0.253 p=0.070	r=0.157 p=0.266	r=0.032 p=0.822	r=0.086 p=0.544	r=0.194 p=0.168	r=-0.268 p=0.055
Sağ accumbens	r=0.246 p=0.079	r=0.247 p=0.078	r=0.202 p=0.151	r=0.168 p=0.234	r=0.047 p=0.742	r=0.080 p=0.574	r=0.211 p=0.134	r=0.311 p=0.025
Sağ pallidum	r=0.149 p=0.291	r=0.200 p=0.155	r=0.172 p=0.224	r=0.084 p=0.555	r=0.040 p=0.777	r=0.192 p=0.173	r=0.216 p=0.124	r=0.006 p=0.965
Total OrIFG	r=0.281 p=0.044	r=0.321 p=0.020	r=0.072 p=0.611	r=0.182 p=0.195	r=-0.046 p=0.745	r=0.014 p=0.922	r=0.189 p=0.179	r=-0.143 p=0.312
Sağ OrIFG	r=0.217 p=0.122	r=0.292 p=0.035	r=0.237 p=0.091	r=0.216 p=0.124	r=0.029 p=0.841	r=0.051 p=0.722	r=0.196 p=0.163	r=-0.261 p=0.061
Sağ IOG	r=0.207 p=0.141	r=0.249 p=0.075	r=-0.139 p=0.324	r=-0.042 p=0.768	r=-0.004 p=0.977	r=0.118 p=0.403	r=0.296 p=0.033	r=-0.011 p=0.938

r: Pearson korelasyon katsayısı, 1.MMDT. 2.MoCA. 3.SAT Kategorik. 4.SAT Fonemik. 5.İSM. 6.GSM. 7.Saat Çizme Testi. 8.Luria Ardışık Çizimler Testi

MMDT: Mini Mental Durum Testi; MoCA: Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği; SAT: Sözel Akıcılık Testi; İSM: İleri Sayı Menzili; GSM: Geri Sayı Menzili; WM: Beyaz cevher; GM: Gri cevher; OrIFG: Orbital İnferior Frontal Gyrus; IOG: İnferior Occipital Gyrus

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Parkinson Hastalığı motor ve nonmotor semptomlarla seyreden ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın seyrindeki bu nörodejenerasyonun beyin hacminde farklılıklara sebep olduğu bilinmektedir. PH motor semptomlara göre alt gruplara ayrılmıştır. Motor alt grupları beyinde farklı yapılarda hacimsel değişimle ilişkilendirilen çalışmalar mevcuttur. Biz çalışmamızda öncelikle tremorun beynin hangi yapılarında hacimsel farklılığa yol açtığını araştırmayı hedefledik.

PH nonmotor semptomlardan en yaygın görülen ise kognitif bozukluktur. Kognitif bozukluk iki aşamadan oluşmaktadır: hafif kognitif bozukluk ve demans. Hafif kognitif bozukluk hastalığın demansa ilerlemeden önceki kognitif bozukluk aşamasıdır. Yapılan çalışmalarda motor alt gruplardan PIGD-PH'nin progresyonunun kötü, kognitif bozukluğun görülme oranının daha fazla olduğu ortaya koyulmuştur (11). Biz de çalışmamızda tremor dominant olan ve olmayan Parkinson hastalarında hafif kognitif bozukluk ile beyin hacim ilişkilerini incelemeyi hedefledik.

Çalışmamıza katılan hasta ve sağlıklı gruplar arasında yaş, cinsiyet, eğitim süresi gibi demografik özellikleri ve hastaların hastalık süresi gibi klinik özellikleri farklılık göstermemektedir. Kognitif bozukluğu olmayan sağlıklı bireyler arasında yapılan bir kohort çalışmasında önceki çalışmalara paralel sonuçlarla yaş arttıkça beyne ait yapılarda GM ve WM hacminde azalma olduğu bulunmuştur (75). Literatürdeki bu çalışmada nörodejeneratif hastalıklarda hastaların sağlıklı bireylerle karşılaştırmasında benzer yaş ortalamalarının kullanılmasının önemi vurgulanmıştır. Biz de çalışmamızda yaşa bağlı değişimleri dışlamak için hasta ve sağlıklı grubumuzu oluştururken benzer yaş ortalaması olmasına dikkat ettik. Erkeklerde kadınlara göre PH görülme sıklığı daha fazladır (27). Çalışmamızda gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Cinsiyetin hasta ve sağlıklı gruplar arasında hacimsel sonuçları etkilememesi için çalışmaya katılan kişilerde cinsiyet dağılımına dikkat ettik. Çalışmamızda kullandığımız testlerin uygulanabilirliği açısından en az ilkokul mezunu kişiler çalışmaya dahil edilmiştir. Gruplar arasında eğitim durumu ve hasta gruplar arasında hastalık süresi açısından fark bulunmamıştır.

5.1. Sağlıklı Kontroller ile TD-PH ve PIGD-PH Olgularının Volümetrik MRG Bulgularının İncelenmesi

Tremor patofizyolojisi tam anlaşılamamış olsa da cerebello-thalamo-kortikal döngüyle ilişkilendirilmiştir (38). PH motor alt grupları ve SK'ler arasında yapılan bir voksel temelli hacim çalışmasında gruplar arasında cerebellum hacimlerinde anlamlı fark bulunmamıştır ve bu sonucu motor alt gruplandırma yöntemi olarak ilk semptoma göre yapmalarıyla ilişkilendirmişlerdir (76). Piccinin ve ark yaptıkları çalışmada TD hastalarda cerebellum GM yapı hacimlerinin azaldığını, AR grupta istatistiksel anlamlılık bulunmadığını; ancak gruplama farklılığının da sonuçları etkileyebileceğini söylemişlerdir (77). Bu sonuç tremorun cerebellum ilişkili olduğu hipotezini destekler niteliktedir. Voksel temelli bir MRG çalışmasında cerebellum GM hacim azalmasını bradikinezi ile ilişkilendirmişlerdir (78). AR hastaların TD'ler ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ise cerebellum posterior lobul ve bazal ganglion fonksiyonel bağlantısı AR grupta azalmış olarak bulunmuştur ve bu bağlantısallık nondominant semptom ciddiyetiyle ters orantılı olduğu belirtilmiştir (79). Bizim çalışmamızda TD, PIGD ve SK arasında cerebellum GM ve WM hacimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuçlarımızda anlamlılık olmaması çalışmaya katılan hastaların farklı evrelerde olabileceğinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca hacim azalması veya artması fonksiyonellik göstergesi olmadığından tremorun ilişkili olduğu cerebello-thalamo-kortikal döngünün cerebellum hacim değişimiyle ilişkisini de açıklamayacağını düşünmekteyiz. Ancak literatürde tremor patofizyolojisinde cerebellumun rolünü açıklayan çalışmalar mevcut olduğu gibi diğer motor semptomlarla ilişkisiyle ilgili çalışmalar da mevcuttur (80). Literatürdeki bu farklılıkların kullanılan yöntemlerden, dahil edilen hasta gruplarının sınıflandırma farklılığından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Cerebellum'un PH alt motor gruplarında öneminin araştırılması TD ve PIGD farkını belirlemede destek sağlayacağını düşünmekteyiz.

Subkortikal yapılara ait olan bazal ganglion patolojisi Parkinson Hastalığı'nın temelini oluşturur. Bu yapıların oluşturduğu nigrostriatal yolaktaki dopaminerjik nöron kaybı hastalığın patofizyolojisinde gözlenmektedir (29). Katz ve ark tarafından 2013 yılında yapılan voksel temelli bir çalışmada TD ve PIGD gruplar karşılaştırılmış ve PIGD alt grupta frontal, parietal, temporal ve occipital loblardaki GM hacim azalmalarını istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada PIGD grupta subkortikal

alanlardan özellikle nuc. caudatus'ta ve cerebellumda GM hacim azalması gözlenmiştir (81). Yine Katz ve ark 2016 yılında TD, PIGD ve SK arasında yaptığı çalışmada subkortikal alanlardan TD ve PIGD arasında globus pallidus ve amygdala; PIGD ve SK arasında nuc. caudatus, putamen ve amygdala; TD ve SK arasında ise nuc. caudatus, globus pallidus ve amygdala'da istatistiksel anlamlı hacimsel azalma gözlenmiştir (82). Yin ve ark TD, PIGD ve SK arasında yaptığı çalışmada ise PIGD'de SK'ye göre sol putamen, sağ ve sol nuc.caudatus GM hacimsel azalma; TD'de PIGD'ye göre sağ putamen GM hacimsel azalma gözlenmiştir (83). Herb ve ark motor alt gruplarla yaptıkları çalışmada subkortikal yapıların hacimleri arasında anlamlı fark bulmamışlardır (84). Bizim çalışmamızda ise TD-PH, PIGD-PH ve SK'ler arasında subkortikal yapılarda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır.

Gyrus rectus frontal loba ait bir yapıdır ve hem corpus callosumla hem de gyrus cinguli ile bağlantısı bulunmaktadır (85). Gyrus rectus'un fonksiyonu tam olarak anlaşılamamıştır. PH'de yapılan fonksiyonel bağlantısallık çalışmasında PH-HKB ve PH-N'de SK'lere göre sağ gyrus rectus ağ bağlantısında azalma bulunmuştur (86). Hasta grupları arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Sağlıklı kontroller ile hasta grupları arasında fark bulunması gyrus rectus'un PH'da etkilenen yer olabileceğini belirtmişlerdir. Güllüoğlu ve ark yaptıkları çalışmada PH-HKB ile SK'leri karşılaştırmış ve gyrus rectus hacminde istatistiksel anlamlılık bulamamıştır (87). Li ve ark çalışmasında ise esansiyel tremor, TD-PH ve SK'leri fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) çalışmasında karşılaştırılmış ve gyrus rectus'la bir anlamlılık bulamamışlardır (88). PH ve SK arasındaki fMRG çalışmasında gyrus rectus'ta fraksiyonel anizotropi (FA) değeri hastalarda azalmış olarak bulunmuştur (89). Literatüre bakıldığında gyrus rectus ve PH motor semptomlarla ilişkisini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda total ve sağ gyrus rectus hacmi PIGD grupta SK'lere göre daha fazla bulunmuştur. Literatürde bu sonuçla ilgili çalışmaya rastlanmaması ve gyrus rectus'un fonksiyonunun tam olarak bilinmemesi sebebiyle sonucumuzu yorumlamak güçleşmiştir. Literatürde PH motor alt gruplarla ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmaması ancak hasta ve sağlıklı gruplar arasında farklılık bulan çalışmaların olması gyrus rectus'un PH ile ilişkili olabileceğini düşündürülebilir. Bizim çalışmamızda da motor alt gruplar arasında farklılık olmayıp PIGD ve SK arasında anlamlı farklılık olması gyrus rectus ve PH ilişkisinden kaynaklanabileceğini düşündürülebilir.

Sulcus centralis'in önünde yer alan gyrus precentralis, primer motor kortektir ve Brodmann'ın 4 no'lu sahası olarak özel isimlendirilir. İki hemisferin birbirine bakan yüzü medial segment parçasıdır ve alt ekstremit motor hareketlerinden sorumludur. TD ve PIGD karşılaştırılan bir çalışmada gyrus precentralis hacmini PIGD'de azalmış olarak bulmuş ve bunu yüksek PIGD skoru ile ilişkilendirmiştir (81). Primer motor kortekste bu hacimsel azalmanın PIGD ilişkili yürüme bozukluklarıyla ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Wang ve ark yaptığı fMRG çalışmasında AR'de SK'lere göre sağ ve sol gyrus precentralis'te fonksiyonel bağlantı azalması gözlenmiştir ve bu sonuç AR puanıyla korele bulunmuştur (90). Ancak yapılan bu çalışmada motor alt grup sınıflandırma farkı mevcuttur. Literatürde yapılan çalışmalarda PIGD grupta primer motor kortekte bu değişimlerin olması PIGD'de daha hızlı motor fonksiyon bozulmasıyla ilişkili olabilir. Esansiyel tremor, TD ve SK'ler arasında yapılan bir çalışmada TD'de SK'lere göre regional homogeneity (ReHo) azalmış; esansiyel tremorda ise TD'ye göre artış bulunmuştur (88). Bu sonucun TD'de esansiyel tremora göre yürüme ve postür bozukluğunun daha fazla görülmesi nedeniyle olabileceğini vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda gyrus precentralis'de TD'de SK'lere göre hacimsel büyüklük gözlenmiştir. Literatürle bizim çalışma sonuçlarımızın farklı çıkmasını kullanılan yöntem ve alt gruplama farklılığından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Anterior cingulate korteks duygularla ilişkilidir (91). Subcallosal area, anterior cingulate korteks'in bir parçası olup frontal lobda bulunur ve Brodmann 25 no'lu saha olarak bilinir. Parkinson hastalarında kullanılan, nondopaminerjik semptomların ciddiyetiyle alakalı bir ölçek postüral instabilite, yürüyüş bozukluğu, psikotik semptom, gündüz uyku hali, otonomik disfonksiyon, kognitif bozukluk ve depresif semptomları sorgular. PH ve SK arasında yapılan bir çalışmada PH'de anterior cingulat korteks ve posterior cingulate korteks iletişim ağlarındaki azalma bu ölçek skorunun kognitif bozukluk ve gündüz uyku hali skorlarıyla korele bulunmuştur (92). PH-D hastalarındaki kognitif bozukluğun bir kısmı cingulate korteks fonksiyon bozukluğuna bağlıdır (91). Subcallosal area'nın motor fonksiyondan daha çok nonmotor fonksiyonlarla ilişkili olması sebebiyle literatürde PH motor alt gruplarıyla ilişkili çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda total ve sağ subcallosal area hacmi PIGD' de SK'lere göre büyük bulunmuştur. Bu sonucumuz subcallosal area'nın kognitif fonksiyonla ilişkili olması sebebiyle PIGD grupta kognitif bozukluğun daha fazla görülmesinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Ancak literatürde motor semptomlar ve hacim

ilişkisini açıklayan bir çalışma bulunmaması sebebiyle bizim çalışma sonucumuzdaki hasta gruptaki hacim büyüklüğü açıklanamamaktadır. Gelecekte PH motor ve nonmotor fonksiyon puanlarıyla subcallosal area hacim ilişkisini araştıran bir çalışma yapılmasının literatüre destek sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Gyrus supramarginalis, inferior parietal lob'un bir bölümüdür ve inferior parietal lob da Default Mode Network (DMN)'ün temel parçalarındandır. Inferior parietal lob, bilinçli motor hareket üretimiyle ilişkili olup DMN'nin merkezi bir bileşenidir (93). Bazı çalışmalarda DMN dinlenme durumunda kognitif işlev ağında rol aldığı vurgulanmıştır (94). DMN disfonksiyonu PH dahil nörodejeneratif hastalıklarda gözlenmiş ve bu hastalıkların kognitif süreçlerinde rol alabileceği öne sürülmüştür (94). Yapılan bir fMRG çalışmasında PIGD'de TD ve SK'lere göre medial prefrontal thalamus ile gyrus supramarginalis arasında azalmış fonksiyonel bağlantı bulunmuştur (93). PH ve SK arasında yapılan bir çalışmada ise sulcus lateralis'ten gyrus supramarginalis'e kadar uzanan yapılarda hacimsel azalma bulunmuştur ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (95). Li ve ark TD, AR ve SK'ler arasında yaptığı çalışmada gyrus supramarginalis'in yüzey alanını AR'de SK'ye göre anlamlı olarak düşük bulmuştur (96). Biz çalışmamızda gyrus supramarginalis hacimsel azalmasını TD ve PIGD'de sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Literatürde PH motor alt grupta farkı çalışmalarda dikkat çekmiştir ve gyrus supramarginalis'in tremor ile ilişkisini gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar gyrus supramarginalis'in nörodejeneratif hastalık olan PH ile ilişkisini destekler niteliktedir. Motor hareketlerin kognitif sürecinde yer alması sebebiyle PH'nin motor alt gruptandırmasında sağlıklı kontrollere göre hacimsel azalmanın olması çalışmaları destekler niteliktedir. Gyrus supramarginalis; superior temporal gyrus'la komşu ve occipital, temporal ve parietal lobun arasında bağlantıda olması sebebiyle kognitif işlevlerde fonksiyon gösterir. PIGD'de gyrus supramarginalis hacimsel azalma gözlenmesi kognitif bozukluğa daha yatkın olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Gyrus cinguli cerebral hemisferlerin medial yüzünde, limbik sistemin ana parçalarından olup duygu ve davranışların regülasyonunu sağlar (97). Posterior cingulate gyrus, inferior parietal lobun medialinde, DMN'nin bir bölümü olup precuneus'un dorsalinde yer alır. Çalışmamızda total ve sağ posterior cingulate korteks hacmi PIGD ve SK'ler arasında anlamlı bulunmuştur. Bu sonuç PIGD'nin kognitif bozukluğa daha yatkın

olmasından kaynaklanabilir. Yapılan bir çalışmada sağlıklı bir beyinde posterior cingulate korteks aktivitesi ile kognitif fonksiyonlar ilişkili bulunmuştur. Posterior cingulate korteks'in nörodejeneratif hastalıklardan olan Alzheimer Hastalığı ile ilişkisi PH'den fazladır (98). Literatürde PH motor alt gruplarıyla posterior cingulate korteks hacimsel ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan çalışmalara bakıldığında posterior cingulate korteks ve kognitif bozukluk ilişkisini tartışmanın daha etkin olabileceğini düşünmekteyiz.

5.2. Hasta Gruplarının Nöropsikolojik Test Puanlarının İncelenmesi

Çalışmamızda Litvan ve ark belirlediği seviye 1 PH-HKB tanı kriterlerine göre yapılan sınıflandırmada, TD-HKB ve PIGD-HKB hastalarının MMDT, MoCA, saat çizme testi puanı hem TD-N hem de PIGD-N hastaların puanlarına göre; PIGD-N hastaların MoCA puanı TD-N hastalara göre; TD-HKB hastaların sözel harf akıcılığı, geri sayı menzili puanı hem TD-N hem de PIGD-N hasta puanlarına göre; PIGD-HKB hastaların ileri sayı menzili puanı TD-N hasta puanına göre; PIGD-N hastaların Luria ardışık çizimler testi puanları TD-HKB ve PIGD-HKB hastalarına göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir. Luria ardışık çizimler puanlarının HKB hastalarında daha yüksek bulunmasının sebebi testte hata yapmayanların sıfır, maksimum hata yapanların ise üç puan almasıdır. Genel olarak bakıldığında HKB olan hastaların global kognitif testlerde, yürütücü işlev, dikkat ve hafıza belleğinde ve görsel-uzamsal bellek testlerinde bozulmalar gözlenmiştir. Bu bozulmalarla kognitif bozukluğu olan ve olmayan hastaların birbirinden ayrıldığı bulunmuştur. Uygulanan testlerin gruplar arasındaki anlamlılığı hastalık gruplarının klinik seyriyle paralellik göstermektedir. Literatürde hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerine göre kognitif bozukluk görülme ihtimalinin değişiklik gösterdiği vurgulanmıştır (46). Çalışmamızda hasta grupları arasında yaş, cinsiyet ve hastalık süresi arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır, eğitim süreleri arasında anlamlılık vardır. Yapılan çalışmalarda test puanlarının düşük eğitim seviyesinde negatif yönde etkilendiği bilinmektedir (99). Ancak düşük eğitim seviyesi sadece test puanlarını etkilemez, kognitif bozulma için de risk faktörüdür (46, 99). Literatürde kognitif rezerv için IQ'nun eğitim seviyesinden daha etkin olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcuttur (100). Bizim çalışmamızda eğitim sürelerinin gruplar arası anlamlı bulunmasını hem test puanlarının düşüklüğüne neden olduğunu hem de kognitif bozukluğa yatkınlığı arttırmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Hoogland ve ark yaptıkları bir kohort çalışmasında PH-HKB tanı kriterlerinde uluslararası yayınlardaki farklılıkların önüne geçmek için ortak bir nöropsikolojik test bataryası belirlemeyi amaçlamışlardır (101). Ancak yaptıkları bu çalışmada amaçlarına ulaşamamışlardır çünkü yayınlanmış normatif verileri kullanan çalışmalar ile çalışmasına özgü normatif verilerini kullanan çalışmalar arasındaki uyumsuzluk ve çalışmalardaki sağlıklı kontrollerin ortalamanın üstündeki performansları sonuçları yorumlamalarını engellediklerini vurgulamışlardır.

5.3. TD-PH ve PIGD-PH Olgularında Hafif Kognitif Bozukluk ile Volümetrik MRG Bulgularının İncelenmesi

Son dönemlerde cerebellum'un PH'nin motor ve nonmotor semptomlarıyla ilişkisini ortaya koyan çalışmalar artmaktadır. Yapılan fonksiyonellik çalışmalarında motor ve nonmotor semptomların cerebellum'un farklı yapılarıyla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (78). PH-HKB, PH-N ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada sağ cerebellum GM hacmi PH-HKB grubunda PH-N'e göre daha az bulunmuştur (102). Literatürde yapılan bir çalışmada kognitif bozukluklarla beraber motor defisitlerin cerebellum hacimsel azalmasıyla ilişkili olduğu söylenmiştir (103). Çalışmalardaki sonuçlar kortikal ya da subkortikal alanlarda kognitif bozuklukla ilgili kısımlarda PH-HKB'de hacimsel azalma olabileceği yönündedir. PH-HKB ve PH-N grup SK'lerle karşılaştırıldığında SK'lere göre iki grupta da cerebellum GM hacimsel azalması gözlenmiş, ancak PH-HKB ve PH-N grup karşılaştırıldığında ise cerebellum GM hacimsel azalması gözlenmemiştir. Aynı çalışmada cerebellum WM'de gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (104). Danti ve ark yaptıkları bir çalışmada TD-HKB ve PIGD-HKB hasta grupları arasında hacimsel olarak anlamlı bir farklılık bulmamışlardır (105). Ancak PIGD-HKB ve SK arasında parietal lobda farklılık bulmuşlardır ve bu sonucun PIGD grubun kognitif bozuklukla ilişkisinin TD'ye göre daha fazla olduğu hipotezini doğruladıklarını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda aynı motor veya nonmotor alt gruplarda anlamlılık bulmamıza rağmen PIGD-HKB gruptaki anlamlı hacimsel azalma PIGD grubun prognozunun daha kötü olduğu hipotezini doğrular yönde olabilir. Çalışmamızda cerebellum bölümleri hacimsel ve fonksiyonel olarak incelenemediği için sonuçlarımızdaki anlamlılığın tremor veya kognitif bozukluk sebebiyle olup olmadığı anlaşılamamıştır.

Nucleus accumbens, beyin ödül ağıyla ilişkili anatomik olarak ventral striatum'un bir parçasıdır. Nyberg ve ark 2015 yılında kognitif bozukluğu olmayan PH'leri TD ve

PIGD olarak gruplandırmış ve sağlıklı grupla karşılaştırdığı çalışmada PIGD'de nuc.accumbens'i TD ve SK'lere göre hacmini daha az bulmuştur ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu sonucu TD alt grupta kronik dopaminerjik replasmanın mezolimbik yol üzerine etkisinden dolayı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (106). Diğer bir çalışmada PH-HKB'nin PH-N ve sağlıklı kontrollere göre nuc.accumbens'te hacimsel azalma görüldüğü ancak sağlıklı kontrollerle istatistiksel anlamlı olmayan sonuçlar elde edildiği gözlenmiştir (107). Bu hastalara uygulanan nöropsikolojik testlerle de korelasyon bulunmamıştır. yapılan bazı çalışmalarda nuc. accumbens'in yürütücü işlev ve ödül sistemi arasında bağlantıyla frontal korteks ve limbik sistem arasında projekte olduğunu ve böylece bazı kognitif ve duygusal fonksiyonlarda önemli rol oynadığı vurgulanmıştır (108). Bizim çalışmamızda nuc.accumbens PIGD-HKB ile PIGD-N hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. TD ile PIGD gruplar arasında fark bulunmaması nuc.accumbens'in motor fonksiyonla değil kognitif fonksiyonla ilişkili olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. PIGD grupta ise HKB olan ve olmayan hastalar arasında PIGD-HKB'lerde hem total hem de sağ nuc.accumbens hacmi azalmış bulunmuştur. Bu sonuçlar nuc.accumbensin kognitif fonksiyonla ilişkili olduğunu vurgulayan diğer çalışmaları destekler niteliktedir.

Parkinson hastalığı patofizyolojisinde dopaminerjik nöron azalması pallidum'un anormal uyarılabilirliğine yol açacağı ve bunun da motor semptomlarla ilişkili olduğu düşünülür. Parkinson hastalarını 0. ve 48. aylarda inceleyen bir longitudinal voksel temelli çalışmada pallidum hacminde azalma gözlenmiş ve hastaların UPDRS-3 skorlarıyla pallidum hacmi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (109). Yapılan çalışmalarda gözlenen PH'de subkortikal yapılarda hacimsel azalma bu çalışmanın sonucuyla birlikte yorumlandığında pallidumdaki hacimsel azalmanın motor semptomlarla daha az ilişkili olabileceği yönünde olabilir. Mak ve ark yaptıkları longitudinal bir çalışmada PH-HKB ve PH-N hastaları 0. Ve 18. aylarda hacimsel olarak karşılaştırdıklarında subkortikal yapılardan pallidumda istatistiksel olarak anlamlı değişim bulmamışlardır (107). Parkinson hastalarının motor veya nonmotor semptomlara göre alt gruplara ayrılmadığı bir çalışmada sol pallidum hacmi sağlıklı kontrollere göre azalmış bulunmuştur (110). Parkinson hastalarının UPDRS-1 ve UPDRS-3 puanlarıyla subkortikal yapı hacimlerinin karşılaştırıldığı longitudinal bir çalışmada pallidum hacmindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı ve kognitif bozuklukla ilişkili olduğu bilinen UPDRS-1 skoruyla pozitif olarak korele bulunmuştur (111). Bizim çalışmamızda sağ pallidum hacmini PIGD-HKB'de

PIGD-N'ye göre azalmış bulduk ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı. Sonuçlarımızda pallidumda bulunan anlamlı değişikliğin motor alt gruplar arasında olmayıp PIGD-HKB ve PIGD-N arasında olması pallidumun kognitif bozuklukla ilişkili olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Parkinson hastalığının heterojen olduğu bilinmektedir. Literatürdeki bu değişken sonuçların ve bizim çalışmamızdaki sonucun bu bilgiyi destekler nitelikte olduğunu düşündürebilir.

Frontal lobda dopamin alımının erken azalmasının PH'de kognitif bozuklukla ilişkili olduğu ve planlama, çalışma hafızası, yürütücü işlevlerin fronto-striatal döngüyle bağlantısı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (112). PH-HKB, PH-N ve SK'lerin karşılaştırıldığı bir çalışmada PH-HKB middle frontal gyrus ve inferior frontal gyrus hacmi SK'lere göre azalmış bulunmuş ancak PH-HKB ve PH-N hastalar arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır (102). Yapılan önceki çalışmalarda frontal lob ve yürütücü işlevlerin bağlantısı bilinmektedir (102, 104). Frontal kortekste GM hacim azalması ile uygulanan nöropsikolojik testlerden MoCA'nın korele olması da bu bulguları destekler (102). Gao ve ark yaptıkları bir çalışmada PH-HKB'nin SK'lerden frontal lob GM hacim azalması; PH-N olanlardan ise sol superior frontal gyrus, inferior frontal gyrus ve sağ middle frontal gyrus GM hacim azalması bulmuştur (104). Yaptıkları çalışmada MoCA ile sağ inferior frontal gyrus GM hacim azalması korele bulunmuştur. Zheng ve ark yaptıkları metaanaliz çalışmasında frontal lob GM hacim azalmasının PH-HKB'de görüldüğünü ve bunun yürütücü işlevle ilişkili olduğunu vurgulamıştır (113). Literatürde motor alt gruplar arasında PIGD'de TD'ye göre frontal lobda hacimsel azalmanın daha fazla olduğu çalışmalarda gözlenmiştir (83, 114, 115). Parkinson hastalığı motor alt grupları ve sağlıklı kontroller arasında yapılan fMRG çalışmasında TD-PH'de inferior frontal gyrus pars orbitalis'te fonksiyonel bağlantı artışı gözlenmiş, bu sonuç TD-PH'nin progresyonunun daha yavaş olmasıyla ilişkilendirilebilir ve yapılan bu çalışmada PIGD-PH alt grupla arasında biyobelirteç olabileceği söylenmiştir (116). Ancak fonksiyonellik artışının hacim azalma veya artma ile bağdaştırılabilecek bir gösterge olmadığını düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda PIGD-HKB'de PIGD-N'ye göre inferior frontal gyrus pars orbitalis'te hacimsel azalma bulunmuştur. Bu sonuç literatürdeki kognitif bozukluk ile frontal lob hacimsel azalma bulgularını destekler niteliktedir. Sonuçlarımızdaki hacimsel azalmanın PIGD-HKB hasta grubunda gözlenmesi PIGD alt grubun TD'ye göre kognitif bozukluğa daha yatkın olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Parkinson hastaları ile SK'leri karşılaştıran bir çalışmada kognitif bozukluğun bilateral frontal, temporal ve occipital lob azalmış GM hacmi ile ilişkili olduğu söylenmiştir (117). Wang ve ark fMRG çalışmasında sağ üst ekstremité ile sağ inferior occipital gyrus arasında fonksiyonel bağlantıda SK'lere göre TD'de artış; PIGD ise azalma bulunmuştur (116). Bu sonuç değişen motor fonksiyon farklılığından kaynaklanabilir. Yine bir fMRG çalışmasında TD ve PIGD gruplarda SK'lere göre occipital lobda fonksiyonellik azalırken; TD'de PIGD'ye göre fonksiyonellik artışı bulunmuştur (118). Literatürdeki bu çalışmaya MMDT puanları normal olan kişiler dahil edilmiştir. Güllüoğlu ve ark PH-HKB ile SK'leri karşılaştırdığı çalışmada PH-HKB'de superior ve middle occipital gyrus'ta hacimsel azalma bulmasına rağmen inferior occipital gyrus'ta anlamlı sonuç bulamamıştır (87). Yaptıkları çalışma PH-HKB'de occipital lob hacimsel azalması olduğunu göstermektedir. Song ve ark SK ile PH-N, PH-HKB ve PH-D hasta grupları arasında occipital lobda hacimsel azalma bulurken hasta grupları arasında occipital lobda istatistiksel anlamlılık bulamamıştır (119). Görsel halüsinasyonu olan PH'lerle yapılan bir çalışmada inferior occipital gyrus'ta halüsinasyonu olmayanlara ve sağlıklı kontrollere göre hacimsel azalma bulunmuştur (120). Görsel halüsinasyonla ilişkisi inferior occipital gyrus'un sekonder görme merkezini içermesi ve görsel uyarılarla ilişkili olmasına bağlanmıştır. Biz çalışmamızda TD-HKB'de PIGD-N'ye göre sağ inferior occipital gyrus'ta hacimsel azalma bulduk. Bu sonucumuzun aynı motor alt grupta veya aynı nonmotor alt grupta olmaması inferior occipital gyrus'un tremor ya da kognitif bozukluktan hangisi kaynaklı olduğunu yorumlamamızı güçleştirmektedir. Literatürde occipital lobun PH'de hem motor hem de nonmotor semptomlarla ilişkili olduğunu gösteren çalışmaların mevcut olması sonuçlarımızdaki farklılığı destekleyebileceğini düşündürmektedir.

5.4. Nöropsikolojik Test Bulguları ile Cerebrum ve Cerebellum Yapı Hacimleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

PH grubundaki olgulara nöropsikolojik testler uyguladık. Bu testler global kognitif testlerden MMDT, MoCA; yürütücü işlev belleği için sözel akıcılık testleri, saat çizme testi, Luria ardışık çizimler testi; dikkat ve çalışma belleği için sayı menzili testleri; görsel uzamsal bellek içinse saat çizme testidir.

PH'lere uygulanan nöropsikolojik testlerin beyin yapılarının hacim değişikliği ile korelasyonunu inceledik. Bu korelasyon sonuçlarının kognitif bozukluğun TD ve PIGD ile ilişkisini anlamaya yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamıza demansı olan Parkinson hastalarını dışlamak için MMDT'den 25 puan ve üzeri alan hastaları dahil ettik. MMDT ile total, sağ ve sol cerebellum hacmi, total ve sol cerebellum WM hacmini pozitif yönde korele bulduk. MMDT kognitif işlev bozukluklarında kullanılan global bir nöropsikolojik testtir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların hepsi normal MMDT puanına sahipti. MMDT puanı arttıkça bu yapılardaki hacimler büyük bulunmuştur. Sağlıklı kişilerle yapılan bir çalışmada MMDT puanı total GM hacmiyle pozitif yönde korele bulunmuş, diğer yapıların hacimleriyle korele bulunmamıştır (121).

MoCA, PH'de HKB veya demans tanısı koymak için global testler arasında geçerliliği daha yüksek olan bir testtir (122). MoCA yürütücü işlevlere daha fazla odaklanır (104). Gao ve ark çalışmasında inferior frontal gyrus GM, cerebellum lobus posterior GM MoCA ile; cerebellum lobus posterior WM'si MMDT ve MoCA ile pozitif korele bulunmuştur (104). Cerebellum'un hem motor hem de nonmotor semptomlarla ilişkili olduğu önceki çalışmalarda belirtilmişti (78, 80). Cerebellum, cerebro-cerebello bağlantı özellikle cerebello-prefrontal döngüyle yürütücü işlevlerde etkindir (80, 123). Cerebellum yapıları ve MoCA korelasyonu ikisinin de yürütücü işlevlerle ilişkili olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Kliniklerde uygulanacak MoCA ve çekilen MRG analizleriyle cerebellum yapılarının hacimsel azalması bize PH-HKB'de etkilenen yapının yürütücü işlevlerle ilişkili olduğu konusunda fikir verebilir.

Yürütücü işleve spesifik olan testlerin cerebellum ve frontal loba ait yapılarla korele bulunmaması hastaların hastalığın erken evrelerinde olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Elde ettiğimiz sonuçlarda MMDT ve MoCA'ya bakıldığında MoCA daha fazla yapıyla korele bulunmuştur. Kognitif bozuklukta MoCA'nın MMDT'den daha sensitif olabileceği yönündeki hipotezleri doğrular yönde sonuçlar elde ettiğimizi düşünmekteyiz (104).

Saat çizme testi yürütücü ve görsel uzamsal işlevlerle ilişkili bir testtir (124). Özellikle frontoparietal lob disfonksiyonlarının taranmasında kullanılan hızlı bir testtir. Eğitim ve sosyoekonomik düzeyden etkilenmemesi avantajlarındandır. Occipital lob görsel

işlevlerle ilişkilidir. Çalışmamızda saat çizme testi ve inferior occipital gyrus arasında pozitif yönde korelasyon bulduk. Alzheimer hastalarında yapılan bir çalışmada saat çizme testi ve occipital lob arasında korelasyon bulmuşlardır (125). Saat çizme testinin görsel-uzamsal işlev testi olması ve occipital lob'un görsel işlevlerle ilişkisinin olmasıyla literatürü destekler sonuçlar bulduğumuzu düşünmekteyiz.

Geri sayı menzili testi, sayı menzili testinin bir parçasıdır. Dikkat ve çalışma hafızasına yöneliktir. Ancak geri sayı menzili testi basit dikkatten daha çok yürütücü işlevlerin de eşlik ettiği dikkatin daha kompleks şekliyle de ilişkilidir (126). Geri sayı menzili testi sol cerebellum WM ile korele bulunmuştur. Cerebellum'un nonmotor semptomlarla fonksiyonel bağlantısı literatürdeki çalışmalarda bulunmuştur(78). Çalışmamızda geri sayı menzili testinin korele bulunduğu yerde ileri sayı menziline korelasyon bulunmaması bu testlerin ayrı ayrı değerlendirilmesi gerektiğini vurgulayan literatürü destekler sonuç bulduğumuzu düşünmekteyiz (126).

Nuc.accumbens beyin ödül sistemiyle ilişkili limbik sistemin bir bölümüdür. Bazı çalışmalar ödül ve motivasyon sisteminin yürütücü işlevleri modüle edebileceğini savunur ve frontal korteks ile limbik sistem bağlantısında yer alan nuc.accumbens'i ödül sistemi ve yürütücü işlevler arasındaki bağlantı olarak gösterir (108). Luria ardışık çizimler testi yürütücü işlev testlerinden biridir. Yapılan bir çalışmada Luria ardışık çizimler testinin PH'de yürütücü işlev testi olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (127). Biz çalışmamızda nuc.accumbens ile Luria ardışık çizimler testi arasında pozitif korelasyon bulduk. Test puanlamasında hata sayısı arttıkça verilen puanın artmıştır.

Çalışmamızda limitasyonlar mevcuttur. PH-HKB tanısını seviye 1'e göre koymak dezavantajımızdır. Seviye 2'ye göre koyulan tanılar kognitif bozukluğu alt gruplara ayırmayı sağlar. HKB alt gruplarının beyin patolojilerinin farklı olması sebebiyle klinik durumları da farklı olabilir (128). Literatüre bakıldığında PH-HKB tanısında çalışmaların farklı seviyelere göre tanı koyması, seviye 2'ye göre tanı koyanların kriter olarak 1, 1.5 ve 2 standart sapmadan birini kullanmaları ve uygulanan nöropsikolojik testlerin her çalışmada aynı olmaması gibi farklılıklar gözlenmiştir. Çalışmalarda kullanılan ortak bir seviye, değer ve test olmaması da HKB tanısını değiştirmektedir. Bizim çalışmamızda da tanı seviye 1'e göre koyulmuştur. Bu da literatürle uyumsuz çıkan sonuçlarımızı açıklayabilir.

Sonuç olarak bu tez çalışması kapsamında ilk kez motor alt gruplara ayrılan PH'lerde hafif kognitif bozukluğu olan ve olmayan hastaların cerebrum ve cerebellum hacimleri vol2Brain yöntemiyle incelenmiştir. Çalışmamızda motor alt gruplara ayrılan hastalar arasında özellikle frontal loba ait yapılarda, parietal lob ve limbik sisteme ait yapılarda hacimsel değişimler gözlenmiştir. Bu hacimsel değişimler bazı yapılarda hasta gruplarında bazı yapılarda ise sağlıklı grupta daha fazla bulunmuştur. Hastalığın motor semptomlarının beyne ait yapıları etkilediği ancak hacimsel ölçümün motor fonksiyonlar için beyinde fonksiyonellik göstergesi olmadığını düşündürmüştür. Kognitif durumuna göre hafif kognitif bozukluğu olan ve olmayan hastaların cerebellum, subkortikal, frontal ve occipital loblara ait yapılarında hacimsel değişimler gözlenmiştir. Bu hacimsel değişimler motor alt gruplara göre değişmekle birlikte kognitif bozukluğu olan hastalarda yapıların hacimsel azalması olarak bulunmuştur. Hacimsel azalma gözlenen yapılar özellikle yürütücü işlevlerle ilişkili olup hafif kognitif bozuklukta öncelikle bozulması beklenen yürütücü işlev testleriyle de korele bulunmuştur. Bu hacimsel değişim ve korelasyon literatürü destekler niteliktedir. İlerleyen dönemlerde seviye 2'ye göre yapılacak bir HKB tanısı ve alt gruplandırması daha etkin sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir. Gelecekte örneklem sayısının artırılarak yapılacak çalışmaların, beyin MRG'leriyle elde edilen hacimsel sonuçları güçlendirmesi ve uygulanacak nöropsikolojik testlerle bu sonuçların korelasyonunun PH-HKB erken tanı ve tedavi süreçlerinde kliniklerde yaygın olarak kullanılmasına yardımcı olacağını düşünmekteyiz. Erken tanı alan ve tedavisi başlanan PH-HKB'lerin demansa ilerleme süreçlerinin de ertelenebileceğini ve bu sayede hem hastaların hem de onlarla ilgilenen kişilerin iş yüklerinin azalmış olabileceği öngörüsündeyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Kalia L V., Lang AE (2015). Parkinson's disease. *The Lancet* 386: 896–912.
2. Jellinger KA (2022). Morphological basis of Parkinson disease-associated cognitive impairment: an update. *Journal of Neural Transmission* 129: 977–999.
3. Thaler A, Alcalay RN (2022). Diagnosis and medical management of Parkinson disease. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology* 28: 1281–1300.
4. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, Schrag AE, Lang AE (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers* 2017 3:1 3: 17013.
5. Prajjwal P, Flores Sanga HS, Acharya K, Tango T, John J, Rodriguez RSC, Dheyaa Marsool Marsool M, Sulaimanov M, Ahmed A, Hussin OA (2023). Parkinson's disease updates: Addressing the pathophysiology, risk factors, genetics, diagnosis, along with the medical and surgical treatment. *Annals of Medicine & Surgery* 85: 4887–4902.
6. Simon DK, Tanner CM, Brundin P (2020). Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine* 36: 1–12.
7. Jankovic J, Tan EK (2020). Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 91: 795–808.
8. Stebbins GT, Goetz CG, Burn DJ, Jankovic J, Khoo TK, Tilley BC (2013). How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: Comparison with the unified Parkinson's disease rating scale. *Movement Disorders* 28: 668–670.
9. Jenner P, Morris HR, Robbins TW, Goedert M, Hardy J, Ben-Shlomo Y, Bolam P, Burn D, Hindle J V., Brooks D (2013). Parkinson's disease-the debate on the clinical phenomenology, aetiology, pathology and pathogenesis. *Journal of Parkinson's Disease* 3: 1–11.
10. Marras C (2015). Subtypes of Parkinson's disease: State of the field and future directions. *Current Opinion in Neurology* 28: 382–386.
11. Thenganatt MA, Jankovic J (2014). Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurology* 71: 499–504.

12. Bode M, Kalbe E, Liepelt-Scarfone I (2024). Cognition and activity of daily living function in people with Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission* 131: 1159–1186.
13. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, et al. (2008). Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders* 23: 2129–2170.
14. Heim B, Krismer F, De Marzi R, Seppi K (2017). Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission* 124: 915–964.
15. Wojtala J, Heber IA, Neuser P, Heller J, Kalbe E, Rehberg SP, Storch A, Linse K, Schneider C, Gräber S, Balzer-Geldsetzer M, Hilker-Roggendorf R, Oberschmidt C, Baudrexel S, Witt K, Schmidt N, Deuschl G, Mollenhauer B, Trenkwalder C, Liepelt-Scarfone I, Spottke A, Roeske S, Wüllner U, Wittchen HU, Riedel O, Dodel R, Schulz JB, Reetz K. (2019). Cognitive decline in Parkinson's disease: The impact of the motor phenotype on cognition. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 90: 171–179.
16. Strauss I, Lipsman N, Lozano AM, Aziz T, Pereira EA, Ribas GC (2016). Neuroanatomy. In: Standring S, Crossman AR, editors. *Gray's Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practise*, 41st ed. Elsevier, pp 350–389.
17. Paulsen F, Waschke J (2018). *Sobotta Atlas of Human Anatomy Volume 3 Head, Neck and Neuroanatomy*, 16th ed. (Vol. 3), Munich: Elsevier.
18. Taner D, Atasever A, Durgun B (2011). *Fonksiyonel Nöroanatomî, Onuncu baskı*. Ankara: ODTÜ Geliştirme Vakfı.
19. Arıncı K, Elhan A (2020). *Anatomi, Yedinci baskı (Vol. 2)*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.
20. Erzurumlu R, Şengül G, Ulupınar E (2019). *Nöroanatomî, Birinci Baskı*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.
21. Mtui E, Gruener G, Dockery P (2016). *Fitzgerald's Clinical Neuroanatomy and Neuroscience*, 7th ed. Philadelphia: Elsevier.

22. Martin JH (2021). *Neuroanatomy Text and Atlas*, 5th ed. United States.
23. Arifoğlu Y (2016). *Her Yönüyle Anatomi*, Birinci Baskı İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.
24. Parkinson J (2002). An Essay on the shaking palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14: 223–236.
25. Tysnes OB, Storstein A (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission* 124: 901–905.
26. Ou Z, Pan J, Tang S, Duan D, Yu D, Nong H, Wang Z (2021). Global trends in the incidence, prevalence, and years lived with disability of Parkinson's disease in 204 countries/territories from 1990 to 2019. *Frontiers in Public Health* 9: 776847.
27. Ben-Shlomo Y, Darweesh S, Llibre-Guerra J, Marras C, San Luciano M, Tanner C (2024). The epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet* 403: 283–292.
28. Kouli A, Torsney KM, Kuan W-L (2018). Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects. In: Stoker TB, Greenland JC, editors. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*, 1st ed. Cambridge: Codon Publications, pp 3–26. doi:10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.
29. Bloem BR, Okun MS, Klein C (2021). Parkinson's disease. *The Lancet* 397: 2284–2303.
30. Kim SY, Lim W (2024). Quantifying harmony between direct and indirect pathways in the basal ganglia: healthy and Parkinsonian states. *Cognitive Neurodynamics* 18: 2809–2829.
31. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research* 318: 121–134.
32. Sveinbjornsdottir S (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry* 139: 318–324.
33. Rodríguez-Violante M, Zerón-Martínez R, Cervantes-Arriaga A, Corona T (2017). Who can diagnose Parkinson's disease first? Role of pre-motor symptoms. *Archives of Medical Research* 48: 221–227.

34. Moustafa AA, Chakravarthy S, Phillips JR, Gupta A, Keri S, Polner B, Frank MJ, Jahanshahi M (2016). Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 68: 727–740.
35. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, et al. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders* 30: 1591–1601.
36. Jankovic J (2008). Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 79: 368–376.
37. Pasquini J, Ceravolo R, Qamhawi Z, Lee JY, Deuschl G, Brooks DJ, Bonuccelli U, Pavese N (2018). Progression of tremor in early stages of Parkinson's disease: a clinical and neuroimaging study. *Brain* 141: 622–626.
38. Dirx MF, Bologna M (2022). The pathophysiology of Parkinson's disease tremor. *Journal of the Neurological Sciences* 435: 1–6.
39. Helmich RC, Hallett M, Deuschl G, Toni I, Bloem BR (2012). Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: A tale of two circuits? *Brain* 135: 3206–3226.
40. Dirx MF, den Ouden H, Aarts E, Timmer M, Bloem BR, Toni I, Helmich RC (2016). The cerebral network of parkinson's tremor: An effective connectivity fMRI study. *Journal of Neuroscience* 36: 5362–5372.
41. Buijink AWG, Van Rootselaar AF, Helmich RC (2022). Connecting tremors - A circuits perspective. *Current Opinion in Neurology* 35: 518–524.
42. Van Den Berg KRE, Helmich RC (2021). The role of the cerebellum in tremor – evidence from neuroimaging. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* 11: 1–17.
43. Palakurthi B, Burugupally SP (2019). Postural instability in parkinson's disease: A review. *Brain Sciences* 9: 239.
44. Bernard BA, Carns D, Stebbins GT, Goldman JG, Goetz CG (2020). Relationship of Movement Disorders Society–Unified Parkinson's Disease Rating Scale nonmotor symptoms to cognitive functioning in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders Clinical Practice* 7: 279–283.

45. Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, Geurtsen GJ, Ballard C, Ray Chaudhuri K, Weintraub D (2021). Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nature Reviews Disease Primers* 7: 47.
46. Bakeberg MC, Gorecki AM, Kenna JE, Jefferson A, Byrnes M, Ghosh S, Horne MK, McGregor S, Stell R, Walters S, et al. (2021). Differential effects of sex on longitudinal patterns of cognitive decline in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 268: 1903–1912.
47. González-Usigli HA, Ortiz GG, Charles-Niño C, Mireles-Ramírez MA, Pacheco-Moisés FP, Torres-Mendoza BM de G, Hernández-Cruz J de J, Delgado-Lara DL del C, Ramírez-Jirano LJ (2023). Neurocognitive psychiatric and neuropsychological alterations in Parkinson's disease: A basic and clinical approach. *Brain Sciences* 13: 508.
48. Roheger M, Kalbe E, Liepelt-Scarfone I (2018). Progression of cognitive decline in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease* 8: 183–193.
49. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, Mollenhauer B, Adler CH, Marder K, Williams-Gray CH, et al. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders* 27: 349–356.
50. Lanskey JH, McColgan P, Schrag AE, Acosta-Cabronero J, Rees G, Morris HR, Weil RS (2018). Can neuroimaging predict dementia in Parkinson's disease? *Brain* 141: 2545–2560.
51. Hoogland J, Boel JA, de Bie RMA, Schmand BA, Geskus RB, Dalrymple-Alford JC, Marras C, Adler CH, Weintraub D, Junque C, et al. (2019). Risk of Parkinson's disease dementia related to level I MDS PD-MCI. *Movement Disorders* 34: 430–435.
52. Weil RS, Costantini AA, Schrag AE (2018). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease-What is it? *Current Neurology and Neuroscience Reports* 18: 17.
53. Baldassarre I, Rotondo R, Piccardi L, Leonardi L, Lanni D, Gaglione M, Stocchi F, Fini M, Goffredo M, Padua E, et al. (2024). The effects of multidisciplinary intensive rehabilitation on cognitive and executive functions in Parkinson's disease: A clinical database analysis. *Journal of Clinical Medicine* 13: 3884.

54. Gattoni MF, Gobbo S, Feroldi S, Salvatore A, Navarro J, Sorbi S, Saibene FL (2025). Identification of cognitive training for individuals with Parkinson's disease: A systematic review. *Brain Sciences* 15: 61.
55. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, et al. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 22: 1689–1707.
56. Gasca-Salas C, Estanga A, Clavero P, Aguilar-Palacio I, González-Redondo R, Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC (2014). Longitudinal assessment of the pattern of cognitive decline in non-demented patients with advanced Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease* 4: 677–686.
57. Yılmaz V (2016). Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeğinin Türkçe standardizasyonu çalışması. Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara
58. Herek D, Karabulut N, Üniversitesi P, Fakültesi T, Dalı RA, Kampüsü K, Denizli T (2010). Manyetik Rezonans Görüntüleme. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni* 1: 214–222.
59. De Micco R, Russo A, Tessitore A (2018). Structural MRI in idiopathic Parkinson's disease. *International Review of Neurobiology* 141: 405–438.
60. Mahlkecht P, Hotter A, Hussl A, Esterhammer R, Schocke M, Seppi K (2010, July). Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegenerative Diseases* 7.
61. Akudjedu TN, Nabulsi L, Makelyte M, Scanlon C, Hehir S, Casey H, Ambati S, Kenney J, O'Donoghue S, McDermott E, et al. (2018). A comparative study of segmentation techniques for the quantification of brain subcortical volume. *Brain Imaging and Behavior* 12: 1678–1695.
62. Manjón J V., Romero JE, Vivo-Hernando R, Rubio G, Aparici F, de la Iglesia-Vaya M, Coupé P (2022). vol2Brain: A New Online pipeline for whole brain MRI analysis. *Frontiers in Neuroinformatics* 16: 862805.
63. Yousaf T, Dervenoulas G, Politis M (2018). Advances in MRI methodology. *International Review of Neurobiology* 141: 31–76.

64. Koussis P, Toulas P, Glotsos D, Lamprou E, Kehagias D, Lavdas E (2023). Reliability of automated brain volumetric analysis: A test by comparing NeuroQuant and volBrain software. *Brain and Behavior* 13: e3320.
65. Celik NG, Tiryaki S (2024). Analysis of major lobe volume and asymmetry of the brain by gender: A vol2Brain Study. *Journal of the Anatomical Society of India* 73: 10–15.
66. Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR (1975). “Mini-Mental State” A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 12: 189–198.
67. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F (n.d.). Standardize Mini Mental Test’in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 13: 273–281.
68. Selekler KCB, Uluç S (2010). Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçek (MOBİD)’nin hafif bilişsel bozukluk ve Alzheimer hastalarını ayırt edebilme gücünün incelenmesi. *Turkish Journal of Geriatrics* 13: 166–171.
69. Skorvanek M, Goldman JG, Jahanshahi M, Marras C, Rektorova I, Schmand B, van Duijn E, Goetz CG, Weintraub D, Stebbins GT, et al. (2018). Global scales for cognitive screening in Parkinson’s disease: Critique and recommendations. *Movement Disorders* 33: 208–218.
70. Tumaç A (1997). Normal deneklerde, frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Psikoloji Bölümü, İstanbul.
71. İlkmen YS, Büyükişcan ES (2022). Verbal fluency tests: Normative data stratified by age and education in an Istanbul sample. *Türk Nöroloji Dergisi* 28: 102–110.
72. Özdeniz E (2001). Bir grup sağ hemisfer ve dikkat testleri performansına yaş ve eğitim değişkenlerinin etkisi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Psikoloji Bölümü, İstanbul.
73. Emek-Savaş DD, Yerlikaya D, Yener GG (2018). Validity, reliability and turkish norm values of the clock drawing test for two different scoring systems. *Türk Nöroloji Dergisi* 24: 143–152.

74. Luria AR (1973). A working brain: An introduction to neuropsychology. (B. Haigh, translator) New York: Basic Books Inc.
75. Fujita S, Mori S, Onda K, Hanaoka S, Nomura Y, Nakao T, Yoshikawa T, Takao H, Hayashi N, Abe O (2023). Characterization of brain volume changes in aging individuals with normal cognition using serial Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Network Open* 6: e2318153.
76. Ma X, Su W, Li S, Li C, Wang R, Chen M, Chen H (2018). Cerebellar atrophy in different subtypes of Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 392: 105–112.
77. Piccinin CC, Lidiane &, Campos S, Paes Guimarães R, Gonzaga Piovesana L, Arci MC, Santos D, Azevedo PC, Brunno &, Campos M, et al. (2017). Differential pattern of cerebellar atrophy in tremor-predominant and akinetic/rigidity-predominant Parkinson's disease. *Cerebellum* 16: 623–628.
78. Li T, Le W, Jankovic J (2023). Linking the cerebellum to Parkinson disease: an update. *Nature Reviews Neurology* 19: 645–654.
79. Guan X, Zeng Q, Guo T, Wang J, Xuan M, Gu Q, Wang T, Huang P, Xu X, Zhang M (2017). Disrupted functional connectivity of basal ganglia across tremor-dominant and akinetic/rigid-dominant Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience* 9: 360.
80. Wu T, Hallett M (2013). The cerebellum in Parkinson's disease. *Brain* 136: 696–709.
81. Rosenberg-Katz K, Herman T, Jacob Y, Giladi N, Hendler T, Hausdorff JM (2013). Gray matter atrophy distinguishes between Parkinson disease motor subtypes. *Neurology* 80: 1476–1484.
82. Rosenberg-Katz K, Herman T, Jacob Y, Kliper E, Giladi N, Hausdorff JM (2016). Subcortical volumes differ in parkinson's disease motor subtypes: New insights into the pathophysiology of disparate symptoms. *Frontiers in Human Neuroscience* 10: 356.
83. Yin L, Zhu Z, Fu J, Zhou C, Liu Z, Li Y, Luo Z, Zhu Y, Xu Z, Yang X (2024). Differences in gray matter atrophy and functional connectivity between motor subtypes of Parkinson's disease. *Acta Neurologica Belgica* 124: 1899–1911.

84. Herb JN, Rane S, Isaacs DA, Van Wouwe N, Roman OC, Landman BA, Dawant BM, Hedera P, Zald DH, Neimat JS, et al. (2016). Cortical implications of advancing age and disease duration in Parkinson's disease patients with postural instability and gait dysfunction. *Journal of Parkinson's Disease* 6: 441–451.
85. Ramos A, Chaddad-Neto F, Joaquim AF, Campos-Filho JM, Mattos JP, Ribas GC, De Oliveira E (2009). The microsurgical anatomy of the gyrus rectus area and its neurosurgical implications. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 67: 90–95.
86. Suo X, Lei D, Li N, Li J, Peng J, Li W, Yang J, Qin K, Kemp GJ, Peng R, et al. (2021). Topologically convergent and divergent morphological gray matter networks in early-stage Parkinson's disease with and without mild cognitive impairment. *Human Brain Mapping* 42: 5101–5112.
87. Güllüoğlu H, Hünerli D, Çakmur R, Çolakoğlu BD, Ada E, Yener G (2024). Structural and functional changes in mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Medicina (Lithuania)* 60: 33.
88. Li J ying, Lu Z jiao, Suo X ling, Li N nan, Lei D, Wang L, Peng J xin, Duan L ren, Xi J, Jiang Y, et al. (2020). Patterns of intrinsic brain activity in essential tremor with resting tremor and tremor-dominant Parkinson's disease. *Brain Imaging and Behavior* 14: 2606–2617.
89. Zhang K, Yu C, Zhang Y, Wu X, Zhu C, Chan P, Li K (2011). Voxel-based analysis of diffusion tensor indices in the brain in patients with Parkinson's disease. *European Journal of Radiology* 77: 269–273.
90. Wang J, Shen Y, Peng J, Wang A, Wu X, Chen & X, Liu J, Wei M, Zou D, Han Y, et al. (2021). Different functional connectivity modes of the right fronto-insular cortex in akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease. *Neurological Sciences* 42: 2937–2946.
91. Vogt BA (2019). Cingulate cortex in Parkinson's disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 3rd ed. (Vol. 166), Elsevier B.V., pp 253–266.
92. de Schipper LJ, van der Grond J, Marinus J, Henselmans JML, van Hilten JJ (2017). Loss of integrity and atrophy in cingulate structural covariance networks in Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical* 15: 587–593.

93. Bu S, Pang H, Li X, Zhao M, Wang J, Liu Y, Yu H, Fan G (2024). Structural and functional alterations of motor-thalamus in different motor subtype of Parkinson's disease: An Individual Study. *Academic Radiology* 31: 1605–1614.
94. Karunanayaka PR, Lee EY, Lewis MM, Sen S, Eslinger PJ, Yang QX, Huang X (2016). Default mode network differences between rigidity- and tremor-predominant Parkinson's disease. *Cortex* 81: 239–250.
95. Xu X, Guan X, Guo T, Zeng Q, Ye R, Wang J, Zhong J, Xuan M, Gu Q, Huang P, et al. (2018). Brain atrophy and reorganization of structural network in Parkinson's disease with hemiparkinsonism. *Frontiers in Human Neuroscience* 12: 117.
96. Li J, Zhang Y, Huang Z, Jiang Y, Ren Z, Liu D, Zhang J, La Piana R, Chen Y (2022). Cortical and subcortical morphological alterations in motor subtypes of Parkinson's disease. *npj Parkinson's Disease* 8: 167.
97. Nyatega CO, Qiang L, Adamu MJ, Kawuwa HB (2022). Gray matter, white matter and cerebrospinal fluid abnormalities in Parkinson's disease: A voxel-based morphometry study. *Frontiers in Psychiatry* 13: 1027907.
98. Leech R, Sharp DJ (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain* 137: 12–32.
99. Rocha NP, Carreira EX, de Almeida Prado AC, Tavares F, Tavares M, Cardoso F, Jaeger A, de Souza LC, Teixeira AL (2023). Cognitive evaluation in Parkinson's disease: applying the Movement Disorder Society recommendations in a population with a low level of formal education. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 81: 119–127.
100. Armstrong MJ, Naglie G, Duff-Canning S, Meaney C, Gill D, Eslinger PJ, Zadikoff C, Mapstone M, Chou KL, Persad C, et al. (2012). Roles of education and IQ in cognitive reserve in Parkinson's disease-mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra* 2: 343–352.
101. Hoogland J, van Wanrooij LL, Boel JA, Goldman JG, Stebbins GT, Dalrymple-Alford JC, Marras C, Adler CH, Junque C, Pedersen KF, et al. (2018). Detecting mild cognitive deficits in Parkinson's disease: Comparison of Neuropsychological Tests. *Movement Disorders* 33: 1750–1759.

102. Li L, Ji B, Zhao T, Cui X, Chen J, Wang Z (2022). The structural changes of gray matter in Parkinson disease patients with mild cognitive impairments. *PLoS ONE* 17: e0269787.
103. Jha M, Jhunjhunwala K, Sankara BB, Saini J, Kumar JK, Yadav R, Pal PK (2015). Neuropsychological and imaging profile of patients with Parkinson's disease and freezing of gait. *Parkinsonism and Related Disorders* 21: 1184–1190.
104. Gao Y, Nie K, Huang B, Mei M, Guo M, Xie S, Huang Z, Wang L, Zhao J, Zhang Y, et al. (2017). Changes of brain structure in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment analyzed via VBM technology. *Neuroscience Letters* 658: 121–132.
105. Danti S, Toschi N, Diciotti S, Tessa C, Poletti M, Del Dotto P, Lucetti C (2015). Cortical thickness in de novo patients with Parkinson disease and mild cognitive impairment with consideration of clinical phenotype and motor laterality. *European Journal of Neurology* 22: 1564–1572.
106. Nyberg EM, Tanabe J, Honce JM, Krmpotich T, Shelton E, Hedeman J, Berman BD (2015). Morphologic changes in the mesolimbic pathway in Parkinson's disease motor subtypes. *Parkinsonism and Related Disorders* 21: 536–540.
107. Mak E, Su L, Williams GB, Firbank MJ, Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, Owen AM, Khoo TK, Brooks DJ, et al. (2015). Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. *Brain* 138: 2974–2986.
108. Ioannis N Mavridis, Efstratios-Stylianos Pyrgelis (2022). Nucleus accumbens atrophy in Parkinson's disease (Mavridis' atrophy): 10 years later. *American Journal of Neurodegenerative Disease* 11: 17–21.
109. Charroud C, Turella L (2021). Subcortical grey matter changes associated with motor symptoms evaluated by the Unified Parkinson's disease Rating Scale (part III): A longitudinal study in Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical* 31: 102745.
110. Fu T, Klietz M, Nösel P, Wegner F, Schrader C, Höglinger GU, Dadak M, Mahmoudi N, Lanfermann H, Ding XQ (2020). Brain morphological alterations are detected in early-stage Parkinson's disease with MRI morphometry. *Journal of Neuroimaging* 30: 786–792.

111. Yang W, Bai X, Guan X, Zhou C, Guo T, Wu J, Xu X, Zhang M, Zhang B, Pu J, et al. (2024). The longitudinal volumetric and shape changes of subcortical nuclei in Parkinson's disease. *Scientific Reports* 14: 7494.
112. Fang C, Lv L, Mao S, Dong H, Liu B (2020). Cognition deficits in Parkinson's disease: mechanisms and treatment. *Parkinson's Disease* 2020: 2076942.
113. Zheng D, Chen C, Song WC, Yi ZQ, Zhao PW, Zhong JG, Dai ZY, Shi HC, Pan PL (2019). Regional gray matter reductions associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Behavioural Brain Research* 371: 111973.
114. Boonstra JT, Michielse S, Temel Y, Hoogland G, Jahanshahi A (2021). Neuroimaging detectable differences between Parkinson's disease motor subtypes: A systematic review. *Movement Disorders Clinical Practice* 8: 175–192.
115. Zheng JH, Sun WH, Ma JJ, Wang ZD, Chang QQ, Dong LR, Shi XX, Li MJ, Gu Q, Chen SY, et al. (2022). Differences in neuroanatomy and functional connectivity between motor subtypes of Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroscience* 16: 905709.
116. Wang Q, Yu M, Yan L, Xu J, Wang Y, Zhou G, Liu W (2023). Altered functional connectivity of the primary motor cortex in tremor dominant and postural instability gait difficulty subtypes of early drug-naïve Parkinson's disease patients. *Frontiers in Neurology* 14: 1151775.
117. Chen YS, Chen HL, Lu CH, Chen MH, Chou KH, Tsai NW, Yu CC, Chiang PL, Lin WC (2019). Reduced lateral occipital gray matter volume is associated with physical frailty and cognitive impairment in Parkinson's disease. *European Radiology* 29: 2659–2668.
118. Lan Y, Yuan H, Ma X, Yin CY, Liu X, Zeng XY, Lyu J, Xiong Y, Zhang X, Lu H, et al. (2024). Resting-state functional connectivity of the occipital cortex in different subtypes of Parkinson's disease. *CNS Neuroscience and Therapeutics* 30: e14915.
119. Song SK, Lee JE, Park HJ, Sohn YH, Lee JD, Lee PH (2011). The pattern of cortical atrophy in patients with Parkinson's disease according to cognitive status. *Movement Disorders* 26: 289–296.

120. Watanabe H, Senda J, Kato S, Ito M, Atsuta N, Hara K, Tsuboi T, Katsuno M, Nakamura T, Hirayama M, et al. (2013). Cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with visual hallucination. *Movement Disorders* 28: 1732–1736.
121. Pettemeridou E, Kallousia E, Constantinidou F (2021). Regional brain volume, brain reserve and MMSE performance in healthy aging from the NEUROAGE cohort: Contributions of Sex, Education, and Depression Symptoms. *Frontiers in Aging Neuroscience* 13: 711301.
122. Hoops S, Nazem BS, Siderowf BAD, Duda JE, Xie SX, Stern MB, Weintraub D (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology* 73: 1738–1745.
123. Stoodley CJ (2012). The cerebellum and cognition: Evidence from functional imaging studies. *Cerebellum* (Vol. 11), pp 352–365.
124. Durmaz Celik N, Topal A, Kuzu Kumcu M, Ozkan S, Tezcan Aydemir S (2024). Sensitivity of clock drawing test alone to screen for cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital* 58: 381–388.
125. Kang SH, Park YH, Lee D, Kim JP, Chin J, Ahn Y, Park SB, Kim HJ, Jang H, Jung YH, et al. (2019). The cortical neuroanatomy related to specific neuropsychological deficits in Alzheimer's continuum. *Dementia and Neurocognitive Disorders* 18: 77.
126. Mahir M, Danışman B, Üyesi Ö, Durusu D, Savaş E (2019). Sayı menzili testi: 50 yaş ve üzeri Türkiye örneklemi için norm belirleme çalışması. Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Psikoloji Anabilim Dalı, İzmir.
127. Nomm S, Bardos K, Toomela A, Medijainen K, Taba P (2018). Detailed analysis of the Luria's alternating series tests for Parkinson's disease diagnostics. *Proceedings - 17th IEEE International Conference on Machine Learning and Applications, ICMLA 2018 Orlando: Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.*, pp 1347–1352. doi:10.1109/ICMLA.2018.00219.
128. Yu RL, Wu RM (2022). Mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: An updated mini-review and future outlook. *Frontiers in Aging Neuroscience* 14: 943438.



Ek.1 Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

	KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	
---	---	---

Sayın katılımcı;

Sizi Parkinson Hastaları ile sağlıklı insanlar arasındaki beyin hacimsel farklılıklarını araştırdığımız çalışmamıza davet ediyoruz. Çalışmamız bir araştırma olup “Tremor Dominant Olan ve Olmayan Parkinson Hastalarının Cerebrum ve Cerebellum Hacimlerinin Ölçülmesi ve Hafif Kognitif Bozukluk ile İlişkisinin Değerlendirilmesi” başlığına sahiptir. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce neden ve nasıl yapıldığını, amacını bilmeniz gerekmektedir. Bu sebeple bu formun dikkatlice okuyup anlamanız önem arz etmektedir. Aşağıdaki bilgileri okumak için zaman ayırınız. Eğer anlamadığınızı, aklınıza takılan, size karmaşık gelen içerikler mevcutsa sorularınızı şimdi bize sorunuz veya sonradan soru sormak isterseniz araştırmacı Dr. Kübra Erten’e ulaşabilirsiniz. Bilgileri okuduktan sonra çalışmamıza katılmaya karar vererseniz formu imzalamanız gerekmektedir.

Çalışmamızda Parkinson Hastalığında görülen titremeye sahip olan ve olmayan hastaların beyin ve beyincik hacimlerinin karşılaştırılması ve bu karşılaştırmanın bilişsel bozuklukla ilişkisinin araştırılması hedeflenmektedir.

Bu çalışmaya Parkinson hastaları ve sağlıklı kişiler dahil edilecektir. Çalışmamızda size nöropsikolojik test bataryası olarak isimlendirilen 6 adet nöropsikolojik test uygulanacaktır. Bu testler poliklinik ortamında nöroloji asistanı Dr. Zehra Baykan Bıyıklı tarafından uygulanacaktır. Testlerin uygulanış şekli soru-cevap, çizim, hafıza, söyleneni tekrar etme şeklindedir. Testlerin toplam uygulanış süresi ortalama 45 dakikadır. Çalışmamızda size ait nöropsikolojik test sonuçları ve hastanede çekilen Manyetik Rezonans (MR) görüntüleriniz kullanılacaktır. Çalışmamızda test sonuçlarınız ve görüntüleriniz kullanılırken kişisel bilgileriniz kullanılmayacak ve gizli tutulacaktır

Ek 1. (Devam)

Çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına göredir.

Bu formu okuyup imzalamanız halinde çalışmaya katıldığınızı beyan etmiş bulunmaktasınız. Ancak çalışmadan herhangi bir yaptırım olmadan istediğiniz zaman çekilme hakkına da sahiptir. Çalışmada elde edilen bilgiler araştırma için kullanılacak olup kişisel bilgileriniz tamamen gizli tutulacaktır. İletişim bilgileriniz sizin izninizle başka araştırmacıların çalışmaları için ortak bilgi havuzuna aktarılabilir. Çalışmadan çekilmeniz durumunda bilgileriniz hiçbir şekilde kullanılmayacaktır.

Yukarıda yer alan ve çalışmadan önce katılımcıya verilmesi gereken bilgileri okudum ve anladım. Çalışma hakkında gerekli bilgiler yazılı ve sözlü şekilde araştırmacı tarafından bana aktarıldı. Çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları hakkında bilgilendirildim. Kişisel bilgilerimin gizliliği konusunda yeterli güven verildi. Söz konusu çalışmaya kendi isteğimle hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun bir kopyası imzalı bir şekilde tarafıma teslim edilmiştir.

Katılımcının

Adı Soyadı:

Adresi:

Telefon:

e-mail:

Tarih:

İmza:

İletişim bilgilerimin diğer araştırmacılarla paylaşılması amacıyla “ortak bilgi havuzuna” aktarılmasını ☐ kabul ediyorum ☐ kabul etmiyorum

Araştırmacının

Adı soyadı: Tarih:

Adresi: İmza:

Telefon:

Ek 2. Sosyodemografik Anket

SOSYODEMOGRAFİK ANKET

Tarih:

Adı :

Soyadı :

Telefon No :

Dosya No :

Cinsiyet : Kadın () Erkek ()

Eğitim Durumu :

Meslek :

Yaş :

Boy :

Kilo :

Beden Kitle Endeksi :

Medeni Durum :

Çocuk Sayısı :

Klinik Bilgiler

Kişinin Dominant Tarafı : Sağ () Sol ()

Klinik Tanı :

Ek Hastalıklar :

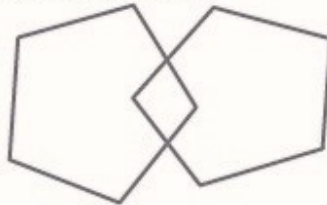
Ek 3. Nöropsikolojik Test Bataryası

Mini Mental Durum Testi Mini-Mental State Examination (MMSE)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

	Puanı
Oryantasyon (Her soru 1 puan, toplam 10 puan)	
Hangi yıl içindeyiz?	_____
Hangi mevsimdeyiz?	_____
Hangi aydayız?	_____
Bu gün ayın kaç?	_____
Hangi gündeysiniz?	_____
Hangi ülkede yaşıyoruz?	_____
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?	_____
Şu an bulunduğunuz semt neresidir?	_____
Şu an bulunduğunuz bina neresidir?	_____
Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız?	_____
Kayıt Hafızası (Toplam puan 3)	
• Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn. süre tanınır). Her doğru isim 1 puan.	_____
Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)	
• 100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin. (Her doğru işlem 1 puan: 100, 93, 86, 79, 72, 65)	_____
Hatırlama (Toplam puan 3)	
• Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri tekrar söyleyin (Masa, Bayrak, Elbise) (Her kelime 1 puan)	_____
Lisan (Toplam puan 9)	
a. Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 1'er puan toplam 2 puan (20 saniye süre ver)	_____
b. Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 saniye süre ver) 1 puan	_____
c. Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kâğıdı elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan: 3, süre: 30 sn. her bir doğru işlem: 1 puan	_____
d. Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) -Bir kâğıda "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" yazıp hastaya gösterin-	_____
e. Şimdi vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)	_____
f. Size göstereceğim şeklin aynısını çizin; aşağıdaki şekli arka sayfaya (1 puan)	_____

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) J Psychiatr Res. 12(3):189-98.



Toplam Puan (0-30): _____

Ek 3. (Devam)

KTÜ Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı						İsim:	Protokol:
MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ						Eğitim:	Test Tarihi:
Montreal Cognitive Assessment (MOCA)						Cinsiyet:	Doğum Tarihi:
GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER						SAAT çizme (On biri on geçe) (3 puan)	
Küp Kopyalama						Çevresi Rakamlar Kollar	
ADLANDIRMA						PUAN	
BELLEK						Puan yok	
Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın. 5 dakika sonra tekrar sorun.						BURUN KADİFE CAMİ PAPATYA MOR	
1.deneme							
2.deneme							
DİKKAT						2 / 2	
Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayıları baştan sona doğru saymalı.						2 1 8 5 4	
Hasta sayıları sondan başa doğru saymalı.						7 4 2	
Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya el ile vurmasını söyleyin. İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin.						FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB	
100 den başlayarak yedişer çıkarma						93 86 79 72 65	
4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan.						3	
LİSAN						2 / 2	
Tekrar ettirin: Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğunu. Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı.							
Akıcılık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydırın.						N ≥ 11 kelime	
SOYUT DÜŞÜNME						2 / 2	
Benzerlik. Örn. muz-portakal = meyve.						tren - bisiklet saat- cetvel	
GEÇİKMELİ HATIRLAMA						5 / 5	
Kelimeleri İPUCU OLMADAN hatırlama						BURUN KADİFE CAMİ PAPATYA MOR	
Kategori İpucu							
Çoklu seçmeli İpucu							
YÖNELİM						6 / 6	
Gün Ay Yıl Gün adı Yer Şehir						TOPLAM	
© Z.Nasreddine MD Version November 7, 2004 www.mocatest.org Normal 21 / 30						30	
Türkçe versiyon 2009. K. Seleklir & B. Cangöz							

Ek 3. (Devam)

SÖZEL AKICILIK TESTİ

	HAYVAN	K HARFI	A HARFI	S HARFI
0-15 SN				
16-30 SN				
31-45 SN				
46-60 SN				
KAS TOPLAM: PERS: KATEGORİ DIŞI: ÖZEL İSİM:				

Ek 3. (Devam)

WMS R SAYI MENZİLİ

Düz Sayı Dizisi

Puan	1. Deneme	2. Deneme
3	6 2 9	3 7 5
4	5 4 1 7	8 3 9 6
5	3 6 9 2 5	6 9 4 7 1
6	9 1 8 4 2 7	6 3 5 4 8 2
7	1 2 8 5 3 4 6	2 8 1 4 9 7 5
8	3 8 2 9 5 1 7 4	5 9 1 8 2 6 4 7

Ters Sayı Dizisi

Puan	1. Deneme	2. Deneme
2	5 1	3 8
3	4 9 3	5 2 6
4	3 8 1 4	1 7 9 5
5	6 2 9 7 3	4 8 5 2 7
6	7 1 5 2 8 6	8 3 1 9 6 4
7	4 7 3 9 1 2 8	8 1 2 9 3 6 5

İleri Sayı Menzili:

Geri Sayı Menzili:

LURİA ARDIŞIK ÇİZİMLER TESTİ



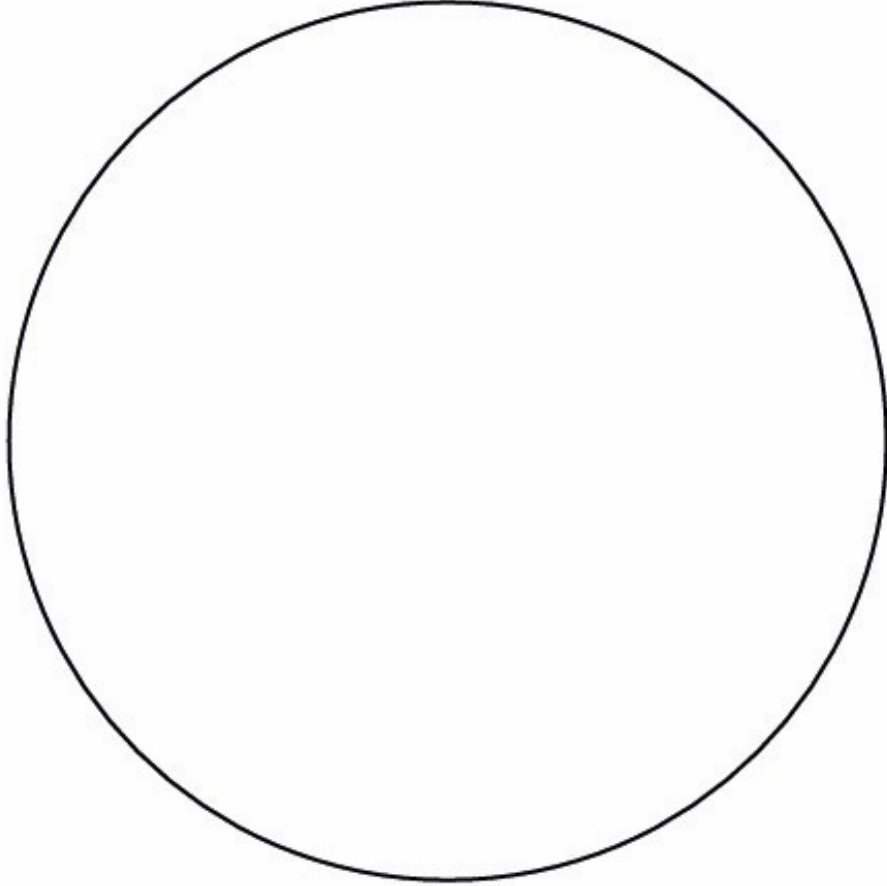
Ek 3. (Devam)

Saat Çizme Testi (Clock Drawing Test)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Bu test vizüospasyal algı ve beceri düzeyini hızlı değerlendirmeyi amaçlar.

Uygulanışı: Hastadan "saat 11'i 10 geçe" yi çizmesi istenir. Bu kurgu hastanın idrak yeteneğini, motor becerisini ve ihmal fenomenini değerlendirir.



Kaplan, E. A process approach to neuropsych. Ass. American Psychological Association; 1988

Ek 4. Etik Kurul Onayı



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Kübra ERTEN
Uyruğu : T.C.
Doğum Tarihi :
Telefon (İş) :
E-Posta :
Yazışma Adresi (İş) :

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi ABD	2025
Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi	2016
Lise	Trabzon Kanuni Anadolu Lisesi	2009

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl -Yıl)
1. Tabip	Trabzon Hayrat Toplum Sağlığı Merkezi	2016-2018
2. Tabip	Hudut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğü Trabzon Havalimanı	2018-2020
3. Arş.Gör.Dr.	KTÜ Tıp Fakültesi Anatomi ABD	2020-halen

YABANCI DİL

İngilizce

UZMANLIK ALANI

Anatomi

YAYINLAR

1. Palancı Ö, Alioğlu Z, Özyaşar AF, Erten K., Altunayoglu Cakmak V, & Eyüboğlu İ (2023). Volumetric Analysis of the Cerebellum with the volBrain Method in Patients with Migraine. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 12(1), 223-239.

BİLDİRİLER

1. Erten K, Özayaşar AF, Palancı Ö (2022). Abstracts of the 10th Anatomy Winter Days: 17\u201319 March 2022, Hatay, Turkey. 10th Anatomy Winter Days, 16(1), 1-45., Doi: 10.2399/ana.22.001s (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7909150)
2. Palancı Ö, Alioğlu Z, Özayaşar AF, Erten K (2022). Abstracts of the 10th Anatomy Winter Days: 17\u201319 March 2022, Hatay, Turkey. 10th Anatomy Winter Days, 16(1), 1-45., Doi: 10.2399/ana.22.001s (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:7909146)
3. Akgül Kocabal A, Alioğlu Z, Erden A, Özayaşar AF, Erten K (2022). Akut İnme Hastalarında Kinezyolojik Bantlamanın İkili Göreve ve Dengeye Anlık Etkisi. 1.Doğu Karadeniz Fizyoterapi Günleri, Fizyoterapide Multidisipliner Yaklaşımlar Sempozyumu, Trabzon, Türkiye, 03 Kasım 2022, ss.16-17 (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)
4. Çağlar MU, Erten K, Çağlar D, Özayaşar AF (2023). Investigation of Basis Cranii Interna Morphology in Anencephalic and Normal Fetuses. 23rd National Anatomy Congress, Ankara, Turkey, 11-15 October 2023. Acta Medica, 54(Supplement 2), 46. (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)

HOBİLER

1. Spor yapmak