

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**MONOGENİK PARKİNSON HASTALARINDA MULTİMODAL
GÖRÜNTÜLEME VE KLİNİK KORELASYON**

Dr. Başak SOYDAŞ TURAN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA
2022**

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**MONOGENİK PARKİNSON HASTALARINDA MULTİMODAL
GÖRÜNTÜLEME VE KLİNİK KORELASYON**

Dr. Başak SOYDAŞ TURAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANLARI

Doç. Dr. Bilge VOLKAN SALANCI

Prof. Dr. Eser LAY ERGÜN

ANKARA

2022

TEŞEKKÜR

Tez konum için değerli bilgileriyle bana yol gösteren, her zaman yanımda olduğunu bildiğim Sayın Prof. Dr. Belkıs Erbaş'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin ve uzmanlık eğitimimin her aşamasında değerli yardım ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, kendilerinden çok şey öğrendiğim, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum saygıdeğer tez danışman hocalarım Prof. Dr. Eser Lay Ergün'e ve Doç. Dr. Bilge Volkan Salancı'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Tez sürecinde hasta bulmama yardımcı olan, zamanını ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Bülent Elibol'a ve Doç. Dr. Gül Yalçın Çakmaklı'ya teşekkür ederim.

Tezimin MRG verilerinin analiz aşamasında katkılarından dolayı Prof. Dr. Kader Karlı Oğuz'a ve Hacer Daşgın'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve birikimlerini bizlerle paylaşan, uzmanlık hayatımda örnek almaya devam edeceğim başta Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. M. Fani Bozkurt olmak üzere çok değerli hocalarım Prof. Dr. Meltem Çağlar Tuncalı, Prof. Dr. Ömer Uğur, Prof. Dr. Pınar Özgen Kıratlı, ve Prof. Dr. Murat Tuncel'e teşekkürlerimi sunarım.

Kendisinden çok şey öğrendiğim, beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım kıdemlim Uzm. Dr. Tuğçe Telli'ye; güzel bir asistanlık süreci geçirmeme vesile olan, güzel anılar paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Mehmet Emin Mavi, Dr. Zeynep Işık, Dr. Gürsan Kaya, Dr. Hasan Pala, Dr. Cansu Güneş, Dr. Oğuz Kodaz, Dr. Cem Türkan, Dr. Yahya Eryılmaz ve Dr. Aylin Ormancı'ya teşekkür ederim.

Çalışma hastalarımın görüntüleme aşamasında emekleri için Nükleer Tıp PET/BT ekibine ve Radyoloji bölümündeki MRG teknisyenlerine; hastalara nöropsikolojik testleri uygulayan Psikolog Ayşe Akyay'a teşekkür ederim.

Her zaman ve her koşulda yanımda olan, emeklerini asla ödeyemeyeceğim canım annem Sevgi Soydaş'a, canım babam Ali Fuat Soydaş'a ve canım kardeşim Çağın Soydaş'a sonsuz teşekkür ederim.

Hayatımın her anında sevgisini ve güvenini tüm kalbimle hissettiğim sevgili eşim Burak Turan'a bu süreçteki anlayışından ve desteğinden dolayı çok teşekkür ederim.

ÖZET

Soydaş Turan B., Monogenik Parkinson Hastalarında Multimodal Görüntüleme ve Klinik Korelasyon, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022. Parkinson hastalığı (PH) heterojen nörodejeneratif bir hastalık olup; son zamanlarda idiyopatik Parkinson hastalığının (iPH), altta yatan Lewy patolojisinin yayılım paternine göre, “*body-first*” ve “*brain-first*” olarak iki alt tipi olabileceği öne sürülmüştür. Monogenik formlar ile ilişkili PH ise sıklıkla Lewy patolojisi göstermemekle ve farklı klinik seyriyle iPH’den ayrılmaktadır. Bu nedenle, Lewy patolojisinin gelişim ve progresyon paterni merkezinde formüle edilen farklılıklar monogenik formlar (mPH) için geçerli olmayabilir. Amacımız, iPH ile ülkemizde en sık görülen resesif geçişli Parkin ve DJ-1 mutasyonlu Parkinson hastaları arasında farklı klinik seyri açıklayabilecek görüntüleme temelli biyobelirteç(ler) bulabilmek ve fizyopatolojik sürece ışık tutmaktır. Bu çalışmada fonksiyonel bağlantısallık dinlenme durumu fonksiyonel MRG ile; beyaz cevherdeki değişiklikler difüzyon tensör görüntüleme ile çalışılmıştır. Amacımız doğrultusunda striatum ve miyokardiumdaki dopaminerjik denervasyon 18F-DOPA PET/BT ile; kortikal metabolik değişiklikler 18F-FDG PET/BT ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda mPH’de putamen ile yardımcı motor alan arasındaki fonksiyonel bağlantısallığın kontrol grubuna göre azaldığı ve beyaz cevher hasarının iPH’ye kıyasla daha yaygın olduğu bulunmuştur. Çalışmamızın öne çıkan bulgusu olarak, mPH’de kaudat çekirdek gövde kesiminde 18F-DOPA tutulumunun iPH’ye kıyasla belirgin azaldığı saptanmıştır. Ayrıca, iPH’de miyokard 18F-DOPA tutulumunun azaldığı; mPH grubunun miyokard 18F-DOPA tutulumu ile kontrol grubu arasında fark olmadığı bulunmuştur. Hem mPH hem iPH için kortikal hipometabolizma paterni gösterilmiştir ve bu iki grup arasında kortikal glukoz metabolizması açısından belirgin fark olmadığı saptanmıştır. mPH grubunda kaudat çekirdek gövde kesiminde belirgin azalmış 18F-DOPA tutulumu bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Literatürde bu grup hastada miyokard 18F-DOPA tutulumu ilk defa çalışılmıştır. Miyokard 18F-DOPA tutulumunun, hastalığın etiyolojik olarak gelişim paterni konusunda bilgi verdiğini ve mPH grubunun daha çok *brain-first* alt tiplere uyduğunu düşünmekteyiz. 18F-FDG PET/BT gerek iPH gerekse de mPH hastalarında hastalık sürecinde beyindeki kortikal metabolizmadaki değişiklikleri erken gösteren ve fizyopatolojik süreci yansıtan önemli bir biyobelirteçtir.

Anahtar kelimeler: Parkinson hastalığı, monogenik, kardiyak denervasyon, 18F-DOPA, 18F-FDG

Destekleyen kuruluşlar: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Komisyonu (Proje ID: 19869)

ABSTRACT

Soydas Turan B., Multimodal Imaging and Clinical Correlation in Monogenic Parkinson Patients, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Department of Nuclear Medicine, Ankara, 2022. Parkinson's disease (PD) is a heterogeneous neurodegenerative disease. It has been suggested that idiopathic Parkinson's disease (iPD) may have two subtypes as "body-first" and "brain-first" depending on α -synuclein pathology. However, monogenic PD (mPD) is mostly devoid of peripheral α -synuclein pathology. Therefore, phenotypic differences based on α -synuclein pathology may not be valid for monogenic forms. The aim of this study is to explore imaging biomarker(s) that can explain different clinical course between iPD and mPD (due to either Parkin or DJ-1 mutations) and study the physiopathological condition in these particular group of patients. We examined functional connectivity changes with resting state functional MRI and white matter changes with diffusion tensor imaging. For our purpose, dopaminergic innervation of striatum and myocardium were studied with 18F-DOPA PET/CT and cortical metabolic changes in the brain were examined with 18F-FDG PET/CT. In our study, functional connectivity between putamen and supplementary motor area was decreased in mPD compared to control group, and white matter changes was more widespread in mPD than in iPD. 18F-DOPA uptake in caudate corpus was significantly decreased in mPD group compared to iPD group and this is a prominent finding in our study. Myocardial 18F-DOPA uptake was decreased in iPD, but there was no difference in myocardial 18F-DOPA uptake between mPD and control group. Cortical hypometabolism pattern was demonstrated for both mPD and iPD, and no significant difference was found between two groups in terms of cortical glucose metabolism. Decreased 18F-DOPA uptake in the caudate corpus can be used as a biomarker in mPH patients. This is the first study which evaluated 18F-DOPA uptake in myocardium in this particular group of patients. We think that myocardial 18F-DOPA uptake might provide valuable information for etiological developmental pattern of the disease and support brain-first pathogenetic characteristic for mPD. 18F-FDG PET/CT is a valuable biomarker for the examination of cortical metabolic changes in the brain and reflects the physiopathological process not only in iPH but also mPH.

Keywords: Parkinson's disease, monogenic, cardiac denervation, 18F-DOPA, 18F-FDG

Supported by Hacettepe University Scientific Research Committee (Project ID: 19869)

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiv
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Parkinson Hastalığı	3
2.1.1. Giriş	3
2.1.2. Patofizyoloji	3
2.1.3. Patoloji	5
2.1.4. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	8
2.1.5. Klinik Prezantasyon ve Semptomlar	9
2.1.6. Tanı	12
2.2. Anatomik Görüntüleme	15
2.3. Fonksiyonel Görüntüleme	20
2.3.1. Dopaminerjik Görüntüleme	20
2.3.2. Kardiyak Denervasyon Görüntüleme	24
2.3.3. Metabolik Görüntüleme	25
BİREYLER VE YÖNTEM	29
3.1. Hastalar	29
3.2. Kontrol Grubu	29
3.3. Yöntem ve Veri Toplama Araçları	30
3.3.1. Demografik ve Klinik Bilgilerin Toplanması	30
3.3.2. Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi	31
3.3.3. Görüntüleme Yöntemleri ve Görüntülerin Değerlendirilmesi	31
3.4. İstatiksel Analiz	36

BULGULAR	38
4.1. Parkinson Hastalarının Demografik ve Klinik Bilgileri	38
4.2. Parkinson Hastalarının Kognitif Profilleri	39
4.3. Dinlenme Durumu fMRG ve DTG Sonuçları	40
4.4. 18F-DOPA PET/BT Sonuçları	43
4.4.1. Beyin 18F-DOPA PET/BT Sonuçları	43
4.4.2. Miyokard 18F-DOPA PET/BT Sonuçları	52
4.5. 18F-FDG PET/BT Sonuçları	56
TARTIŞMA	65
SONUÇ VE ÖNERİLER	82
KAYNAKLAR	84
EKLER	96
EK 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	96
EK 2: UPDRS 3. Bölüm Motor Muayene	100
EK 3: Standardize Minimental Test	110
EK 4: Eğitimsizler için Minimental Test	111
EK 5: Beck Depresyon Ölçeği	112
EK 6: Artırılmış İpuçlu Hatırlama Testi	115
EK 7: İz Sürme Testi B	116
EK 8: Stroop Testi TBAG Formu	117
EK 9: İz Sürme Testi A	118

SİMGELER VE KISALTMALAR

11C-HED	: Karbon-11 işaretli Metahidroksiefedrin
123I-MIBG	: İyot-123 işaretli Metaiyodobenzilguanidin
18F-DOPA	: Flor-18 işaretli 3,4-dihidroksi-floro-L-fenilalanin
18F-FDA	: Flor-18 işaretli Florodopamin
18F-FDG	: Flor-18 işaretli Florodeoksiglukoz
AADC	: Aromatik Aminoasit Dekarboksilaz
BDÖ	: Beck Depresyon Ölçeği
BOLD	: Kan Oksijen Seviyesi Bağımlı (Blood Oxygen Level Dependent)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CIT	: Karbometoksi İyodofeniltropan
DAT	: Dopamin Taşıyıcısı
DTBZ	: Dihidotetrabenazin
DTG	: Difüzyon Tensor Görüntüleme
FA	: Fraksiyonel Anizotropi
FE-CIT	: Floroetil-Karbometoksi İyodofenilnortropan
fMRG	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
FP-CIT	: Floropropil-Karbometoksi İyodofenilnortropan
GBA	: Glukoserebrosidaz
GPe	: Globus Pallidus eksternus
GPi	: Globus Pallidus internus
HY	: Hoehn Yahr

IBF	: İyodokarboksamid Dihidrobenzofuran
IBZM	: İyodobenzamid
IPT	: İyodopropen-Karbometoksi Klorofeniltropan
iPH	: İdiyopatik Parkinson Hastalığı
İST-A	: İz Sürme Testi A
İST-B	: İz Sürme Testi B
KBD	: Kortikobazal Dejenerasyon
KeV	: Kilo elektron volt
kV	: kilovolt
LPFK	: Lateral Prefrontal Korteks
LRRK2	: Lösinden Zengin Tekrarlayan Kinaz (Leucine Rich Repeated Kinase)
mA	: miliamper
mCi	: milicurie
MD	: Ortalama Difüzivite (Mean Diffusivity)
MMSE	: Genel Bilişsel Durum (MiniMental State Examination)
MPFK	: Meziyal Prefrontal Korteks
mPH	: Monogenik Parkinson Hastalığı
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSA	: Multisistem Atrofi
NMSP	: Metilpiperon
OD	: Otozomal Dominant

OR	: Otozomal Resesif
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PH	: Parkinson Hastalığı
PINK1	: Fosfataz ve Tensin Homoloğu (PTEN) ile İndüklenen Kinaz-1
PSP	: Progresif Supranükleer Palsi
RDB	: REM Uykusu Davranış Bozukluğu
SBC	: Çekirdek Tabanlı Bağlantı (Seed Based Connectivity)
SBST	: Sözel Bellek Süreçleri Testi
SÇT	: Saat Çizme Testi
SD	: Standart Sapma
SNc	: Substantia Nigra pars kompakta
SNCA	: Alfa-sinüklein Geni
SNr	: Substantia Nigra pars retikulata
SOR	: Striatum-Oksipital Oranı (Striatum-to-Occipital Ratio)
SPECT	: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (Single Photon Emission Computerized Tomography)
SPM	: İstatistiksel Parametrik Haritalama (Statistical Parametric Mapping)
STN	: Subtalamik Çekirdek
SUV	: Standart Tutulum Değeri (Standard Uptake Value)
TBAG	: Türkiye Bilimsel Araştırma Grubu
TE	: Eko Zamanı (Time of Echo)
TI	: İnversiyon Zamanı (Time of Inversion)

TR	: Yineleme Zamanı (Time of Repetition)
UPDRS	: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)
VMAT2	: Veziküler Monoamin Taşıyıcı-2

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2. 1. Sağlıklı bireyde ve Parkinson hastalığında bazal gangliyon-talamus-korteks bağlantılarının ilişkisi	5
2. 2. Braak evrelemesi	6
2. 3. <i>Brain-first</i> ve <i>body-first</i> alt tiplerine göre Lewy patolojisinin yayılım paterni	7
2. 4. Parkinson Hastalığında non-motor bulgular	12
2. 5. Dinlenme durumu ağları	17
2. 6. Parkinson hastalığında SNC'deki dopaminerjik nöron kaybı ve nigrostriatal yolun etkilenimi	22
2. 7. Sağlıklı bireyde ve Parkinson hastasında striatal 18F-DOPA tutulumu	23
4. 1. mPH'de dinlenme durumu bazal gangliyon bağlantı haritası	41
4. 2. iPH'de dinlenme durumu bazal gangliyon bağlantı haritası	41
4. 3. mPH grubunda kontrol grubuna kıyasla yardımcı motor alanda aktivitesi azalan vokseller	41
4. 4. mPH grubunda iPH'ye kıyasla beyaz cevherde FA değeri azalan alanlar	42
4. 5. mPH ve iPH'de kaudat çekirdek 18F-DOPA tutulumunun karşılaştırılması	44
4. 6. Kontrol, iPH ve mPH gruplarının striatum 18F-DOPA tutulumları	46
4. 7. Hastalık süresi ve bazal gangliyon 18F-DOPA tutulumu arasındaki korelasyon	48
4. 8. mPH ve iPH'de MRG ile füzyon yapılmış aksiyel 18F-DOPA PET görüntülerinde putamendeki 18F-DOPA tutulumunun karşılaştırılması	50
4. 9. Miyokard 18F DOPA PET/BT hasta görüntüleri	52
4. 10. iPH, mPH ve kontrol gruplarının miyokard 18F-DOPA tutulumları	53
4. 11. mPH grubunda hastalık süresi kısa ve uzun olan farklı iki hastaya ait 18F-FDG PET görüntüleri	60
4. 12. iPH grubunda hastalık süresi kısa ve uzun olan farklı iki hastaya ait 18F-FDG PET görüntüleri	60
4. 13. mPH grubunda simetrik paternde hipometabolizma ve dopaminerjik denervasyon gösteren hastanın görüntüleri	62

4. 14. iPH grubunda asimetrik paternde hipometabolizma ve dopaminerjik denervasyon gösteren hastanın görüntüleri

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2. 1. Parkinson Hastalığı ile ilişkili genler	8
2. 2. Hareket Bozuklukları Derneği Parkinson Hastalığı klinik tanı kriterleri	12
2. 3. Parkinson Hastalığında evreye ve non-motor bulgulara göre dinlenme durumu fMRG bulguları	17
2. 4. Presinaptik dopaminerjik görüntülemeye kullanılan radyofarmasötikler	21
2. 5. Postsinaptik dopaminerjik görüntülemeye kullanılan radyofarmasötikler	21
2. 6. Parkinsoniyen sendromlarda 18F-FDG PET/BT paternleri	26
3. 1. Hoehn Yahr evrelemesi	30
4. 1. Parkinson hastalarının demografik ve klinik özellikleri	38
4. 2. Parkinson hastalarının kognitif profilleri	39
4. 3. iPH, mPH ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı	43
4. 4. Bazal gangliyon 18F-DOPA tutulumlarının görsel değerlendirme sonuçları	44
4. 5. Beyin 18F-DOPA PET/BT görüntülerinin görsel değerlendirme sonuçları ile semikantitatif analizleri (SOR) arasındaki korelasyon	45
4. 6. Beyin 18F-DOPA PET/BT semikantitatif verilerinin karşılaştırılması	46
4. 7. Hastalık süresi ve bazal gangliyon 18F-DOPA tutulumu arasındaki korelasyon	47
4. 8. UPDRS-III skoru ve bazal gangliyon 18F-DOPA tutulumu arasındaki korelasyon	49
4. 9. Hastalık başlangıç tarafına göre striatum ve substantia nigradaki SOR değerlerinin karşılaştırılması	49
4. 10. mPH grubunun kognitif profili ile striatum 18F-DOPA tutulumları (SOR) arasındaki korelasyon	50
4. 11. iPH grubunun kognitif profili ile striatum 18F-DOPA tutulumları (SOR) arasındaki korelasyon	51
4. 12. iPH ve mPH gruplarında sol ventrikül 18F-DOPA tutulumlarının görsel değerlendirme sonuçları	52
4. 13. Miyokard 18F-DOPA PET/BT semikantitatif verilerin karşılaştırılması	53

4. 14. mPH grubunda miyokard 18F-DOPA tutulumuna göre klinik verilerin karşılaştırılması	54
4. 15. iPH grubunda miyokard 18F-DOPA tutulumuna göre klinik verilerin karşılaştırılması	54
4. 16. iPH ve mPH gruplarında miyokard 18F-DOPA tutulumuna göre hastalık süresinin karşılaştırılması	55
4. 17. Hastalık süresi ile miyokard 18F-DOPA tutulumları arasındaki korelasyon	55
4. 18. mPH ve iPH gruplarının kortikal 18F-FDG tutulum paternleri	56
4. 19. mPH ve iPH gruplarının bazal gangliyon 18F-FDG tutulum paternleri	57
4. 20. mPH ve iPH gruplarının 18F-FDG PET/BT kortikal Z skorlarının karşılaştırılması	57
4. 21. Kortikal hipometabolizma şiddeti ile striatal 18F-DOPA tutulumu arasındaki korelasyon	58
4. 22. Hastalık süresi ile kortikal hipometabolizma şiddeti arasındaki korelasyon	59
4. 23. Hastalık süresi ile bazal gangliyon hipometabolizma şiddeti arasındaki korelasyon	61
4. 24. Hastalık başlangıç tarafına göre mPH grubunda kortikal 18F-FDG tutulum paternlerinin karşılaştırılması	61
4. 25. Hastalık başlangıç tarafına göre iPH grubunda kortikal 18F-FDG tutulum paternlerinin karşılaştırılması	63
5. 1. Çalışmamızdaki striatal 18F-DOPA tutulum paterninin literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırılması	71
5. 2. Çalışmamızdaki kontrol grubu miyokard 18F-DOPA tutulumunun literatürdeki benzer çalışma ile karşılaştırılması	77

GİRİŞ

Parkinson hastalığı, motor bulguların yanı sıra çeşitli non-motor bulgular da görülen heterojen nörodejeneratif bir hastalıktır (1). Hastalardaki heterojen prezentasyonu açıklayabilmek adına son zamanlarda idiyopatik Parkinson hastalığının (iPH), alfa-sinüklein patolojisinin yayılım paternine göre, “*body-first*” ve “*brain-first*” olarak iki alt tipi olabileceği öne sürülmüştür (2). *Body-first* alt tipin non-motor bulgularla ve kardiyak denervasyonla daha çok ilişkili olduğu ve bu nedenle, Parkinson hastalığında kardiyak denervasyonun gösterilmesinin hastalığın etiolojik olarak gelişim paternini aydınlatabileceği düşünülmektedir (3).

Öte yandan, hastalığın yaklaşık %20-40’ını oluşturan monogenik formlar ise sıklıkla alfa-sinüklein patolojisi göstermemekle iPH’den ayrılmaktadır (1). Bu nedenle Lewy patolojisinin gelişim ve progresyon paterni merkezinde formüle edilen fenotipik farklılıklar monogenik formlar için geçerli olmayabilir.

Konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Parkinson hastalığının erken evrelerinde belirgin patoloji göstermemekte ve tanı aşamasında genellikle sekonder parkinsonizm nedenlerini ekarte etmek amacıyla kullanılmaktadır (4). Bu nedenle, nörodejeneratif sürecin erken evresinden itibaren beyaz cevher mikroyapısal doku bütünlüğünde ve sinaptik fonksiyonlarda meydana gelen değişiklikler; çalışmamızda difüzyon tensör görüntüleme ve dinlenme durumu fonksiyonel MRG sekanslarından faydalanılarak monogenik formlarda araştırılmıştır. Çünkü; literatürde Parkinson hastalığında striatokortikal ağlardaki fonksiyonel değişiklikler tarif edilmiştir (5). Ancak, altta yatan genetik durumun fonksiyonel değişiklikler üzerindeki etkisi henüz aydınlatılmamıştır.

Fonksiyonel görüntülemelerin biyobelirteç bulmak ve altta yatan fizyopatolojik mekanizmaları aydınlatmak için bir yöntem olabileceği düşünülmektedir. Hastalığa özgü biyobelirteçlerin tanımlanması, erken tanı ve risk altındaki populasyon için geliştirilebilecek efektif tedaviler için önem taşımaktadır (6). Bu nedenle; monogenik Parkinson hastalarının, 18F-DOPA PET/BT ile bazal gangliyonlardaki dopaminerjik kayıp paterni ve kardiyak sempatik innervasyonu değerlendirilmiş; beyin 18F-FDG PET/BT tetkiki ile hastalığa özgü kortikal glukoz metabolizma paternleri araştırılmıştır.

Monogenik Parkinson hastalarından elde edilen görüntü verileri, idiyopatik Parkinson hastalarıyla karşılaştırılmış; hastaların klinik (motor ve non-motor bulgular) ve kognitif bulguları ile ilişkilendirilmiştir.

Bu uzmanlık tezi araştırmasında amacımız, iPH ile ülkemizde en sık görülen monogenik formlardan otozomal resesif geçişli Parkin ve DJ-1 mutasyonlu Parkinson hastaları arasında farklı klinik seyri açıklayabilecek görüntüleme temelli biyobelirteç(ler) bulabilmek, mevcut literatüre hastalık patofizyolojisi hakkında katkı sağlamak ve araştırmanın sonuçlarının hastalığın tanısı/erken tanısı ve hastanın takip sürecindeki güncel bilgiye katkısını belirlemektir. Ayrıca, sonuçlarımızın klinisyene bu tetkiklerin hangi aşamada ne zaman kullanılmasına karar verme konusunda fikir vereceği öngörülmektedir.

GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinson Hastalığı

2.1.1. Giriş

Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığından sonra en sık rastlanılan ikinci nörodejeneratif hastalık olup, ilk olarak 1817'de James Parkinson tarafından tanımlanmıştır. Hastalık başlangıç yaşı ortalama 50-60 yaş aralığında olup prevalansı ilerleyen yaşla artar. 65-70 yaşındaki bireylerin yaklaşık %1'i, 80 yaş üstündeki bireylerin %3-4'ü bu hastalıktan etkilenir (7).

Hastalık genç yaşlarda da başlayabilir (40 yaş altı, %5) ve bu durumda genç başlangıçlı PH'den, 20 yaşın altında başlayan durumlarda ise Juvenil PH'den söz edilir. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara oranla biraz daha fazladır [E/K: 3/2] (8).

PH, heterojen bir hastalık olup bu heterojenite nedeniyle altta yatan mekanizmalar halen net bir şekilde açıklanamamıştır. Fonksiyonel görüntülemelerin altta yatan heterojeniteyi açıklamak için bir yöntem olabileceği ve bu görüntüleme tetkiklerinin erken tanıya ve geliştirilebilecek efektif tedavilere yön verebileceği düşünülmektedir (6).

2.1.2. Patofizyoloji

Bazal gangliyon; substantia nigra (pars kompakta ve pars retikulata), striatum (kaudat ve putamen), globus pallidus (eksternus ve internus), subtalamik çekirdek ve talamustan oluşur (8).

Bazal gangliyonun aferent sinyallerin büyük kısmı frontal korteksten (motor korteks, premotor ve yardımcı motor alan, singulat korteks, dorsolateral ve orbitolateral frontal korteks) bir kısmı da pariyetal korteksten (amigdala ve hipokampus) gelir. Bu aferent sinyallerin bazal gangliyona giriş kapısı striatumdur. Bazal gangliyondan çıkış sinyallerinin büyük bir kısmı ise globus pallidus internus (GPi) ve substantia nigra pars reticulata (SNr) aracılığı ile talamusa iletilir (8).

Bazal gangliyon hücreleri birbirleriyle haberleşmek için diğer nöronlar gibi nörotransmitterler ve nöromodülatörler kullanır. Substantia nigra pars kompaktadaki (SNc) nöronlar striatuma ana dopaminerjik girdiyi sağlar. Dopamin, D1-reseptörlerine bağlandığında uyarıcı (eksitatör) etki yaparken D2-reseptörlerine bağlandığında ise baskılayıcı (inhibitör) etki yapar. Aferent ve eferent yollar arasındaki etkileşimi nörotransmitter olarak asetilkolini kullanan striatal internöronlar modüle eder. Eferent yolda ise inhibitör gama amino bütirik asit ve eksitatör glutamat rol alır (9).

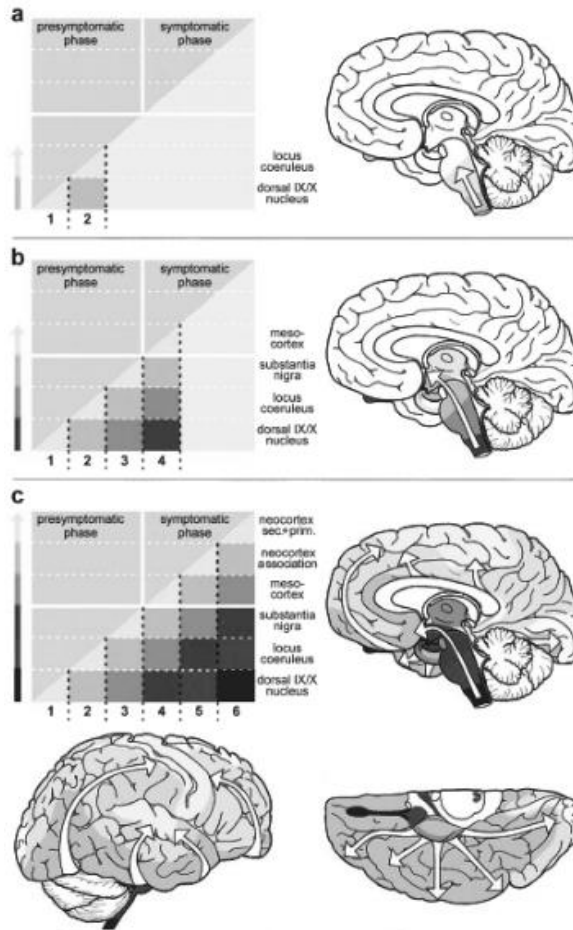
Bazal gangliyonda iç organizasyonu sağlayan birbirine zıt ancak birbirini tamamlayan iki alt devre mevcuttur. Bunlar direkt ve indirekt yoldur (Şekil 2.1). Direkt yolda korteksten striatuma giren sinyaller bazal gangliyon içindeki diğer yapılara uğramadan doğrudan çıkış kapısına yani GPi ve SNr'ya yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. İndirekt yolda ise korteksten striatuma giren sinyaller globus pallidus eksternus (GPe), subtalamik çekirdek (STN) ara istasyonlarından geçtikten sonra çıkış kapısına yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler (8).

Direkt yol, D1 reseptörleri tarafından; indirekt yol ise D2 reseptörleri tarafından kontrol edilir. Dopamin D1 reseptörlerine bağlandığında direkt yolu uyarır. Net etki olarak inhibitör olan bazal gangliyon çıkış sinyalleri azalır, talamus daha az inhibe olur ve korteksin ilgili bölümlerinin talamus tarafından inhibisyonu azalır. Dopamin D2 reseptörlerine bağlandığında indirekt yolu inhibe eder. Uyarıldığında net etki olarak bazal gangliyon çıkış sinyallerini arttıran bu yolun inhibisyonuyla bazal gangliyon inhibitör çıkış sinyalleri azalır, talamustan kortekse giden negatif geribildirim baskılanır. Sonuç olarak dopamin direkt yolu uyarıp indirekt yolu inhibe ederek korteksi aktive eder (8).

PH'de substantia nigradaki dopamin üreten nöronların dejenerasyonu nigrastriatal yol ile striatuma dopamin miktarının azalmasına neden olur. Dopaminin azalmasıyla direkt yol inaktif, indirekt yol ise aktif hale gelir. Talamustan motor kortekse eksitatör girdi azalır, inhibitör girdi artar. Bu durum neticesinde bireyin hareketleri başlatmasında ve uygulamasında güçlük meydana gelir, klinikte parkinsonizmin motor semptomları olarak karşımıza çıkar (9).

Lewy patolojisinin ilk başladığı yer kesin olarak bulunamamıştır ancak bu konu ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmüştür.

Braak tarafından Lewy patolojisinin dorsal vagal çekirdekte ve/veya olfaktör bulbustan başlayarak yıllar içerisinde kortekse doğru ilerlediği öne sürülmüş ve hastalık nöropatolojik olarak 6 evreye ayrılmıştır. Evre 1 ve 2’de non-motor prodromal bulgular (hiposmi, konstipasyon, depresyon ve REM uykusu davranış bozukluğu) görülür. Bu bulguların Lewy patolojisinin olfaktör bulbusta, dorsal vagal çekirdekte, rafe çekirdeğinde ve lokus seruleusta birikmesi sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Evre 3’de substantia nigranın etkilenmesiyle parkinsonizm bulguları meydana gelir. Evre 4-6’da kortikal yapıların etkilenmesi ile hastaların kognitif fonksiyonlarının kötüleştiği, demans bulgularının başladığı görülür (11) [Şekil 2.2].

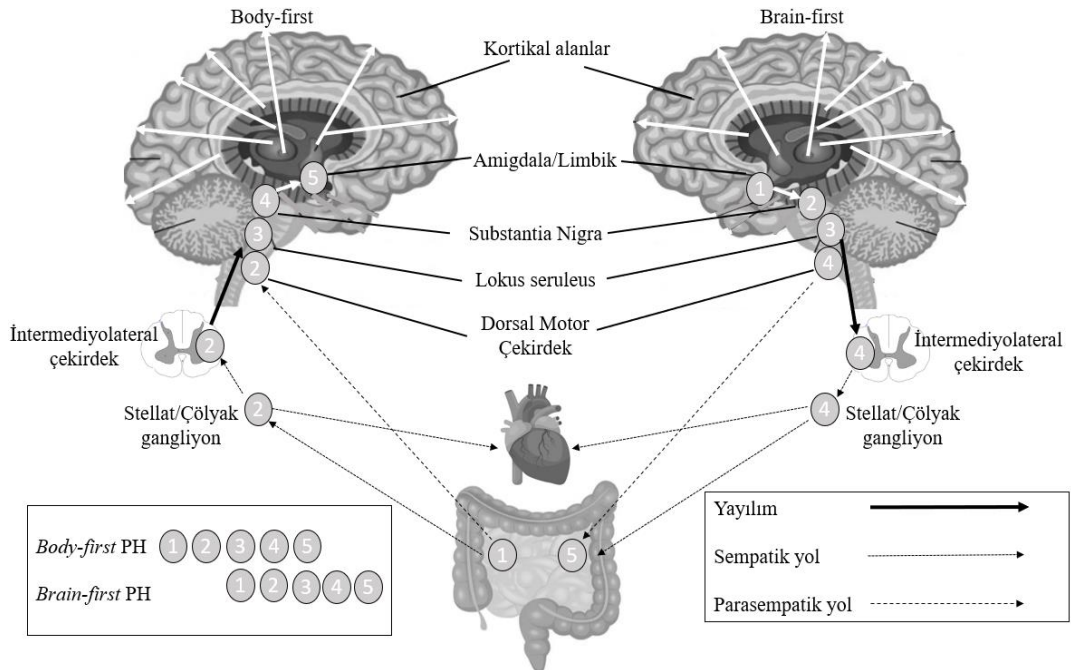


Şekil 2. 2. Braak evrelemesi (11).

Postmortem çalışmalarda dorsal vagal çekirdekte Lewy patolojisi olmadan daha yüksek Braak evresinde etkilenen beyin yapılarında (örneğin lokus seruleus ve substantia nigrada) Lewy patolojisi görülmesi, ayrıca Parkinson hastalarının tanı anında yarısından azında REM uykusu davranış bozukluğunun (RDB) olması Braak evrelemesinin her vaka için geçerli olmayabileceğini göstermiştir (2).

Bu çelişkiyi çözebilmek adına Braak evrelemesinin aksine PH'nin Lewy patolojisinin ilk başladığı yere göre *brain-first* (yukarıdan aşağıya) ve *body-first* (aşağıdan yukarıya) olarak iki alt tipi olabileceği ortaya atılmıştır (Şekil 2.3). Bu alt tiplere göre *body-first* grubun motor semptomlar başlamadan önce hiposmi, konstipasyon, RDB gibi bulgularla ile prezente olduğu düşünülmektedir (3). Hastalığın erken dönemlerinde, bu iki alt tip klinik ve görüntüleme olarak ayırt edilebilse de, hastalık ilerledikçe Lewy patolojisinin yayılması ile fenotipler iç içe geçmektedir.

Özetle; Lewy patolojisinin nereden başladığı net olarak bilinemesi de PH'de nöronal dejenerasyondaki ana sorumlunun alfa-sinüklein birikimi olduğu söylenebilir (6).



Şekil 2. 3. *Brain-first* ve *body-first* alt tiplerine göre Lewy patolojisinin yayılım paterni (2).

2.1.4. Etyoloji ve Risk Faktörleri

PH için kanıtlanmış risk faktörleri arasında ileri yaş, aile öyküsü, ciddi kafa travması ve kırsal alanda yaşam (tarımsal ilaç maruziyeti nedeni ile) yer alır iken, koruyucu faktörler arasında sigara kullanımı ve belli bir miktarın üzerinde kahve içimi/kafein yer alır (9).

Genetik

PH, genellikle sporadik görülmekle birlikte (iPH, %85), özellikle erken başlangıçlı olgularda (<45 yaş) çok sayıda monogenik form [otozomal dominant (OD), otozomal resesif (OR) ve X'e bağlı geçiş] tanımlanmıştır (Tablo 2.1). Bunlardan en sık karşılaşılan ve bilinenleri Parkin (PARK2), PINK1 (PARK6), DJ-1 (PARK7), SNCA (PARK1/4) ve LRRK2 (PARK8) mutasyonlarıdır.

Tablo 2. 1. Parkinson Hastalığı ile ilişkili genler (9).

	Gen	Lokalizasyonu	Kalıtım
PARK1	SNCA (alfa-sinüklein geni)	4q21	OD
PARK2	Parkin	6q25,2-q27	OR
PARK4	SNCA (alfa-sinüklein geni)	4q21	OD
PARK6	PINK1 (Fosfataz ve Tensin Homoloğu [PTEN] ile İndüklenen Kinaz)	1p35-36	OR
PARK7	DJ-1	1p36	OR
PARK8	LRRK2 (Lösinden Zengin Tekrarlayan Kinaz, <i>Leucine Rich Repeated Kinase</i>)	12q12	OD
PARK9	ATP13A12	1p36	OR

Özellikle resesif geçişli monogenik PH (Parkin, PINK1, DJ-1) genel olarak iPH'nin aksine erken başlangıç ve yavaş seyir gösterir. En sık görülen OR form olan Parkin mutasyonlarında, iPH'nin aksine motor bulgular daha simetrik, davranışsal ve nöropsikiyatrik problemler daha sık, kognitif bozukluk ve otonomik bulgular daha nadir, postural instabilite ise daha erken dönemde görülür (9, 12).

OD geçişli ve ülkemizde çok nadir bulunan SNCA *missense* (PARK1) veya multiplikasyon (PARK4) mutasyonu ile ilişkili nörodejenerasyon hızlı progresyon ve daha fazla kognitif bozukluk ile prezente olur (9, 12).

Monogenik PH'nın en sık formu olan LRRK2, OD geçişli olup hastalık başlangıcı daha geç (ortalama 65 yaş), kliniği ise iPH ile benzerdir (9). Bu grupta davranışsal ve nöropsikiyatrik problemler daha sık görülür (1).

Bu klinik varyasyonlar yanında temel farklılık LRRK2 mutasyonlarında bazen ve Parkin mutasyonlarında ise çoğunlukla Lewy patolojisine rastlanmamasıdır (9).

Ayrıca iPH için pek çok genetik risk ilişkilendirme çalışmaları vardır. Bunlardan en önemlisi Glukoserebrosidaz (GBA) gen mutasyonlarıdır. GBA geninin otozomal dominant mutasyonları sonucu Gaucher hastalığı ortaya çıkarken, bu gendeki heterozigot mutasyonlar ise PH için önemli bir risk faktörüdür. Bu mutasyonu taşıyan Parkinson hastalarında asimetric başlangıç nadir, motor kötüleşme daha hızlı, kognitif bozukluk daha sık ve hastalık başlangıç yaşı daha erkendir (9).

Monogenik formlarla ilişkili PH, *brain-first* ve *body-first* modellemesine göre incelendiğinde LRRK2 ve Parkin ilişkili PH'nin daha çok *brain-first* alt tip ile; GBA ve SNCA ilişkili PH'nin ise daha çok *body-first* alt tip ile uyumlu olduğu yorumlanmıştır (2). Ancak, monogenik PH heterojen bir grubu temsil ettiğinden öncelikle iPH için öne sürülmüş olan *brain-first* ve *body-first* alt tiplerinin monogenik grupta görülen tüm fenotipik özelliklere tam uyum göstermeyebileceği akılda tutulmalıdır (2).

2.1.5. Klinik Prezantasyon ve Semptomlar

PH'nin, ana klinik belirtileri bradikinezi, rijidite ve istirahat tremorudur. iPH hemen her zaman asimetric olarak başlar. Bu belirtiler sinsi başlayıp yavaş ilerler, zamanla vücudun diğer yarısını da etkiler (13).

Bradikinezi: Tüm hastalarda görülmesi gereken temel özelliktir. İstemli hareketlerin özellikle yürümenin yavaşlaması, harekete başlamada zorlanma meydana gelir. Hasta ayaklarını sürüyerek ve küçük adımlarla yürür. Yürümeye eşlik eden kol hareketi genellikle etkilenen tarafta azalır. Elin özellikle ince motor hareketlerde beceriksizleşmesi (düğme ilikleme, el yazısının küçülmesi vb.) görülebilir.

Hasta yerinden kalkarken veya arabadan inerken, gece yatakta dönerken zorluk çektiğini ifade eder. Hastalık ilerledikçe motor donmalar meydana gelir. Hasta yakınları hastanın mimiklerinin donuklaştığını, sesinin hafif çıktığını ve konuşmasının anlaşılmasının güçleştiğini bildirebilir. Muayenede; donuk yüz, hipofonik ve zor anlaşılan bir konuşma, tekrarlayıcı el ve ayak hareketlerini başlatmada güçlük, hareketlerde yavaşlama, beceriksizlik, hareketin amplitüdünde azalma saptanır (8, 13, 14).

İstirahat tremoru: Para sayar tarzda, düşük frekanslı, kaba bir istirahat tremoru görülebilir. Zihinsel aktivite ve stres ile tremorun şiddeti ve amplitünde artış olur. Bu tremor tipik olarak istemli hareketler esnasında kaybolur, genelde hastanın işlevselliğini bozmaz (14).

Rijidite: Kas tonusunun agonist ve antagonist kaslarda eş zamanlı artmasıdır. Muayenede tutulan ekstremitelerde pasif hareketlere karşı direnç saptanır. Dişli çark fenomeni görülebilir; eklem yukarı aşağı hareket ettirildiğinde birbirini döndüren iki dişli çarkın her dişlisinin atlayışında görülen kesik kesik bir direnç hissinin alınmasıdır. Hastalarda rijiditenin etkisiyle sırtta öne doğru eğik bir postür oluşur (8, 14).

Postural instabilite: Postural reflekslerin bozulması sonucu hasta spontan olarak, özellikle yokuş veya merdiven çıkarken/inerken düşebilir. Muayene esnasında ayaklar hafif ayırık şekilde dururken hafifçe öne, arkaya veya yana doğru itendiğinde de kendisini yakalamakta güçlük çeker, hasta tutulmazsa blok halinde itilen yöne doğru yıkılabilir (8, 14).

Motor bulgular *brain-first* ve *body-first* konseptinde değerlendirildiğinde *body-first* PH'de motor bulguların daha simetrik başlangıçlı olduğu gözlemlenmiştir (15).

Non-motor bulgular: Hastalarda, Lewy patolojisinin yayılmasının seyri ile ilişkili olarak prodromal dönemde non-motor bulgular görülebilir. Bunların en sık ve bilinenleri konstipasyon, ortostatik hipotansiyon, RDB, hiposmi, üriner ve seksüel disfonksiyon, depresyon, kognitif fonksiyonlarda azalmadır (13).

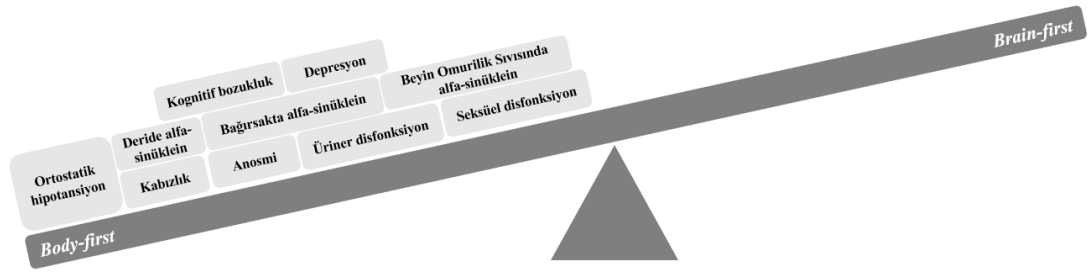
Non-motor bulgular *brain-first* ve *body-first* modellemesine göre değerlendirildiğinde *body-first* PH'de otonomik sinir sistemi ve beyin sapı yapılarındaki hasarın *brain-first* PH'ye göre daha erken dönemde ortaya çıkacağı dolayısıyla gastrointestinal rahatsızlıklar, ortostatik hipotansiyon, RDB gibi non-motor bulguların *body-first* alt tipte daha yaygın olduğu düşünülmektedir (2) [Şekil 2.4].

Konstipasyon, PH'nin %28-80'inde görülür ve otonomik disfonksiyona bağlı geliştiği düşünülmektedir. *Body-first* alt tipte hastalık seyrinde daha erken dönemde ve daha ağır otonomik denervasyon olduğu gösterilmiş olup, bu alt tipte konstipasyonun ve ortostatik hipotansiyonun daha sık ve daha ağır olduğu sonucuna varılmıştır (2).

Hiposmi, PH'nin en sık non-motor bulgularından biri olup, hastalıktan yıllar önce ortaya çıkar. Literatürde *brain-first* alt tipte öncelikle amigdalada biriken alfa-sinükleinler buraya en yakın olan olfaktör bulbusa yayılıp, hasta tarafından fark edilmeyen tek taraflı hasara neden olur (2). *Body-first* alt tip için ise alfa-sinükleinler aynı anda hem barsakta hem de olfaktör bulbusta birikerek simetrik hasar yapabilir (*dual hit*) ya da alfa-sinükleinlerin enterik sinir sisteminden yukarıya doğru simetrik paternde yayılması olfaktör bulbusta simetrik hasara neden olur (2). Bu durum klinik olarak koku duyusunun kaybı şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bu görüşlerle kesin sonuca varmak için literatürde yeterli veri henüz yoktur. Bu hipotezleri test etmek adına çalışmalar yapılması önerilmiştir.

Üriner ve seksüel disfonksiyon, depresyon gibi prodromal bulgular multifaktöriyel etyolojiye sahip olduğundan ve hastadaki semptomların değerlendirmesi subjektif kaldığından *body-first* ve *brain-first* alt tiplerine göre bu bulguların hangi alt tipte daha sık görüldüğüne dair literatürde net bir sonuca varılmamıştır (2).

Hastaların birçoğunda hafiften ağıra kadar uzanan kognitif fonksiyonlarda bozukluklar saptanabilir. Bu nedenle çalışmamızda Parkinson hastalarının kognitif profilleri de değerlendirilmiştir. Özellikle yaşlı hastalarda ve hastalığın ilerleyen yıllarında hastaların bir kısmında Parkinson hastalığı demansı gelişebilir (13).



Şekil 2. 4. Parkinson Hastalığında non-motor bulgular (2).

2.1.6. Tam

PH'nin tanısı öykü ve nörolojik muayene ile konur. Parkinsonizm bulgularının olması (mutlaka bradikinezinin olması ve bradikineziye istirahat tremoru veya rijiditenin eşlik etmesi), dopaminerjik tedaviye iyi yanıt alınması ve diğer Parkinsoniyen sendromlara ait bulguların olmaması gerekir (16).

Hareket Bozuklukları Derneği tarafından önerilen tanı kriterleri Tablo 2.2'de sunulmuştur (17).

Tablo 2. 2. Hareket Bozuklukları Derneği Parkinson Hastalığı klinik tanı kriterleri [2015] (17).

<p>Parkinsonizm saptandığında:</p> <p><u>Klinik Kesin PH tanısı için:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Kesin dışlama kriterlerinin olmaması 2.En az iki destekleyici kriterin olması 3.Kırmızı bayrakların olmaması
<p><u>Klinik Olası PH tanısı için:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Kesin dışlama kriterlerinin olmaması 2.Destekleyici bulgularla dengelenen kırmızı bayrakların olması; <p>Eğer 1 kırmızı bayrak varsa, mutlaka en az 1 destekleyici bulgu olması, Eğer 2 kırmızı bayrak varsa, en az 2 destekleyici bulgu olması gerekmektedir. İkiden fazla kırmızı bayrak varsa bu kategoriye uygun kabul edilmemektedir.</p>

Tablo 2. 2. [Devam] Hareket Bozuklukları Derneği Parkinson Hastalığı klinik tanı kriterleri [2015] (17).

Destekleyici Kriterler
1. Dopaminerjik tedaviye dramatik cevap olması Eğer başlangıç tedavisine cevap hakkında yeterli bilgi yoksa dramatik cevap aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir: a) Doz artışları ile belirgin düzelme ya da doz azaltımı ile belirgin kötüleşme. Objektif (tedavi ile Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği bölüm 3'te [<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> , UPDRS-III] > %30 değişim) ya da subjektif (hasta/hasta yakınından belirgin değişiklik olduğuna dair güvenilir bilgi olması) olarak belirtilmelidir. b) Tahmin edilebilir doz sonu kötüleşmeleri gibi net ya da belirgin açık/kapalı dönem dalgalanmaları olması.
2. Levodopa ilişkili diskinezinin olması
3. Ekstremitelerde istirahat tremoru olması
4. Koku duyusunun kaybı ya da metaiodobenzilguanidin sintigrafide kardiyak sempatik denervasyonun gösterilmesi

Kesin Dışlama Kriterleri (Herhangi birinin varlığı PH tanısını dışlamaktadır)
1. Serebellar bulguların olması (serebellar yürüyüş, ekstremitte ataksisi veya serebellar okülomotor bozukluklar vb)
2. Aşağı bakışta vertikal supranükleer bakış paralizisi veya seçici olarak aşağı bakış, vertikal sakkadlarda yavaşlama
3. Hastalığın ilk beş senesi içinde konsensüs tanı kriterlerini dolduran olası davranışsal varyant frontotemporal demans ya da primer progresif afazi tanısının olması
4. Alt ekstremitelere sınırlı parkinsoniyen bulguların 3 seneden uzun sürmesi
5. İlaçla ilişkili parkinsonizmle uyumlu zaman süreci içerisinde dopamin reseptör blokörü ya da dopamin tüketen ilaç kullanılmış olunması
6. İlimli hastalığa rağmen yüksek doz levodopaya gözle görülür bir cevap olmaması
7. Belirgin kortikal duyu kusuru, belirgin ekstremitelerde motor apraksi veya progresif afazi olması
8. Presinaptik dopaminerjik sistemin normal fonksiyonel nörogörüntülemesi
9. Dokümanate edilmiş, hastanın bulguları ile uyumlu, parkinsonizm yapan başka alternatif durum olması veya uzman doktor tarafından yapılan muayenede PH'den daha başka bir hastalık olduğunu düşünme

Tablo 2. 2. [Devam] Hareket Bozuklukları Derneği Parkinson Hastalığı klinik tanı kriterleri [2015] (17).

Kırmızı Bayraklar
1. Başlangıçtan sonraki ilk 5 sene içerisinde tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyacak kadar yürüme bozukluğunun olması
2. Tedavi altında stabil seyretmenin haricinde hastalığın motor bulgularının 5 yıl ya da daha fazla süre boyunca ilerleme göstermemesi
3. Erken bulber disfonksiyon: Hastalığın ilk 5 yılı içerisinde ileri disfoni ya da dizartri ya da ileri disfaji olması
4. İspiratuar solunum disfonksiyonu: Diürnal ya da nokturnal inspiratuar stridor ya da sık inspiratuar iç çekme olması
5. Hastalığın ilk 5 yılında ileri otonomik bozukluk olması. a) Ortostatik hipotansiyon – dehidratasyon, medikasyon veya otonomik bozukluğa sebep olacak başka bir hastalık olmaksızın üç dakika ayakta durduktan sonra ölçülen sistolik kan basıncında 30 mmHg ve diastolik kan basıncında 15 mmHg ortostatik düşme olması veya b) Hastalığın ilk 5 yılında ileri üriner retansiyon ya da üriner inkontinans olması (kadınlardaki uzun süreli ya da hafif stres inkontinansı dışında). Erkeklerde üriner retansiyon prostat hastalığı ile ilişkili olmamalı, erektil disfonksiyonla ilişkili olmalıdır.
6. Hastalık başlangıcının ilk 3 yılında denge bozukluğu nedeniyle yılda birden fazla tekrarlayan düşmelerin olması
7. Hastalık başlangıcının ilk 10 yılında orantısız anterokollis ya da ellerde, ayaklarda kontraktür olması
8. Beş yıllık hastalık sürecine rağmen sık görülen non-motor bulguların olmaması. Bunlar uyku bozukluğu, otonom bozukluk (konstipasyon, gün içi üriner sıkıştırma, semptomatik ortostaz), hiposmi veya psikiyatrik bozuklukları (depresyon, anksiyete veya halüsinasyonlar) içermektedir.
9. Açıklanamayan piramidal güçsüzlük veya patolojik refleks artışı (hafif refleks asimetrisi ve izole ekstansör plantar cevap haricinde) gibi piramidal bulguların olması
10. Bilateral simetrik parkinsonizm. Hasta ya da hasta yakınının taraf baskınlığı olmadan bilateral başlangıç fark etmesi ve objektif muayenede taraf baskınlığının saptanmaması

Tablo 2. 2. [Devam] Hareket Bozuklukları Derneği Parkinson Hastalığı klinik tanı kriterleri [2015] (17).

Kriter Uygulaması
1.Hastada Hareket Bozuklukları Derneği tarafından tanımlanmış parkinsonizm bulguları var mıdır? Hayır ise, olası ya da klinik kesin PH tanısı alamaz. Evet ise; 2. soruya geçiniz.
2. Herhangi bir kesin dışlama kriteri bulunmakta mıdır? Evet ise, olası ya da klinik kesin PH tanısı alamaz. Hayır ise; 3. ve 4. sorulara geçiniz.
3.Bulunan kırmızı bayrakların sayısı: _____
4.Bulunan destekleyici kriterlerin sayısı: _____
5.En az 2 destekleyici kriter var ve hiç kırmızı bayrak yok mu? Evet ise, hasta klinik kesin PH kriterini doldurur. Hayır ise; 6. soruya geçiniz.
6.İki kırmızı bayraktan daha fazla var mı? Evet ise, olası PH tanısı alamaz. Hayır ise; 7. soruya geçiniz.
7.Kırmızı bayrakların sayısı destekleyici kriterlerin sayısına eşit ya da daha az mı? Evet ise, hasta olası PH kriterini doldurur.

2.2. Anatomik Görüntüleme

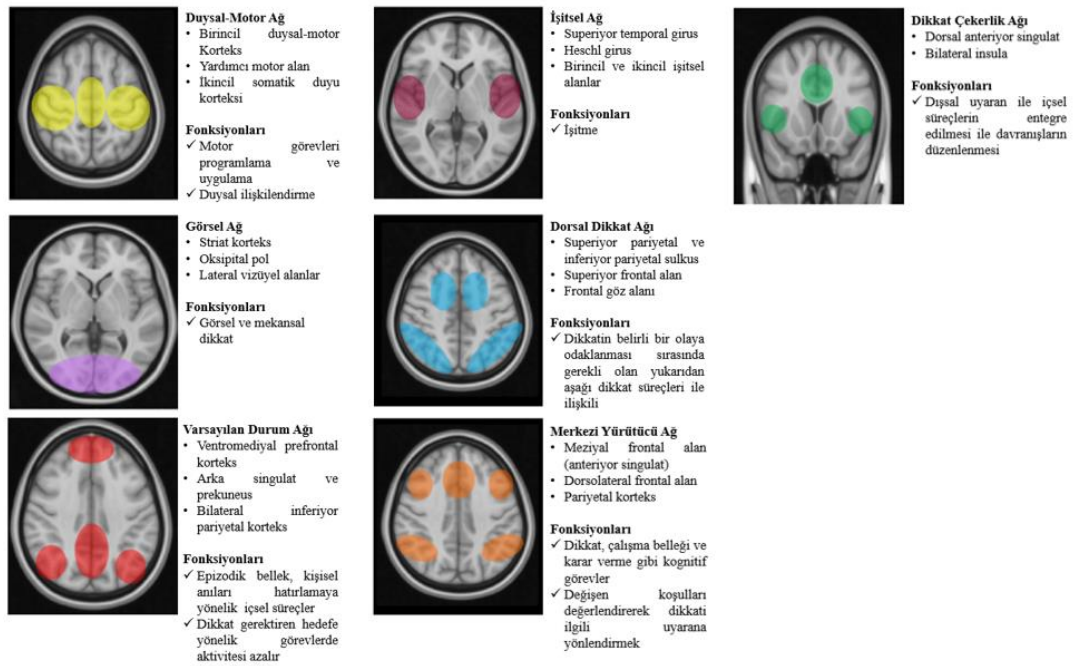
Konvansiyonel MRG, PH'nin erken evrelerinde belirgin patoloji göstermemekle birlikte, tanı aşamasında klinisyen tarafından genellikle sekonder parkinsonizm nedenlerini (örneğin vasküler patolojiler, beyin tümörleri, normal basınçlı hidrosefali, Wilson hastalığı) ekarte etmek amacıyla kullanılır (4).

Hastalığın ileri evrelerinde konvansiyonel MRG ile beyinde tespit edilen yapısal hasarlar, hastaların fiziksel ve kognitif bozukluğunu açıklamada tam olarak yeterli olmamaktadır. Ek olarak, sinaptik fonksiyonlardaki değişikliklerin nörodejeneratif sürecin erken evresinden itibaren başladığı bilinen bir durumdur (5). Dolayısıyla erken moleküler değişiklikler ile geç dönemde ortaya çıkan yapısal hasar arasındaki boşluğu doldurmak için biyobelirteç bulma ihtiyacı doğmuştur (18).

Fonksiyonel MRG (fMRG), kandaki hemoglobin molekülünün manyetik özelliğinden yararlanarak beyindeki sinyal değişimlerini tespit eder. Nöronal aktivite arttığında, bu bölgelerdeki oksijen talebinde ve bu bölgelere kan akışında artış meydana gelir. Hemoglobin oksijenlendiğinde (oksihemoglobin) diyamanyetik, oksijen olmadığına (deoksihemoglobin) paramanyetik özellik gösterir. Hemoglobinin oksijenlenme durumuna göre ortaya çıkan farklı manyetik özellikler, kanın manyetik rezonans sinyalinde farklılıklara yol açar. Oksijenlenme düzeyi, nöronal aktivite seviyelerine göre değiştiğinden, bu farklılıklar beyin aktivitesini tespit etmek için kullanılabilir. Bu MRG formu, kan oksijenlenme düzeyine bağlı (*blood oxygen level dependent*, BOLD) görüntüleme olarak bilinir ve fMRG'nin temelini oluşturur (18).

Beyin aktivitesini incelemek için dinlenme durumu ve görev temelli olmak üzere iki fMRG yaklaşımı mevcuttur. Çalışmalar daha çok görev temelli yaklaşım üzerinde yoğunlaşmış olsa da, beyindeki bir çok yapıda yer alan nöronların aslında spesifik bir görevle meşgul olmadığı durumda (dinlenme durumu) da aktif olduğu ve beyin dinlenme durumu olarak adlandırılan dönemlerinde önemli rol aldıkları bilinmektedir (19).

Ayrıca, görev temelli fMRG'de sadece tek bir alan ve ilgili ağ incelenirken; dinlenme durumu fMRG'de tüm ağlar ve bu ağlar arasındaki ilişki spontan olarak değerlendirilebilmektedir (18). Dinlenme durumu fMRG, beyin işlevsel mimarisini araştırmak için BOLD sinyalindeki spontan düşük frekanslı dalgalanmaları ölçer. Bu tekniğin uygulanması, dinlenme sırasında (kişilerin spesifik bir görev ile uğraşmadığı, göz kapalı veya tek bir noktaya fikse şekilde durdukları durum) senkronize BOLD dalgalanmaları gösteren çeşitli dinlenme durumu ağlarının tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Bu ağlar; varsayılan durum ağı, merkezi yürütücü ağ, duysal-motor ağ, dikkat çekerlik ağı, dorsal dikkat ağı, görsel ağ ve işitsel ağdır (20, 21) [Şekil 2.5].



Şekil 2. 5. Dinlenim durumu ağları (5).

Hacker ve arkadaşları, PH'de bazal gangliyonlar ile talamus, serebellum ve beyin sapı arasındaki bağlantısallıkta azalma; duysal-motor korteks ve görsel alanlar arasındaki bağlantısallıkta artış olduğunu rapor etmişlerdir (22). Tessitore ve arkadaşları ise, kognitif fonksiyonları normal olan Parkinson hastalarını sağlıklı bireylerle kıyasladıkları çalışmada varsayılan durum ağında (sağ meziyal temporal korteks ve bilateral inferiyör pariyetal kortekste) fonksiyonel bağlantısallıkta azalma saptamışlardır (23).

PH'de literatürde tariflenen fMRG bulguları Tablo 2.3'de özetlenmiştir (5).

Tablo 2. 3. Parkinson Hastalığında evreye ve non-motor bulgulara göre dinlenim durumu fMRG bulguları (5).

Parkinson Hastalığı	Dinlenim durumu fMRG bulguları
	bağlantısallıkta artma (↑) veya azalma (↓)
Erken Evre	duysal-motor ağ ↑ bazal gangliyonlar ile motor alanlar arasında ↑

Tablo 2. 3. [Devam] Parkinson Hastalığının evresine ve non-motor bulgulara göre dinlenme durumu fMRG bulguları (5).

Parkinson Hastalığı	Dinlenme durumu fMRG bulguları
	bağlantısallıkta artma (↑) veya azalma (↓)
Orta Evre	frontal korteks ile striatum (özellikle arka putamen) arasında ↓ striatum ile mezensefalon arasında ↓ serebellum ile duysal-motor korteks arasında ↑ serebellum ile bazal gangliyon arasında ↑
İleri Evre	görsel alan ile duysal-motor korteks arasında ↑ ön putamen ile motor korteks arasında ↑ ön putamen ile frontal alanlar arasında ↑
Kognitif fonksiyonlarda global azalma	varsayılan durum ağında ↓
Yürütücü işlevlerde bozukluk	yürütücü-dikkat/frontoparietal ağ ↓ varsayılan durum ağı ↓
RDB	pedüncülopontin çekirdek ile frontal alanlar arasında (yardımcı motor alan ve anterior singulat) ↓ bazal gangliyon ↓
Hiposmi	limbik sistem ↓ amigdala ile parietookcipital alanlar arasında ↓
Depresyon	prefrontal/limbik ağ (dorsolateral prefrontal korteks ve amigdala) ↓

Monogenik PH'nin klinik prezentasyonunun iPH'ye kıyasla farklı olması, mevcut ağlar arasındaki bağlantısallıkta meydana gelen değişikliklerin farklı olabileceğini düşündürmektedir.

Literatüre bakıldığında fMRG'nin sıklıkla görev temelli yaklaşımla yapıldığı ve mutasyon taşıyan asemptomatik bireylerde çalışıldığı dikkatimizi çekmiştir. LRRK2 mutasyonu olan Parkinson hastalarında dinlenme durumu fMRG yapan bir çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmada LRRK2 mutasyonu olan Parkinson hastalarının putamen ile bilateral superiyor frontal girus, prekuneus ve kalkarin girus arasındaki bağlantının LRRK2 mutasyonu olmayan Parkinson hastalarına göre azaldığı bulunmuştur (24). Ancak, bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir. Bu nedenle monogenik formlarda daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Difüzyon tensor görüntüleme (DTG), su moleküllerinin dokulardaki difüzyonunun hangi yönde ne miktarda kısıtlandığından yola çıkarak beyaz cevher yollarının bütünlüğü ve oryantasyonu değerlendirilir. Ortalama difüzivite (*mean diffusivity*, MD) ve fraksiyonel anizotropi (FA), bu teknikle elde edilen iki önemli ölçümdür. MD, su moleküllerinin dokudaki difüzyonunu ifade eder ve artmış MD değeri dokunun su molekülünü tutamadığını diğer deyişle dejenerasyon veya demiyelinizasyon anlamına gelir. Çünkü miyelin büyük oranda yağ içerdiğinden su moleküllerinin difüzyonunu kısıtlar. FA ise su molekülünün rastgele hareketinin ölçümüdür. Su moleküllerinin her yönde yaklaşık eşit miktarda hareket etmesi izotropik bir harekettir ve ortamda difüzyon kısıtlanmasına neden olan yapıların bulunmadığı yani hasar anlamına gelir. Bu durumda FA değeri 0'a yaklaşır. Tek tip olmayan hareket ise anizotropiyi temsil eder, burada FA değeri 1'e yakındır. Özetle; düşük FA ve yüksek MD değerleri demiyelinizasyon anlamına gelir ve bize beyaz cevherdeki değişiklikleri gösterir (25).

Parkinsoniyen sendromlarda görülen nörodejenerasyon gibi mikroyapısal doku bütünlüğündeki bozulmalar, anizotropik ve difüzivite ölçümlerinde değişiklik olarak karşımıza çıkar. PH'de dopaminerjik nöron kaybı sonucu substantia nigradaki FA değeri sağlıklı bireylere kıyasla azalır ve bu durum atipik vakalarda PH tanısını desteklemek için kullanılabilir (26).

DTG, PH ile atipik Parkinsoniyen sendromların ayırıcı tanısında da kullanılabilir. Örneğin, Multisistem Atrofi (MSA) ile PH karşılaştırıldığında; MSA'da putamen, serebellum ve pons'ta FA'da azalma, MD'de artış saptanmıştır. MSA'da PH ve Progresif Supranükleer Palsi (PSP)'ye kıyasla orta serebellar pedinkülde FA değerinde azalma bulunmuştur. Ayrıca, PSP'de PH'ye kıyasla superior serebellar pedinkül deküstasyonunda FA'da azalma ve MD'de artış rapor edilmiştir (26-28).

Brain-first ve *body-first* modellemesine göre DTG ile yapılan az sayıda çalışmada *body-first* alt tiplemesinde beyin sapı yapılarında daha fazla hasar tespit edilmiştir. Ancak kesin sonuçlara varmadan önce daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (2).

2.3. Fonksiyonel Görüntüleme

Birçok hastada parkinsonizmin klinik ayırıcı tanısı nispeten kolaydır. Bununla birlikte, özellikle tanı kriterlerine tam olarak uymayan veya atipik bulguları olan, Levodopa tedavisine yeterli yanıt alınamayan ve erken evrede olup hafif belirtiler gösteren hastalarda; esansiyel tremor, vasküler/ilaç ilişkili/psikojenik parkinsonizmin ayırıcı tanısında fonksiyonel görüntüleme yöntemleri (PET/SPECT) klinisyene yol göstericidir (29).

2.3.1. Dopaminerjik Görüntüleme

Dopamin, presinaptik dopaminerjik nöronda L-tirozin kullanılarak iki basamaklı bir sentez sonucunda üretilir. İlk basamakta L-tirozin hidrosilasyon ile L-DOPA'ya ve ikinci basamakta L-DOPA, aromatik L-aminoasit dekarboksilaz (AADC) ile dopamine dönüşür. Daha sonra dopamin veziküler monoamin taşıyıcı 2 (VMAT2) ile presinaptik nöron uçlarındaki veziküllerde depolanır. Presinaptik dopaminerjik nöron uyarıldığında veziküllerdeki dopamin sinaptik aralığa boşaltılır. Sinaptik aralıktaki dopamin presinaptik hücre tarafından dopamin taşıyıcısı (DAT) ile tekrar hücre içine alınır (30).

Fonksiyonel dopaminerjik görüntüleme ile dopaminerjik sisteminin hem presinaptik hem de postsinaptik fonksiyonları değerlendirilir.

Presinaptik dopaminerjik görüntülemede yukarıda bahsedilen proteinleri (AADC, VMAT2 ve DAT) hedefleyen radyofarmasötikler kullanılır (Tablo 2.4).

Presinaptik dopaminerjik görüntüleme endikasyonları;

- (i) Presinaptik dopaminerjik nöron kaybının olmadığı esansiyel tremor, ilaca bağlı/vasküler/psikojenik parkinsonizm ile nörodejeneratif Parkinsoniyen sendromların ayırıcı tanısını yapmak,
- (ii) Lewy cisimcikli demans ile Alzheimer Hastalığının ayırıcı tanısını yapmak,
- (iii) Erken dönemde presinaptik dopaminerjik nöron kaybının gösterilmesi durumunda erken/preklinik tanı koyabilmek, klinik tanıyı desteklemek veya tanıdan uzaklaşmaktır.

Presinaptik dopaminerjik görüntüleme ile PH ve atipik Parkinsoniyen sendromların ayırıcı tanısının yapılamayacağı unutulmamalıdır (29).

Tablo 2. 4. Presinaptik dopaminerjik görüntüleme için kullanılan radyofarmasötikler.

Presinaptik Görüntüleme	SPECT	PET
AADC		• 18F-DOPA
DAT	<ul style="list-style-type: none"> • 123I-β-CIT (karbometoksi iyodofeniltropan) • 123I-FP-CIT (floropropil - karbometoksi iyodofenilnortropan, ioflupane, DATscan) • 123I-IPT (iyodopropen karbometoksi klorofeniltropan) • 123I-Altropone • 123I-PE21 • Tc99m-TRODAT 	<ul style="list-style-type: none"> • 18F-FP-CIT • 11C-Kokain • 11C-FE-CIT (floeoetil karbometoksi iyodofenilnortropan)
VMAT2		<ul style="list-style-type: none"> • 11C-DTBZ (dihidotetabenazin) • 18F-FP-DTBZ

Sinaptik aralıkta dopaminin bağlandığı beş farklı tip reseptör vardır. Bunlar D1 benzeri (D1 ve D5) ve D2 benzeri (D2, D3 ve D4) olarak iki gruba ayrılır. D2 reseptörlerinin %90'dan fazlası postsinaptik hücrede bulunduğu için postsinaptik hücrelerin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde D2 reseptörlerine bağlanan radyofarmasötiklerden yararlanır (Tablo 2.5).

Postsinaptik dopaminerjik görüntülemenin ana endikasyonu, D2 reseptör kaybının olmadığı PH ile D2 reseptör kaybının meydana geldiği atipik Parkinsoniyen sendromların ayırıcı tanısının yapılmasıdır (29).

Tablo 2. 5. Postsinaptik dopaminerjik görüntüleme için kullanılan radyofarmasötikler.

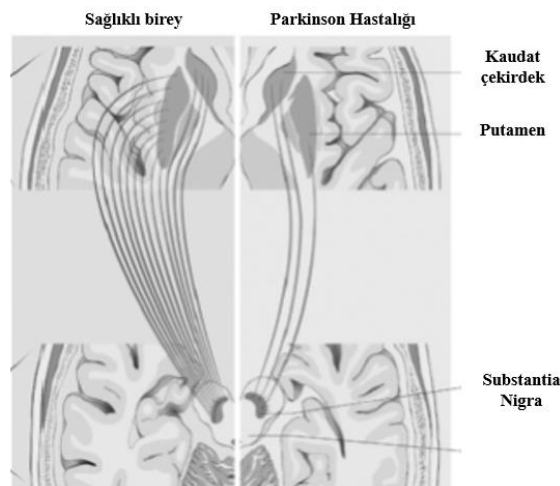
Postsinaptik Görüntüleme	SPECT	PET
D1-reseptör		<ul style="list-style-type: none"> • 11C-SCH23390 • 11C-NNC112
D2-reseptör	<ul style="list-style-type: none"> • 123I-IBZM (iodobenzamid) • 123I-Lisurid • 123I-IBF (iyodokarboksamid dihidrobenzofuran) • 123I-Epideprid 	<ul style="list-style-type: none"> • 11C-Rakloprid • 11C-NMSP (metilpiperon) • 18F-Falliprid • 18F-Desmeth

Presinaptik Dopamin Sentezi Görüntüleme:

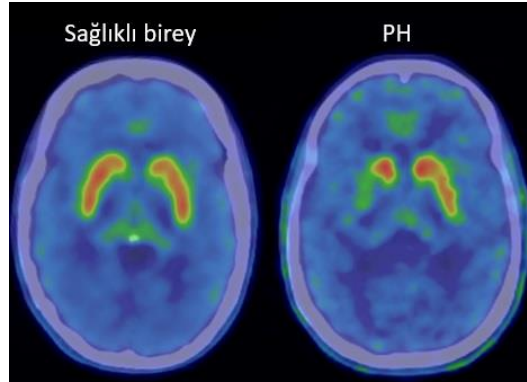
Flor-18 işaretli 3,4-dihidroksi-floro-L-fenilalanin (18F-DOPA), L-DOPA'nın analogu olan bir Pozitron Emisyon Tomografi (PET) görüntüleme ajanı olup, aktif transport ile hücre içine alınır ve presinaptik nöronda AADC enzimi ile 18F-Florodopamine (18F-FDA) dönüşür. Diğer bir deyişle, 18F-DOPA striatumdaki presinaptik dopaminerjik nöronların bütünlüğünü, AADC enzim aktivitesini, dopamin sentezi ve depolanmasını yansıtır (31). Görüntüleme enjeksiyondan 90-120 dakika sonra yapılır (29).

PH'de striatumda 18F-DOPA tutulumu sağlıklı bireylere kıyasla azalır. Nigrostriatal yolakta medyal fibriller kaudat çekirdeğe, lateral fibriller ise putamene projekte olur. PH'de öncelikle substantia nigranın ventrolateral kesimi ile buradaki fibrillerin projekte olduğu putamenin kaudal kesimi etkilenir (32) [Şekil 2.6]. Bu nedenle kayıp, putamende kaudat çekirdeğe kıyasla ve putamenin kaudal kesiminde daha belirgindir. Normal yaşlanmada ise nöronal kayıp ve dopamin azalması substantia nigranın dorsal kesimi ile kaudat nukleusta belirgindir (33).

Ayrıca, iPH'de striatumda 18F-DOPA tutulumu klinikte etkilenen tarafın kontralateralindeki çekirdeklerde daha belirgin olacak şekilde asimetric paternde azalır (Şekil 2.7).



Şekil 2. 6. Parkinson hastalığında Snc'deki dopaminerjik nöron kaybı ve nigrostriatal yolun etkilenimi (4).



Şekil 2. 7. Sağlıklı bireyde ve Parkinson hastasında striatal 18F-DOPA tutulumu.

Striatal 18F-DOPA tutulumu ile PH'nin şiddeti ve süresi arasında ilişki olduğu bilinmektedir (31).

Biradikinezi ve rijidite ile striatal 18F-DOPA tutulumu arasında ilişki saptanırken; tremor ve bazı non-motor bulgular (örneğin depresyon) ile ilişki bulunamamıştır. Bu durum dopaminerjik dejenerasyon dışında başka faktörlerin de hastalık seyrinde etkili olduğunu düşündürmektedir (6).

Literatürde hasta sayısı az olmakla birlikte 18F-DOPA PET/BT ile monogenik Parkinson hastalarının striatumdaki dopaminerjik kayıp paternini iPH ile karşılaştıran çalışmalar vardır (34-36). Bu çalışmaların sonuçları ile çalışmamızın sonuçları tartışma bölümünde ayrıntılı şekilde karşılaştırılmıştır.

Brain-first ve *body-first* konseptinde değerlendirildiğinde *body-first* alt tipte enterik sinir sisteminden başladığı öne sürülen Lewy patolojisinin simetrik paternde beyin sapına ilerlediğini ve striatumda simetrik paternde nörodejenerasyona neden olduğu hipotezi öne sürülmüş olup, aynı grubun yeni tanı iPH'de hipotezlerini destekleyen çalışması dikkati çekmiştir (2, 37).

18F-DOPA'nın dezavantajı PH'de presinaptik nöronlarda kayıp sonucu sinaptik aralıkta azalan dopamini kompanse etmek amacıyla erken dönemde presinaptik dopaminerjik sinir uçlarında AADC enziminin upregüle olması ve bu pencere döneminde 18F-DOPA'nın nigrostriatal kaybı göstermede yetersiz kalabilmesidir. Ayrıca dopaminerjik ilaçlar striatumda radyofarmasötik tutulumunu arttırabilmektedir (38). Bu tez çalışmasına dâhil edilen Parkinson hastalarının hiçbiri hastalığın erken -pencere- döneminde olmayıp, görüntülemeleri klavuzda önerildiği şekilde dopaminerjik ilaçlar kestirilerek yapılmıştır (29).

2.3.2. Kardiyak Denervasyon Görüntüleme

PH'de, destekleyici tanı kriterlerinden biri kardiyak sempatik denervasyonun gösterilmesidir (17) [Bkz. Tablo 2.2]. Bu amaçla hem PET hem Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografide (SPECT) kullanılan radyofarmasötikler vardır.

Parkinson hastalarının büyük çoğunluğunda post-gangliyonik katekolominerjik nöronlarda dejenerasyon olur. PH'de, kardiyak sempatik denervasyon epikardiyal sinirlerde tirozin hidroksilaz immünreaktivitesinin azaldığının histopatolojik olarak gösterilmesiyle kanıtlanmıştır (39). Lewy patolojisinin kardiyak sempatik pleksusta birikiminin buna neden olabileceği öne sürülmüştür (40).

Kardiyak sempatik denervasyonda norepinefrin yalancı analogu olan SPECT radyofarmasötiği iyot-123 işaretli metaiyodobenzilguanidin (123I-MIBG)'nin miyokarda tutulumunun azaldığı gösterilmiştir (41).

123I-MIBG ile kardiyak denervasyon değerlendirilen çalışmalarda monogenik Parkinson hastalarının çoğunluğunda kardiyak 123I-MIBG tutulumunun iPH'nin aksine korunduğu bulunmuştur (40, 42). Bu durum iki grup arasında altta yatan fizyopatolojik süreçlerin farklı olabileceğini akla getirmektedir. Ancak; 123I-MIBG'nin elde edilmesinin zor ve pahalı olması, SPECT kamerasının çözünürlüğünün PET kamerasına oranla daha düşük olması, radyofarmasötiğin hastaya yüksek radyasyon dozu vermesi nedenleri ile 123I-MIBG sintigrafisinin rutin kullanımı sınırlanmaktadır. Ayrıca, 123I-MIBG'nin presinaptik nöron uçları tarafından geri alınımının %50'sinin *uptake-1* mekanizması ile; geriye kalanının ise ektranöronal miyositler tarafından *uptake-2* veya pasif difüzyon ile gerçekleşmesi; sinaptik aralıktan nöronal geri alım sırasında taşıyıcıların doygunluğa ulaşabilmesi nedenleriyle sempatik innervasyonu tam olarak yansıtmayabileceği ifade edilmiştir (43).

Kardiyak denervasyon görüntüleme için kullanılan PET ajanları karbon-11 işaretli metahidroksiefedrin (11C-HED) ve 18F-Florodopamine (18F-FDA)'dir. Parkinson hastalarında bu ajanların miyokard tutulumlarının sağlıklı bireylere kıyasla azaldığı gösterilmiştir (44, 45) ancak PH ayırıcı tanısında kullanılması için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

C11'in dezavantajı yarı ömrünün kısa olması ve tetkikin yapıldığı yerde siklotron gerektirmesidir. 18F-FDA'nın dezavantajı ise 18F-DOPA'ya kıyasla bulunabilirliğinin daha az ve en önemlisi kan beyin bariyerini geçemediğinden striatal dopaminerjik görüntüleme kullanılamamasıdır.

Bahsedilen radyofarmasötikler ile karşılaştırıldığında 18F-DOPA çok daha yaygın olup, PH'de striatal presinaptik dopaminerjik görüntüleme zaten rutin olarak kullanılmaktadır. Ancak, 18F-DOPA'nın miyokarddaki tutulum mekanizması net bilinmemektedir. 18F-DOPA, hücre içine alındıktan sonra 18F-FDA'ya metabolize olup vezikülde depolandığından, PET'te görüntülenen aslında 18F-DOPA ve veziküldeki 18F-FDA'dır (46). Bu nedenle 18F-DOPA'nın kardiyak denervasyon değerlendirilmesinde kullanılabileceği düşünülmüştür (47).

Son zamanlarda, idiyopatik Parkinson hastalarında 18F-DOPA ile kardiyak denervasyon gösteren birkaç çalışma yapılmıştır (47-49). Monogenik Parkinson hastalarında kardiyak denervasyon görüntüleme için 18F-DOPA kullanılan çalışmaya rastlanmamıştır.

Brain-first ve *body-first* alt tiplemesinde kardiyak denervasyonun gösterilmesi bu iki grubu ayırt etmede ve hastaların klinik seyrini açıklamada bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (3). *Body-first* alt tipte kardiyak sempatik denervasyonun hastalığın erken döneminde meydana geldiğini ve hastadaki non-motor bulguların yükü ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar dikkati çekmiştir (50, 51). Bu nedenle, çalışmamızda Parkinson hastalarında en sık görülen non-motor bulgular (hiposmi, konstipasyon ve RDB) sorgulanmıştır.

Bu tez çalışmasında 18F-DOPA PET/BT ile Parkinson hastalarının aynı anda hem santral (striatum) hem de periferik (kardiyak) dopaminerjik denervasyon görüntülemesi tek ajanla tek görüntüleme yöntemi ile yapılmıştır ve klinik bulgularla korele edilmiştir.

2.3.3. Metabolik Görüntüleme

Flor-18 işaretli florodeoksiglukoz (18F-FDG) glukoz analogudur ve fosforilasyondan sonra hücre içinde tuzaklanır. Beyin, fonksiyonları için gerekli enerjinin %95'ini glukozdan sağlar ve bu nedenle normal beyin dokusunda 18F-FDG tutulumu fizyolojik olarak izlenir.

Nöronal aktiviteyle glukoz metabolizması yakın ilişkili olduğundan, beynin belirli bir bölgesinde nöronlar normal fonksiyon göstermiyorsa 18F-FDG tutulumu azalmış veya artmış (hipo/hipermetabolik) alanlar olarak görülür (4).

Subkortikal dopaminerjik nöron kaybı, beynin diğer alanlarında hastalığa özgü paternde kortikal glukoz metabolizmasında değişikliklere neden olur (31). PH'de erken evrede beklenen tanımlayıcı bulgu dorsolateral putamende hipermetabolizma; destekleyici bulgular ise bilateral kortikal motor alanlarda, talamus ve serebellumda hipermetabolizma, pariyetal kortekste hipometabolizmadır (4, 52). Parkinsonizme neden olan nörodejeneratif hastalıklara ait 18F-FDG paternleri de literatürde tariflenmiş olup 18F-FDG PET/BT ile Parkinsoniyen sendromların ayırıcı tanısı yüksek doğrulukla yapılmaktadır (52, 53) [Tablo 2.6].

Tablo 2. 6. Parkinsoniyen sendromlarda 18F-FDG PET/BT paternleri (52).

	18F-FDG PET/BT bulguları	
	Tanımlayıcı bulgular	Destekleyici bulgular
Parkinson hastalığı	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Dorsolateral putamende belirgin olmak üzere striatumda hipermetabolizma ❖ Diğer Parkinsoniyen sendromlara ait tanımlayıcı bulguların olmaması 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Talamusta, serebellumda ve bilateral motor kortekste hipermetabolizma ❖ Bilateral pariyetal kortekste hipometabolizma
Multisistem atrofi	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Bilateral putamen ve serebellumda hipometabolizma 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Bilateral frontal ve superiyor pariyetal kortekste, talamusta hipermetabolizma ❖ Beyin sapında hipometabolizma
Progresif supranükleer palsi	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Meziyal prefrontal kortekste ve beyin sapında hipometabolizma ❖ MSA veya KBD'ye ait tanımlayıcı paternlerin olmaması 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Bilateral motor kortekste, pariyetal kortekste, talamusta hipermetabolizma ❖ Bilateral kaudat çekirdekte hipometabolizma

Tablo 2. 6. [Devam] Parkinsoniyen sendromlarda 18F-FDG PET/BT paternleri (52).

	18F-FDG PET/BT bulguları	
	Tanımlayıcı bulgular	Destekleyici bulgular
Kortikobazal dejenerasyon (KBD)	❖ Klinik olarak etkilenen tarafın kontrolateralinde asimetrik paternde frontopariyetal kortekste, bazal gangliyonda ve talamusta hipometabolizma	❖ Tek taraflı kortikal hipometabolizma özellikle insular kortekste ❖ Paraventriküler alanlarda hipometabolizma ❖ Beyin sapında ve meziyal frontal kortekste hipometabolizma

PH'nin seyrinde hastaların kognitif fonksiyonlarının kötüleştiği bilinmektedir. Pigott ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tanı anında kognitif bozukluğu olmayan 141 Parkinson hastasının takipte 2-6 yıl içerisinde yaklaşık yarısında kognitif bozukluk geliştiği, bunların hepsinin 5 yıl içerisinde demansa ilerlediği gösterilmiştir (54).

Parkinson hastalarında demansa ilerleyebilecek olan bireylerin, beyin 18F-FDG PET/BT tetkiki ile etkilenen kortikal alanlara göre hafif bilişsel bozukluk olmadan dahi saptanabileceği öne sürülmüştür (55).

Ayrıca, yapılan çalışmalarda beyin 18F-FDG PET/BT'de daha az hipometabolitik alan izlenen Parkinson hastalarının kognitif fonksiyonlarının Levodopa tedavisine daha iyi yanıt verdiği görülmüştür (56).

PH'nin erken döneminden itibaren premotor, dorsolateral prefrontal, anterior prefrontal ve orbitofrontal kortekslerdeki 18F-FDG tutulumunun putaminal dopaminerjik disfonksiyonla korele olduğu, böylece striatum ile frontal korteks arasındaki bağlantıyı destekleyen çalışma dikkati çekmiştir (57). Benzer şekilde nigrostriatal dejenerasyon ile meziyal frontal kortekste azalmış glukoz metabolizması arasındaki ilişkinin gösterildiği bir başka çalışmada azalan kognitif fonksiyonların patogeneğinde nigrostriatal dejenerasyonun yer aldığını vurgulanmıştır (58). iPH grubu için daha önce tanımlanan bu bulgular nedeniyle çalışmamızda monogenik grupta, striatal dopaminerjik dejenerasyon ile kortikal glukoz metabolizması arasındaki ilişkiye bakılmış ve hastaların kognitif profilleri ile korele edilmiştir.

18F-FDG PET/BT hem Parkinsoniyen sendromların ayırıcı tanısında hem de PH'de klinik belirtiler olmadan dâhi kognitif bütünlüğü değerlendirmek için kullanılmakta ve hasta takibinde fayda sağlamaktadır.

Monogenik Parkinson hastalarında 18F-FDG PET/BT ile beyin görüntüleme yapan çalışma sayısının az olduğu dikkati çekmiştir (59, 60). Bu konu bizim araştırmamızın sonuçları ışığında tartışma bölümünde değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin (18F-DOPA ile dopaminerjik denervasyon, 18F-FDG ile metabolik) idiyopatik ve monogenik PH'de verdiği bilgiler erken dönemde tedaviye uygun hasta seçiminde ve hastalığın progresyonunun izleminde fayda sağlamakta; patofizyolojik durumu aydınlatmada önem taşımaktadır.

BİREYLER VE YÖNTEM

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan onay alınarak (Karar no: 2021/18-43) ve Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Komisyonu (Proje ID: 19869) tarafından desteklenerek yapılmıştır.

3.1. Hastalar

Hasta grubu olarak; Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda takipli PH tanısı olan hastalar monogenik (Parkin/DJ-1 mutasyonu olan) ve idiyopatik olarak iki ayrı grupta incelendi.

Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu (Bkz. EK 1) inceleyerek çalışmaya dahil olmayı kabul eden 17 Parkin ve 3 DJ-1 mutasyonu olan toplam 20 hasta monogenik Parkinson grubuna (mPH), genetik analiz ile mutasyon olmadığı bilinen 20 hasta ise idiyopatik Parkinson grubuna (iPH) dahil edildi.

Hastaların tümüne 18F-DOPA PET/BT görüntüleme yapıldı. 18F-FDG PET/BT, dinlenme durumu fMRG ve DTG tetkikleri monogenik gruptan 19 hastaya (16 Parkin ve 3 DJ-1), idiyopatik gruptan 17 hastaya uygulandı.

3.2. Kontrol Grubu

Parkinson hastalarının 18F-DOPA PET/BT görüntülerini karşılaştırmak amacıyla medüller tiroid kanseri tanısı (n:12) veya insulinoma (n:2) şüphesi ile evreleme/yeniden evreleme amacıyla tüm vücut 18F-DOPA PET/BT görüntülemesi için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na yönlendirilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden Parkinson hastalarıyla yaş ve cinsiyet olarak uyumlu, psikiyatrik ve nörolojik hastalığı olmayan erişkin hastalardan kontrol grubu oluşturuldu. On erişkin hastanın miyokard görüntüleri, 13 erişkin hastanın beyin görüntüleri kontrol grubuna dahil edildi.

Ayrıca, Parkinson hastalarıyla yaş ve cinsiyet olarak uyumlu, psikiyatrik ve nörolojik hastalığı olmayan, sağ el dominant, çalışmaya katılmayı kabul eden 9 sağlıklı bireyden MRG analizleri için kontrol grubu oluşturuldu.

3.3. Yöntem ve Veri Toplama Araçları

3.3.1. Demografik ve Klinik Bilgilerin Toplanması

Yüzyüze yapılan görüşmeler, hasta dosyaları ve hastane bilgi sisteminden araştırmaya katılmayı kabul eden Parkinson hastalarının demografik bilgileri (cinsiyet, yaş), genetik analiz sonuçları, hastalık başlangıç yaşı, klinik asimetrisi, non-motor bulguları (konstipasyon, hiposmi ve RDB), eşlik eden tıbbi durumları (özellikle diyabet ve kalp yetmezliği öyküsü) not edildi.

Parkinson hastalarının hastalık şiddetleri Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği'nin motor bölümünden (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, UPDRS-III) aldıkları skora göre (Bkz. EK 2); hastalık evresi ise *Hoehn-Yahr* (HY) ile belirlendi (61) [Tablo 3.1]. Hastalar, tedavi aldıkları ve tedaviye iyi cevap verdikleri tipik fonksiyonel durumda değerlendirildi (*on-medication*).

Tablo 3. 1. Hoehn Yahr evrelemesi.

Evre	Açıklama
0	Hastalık bulgusu yok.
1	Tek taraflı hastalık.
2	İki taraflı hastalık, denge bozukluğu yok.
3	İki taraflı hastalık ve bir miktar postural instabilite. Fiziksel olarak bağımsız ancak çekme testinde toparlanmak için yardıma ihtiyaç var.
4	Şiddetli özürülük. Yardımsız ayakta durabilir ve yürüyebilir.
5	Tekerlekli sandalyeye ya da yatağa bağımlı.

Benzer şekilde yüzyüze yapılan görüşmeler, hasta dosyaları ve hastane bilgi sisteminden araştırmaya katılmayı kabul eden kontrol grubu hastalarının demografik bilgileri (cinsiyet, yaş), koroner kalp hastalığı ve diyabet tanısı olup olmadığı not edildi.

Bilinen koroner arter hastalığı ve/veya diyabeti olan Parkinson ve kontrol grubu hastaları kardiyak denervasyon değerlendirilmesine dahil edilmedi.

3.3.2. Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Parkinson hastalarına, Hacettepe Üniversitesi Nöroloji bölümünde rutin olarak uygulanan nöropsikolojik test bataryası içinde; genel bilişsel performans için standardize minimal test (*MiniMental State Examination*, MMSE) [Bkz. EK 3 ve EK 4]; depresyon değerlendirilmesi için Beck depresyon ölçeği (BDÖ) [Bkz. EK 5]; bellek için arttırılmış ipuçlu hatırlama (Bkz. EK 6) veya sözel bellek süreçleri testi; yürütücü işlevler için iz sürme testi B (İST-B) [Bkz. EK 7] ve Stroop testi Temel Bilimler Araştırma Grubu (TBAG) formu (Bkz. EK 8); dikkat için iz sürme testi A (İST-A) [Bkz. EK 9]; dil becerisi için sözel akıcılık testleri (fonemik [“S” harfiyle başlayan kelimeler] ve semantik [hayvan kategorisi için kelimeler]); görsel uzaysal beceri için saat çizme testi (SÇT) [dört puanlık versiyon] yapıldı.

50 yaş ve üstü hastalara arttırılmış ipuçlu hatırlama testi, 49 yaş ve altı hastalara sözel bellek süreçleri testi (SBST, 15 kelime) uygulandı. SBST, ileri sayı menzili 5 puan altı veya geri sayı menzili 4 puan altı olan hastalara 10 kelime ile çalışıldı.

Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış olan bu testler daha önce belirlenmiş standartlara göre skorlanarak kaydedildi (62-71).

Monogenik gruba dahil edilen tüm hastalara, idiyopatik gruba dahil edilen 20 hastadan 16'sına nöropsikolojik değerlendirme yapıldı.

3.3.3. Görüntüleme Yöntemleri ve Görüntülerin Değerlendirilmesi

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Hasta hazırlığı: Parkinson hastalarına çekime kullanmakta oldukları anti-Parkinson ilaçlarını en az 12 saat keserek gelmeleri söylendi.

Çekim protokolü: MRG verileri, Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan GE Healthcare Signa Architect 3 Tesla MRG (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) cihazında elde edildi. Katılımcılara, kontrast madde ya da sedasyon uygulanmadı.

Kafa hareketini en aza indirmek amacıyla destekleyici süngerler kullanıldı ve görüntüler sırtüstü pozisyonda alındı. Çekim sırasında spesifik bir şey düşünmeden sabit bir noktaya bakılması istendi. Yaklaşık 25 dakika süren beyin görüntüleme tetkiki sırasıyla şu tekniklerle elde edildi:

1-Anatomik MRG verisi:

T1 ağırlıklı sagittal 3D MP-RAGE (*Magnetization Prepared-RAPid Gradient Echo*): Yineleme zamanı (*time of repetition*, TR) / Eko zamanı (*time of echo*, TE) / İnversiyon zamanı (*time of inversion*, TI): 8,7 / 3,3 / 1000 ms, yatırma açısı: 8⁰, görüş alanı: 256 x 256 mm², kesit kalınlığı: 1,2 mm, voksel büyüklüğü: 1,2 x 1,2 x 1,2 mm³

2- Eko Düzlemsel Görüntüleme ile aksiyel düzlemde fMRG verisi:

164 dinamik görüntü, TR / TE: 1000 / 25 ms, yatırma açısı: 60⁰, görüş alanı: 192 x 192 mm², kesit kalınlığı: 4 mm, voksel büyüklüğü: 1,8 x 1,8 x 4,0 mm³

3-Aksiyel düzlemde DTG verisi:

TR / TE: 3731 / 119,3 ms, gradyent yön sayısı: 36, dilim kalınlığı: 3 mm, maksimum b: 1000 mm²/sn, voksel büyüklüğü 1 mm

Görüntülerin değerlendirilmesi: fMRG analizleri MATLAB (The MathWorks, Natick MA, USA) zemininde çalışan İstatistiksel Parametrik Haritalama 12 (*Statistical Parametric Mapping*, SPM) ve CONN yazılımları ile (72, 73); voksel bazında tüm beyin DTG analizleri ise FMRIB Yazılım Kitaplığı 6'da bulunan Alan Tabanlı Uzamsal İstatistikler (*Tract-Based Spatial Statistics*) yazılım paketi kullanılarak yapıldı (74).

Dinlenim durumu fMRG analizinde, 164 dinamik görüntüden 4 tanesi kararlı durum boylamasına manyetizasyonunun sağlanması amacıyla her katılımcı için çıkarıldı. Görüntüleri analize uygun hale getirmek için hareket etkisini azaltma, anatomik görüntüye bağdaştırma, normalize etme ve yumuşatma ön işlemleri uygulandı.

Dinlenim durumu fonksiyonel bağlantı haritası, çekirdek tabanlı bağlantı (*Seed Based Connectivity*, SBC) analizi ile elde edildi (75). SBC analiziyle, belirlenen ilgi alanının BOLD zaman serisi ile beyindeki diğer tüm voksellerin BOLD zaman serisi arasında Fisher'ın dönüştürülmüş iki değişkenli korelasyon katsayıları hesaplanarak fonksiyonel bağlantı düzeyi belirlendi.

Çalışmada; kaudat çekirdek, putamen, globus pallidus, subtalamik çekirdek ve substantia nigra yapılarının birleştirilmesiyle bazal gangliyon ağı oluşturuldu. Bazal gangliyon ağı ve beynin kalan kısımları arasındaki korelasyonlar hesaplanarak bazal gangliyon bağlantı haritası elde edildi.

DTG analizinde ise ön işleme olarak baş hareketi ve girdap akımı düzeltmesi uygulandı. FA görüntüleri, difüzyon verilerinin her bir vokseline tensör modeli yerleştirilerek elde edildi. Görüntülerde ortak olan tüm ana beyaz cevher yollarını temsil eden ortalama FA iskeletini oluşturmak için tüm FA görüntülerinin ortalaması alındı. Ön işleme tamamlandıktan sonra önemli ölçüde etkilenen beyaz cevher yollarını tanımlamak için genel doğrusal model kullanıldı.

18F-DOPA PET/BT Görüntüleme

18F-DOPA'nın üretimi ve kalite kontrolü

Hastalarda kullanılan 18F-DOPA, Hacettepe Üniversitesi siklotronunda oksijen-18'ce zenginleştirilmiş suyun protonlarla bombardımanı sonucu nükleer reaksiyon [$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$] ile üretildi. Sentez için gerekli bileşikler sorumlu firma tarafından ABX GmbH (Radeberg, Almanya) firmasından elde edildi.

Radyosentez tam otomatik kimyasal sentez ünitesi (işaretleme, oksidasyon ve hidroliz) kullanılarak yapıldı. Sentez verimleri % 8-12 aralığında olup, sentez yaklaşık 100 dakikada gerçekleşti.

Kalite kontrol aşamasında, görünüşü renksiz ve berrak, pH'si 4,0-5,5 arasında olan; gama ışını spektrometrede 511 kilo elektron volt (KeV) ve 1022 KeV dışında farklı enerjide pik olmayan (Radyonüklidik Safılık); sıvı kromatografide 18F-DOPA aktivitesi toplam 18F aktivitesinin en az %95'i, ince tabaka kromatografide serbest 18F aktivitesi toplam 18F aktivitesinin en fazla %5'i olan (Radyokimyasal Safılık); gaz kromatografide sentez sırasında kullanılan ürünlere bağlı ve/veya sıvı kromatografide 18F-DOPA'ya bağlı kimyasal safsızlıklar ve enantiyomerik safsızlıklar belirlenen limitlerin altında olan (Kimyasal ve Enantiyomerik Safsızlık) ürünler hastalara intravenöz olarak enjekte edildi.

Hasta Hazırlığı ve 18F-DOPA'nın hastaya enjeksiyonu: Tüm hastalara çekime en az 4 saat açlıkla gelmeleri söylendi. Ek olarak, Parkinson hastalarından çekimden en az 12 saat önce kullanmakta oldukları anti-Parkinson ilaçlarını kesmesi istendi.

18F-DOPA Parkinson hastalarına 5 mCi, meduller tiroid kanseri/insulinoma hastalarına 7 mCi olacak şekilde intravenöz olarak enjekte edildi. Hiçbir hastaya karbidopa premedikasyonu uygulanmadı.

Çekim protokolü: Tüm hastalara Hacettepe Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı bünyesinde bulunan GE Healthcare Discovery IQ PET/BT (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) cihazında görüntüleme yapıldı.

Enjeksiyon sonrası 30-90 dakika arasında yapılan erken görüntülerin 18F-DOPA'nın hücre içine alınmasını ve AADC ile 18F-FDA'ya metabolizasyonunu yansıtmada yeterli olması nedeniyle çalışmamızda Parkinson hastalarına enjeksiyon sonrası ortalama 60. dakikada sırtüstü pozisyonda miyokard tutulumunu değerlendirmek amacıyla torakstan (47, 76); ortalama 90. dakikada sırtüstü pozisyonda beyinden 3D PET/BT görüntüleri elde edildi. PET görüntüleme, toraks pozu için yatak pozisyonu 3 dakika ve beyin pozu için yatak pozisyonu 10 dakika olacak şekilde 256 x 256 matriste görüntüler alındı.

Kontrol grubu hastalarından enjeksiyon sonrası ortalama 60. dakikada sırtüstü pozisyonda verteksten uyluk orta kesimine kadar 3D PET/BT görüntüleri alındı. Kontrol grubu hastalarının rutin tüm vücut PET görüntüleri, yatak pozisyonu 3 dakika olacak şekilde, toplam 6/7 yatak pozisyonunda ve 192 x 192 matriste elde edildi. Çalışmaya dahil olmayı kabul eden toplam 10 hastada miyokard değerlendirmesi için bu rutin görüntüler kullanıldı. Beyin pozu için enjeksiyon sonrası ortalama 90. dakikada yatak pozisyonu 10 dakika olacak şekilde 256 x 256 matriste ek görüntü alındı.

Tüm PET görüntülerine iteratif görüntü işleme uygulandı (beyin PET görüntüleri için 10 iterasyon, 12 subset; toraks ve tüm vücut PET görüntüleri için 3 iterasyon, 12 subset).

Beyin BT'de X ışını 120 kilovolt (kV) ve 200 miliamper (mA); toraks ve tüm vücut BT'de X ışını 120 kV ve 300 mA olacak şekilde ayarlanarak verildi. BT görüntüleri kesit kalınlığı 2,50 mm olacak şekilde rekonstrükte edildi. Elde edilen BT görüntüleri PET görüntülerinde soğrulma düzeltilmesi işlemi için kullanıldı.

Tüm hastalar çekimi tolere etti ve tetkik esnasında/sonrasında hastalarda yan etki görülmedi.

Görüntülerin değerlendirilmesi: Görüntüler *Advantage Workstation 4,6* (GE Healthcare, Chicago, IL, USA)'da görsel olarak ve semikantitatif analizle değerlendirildi.

Görsel değerlendirmede hastaların aksiyel, koronal ve sagittal planda PET ve PET/BT füzyon görüntüleri, maksimum intensite projeksiyon görüntüleri değerlendirildi. Beyin görüntülerinde her iki kaudat baş ve gövdedeki, ön ve arka putamendeki, substantia nigradaki 18F-DOPA tutulumları normal (0) veya hafif (1) / orta (2) / ağır (3) düzeyde azalmış şeklinde derecelendirildi. Miyokarddaki 18F-DOPA tutulumu görsel olarak normal veya azalmış şekilde değerlendirildi.

Semikantitatif analizde her iki kaudat baş ve gövdeye, ön ve arka putamene, substantia nigraya ve oksipital kortekse aksiyel, koronal ve sagittal planda, ilgili alanı kaplayacak şekilde, çapı 10 mm olan üç boyutlu sferik ilgi alanı çizilerek maksimum Standart Tutulum Değeri (*maximum Standard Uptake Value*, SUVmaks) değeri ölçüldü.

Kaudat çekirdek baş ve gövde kesiminin, ön ve arka putamenin, substantia nigranın SUVmaks değerinden ipsilateral oksipital korteksteki SUVmaks değeri çıkarıldıktan sonra elde edilen değer ipsilateral oksipital korteksteki SUVmaks değerine oranlandı (*striatum-to-occipital ratio*, SOR) [Formül 3.1]. Ardından, her iki hemisferden elde edilen değerlerin ortalaması alınarak ortalama SOR değeri elde edildi (59, 77, 78). Benzer şekilde, Formül 3.1 kullanılarak, hastalık başlangıç tarafına göre ipsilateral ve kontralateral SOR değerleri hesaplandı.

$$SOR = \frac{\text{Kaudat/Putamen/Substantia Nigra SUVmaks} - \text{Oksipital SUVmaks}}{\text{Oksipital SUVmaks}} \quad (3.1)$$

Kalp görüntülerinde sol ventrikül apeks (A), septum (S) ve lateral (L) duvarına aksiyel, koronal ve sagittal planda, ilgili alanı kaplayacak şekilde, çapı 15 mm olan üç boyutlu sferik ilgi alanı çizilerek SUVmaks değeri ölçüldü. Bu üç duvardaki SUVmaks değerlerinin ortalaması (K) alındı. Arka plan SUVmaks değeri mediastinal kan havuzundan, çıkan aorta duvarını içine almayacak şekilde, çapı 15 mm olan üç boyutlu sferik ilgi alanı çizilerek elde edildi (M). Miyokard tutulumunu değerlendirilmek için sol ventrikül duvarlarından elde edilen değerler (A, S, L ve K), mediastinal kan havuzuna oranlandı (A/M, S/M, L/M ve K/M).

18F-FDG PET/BT Görüntüleme

Hasta Hazırlığı ve 18F-FDG'nin hastaya enjeksiyonu: En az 4 saat açlığı ve 12 saat anti-parkinson ilaç kesilmesini takiben, 18F-FDG PET/BT öncesinde hastaların parmak ucundan glukoz değerleri kontrol edildi. Glukoz değeri 150 mg/dL'den düşük olan Parkinson hastalarına dinlenim halinde, gözleri açık şekilde, loş ışıklı sessiz bir odada 0,08 mCi/kg 18F-FDG intravenöz olarak enjekte edildi.

Çekim protokolü: Enjeksiyon sonrası 60. dakikada bölümümüzde bulunan GE Healthcare Discovery IQ PET/BT (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) cihazında beyinden yatak pozisyonu 10 dakika olacak şekilde 256 x 256 matriste 3D PET/BT görüntüleri elde edildi. Görüntülere iteratif görüntü işleme uygulandı (10 iterasyon, 12 subset).

BT'de X ışını 120 kV ve 200 mA olacak şekilde ayarlandı. BT görüntüleri kesit kalınlığı 2,50 mm olacak şekilde rekonstrükte edildi. Elde edilen BT görüntüleri PET görüntülerinde soğrulma düzeltilmesi işlemi için kullanıldı.

Tetkik esnasında/sonrasında hastalarda yan etki görülmedi.

Görüntülerin değerlendirilmesi: Görüntüler *Advantage Workstation 4,6*'da bulunan Cortex ID Suite 2,1 (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) programıyla görsel olarak ve semikantitatif analizle değerlendirildi.

Görsel değerlendirmede; beyin kortikal yapılarında, striatum ve talamustaki 18F-FDG tutulumları derecelendirildi (-1: hipermetabolizma; 0: hipometabolizma yok; 1: hafif, 2: orta, 3: ağır şiddette hipometabolizma).

Semikantitatif analiz olarak, Cortex ID Suite 2,1 programındaki istatistiksel haritalama metodu ile elde edilen kortikal Z skorları kaydedildi. Bu yöntem, hastalara ait 18F-FDG PET görüntülerini seçilen referans bölgeye (serebellum) göre normalize ederek veri tabanındaki sağlıklı bireylerin 18F-FDG PET verileriyle karşılaştırarak Z skorlarını vermektedir.

3.4. İstatiksel Analiz

Araştırmada elde edilen klinik ve kognitif bulguların, 18F-DOPA ve 18F-FDG PET/BT tetkiklerinin istatistiksel analizi IBM SPSS 23 (IBM, Armonk, New York, USA) programı ile gerçekleştirildi.

Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için verilerin dağılım durumuna göre ortalama \pm standart sapma (SD) veya ortanca kullanılarak gösterilirken, kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde olarak sunuldu. Verilerin normal dağılımının değerlendirilmesi Shapiro Wilks testi ile yapıldı.

İki grubun karşılaştırılmasında değişkenler sürekli ve normal dağılıyor ise bağımsız örneklem T-testi; normal dağılmıyor ise Mann-Whitney U testi uygulandı. Değişkenler kategorik ise Pearson Ki-kare/Fisher'in kesinlik testi yapıldı.

İnterhemisferik asimetriyi araştırmak için değişkenler parametrik dağılım gösteriyorsa bağımlı örneklem T-Testi, göstermiyorsa Wilcoxon testi kullanıldı.

İki hasta grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılması değişkenlerin normal dağıldığı durumda tek yönlü ANOVA'da *post-hoc* Bonferroni düzeltmesi ile araştırılırken, normal dağılmadığı durumda Kruskal-Wallis testi yapıldı.

Klinik ve kognitif özellikler ile PET/BT görüntüleme bulguları arasındaki ilişki değişkenlerin normal dağılıp/dağılmama durumuna göre Pearson veya Spearman Korelasyon analizleri ile araştırıldı.

SPSS'de gerçekleştirilen istatistiksel testlerde p değeri $< 0,05$ ise anlamlı kabul edildi.

MRG verilerinin analizi, 'görüntülerin değerlendirilmesi' bölümünde bahsedilen yazılımlarda yapıldı (Bkz. Sayfa 32). Dinlenme durumu fMRG verilerine ait analiz, grup içinde tek örneklemlili T-testi ile; gruplar arasında iki örneklemlili T-testi ile yapıldı. Bu analizlerde voksel eşiği için düzeltilmemiş p değeri $< 0,001$; küme eşiği için yanlış bulgu oranı düzeltilmiş p değeri $< 0,05$ ve küme boyutu > 80 voksel ise anlamlı kabul edildi.

DTG analizinde etkilenen beyaz cevher yollarını tanımlamak için tüm beyin ortalama FA iskeletinde iki hasta grubu arasındaki farklılıklar voksel bazlı permütasyona dayalı (500 rastgele permütasyon) parametrik olmayan çıkarsamaya göre çoklu testi düzeltmek için eşiksiz küme geliştirme kullanılarak analiz edildi. Çoklu karşılaştırma için sınıf başına hata oranı düzeltilmiş p değeri $< 0,05$ ise anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

4.1. Parkinson Hastalarının Demografik ve Klinik Bilgileri

Çalışmaya toplamda 40 hasta dahil edilmiştir. Homozigot (n: 14), heterozigot (n: 2) Parkin mutasyonu olan 16 hasta; homozigot Parkin ve heterozigot DJ-1 mutasyonu olan 1 hasta; homozigot DJ-1 mutasyonu olan 3 hasta monogenik grupta (mPH), genetik analiz ile mutasyon olmadığı bilinen 20 hasta ise idiyoPATİK grupta (iPH) incelenmiştir.

mPH'nin yaş ortalaması iPH'ye göre daha düşük (p: 0,018), hastalık süresi daha uzun (p < 0,001), hastalık başlangıç yaşı daha erken (p < 0,001), HY evresi daha yüksek (p < 0,001) bulunmuştur. Hastalık şiddeti (UPDRS-III skoru) mPH'de daha yüksek olmakla birlikte anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.1).

mPH grubundaki hastalar hiposmi tariflemekten; konstipasyon ve RDB şikayeti olan hastaların sayısı iki hasta grubunda benzer olarak bulunmuştur.

Tablo 4. 1. Parkinson hastalarının demografik ve klinik özellikleri.

	iPH	mPH	p
Yaş (yıl) [ortalama ± SD]	52,25 ± 8,13	43,65 ± 9,09	0,003*
Hastalık başlangıç yaşı (yıl) [ortalama ± SD]	46,20 ± 8,24	29,05 ± 8,48	<0,001*
Hastalık süresi (yıl) [ortanca (min-maks)]	5,00 (3-14)	13,50 (5-28)	<0,001*
HY evresi "on" [ortanca (min-maks)]	1 (1-3)	2 (1-3)	<0,001*
UPDRS-III skoru "on" [ortanca (min-maks)]	12 (6-28)	16,50 (5-38)	0,074
	n (%)	n (%)	
Kadın	9 (45)	11 (55)	0,527
Hastalık başlangıç tarafı			
Sol	11 (55)	9 (45)	0,758
Sağ	9 (45)	9 (45)	
Hiposmi			0,001*
Var	9 (47,4)	-	
Yok	11 (52,6)	20	
Konstipasyon			1,000
Var	5 (25)	4 (20)	
Yok	15 (75)	16 (80)	
RDB			0,695
Var	5 (25)	3 (15)	
Yok	15 (75)	17 (85)	
mPH grubunda iki hastanın başlangıç semptomları bilateral olduğundan, hastalık başlangıç tarafı lateralize edilememiştir.			

4.2. Parkinson Hastalarının Kognitif Profilleri

mPH grubundaki hastaların tümüne, iPH grubundaki hastaların 16'sına nöropsikolojik değerlendirme yapılmıştır.

Bellek değerlendirilmesi için mPH grubundan 8 hastaya, iPH grubundan 10 hastaya artırılmış ipuçlu hatırlama uygulanmıştır. mPH grubundan 1 hasta bu testten 42 puan ile sınır değer almıştır. Geriye kalan hastalara (12 mPH, 6 iPH) ise SBST uygulanmıştır. SBST, mPH grubunda 3 hastaya 10 kelime ile çalışılmıştır. SBST uygulanan tüm hastalar bu testten tam puan almıştır.

iPH grubundan 1 hastaya İST-B ve Stroop testi TBAG formu uygulanmamıştır.

Elde edilen test puanları ve Z skorlarına bakıldığında; iki hasta grubu arasında İST-A (Z skoru) haricinde anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4. 2. Parkinson hastalarının kognitif profilleri.

	n	iPH	n	mPH	p
Eğitim (yıl) [ortanca (min-maks)]	16	14 (5 – 20)	20	11 (5 – 18)	0,150
MMSE [ortanca (min-maks)]	16	29 (21 – 30)	20	28 (18 – 30)	0,142
Bellek					
Arttırılmış İpuçlu Hatırlama [ortanca (min-maks)]	10	48 (45-48)	8	48 (42-48)	0,179
Yürütücü işlevler					
İz sürme testi B süre (sn) [ortanca (min-maks)]	15	115 (65 – 240)	20	137 (56 – 240)	0,546
İz sürme testi B (Z skoru) [ortalama ± SD]	15	0,43 (-1,81 – 8,58)	20	1,80 (-1,18 – 6,5)	0,309
Stroop 1. bölüm süre puanı (sn) [ortanca (min-maks)]	15	9 (6 – 60)	20	10 (8 – 27)	0,056
Stroop 2. bölüm süre puanı (sn) [ortanca (min-maks)]	15	11 (6 – 60)	20	12 (8 – 27)	0,074
Stroop 3. bölüm süre puanı (sn) [ortanca (min-maks)]	15	13 (10 – 60)	20	14 (11 – 60)	0,153
Stroop 4. bölüm süre puanı (sn) [ortanca (min-maks)]	15	16 (12 – 90)	20	19 (13 – 60)	0,349
Stroop 5. Bölüm süre puanı (sn) [ortanca (min-maks)]	15	28 (17 – 90)	20	27 (19 – 90)	0,867

Tablo 4. 2. [Devam] Parkinson hastalarının kognitif profilleri.

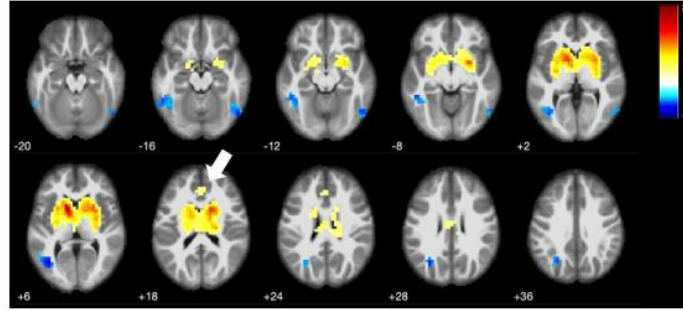
	n	iPH	n	mPH	p
Dikkat					
İz sürme testi A süre (sn) [ortanca (min-maks)]	16	38 (25-81)	20	45 (19-180)	0,293
İz sürme testi A (Z skoru) [ortanca (min-maks)]	16	-0,81 (-2,67 – 2,10)	20	0,36 (-2,77 – 12,11)	0,048*
Dil becerisi					
Semantik akıcılık puan [ortanca (min-maks)]	16	20 (11 – 34)	20	15 (11 – 26)	0,069
Semantik akıcılık (Z skoru) [ortalama ± SD]	16	-0,17 ± 1,20	20	-0,58 ± 0,85	0,244
Fonemik akıcılık puan [ortalama ± SD]	16	12,63 ± 4,53	20	11,40 ± 4,84	0,444
Fonemik akıcılık (Z skoru) [ortalama ± SD]	16	0,02 ± 0,90	20	0,04 ± 0,86	0,946
Görsel Uzaysal Beceri					
Saat çizme testi puan [ortanca (min-maks)]	16	4 (3 – 4)	20	4 (1 – 4)	0,128
Beck Depresyon Skoru [ortanca (min-maks)]	16	8 (4 – 43)	20	12 (2 – 31)	0,513

4.3. Dinlenme Durumu fMRG ve DTG Sonuçları

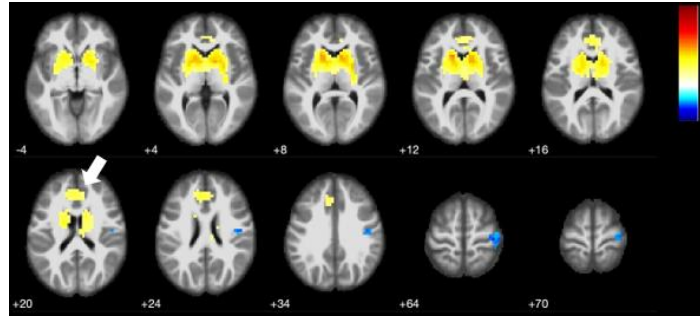
mPH grubunda bir hasta klostrofobi nedeniyle MRG çekirememiştir ve bu grupta sol el dominant olan iki hastanın görüntüleri analize dahil edilmemiştir (n:17). iPH grubunda MRG çekilen 17 hastanın 15'inin görüntüleri analiz edilmiştir. Bu görüntüler, nörolojik ve psikiyatrik hastalığı olmayan, sağ el dominant 9 sağlıklı birey (yaş ortalaması $43,77 \pm 6,64$ yıl; 5 kadın) ile karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu ile iPH ve mPH grupları arasında yaş (sırasıyla; p: 0,096 ve p: 1,000) ve cinsiyet (p: 0,787) açısından fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda kaudat çekirdek, putamen, globus pallidus, subtalamik çekirdek ve substantia nigra yapılarının birleştirilmesiyle oluşturulan bazal gangliyon ağının dinlenme durumunda korteks ile fonksiyonel bağlantısı değerlendirilmiştir.

İki hasta grubu arasında bazal gangliyon bağlantı haritasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,001$). Ancak, her iki hasta grubunda bazal gangliyon ağına anterior singulat korteksin katıldığı görülmüştür (Şekil 4.1 ve Şekil 4.2’de ‘beyaz ok’ ile gösterilmiştir).

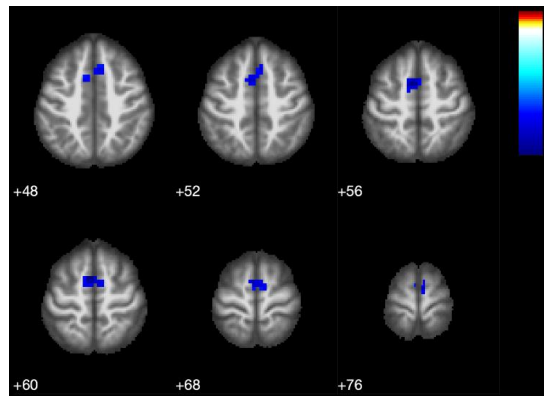


Şekil 4. 1. mPH’de dinlenme durumu bazal gangliyon bağlantı haritası.



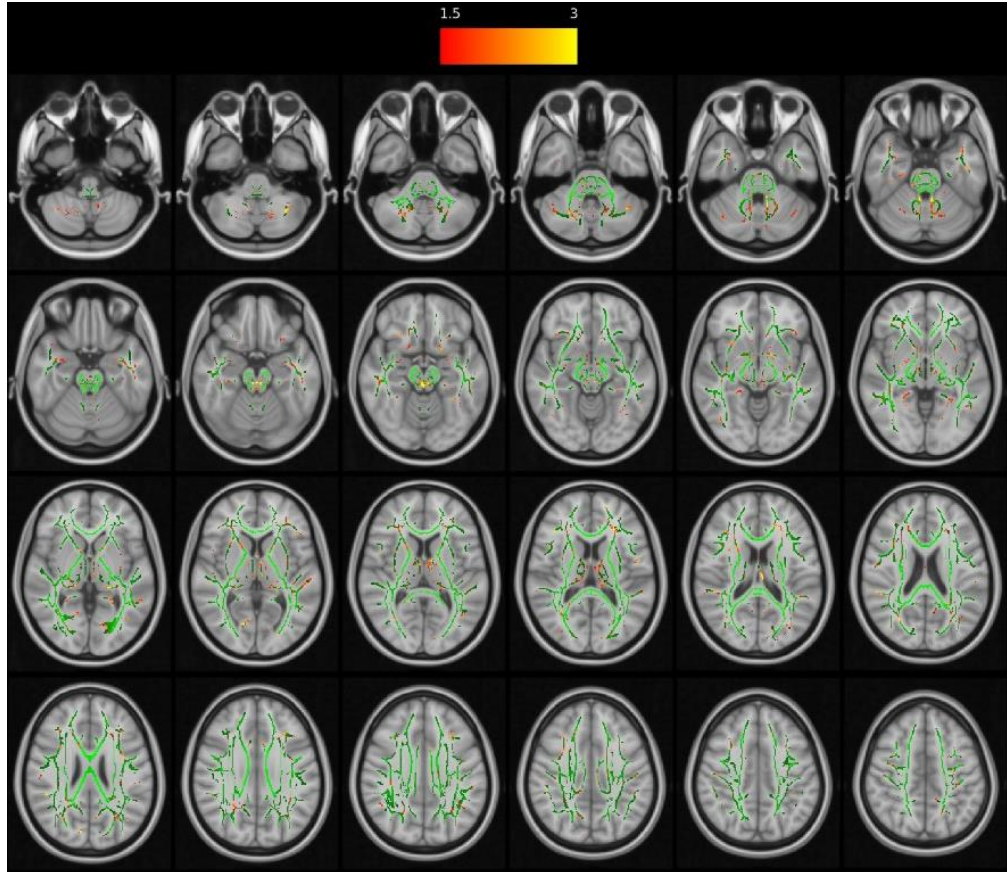
Şekil 4. 2. iPH’de dinlenme durumu bazal gangliyon bağlantı haritası.

İlgi alanı putamen seçildiğinde, mPH grubunda putamen ile yardımcı motor alan arasındaki fonksiyonel bağlantısalılığın kontrol grubuna göre azaldığı bulunmuştur ($p < 0,001$) [Şekil 4.3].



Şekil 4. 3. mPH grubunda kontrol grubuna kıyasla yardımcı motor alanda aktivitesi azalan vokseller.

DTG verilerinin analizinde, mPH grubunda her iki meziyal temporal lob, singulat korteks ve forniksler, internal ve eksternal kapsül, superiyor longitudinal girus beyaz cevher alanlarında FA değerinde iPH grubuna kıyasla belirgin azalma saptanmıştır ($p < 0,05$) [Şekil 4.4]. mPH grubunda; talamusta, serebellumda, superiyor serebellar pedinkül ve deküzasyonda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte FA değerinin azalma eğiliminde olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4. 4. mPH grubunda iPH'ye kıyasla beyaz cevherde FA değeri azalan alanlar (sarıdan kırmızıya); bilateral meziyal temporal, singulat ve forniks, internal ve eksternal kapsül, superiyor longitudinal girus. Ayrıca; mPH'de talamusta, serebellumda, superiyor serebellar pedinkül ve deküzasyonda azalma eğiliminde olan FA değerleri dikkati çekmiştir.

4.4. 18F-DOPA PET/BT Sonuçları

Parkinson hastalarının beyin ve miyokard 18F-DOPA PET/BT görüntülerini karşılaştırmak amacıyla psikiyatrik ve nörolojik hastalığı olmayan, medüller tiroid kanseri tanısı (n:12) veya insulinoma şüphesi (n:2) olan 14 erişkin hastadan kontrol grubu oluşturulmuştur. Bir hasta diyabeti olduğundan ve 3 hasta kalp görüntüleri değerlendirme için optimal olmadığından kardiyak değerlendirmeye dahil edilmemiştir (n:10). Bir hasta beyin görüntüleme için ek poz istememiştir (n:13).

Kontrol, iPH ve mPH grupları yaş açısından karşılaştırıldığında *post-hoc* analizlerde iPH ve mPH grupları arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubu, iPH (p: 0,891) ve mPH (p: 0,382) gruplarıyla yaş açısından benzer bulunmuştur. Ayrıca; kontrol, iPH ve mPH grupları arasında cinsiyet dağılımında fark saptanmamıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4. 3. iPH, mPH ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı.

	Kontrol grubu		iPH	mPH	p
	Beyin (n:13)	Kalp (n:10)			
Yaş (yıl) [ort. ± SD]	48,77 ± 11,05	48,60 ± 10,09	52,25 ± 8,13	43,65 ± 9,09	0,018*
	Kontrol vs iPH p: 0,891 Kontrol vs mPH p: 0,382				
Kadın (n, %)	7 (53,8)	7 (70)	9 (45)	11 (55)	0,740

4.4.1. Beyin 18F-DOPA PET/BT Sonuçları

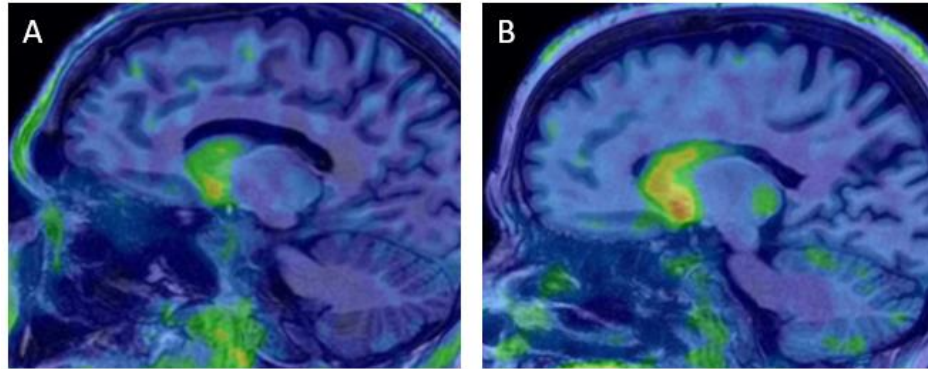
Görsel Değerlendirme

Görsel değerlendirmede striatum ve substantia nigradaki 18F-DOPA tutulumları normal veya hafif (1) / orta (2) / ağır (3) şiddette azalma şeklinde değerlendirilmiştir.

mPH'de kaudat çekirdek gövde kesiminde 18F-DOPA tutulumunun iPH'ye kıyasla daha fazla hastada ve daha belirgin azaldığı görülmüştür (Tablo 4.4 ve Şekil 4.5). Görsel değerlendirmede diğer alanlarda iki grup arasında farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4. 4. Bazal gangliyon 18F-DOPA tutulumlarının görsel değerlendirme sonuçları.

	18F-DOPA tutulumu								P
	iPH n (%)				mPH n (%)				
	Normal	Hafif	Orta	Ağır	Normal	Hafif	Orta	Ağır	
Sol kaudat baş	15 (75)	5 (25)	-	-	11 (55)	6 (30)	3 (15)	-	0,227
Sağ kaudat baş	13 (65)	7 (35)	-	-	11 (55)	6(30)	3 (15)	-	0,362
Sol kaudat gövde	11 (55)	8 (40)	1 (5)	-	2 (10)	6 (30)	6 (30)	6 (30)	0,001*
Sağ kaudat gövde	12 (60)	4 (20)	3 (15)	1 (5)	2 (10)	7 (35)	5 (25)	6 (30)	0,007*
Sol putamen ön	8 (40)	8 (40)	3 (15)	1 (5)	4 (20)	7 (35)	8 (40)	1 (5)	0,270
Sağ putamen ön	6 (30)	9 (45)	5 (25)	-	2 (10)	8 (40)	10 (50)	-	0,146
Sol putamen arka	-	5 (25)	9 (45)	6 (30)	-	3 (15)	8 (40)	9 (45)	0,612
Sağ putamen arka	2 (10)	4 (20)	8 (40)	6 (30)	-	1 (5)	11 (55)	8 (40)	0,251
Sol Substantia N	3 (15)	9 (45)	6 (30)	2 (10)	1 (5)	3 (15)	11 (55)	5 (25)	0,084
Sağ Substanti N	4 (20)	4 (20)	9 (45)	3 (15)	1 (5)	2 (10)	11 (55)	6 (30)	0,374



Şekil 4. 5. mPH (A) ve iPH (B)'de kaudat çekirdek 18F-DOPA tutulumunun karşılaştırılması. Hastalık süresi 13 yıl olan monogenik (A) ve idiyopatik (B) Parkinson hastalarına ait MRG ile füzyon yapılmış sagittal 18F-DOPA PET görüntülerinde mPH'de kaudat çekirdeğin daha belirgin etkilendiği görülmüştür.

Görsel değerlendirme ile semikantitatif analiz arasında kaudat gövde ve substantia nigra bölgelerinde yüksek düzeyde, kaudat baş ve putamen arka kesimlerinde orta düzeyde, putamen ön kesiminde zayıf düzeyde negatif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur. Yani, okuyucuların görsel değerlendirme sonuçları ile semikantitatif analizleri arasında anlamlı bir uyum izlenmiştir. Görsel değerlendirmede skorlar yükseldikçe (0: normal, 3: ağır) 18F-DOPA tutulumu azaldığından ilişki negatif olarak karşımıza çıkmıştır. Elde edilen bulgular Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 5. Beyin 18F-DOPA PET/BT görüntülerinin görsel değerlendirme sonuçları ile semikantitatif analizleri (SOR) arasındaki korelasyon.

SOR, n:40		Görsel değerlendirme		Görsel değerlendirme	
Sol kaudat baş	r	-0,453*	Sağ putamen ön	r	-0,322*
	p	0,003		p	0,043
Sağ kaudat baş	r	-0,442*	Sol putamen arka	r	-0,562*
	p	0,004		p	<0,001
Sol kaudat gövde	r	-0,652*	Sağ putamen arka	r	-0,581*
	p	0,000		p	<0,001
Sağ kaudat gövde	r	-0,698*	Sol substantia nigra	r	-0,713*
	p	<0,001		p	<0,001
Sol putamen ön	r	-0,330*	Sağ substantia nigra	r	-0,728*
	p	0,038		p	<0,001

Semikantitatif Analiz

iPH, mPH ve kontrol gruplarının striatum ve substantia nigradan elde edilen ortalama SOR değerleri karşılaştırılmıştır.

iPH’de 18F-DOPA tutulumundaki azalma kontrol grubuna kıyasla kaudat çekirdek baş için %10, kaudat çekirdek gövde için %15,6, ön putamen için %35,9, arka putamen için %65 olarak; mPH grubunda ise kaudat çekirdek baş için %17,3, kaudat çekirdek gövde için %45,3, ön putamen için %43,1, arka putamen için %68,2 olarak hesaplanmıştır.

Hasta gruplarının striatal 18F-DOPA tutulumları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; iPH ve mPH’de ön ve arka putamen 18F-DOPA tutulumundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).

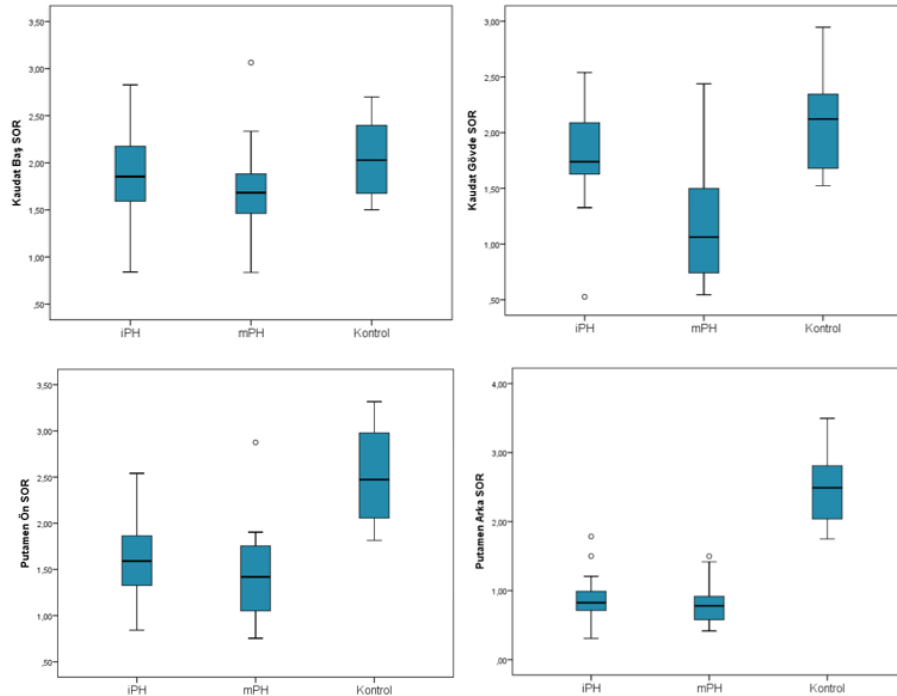
Ek olarak mPH grubunda, kaudat çekirdek gövde kesimindeki 18F-DOPA tutulumundaki azalmanın hem iPH'ye hem de kontrol grubuna göre anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,001$) [Tablo 4.6 ve Şekil 4.6].

mPH grubunda, kaudat çekirdek baş kesiminde 18F-DOPA tutulumu kontrol grubuna ve iPH'ye göre daha düşük olmakla birlikte üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p: 0,173$). Ayrıca, substantia nigradaki 18F-DOPA tutulumu mPH'de görece düşük olmakla birlikte üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p: 0,177$).

Tablo 4. 6. Beyin 18F-DOPA PET/BT semikantitatif verilerinin karşılaştırılması.

Ortalama SOR	Kontrol (n:13) [ortalama \pm SD]	iPH (n:20) [ortalama \pm SD]	mPH (n:20) [ortalama \pm SD]	p
Kaudat baş	2,09 \pm 0,40	1,88 \pm 0,44	1,73 \pm 0,45	0,173
Kaudat gövde	2,12 \pm 0,43	1,79 \pm 0,45	1,16 \pm 0,54*	<0,001*
Putamen ön	2,51 \pm 0,46	1,61 \pm 0,40*	1,43 \pm 0,49*	<0,001*
Putamen arka	2,51 \pm 0,51	0,88 \pm 0,33*	0,80 \pm 0,29*	<0,001*
Substantia nigra	0,75 \pm 0,30	0,76 \pm 0,19	0,61 \pm 0,31	0,177

iPH'de tipik rostrakaudal paternde nörodejenerasyon izlenirken, mPH'de arka putamenden sonra en çok etkilenen alanın kaudat çekirdek gövde kesimi olması dikkatimizi çekmiştir.



Şekil 4. 6. Kontrol, iPH ve mPH gruplarının striatum 18F-DOPA tutulumları.

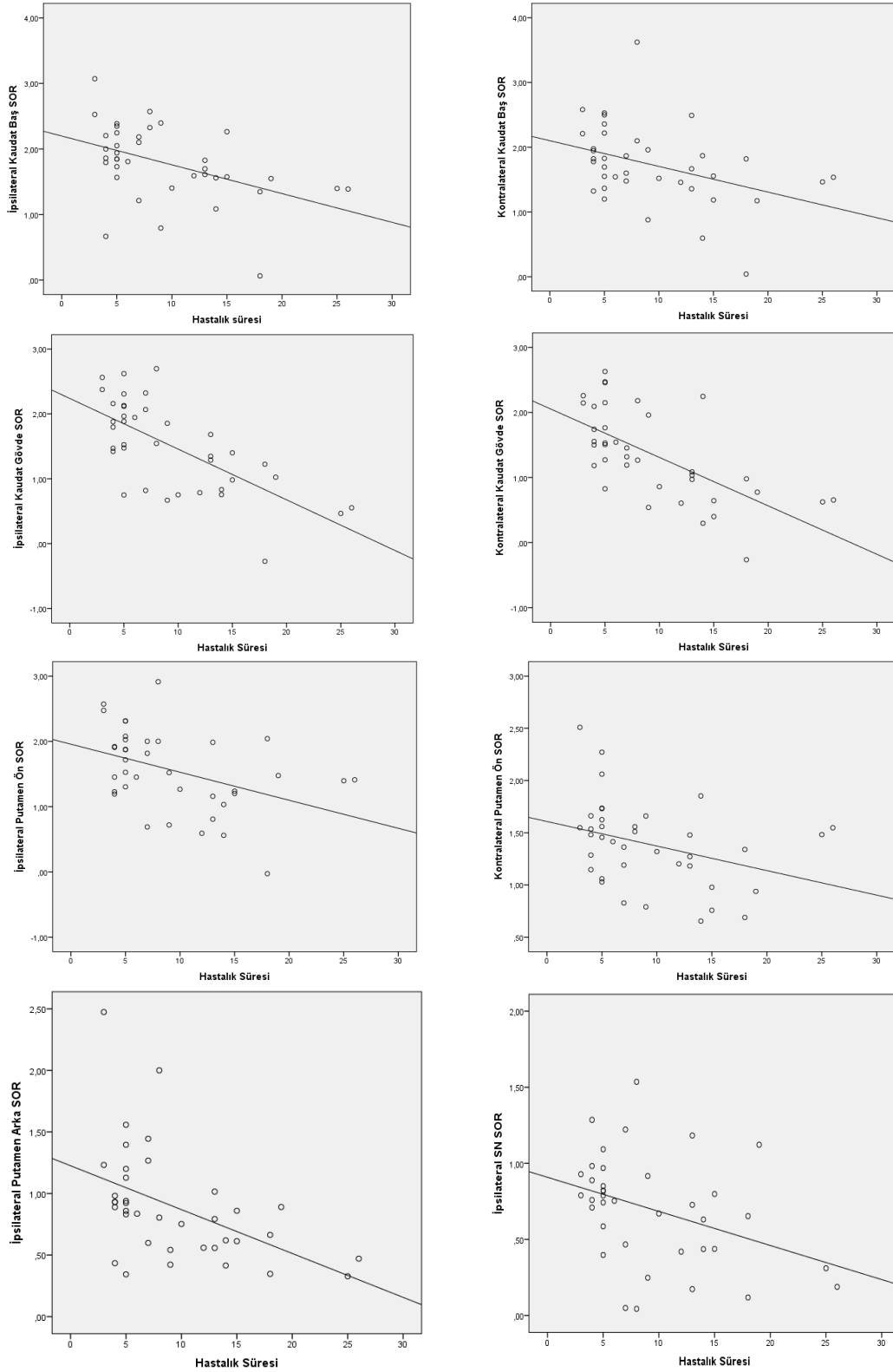
Hastaların Klinik Bilgileri ile Korelasyon

Hastalık süresi ile striatum ve substantia nigra 18F-DOPA tutulumları arasındaki korelasyon Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Parkinson hastalarında, bazal gangliyon 18F-DOPA tutulumu ile hastalık süresi arasında orta-yüksek düzeyde ve negatif korelasyon saptanmıştır. Yani, hastalık süresi arttıkça bazal gangliyonlardaki 18F-DOPA tutulumu azalmıştır. Bu ilişki Şekil 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 7. Hastalık süresi ve bazal gangliyon 18F-DOPA tutulumu arasındaki korelasyon.

SOR		Hastalık Süresi (yıl)		
		PH (n:38)	iPH (n:20)	mPH (n:18)
İpsilateral Kaudat Baş	r	-0,512*	-0,251	-0,323
	p	0,001	0,285	0,191
Kontralateral Kaudat Baş	r	-0,453*	-0,439	-0,379
	p	0,004	0,053	0,120
İpsilateral Kaudat Gövde	r	-0,658*	-0,218	-0,466
	p	<0,001	0,356	0,051
Kontralateral Kaudat Gövde	r	-0,678*	-0,432	-0,472*
	p	<0,001	0,057	0,048
İpsilateral Putamen Ön	r	-0,455*	-0,408	-0,214
	p	0,004	0,074	0,394
Kontralateral Putamen Ön	r	-0,422*	-0,369	-0,129
	p	0,008	0,109	0,609
İpsilateral Putamen Arka	r	-0,530*	-0,320	-0,502*
	p	0,001	0,169	0,034
Kontralateral Putamen Arka	r	-0,217	-0,083	-0,201
	p	0,191	0,728	0,423
İpsilateral Substantia Nigra	r	-0,420*	-0,102	-0,174
	p	0,009	0,668	0,490
Kontralateral Substantia Nigra	r	-0,245	-0,011	-0,040
	p	0,138	0,964	0,874



Şekil 4. 7. Hastalık süresi ve bazal gangliyon 18F-DOPA tutulumu arasındaki negatif korelasyon.

Hastalık şiddeti (UPDRS-III skoru) ile striatum 18F-DOPA tutulumları arasındaki korelasyona bakıldığında; her iki hasta grubunda anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4. 8. UPDRS-III skoru ve bazal gangliyon 18F-DOPA tutulumu arasındaki korelasyon.

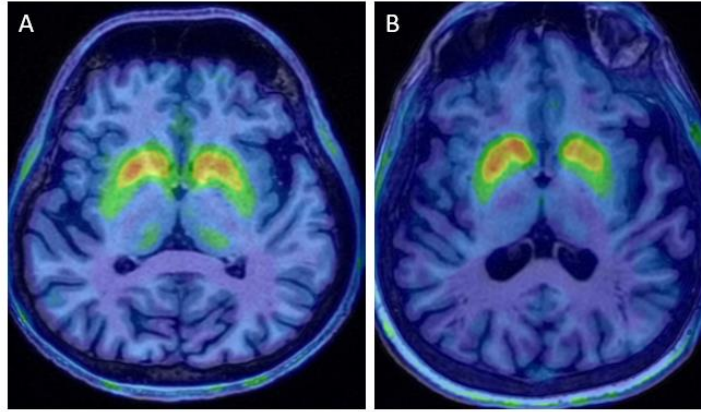
SOR (“off” medication)		UPDRS-III skoru (“on” medication)		
		PH (n:38)	iPH (n:20)	mPH (n:18)
İpsilateral Kaudat Baş	r	0,078	0,265	-0,049
	p	0,643	0,258	0,847
Kontralateral Kaudat Baş	r	0,009	-0,023	0,161
	p	0,956	0,925	0,523
İpsilateral Kaudat Gövde	r	-0,120	-0,045	0,117
	p	0,474	0,850	0,645
Kontralateral Kaudat Gövde	r	-0,265	-0,097	-0,104
	p	0,108	0,683	0,681
İpsilateral Putamen Ön	r	0,056	0,210	0,122
	p	0,738	0,375	0,631
Kontralateral Putamen Ön	r	-0,068	0,137	-0,106
	p	0,685	0,566	0,675
İpsilateral Putamen Arka	r	-0,021	0,186	-0,013
	p	0,900	0,433	0,958
Kontralateral Putamen Arka	r	-0,298	-0,322	-0,270
	p	0,070	0,166	0,279

iPH’de, hastalık başlangıç tarafının karşı hemisferindeki kaudat çekirdek gövde, ön ve arka putamen, substantia nigradaki 18F-DOPA tutulumları ipsilateral hemisfere göre anlamlı şekilde azalmıştır. mPH grubunda ise hastalık başlangıç tarafına göre 18F-DOPA tutulumunda asimetri izlenmemiştir (Tablo 4.9 ve Şekil 4.8).

Tablo 4. 9. Hastalık başlangıç tarafına göre striatum ve substantia nigradaki SOR değerlerinin karşılaştırılması.

	iPH (n:20) [ortalama ± SD]			mPH (n:18) [ortalama ± SD]		
	İpsilateral	Kontralateral	p	İpsilateral	Kontralateral	p
Kaudat Baş	1,97 ± 0,51	1,78 ± 0,50	0,100	1,56 ± 0,56	1,66 ± 0,72	0,402
Kaudat Gövde	1,90 ± 0,44	1,67 ± 0,56	0,041*	1,05 ± 0,65	0,99 ± 0,65	0,622
Putamen Ön	1,73 ± 0,45	1,48 ± 0,42	0,005*	1,34 ± 0,72	1,27 ± 0,36	0,621
Putamen Arka	1,00 ± 0,47	0,76 ± 0,30	0,019*	0,76 ± 0,40	0,69 ± 0,24	0,338
Substantia Nigra	0,84 ± 0,24	0,69 ± 0,23	0,034*	0,53 ± 0,39	0,52 ± 0,31	0,874

mPH grubunda iki hastanın hastalık başlangıç semptomları bilateral olduğundan, hastalık başlangıç tarafı lateralize edilememiştir.



Şekil 4. 8. mPH (A) ve iPH (B)'de MRG ile füzyon yapılmış aksiyel 18F-DOPA PET görüntülerinde putamendeki 18F-DOPA tutulumunun hastalık başlangıç tarafına göre karşılaştırılması. Hastalık süresi 5 yıl, başlangıç tarafı sağ olan mPH (A)'de bilateral arka putamende simetrik azalmış 18F-DOPA tutulumu izlenirken; hastalık süresi 5 yıl, başlangıç tarafı sağ olan iPH (B)'de sol putamende asimetric paternde azalmış 18F-DOPA tutulumu görülmüştür.

Hastaların Kognitif Profilleri ile Korelasyon

Hastaların nöropsikolojik test sonuçları ile striatum 18F-DOPA tutulumları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

mPH'de genel bilişsel performans skoru ile kaudat çekirdek baş 18F-DOPA tutulumu arasında; yürütücü işlev (İST-B Z skoru) ile kaudat çekirdek baş ve gövde kesimi 18F-DOPA tutulumları arasında; fonemik akıcılık Z skoru ile kaudat çekirdek gövde ve arka putamen 18F-DOPA tutulumları arasında orta düzeyde anlamlı korelasyon bulunmuştur (Tablo 4.10).

Tablo 4. 10. mPH grubunun kognitif profili ile striatum 18F-DOPA tutulumları (SOR) arasındaki korelasyon.

mPH		Ortalama SOR			
		Kaudat Baş	Kaudat Gövde	Putamen Ön	Putamen Arka
MMSE [n:20]	r	0,517*	0,439	0,141	0,355
	p	0,020	0,053	0,553	0,124
Yürütücü işlev (İST-B Z skoru) [n:20]	r	-0,541*	-0,541*	-0,316	-0,441
	p	0,014	0,014	0,175	0,052
Dikkat (İST-A Z skoru) [n:20]	r	-0,298	-0,333	0,074	-0,205
	p	0,202	0,151	0,755	0,385

Tablo 4. 10. [Devam] mPH grubunun kognitif profili ile striatum 18F-DOPA tutulumları (SOR) arasındaki korelasyon.

mPH		Ortalama SOR			
		Kaudat Baş	Kaudat Gövde	Putamen Ön	Putamen Arka
Fonemik akıcılık Z skoru [n:20]	r	0,271	0,608*	0,248	0,480*
	p	0,248	0,004	0,291	0,032
Semantik akıcılık Z skoru [n:20]	r	-0,415	-0,317	-0,374	-0,333
	p	0,069	0,173	0,104	0,151
Görsel Uzaysal Beceri (SÇT hasta puanı) [n:20]	r	0,147	0,172	0,111	-0,012
	p	0,537	0,467	0,641	0,960
BDÖ [n:20]	r	0,038	-0,195	0,179	-0,129
	p	0,872	0,410	0,450	0,587
Yürütücü işlev ve dikkat için Z skorunun artması, fonemik akıcılık için Z skorunun azalması fonksiyonunun azaldığı anlamına gelmektedir.					

iPH'de dikkat (İST-A Z skoru) ile ön ve arka putamen 18F-DOPA tutulumu arasında orta düzeyde anlamlı korelasyon bulunmuştur (Tablo 4.11).

Tablo 4. 11. iPH grubunun kognitif profili ile striatum 18F-DOPA tutulumları (SOR) arasındaki korelasyon.

iPH		Ortalama SOR			
		Kaudat Baş	Kaudat Gövde	Putamen Ön	Putamen Arka
MMSE [n:16]	r	0,020	-0,099	-0,187	-0,223
	p	0,941	0,716	0,489	0,405
Yürütücü işlev (İST-B Z skoru) [n:15]	r	-0,104	-0,157	-0,147	-0,293
	p	0,713	0,576	0,602	0,289
Dikkat (İST-A Z skoru) [n:16]	r	-0,480	-0,485	-0,575*	-0,508*
	p	0,060	0,057	0,020	0,044
Fonemik akıcılık Z skoru [n:16]	r	0,279	0,227	0,427	0,454
	p	0,295	0,397	0,099	0,078
Semantik akıcılık Z skoru [n:16]	r	0,150	0,059	0,164	0,105
	p	0,579	0,828	0,544	0,700
Görsel Uzaysal Beceri (SÇT hasta puanı) [n:16]	r	0,308	0,308	0,364	-0,028
	p	0,246	0,246	0,166	0,918
BDÖ [n:16]	r	0,135	0,294	0,138	-0,071
	p	0,617	0,268	0,610	0,793
Yürütücü işlev ve dikkat için Z skorunun artması, fonemik akıcılık için Z skorunun azalması fonksiyonunun azaldığı anlamına gelmektedir.					

Özetle, hastaların genel bilişsel performans skorları, yürütücü işlev-dikkat becerileri ve fonemik akıcılıkları bozuldukça striatumda yukarıda bahsedilen alanlarda 18F-DOPA tutulumlarının azaldığı saptanmıştır.

Stroop testi TBAG formu, semantik akıcılık, görsel uzaysal beceri ve depresyon skorları ile striatal 18F-DOPA tutulumu arasında ilişki saptanmamıştır.

4.4.2. Miyokard 18F-DOPA PET/BT Sonuçları

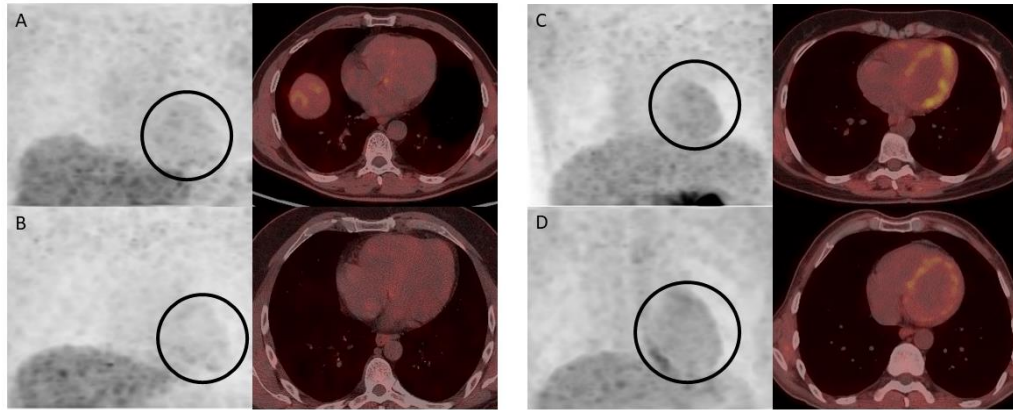
Görsel Değerlendirme

Hastaların miyokard 18F-DOPA tutulumu görsel olarak sol ventrikül duvarında azalma var (azalmış) veya azalma yok (korunmuş) şeklinde değerlendirilmiştir.

Miyokard 18F-DOPA tutulumu iPH grubunda 12 hastada, mPH grubunda ise 5 hastada azalmıştır. mPH grubunda miyokard 18F-DOPA tutulumunun iPH'ye kıyasla korunduğu görülmüştür (p: 0,034) [Tablo 4.12 ve Şekil 4.9].

Tablo 4. 12. iPH ve mPH gruplarında sol ventrikül 18F-DOPA tutulumlarının görsel değerlendirme sonuçları.

		iPH (n:20)	mPH (n:19**)	Toplam	p
Miyokard 18F-DOPA tutulumu n (%)	Azalmış	12 (60)	5 (29,4)	17 (43,6)	0,034*
	Korunmuş	8 (40)	14 (63,6)	22 (56,4)	
**mPH grubunda bir hastanın diyabet öyküsü olduğundan analizlere dahil edilmemiştir.					



Şekil 4. 9. Miyokard 18F-DOPA PET/BT hasta görüntüleri. Hastalık süresi 3 yıl (A) ve hastalık süresi 5 yıl (B) olan iPH grubu hastalarına ait görüntülerde miyokarda belirgin azalmış 18F-DOPA tutulumu izlenirken; hastalık süresi 8 yıl (C) ve hastalık süresi 15 yıl (D) olan mPH grubu hastalarına ait görüntülerde miyokarda korunmuş 18F-DOPA tutulumu görülmüştür.

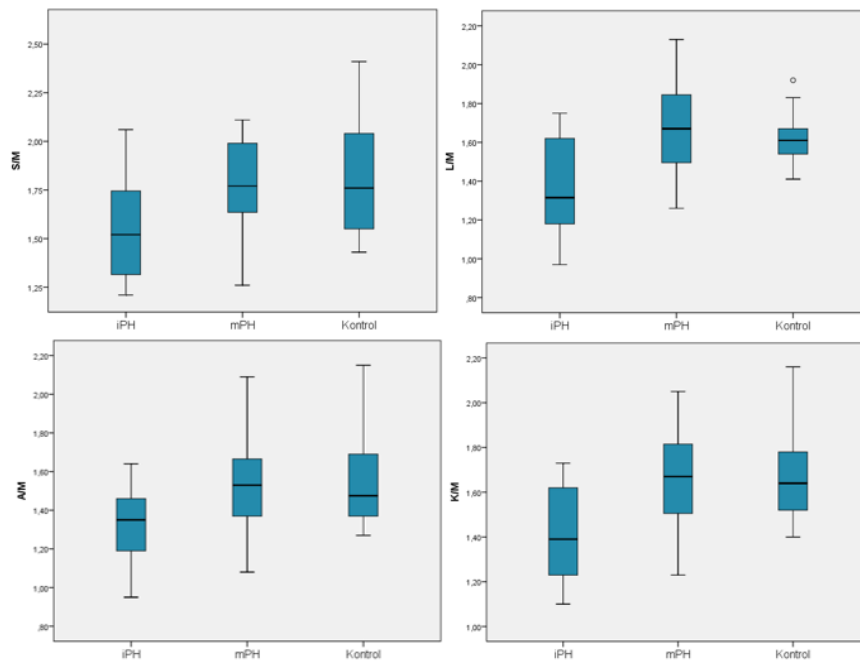
Semikantitatif Analiz

iPH, mPH ve kontrol gruplarının miyokard 18F-DOPA tutulumlarının semikantitatif parametreleri karşılaştırılmıştır.

iPH'de sol ventrikül duvarlarındaki 18F-DOPA'nın mediastane oranı (S/M, L/M, A/M ve K/M), mPH ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak azalmıştır. mPH'nin sol ventrikül 18F-DOPA tutulumları ile kontrol grubununki arasında fark saptanmamıştır (Tablo 4.13 ve Şekil 4.10).

Tablo 4. 13. Miyokard 18F-DOPA PET/BT semikantitatif verilerin karşılaştırılması.

	Kontrol (n:10)	iPH (n:20)	mPH (n:19)	p
S/M	1,83 ± 0,30	1,54 ± 0,25*	1,76 ± 0,26	0,010*
L/M	1,62 ± 0,16	1,37 ± 0,25*	1,66 ± 0,26	0,002*
A/M	1,54 ± 0,26	1,32 ± 0,18*	1,51 ± 0,25	0,018*
K/M	1,66 ± 0,23	1,41 ± 0,21*	1,64 ± 0,23	0,003*



Şekil 4. 10. iPH, mPH ve kontrol gruplarının miyokard 18F-DOPA tutulumları.

Hastaların Klinik Bilgileri ile Korelasyon

iPH ve mPH grubundaki hastalar, miyokard 18F-DOPA tutulumu azalmış ve korunmuş olarak gruplandırıldığında; miyokard 18F-DOPA tutulumu azalmış ve korunmuş olanlar arasında hastaların yaşı, hastalık süresi, HY evresi ve UPDRS-III skorları açısından anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.14 ve Tablo 4.15).

Tablo 4. 14. mPH grubunda miyokard 18F-DOPA tutulumuna göre klinik verilerin karşılaştırılması.

mPH, n:19	Miyokard 18F-DOPA tutulumu		p
	Azalmış	Korunmuş	
Yaş (yıl) [ortalama ± SD]	43,20 ± 9,17	43,57 ± 9,70	0,942
Hastalık süresi (yıl) [ortanca (min-maks)]	13 (10-19)	13 (5-28)	0,950
HY evresi "on" [ortanca (min-maks)]	2 (2-2)	2 (1-3)	0,572
UPDRS-III skoru "on" [ortalama ± SD]	16,40 ± 5,68	17,71 ± 9,99	0,786

Tablo 4. 15. iPH grubunda miyokard 18F-DOPA tutulumuna göre klinik verilerin karşılaştırılması.

iPH, n:20	Miyokard 18F-DOPA tutulumu		p
	Azalmış	Korunmuş	
Yaş (yıl) [ortalama ± SD]	52,08 ± 9,66	52,50 ± 5,7	0,914
Hastalık süresi (yıl) [ortanca (min-maks)]	5 (3-14)	5 (4-6)	0,750
HY evresi "on" [ortanca (min-maks)]	1 (1-3)	1 (1-3)	0,852
UPDRS-III skoru "on" [ortanca (min-maks)]	12 (7-22)	11 (6-28)	0,462

mPH grubunda azalmış miyokard 18F-DOPA tutulumu gösterenlerin ortanca hastalık süresi iPH grubuna göre daha uzun olarak saptanmıştır (p: 0,008).

Tablo 4. 16. iPH ve mPH gruplarında miyokard 18F-DOPA tutulumuna göre hastalık sürelerinin karşılaştırılması.

		Hastalık süresi (yıl) [ortanca (min-maks)]		p
		iPH (n:20)	mPH (n:19)	
Miyokard 18F-DOPA tutulumu	Azalmış	5 (3-14)	13 (10-19)	0,008*
	Korunmuş	5 (4-6)	13 (5-28)	0,001*

Her iki hasta grubu için hastalık süresi ile miyokard 18F-DOPA tutulumları arasında korelasyon bulunmamıştır (Tablo 4.17).

Tablo 4. 17. Hastalık süresi ile miyokard 18F-DOPA tutulumları arasındaki korelasyon.

		Hastalık süresi (yıl)		
		PH (n:39)	iPH (n:20)	mPH (n:19)
S/M	r	0,115	-0,053	-0,293
	p	0,485	0,823	0,223
L/M	r	0,222	-,005	-0,217
	p	0,174	0,984	0,372
A/M	r	0,207	0,047	-0,111
	p	0,206	0,844	0,650
K/M	r	0,200	0,005	-0,230
	p	0,223	0,983	0,343

Hastalar sorgulanan non-motor bulgulardan (konstipasyon, RDB ve hiposmi) herhangi birinin olması durumunda non-motor bulgu “var”; olmaması halinde non-motor bulgu “yok” şeklinde değerlendirilmiştir.

Buna göre, iPH grubunda miyokard 18F-DOPA tutulumu azalan 12 hastanın 9 (%75)’unda en az bir tane sorgulanan non-motor bulgulardan biri olduğu; miyokard 18F-DOPA tutulumu normal (korunmuş) olan 8 hastanın 5 (%62,5)’inde sorgulanan non-motor bulgulardan hiçbirinin olmadığı saptanmıştır (p: 0,167).

mPH grubunda ise miyokard 18F-DOPA tutulumu normal olan 14 hastanın 8 (%57)’inde non-motor bulgu saptanmamıştır. Miyokard 18F-DOPA tutulumu azalan 5 hastada sorgulanan non-motor semptomlardan hiçbirine rastlanmamıştır (p: 0,128).

4.5. 18F-FDG PET/BT Sonuçları

Görsel Değerlendirme

Her iki hasta grubu için en belirgin hipometabolizma izlenen kortikal alanlar meziyal prefrontal (MPFK), inferiyor pariyetal ve temporal korteks olarak saptanmıştır. Bunları superiyor pariyetal ve motor korteksin takip ettiği görülmüştür. En az etkilenen kortikal alanlar ise primer vizüyel ve insular korteks olarak bulunmuştur. mPH’de lateral prefrontal (LPFK) ve insular kortekste hipometabolizma izlenen hasta sayısı daha fazla olmakla birlikte, kortikal 18F-FDG tutulum paternleri açısından iki hasta grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.18). Hastaların hiçbirinde posteriyor singulat ve prekuneusta hipometabolizma izlenmemiştir.

Tablo 4. 18. mPH ve iPH gruplarının kortikal 18F-FDG tutulum paternleri.

	Beyin 18F-FDG PET/BT						p
	iPH n (%)			mPH n (%)			
	Normal	Hafif	Orta-Ağır	Normal	Hafif	Orta-Ağır	
MPFK	-	6 (35,3)	11 (64,7)	2 (10,5)	9 (47,4)	8 (42,1)	0,100
LPFK	10 (58,8)	6 (35,3)	1 (5,9)	7 (36,8)	11 (57,9)	1 (5,3)	0,239
Ant singulat	7 (41,2)	8 (47,1)	2 (11,7)	12 (63,2)	4 (21,1)	3 (15,8)	0,309
Motor	5 (29,4)	4 (23,5)	8 (47,1)	5 (31,6)	6 (31,6)	8 (42,1)	0,919
Sup Pariyetal	5 (29,4)	7 (41,2)	5 (29,4)	5 (26,3)	4 (21,1)	10 (52,6)	0,505
İnf Pariyetal	1 (5,9)	11 (64,7)	5 (29,4)	2 (10,5)	8 (42,1)	9 (47,4)	0,483
Temporal	3 (17,6)	7 (41,2)	7 (41,2)	3 (15,8)	7 (36,8)	9 (47,4)	0,761
İnsula	14 (82,4)	1 (5,9)	2 (11,7)	12 (63,2)	4 (21,1)	3 (15,8)	0,251
Lateral Oksipital	10 (58,8)	6 (35,3)	1 (5,9)	9 (47,4)	8 (42,1)	2 (10,5)	0,466
Primer Vizüyel	12 (70,6)	4 (23,5)	1 (5,9)	16 (84,2)	2 (10,5)	1 (5,3)	0,358

Ant: anterior, Sup: superiyor, İnf: inferiyor

mPH’de kaudat, putamen ve talamusta hipometabolizma izlenen hasta sayısı iPH’ye kıyasla görece fazla bulunmuştur. Ancak, bu durum sadece kaudat çekirdekte anlamlı olarak saptanmıştır (Tablo 4.19).

Tablo 4. 19. mPH ve İPH gruplarının bazal gangliyon 18F-FDG tutulum paternleri.

	Beyin 18F-FDG PET/BT						P
	İPH n (%)			mPH n (%)			
	Hiper metabolizma	Normal	Hafif-Orta Hipometabolizma	Hiper metabolizma	Normal	Hafif-Orta Hipometabolizma	
Kaudat	1 (5,9)	11 (64,7)	5 (29,4)	-	9 (47,4)	10 (52,6)	0,045*
Putamen	3 (17,6)	13 (76,5)	1 (5,9)	2 (10,5)	10 (52,6)	7 (36,8)	0,070
Talamus	2 (11,8)	10 (58,8)	5 (29,4)	1 (5,3)	8 (42,1)	10 (52,6)	0,096

Semikantitatif Analiz

Hastaların beyin 18F-FDG PET görüntülerinden istatistiksel haritalama metodu ile elde edilen Z skorları, mPH aleyhine bulunmuştur ancak iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.20).

Tablo 4. 20. mPH ve İPH gruplarının 18F-FDG PET/BT kortikal Z skorlarının karşılaştırılması.

Z-skoru	İPH (n:17)		mPH (n:19)		P
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Sağ MPFK	0,15	1,26	-0,02	1,16	0,652
Sol MPFK	0,05	1,14	-0,10	1,00	0,647
Sağ LPFK	0,72	1,00	0,26	1,38	0,267
Sol LPFK	0,58	1,07	0,12	1,27	0,260
Sağ Motor Korteks	0,83	1,28	0,58	1,31	0,583
Sol Motor Korteks	0,78	1,28	0,32	1,27	0,183
Sağ Anteriyor Singulat	0,24	1,26	0,11	0,88	0,716
Sol Anteriyor Singulat	0,33	1,20	0,09	0,85	0,508
Sağ Posteriyor Singulat	0,50	1,04	0,28	1,25	0,578
Sol Posteriyor Singulat	0,45	1,00	0,18	1,05	0,431
Sağ Prekuneus	-0,10	1,02	-0,25	1,30	0,456
Sol Prekuneus	-0,02	0,94	-0,26	1,22	0,526
Sağ Superiyor Pariyetal	0,36	1,10	-0,16	1,36	0,214
Sol Superiyor Pariyetal	0,62	1,14	-0,08	1,44	0,112
Sağ İnferyor Pariyetal	0,26	1,07	0,04	1,29	0,576
Sol İnferyor Pariyetal	0,32	1,10	-0,13	1,25	0,254
Sağ Oksipital	0,52	1,06	0,37	1,46	0,738
Sol Oksipital	0,46	0,96	0,22	1,38	0,559
Sağ Primer Vizüyel	-0,56	1,07	-0,60	1,45	0,923
Sol Primer Vizüyel	-0,47	1,05	-0,60	1,22	0,748
Sağ Lateral Temporal	-0,04	1,11	-0,02	1,11	0,957
Sol Lateral Temporal	0,01	1,04	-0,14	1,01	0,660

Tablo 4. 20. [Devam] mPH ve iPH gruplarının 18F-FDG PET/BT kortikal Z skorlarının karşılaştırılması.

Z-skoru	iPH (n:17)		mPH (n:19)		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Sağ Meziyal Temporal	-0,61	1,31	-0,02	0,95	0,130
Sol Meziyal Temporal	-0,28	1,31	-0,04	1,03	0,558
Pons	0,28	1,18	0,26	1,28	0,961

Kortikal 18F-FDG tutulumları (normal veya hafif/orta/ağır hipometabolizma) ile striatal 18F-DOPA tutulumu (SOR) arasındaki korelasyona bakıldığında, mPH’de ön putamen ile MPFK arasında orta düzeyde; kaudat çekirdek gövde ve arka putamen ile motor korteks arasında orta düzeyde anlamlı korelasyon bulunmuştur (Tablo 4. 21).

Ön putamen 18F-DOPA tutulumu az olan hastalarda MPFK’de hipometabolizmanın daha belirgin olduğu, kaudat çekirdek gövde ve arka putamen 18F-DOPA tutulumu az olan hastalarda ise motor korteksteki hipometabolizmanın daha az/normal olduğu saptanmıştır.

Tablo 4. 21. Kortikal hipometabolizma şiddeti ile striatal 18F-DOPA tutulumu arasındaki korelasyon.

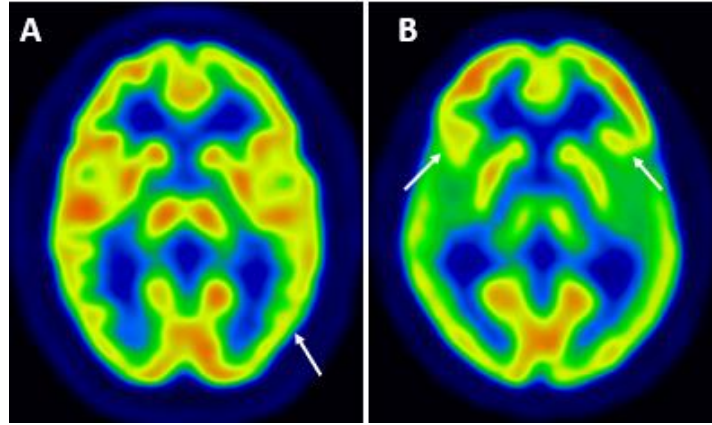
		18F-FDG PET/BT görsel değerlendirme				
mPH, n:19		Sol MPFK	Sağ MPFK	Sol Motor	Sağ Motor	
18F-DOPA PET/BT semikantitatif analiz	Sol kaudat baş	r	-0,281	-0,343	0,388	0,016
		p	0,244	0,150	0,100	0,949
	Sağ kaudat baş	r	-0,434	-0,343	0,264	0,237
		p	0,063	0,150	0,274	0,328
	Sol kaudat gövde	r	-0,162	-0,022	0,577*	0,315
		p	0,507	0,928	0,010	0,190
	Sağ kaudat gövde	r	-0,364	-0,159	0,273	0,475*
		p	0,126	0,517	0,259	0,040
	Sol putamen ön	r	-0,228	-0,078	0,440	0,063
		p	0,348	0,750	0,059	0,797
	Sağ putamen ön	r	-0,514*	-0,485*	0,210	0,018
		p	0,024	0,035	0,388	0,942
	Sol putamen arka	r	-0,141	0,041	0,556*	0,330
		p	0,564	0,867	0,013	0,167
	Sağ putamen arka	r	-0,433	-0,207	0,254	0,360
		p	0,064	0,395	0,294	0,130

Hastaların Klinik Bilgileri ile Korelasyon

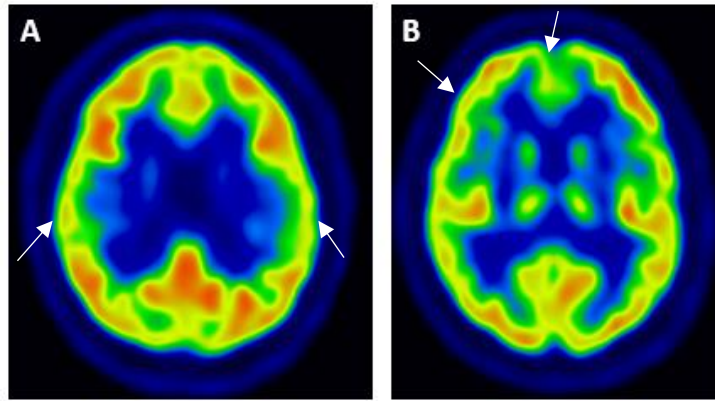
Hastalık süresi ile kortikal 18F-FDG tutulum paterni arasındaki korelasyon Tablo 4.22’de gösterilmiştir. Hastalık süresi arttıkça mPH’de insuladaki (Şekil 4.11); iPH’de ise LPFK ve anterior singulattaki hipometabolizmanın belirginleştiği saptanmıştır (Şekil 4.12).

Tablo 4. 22. Hastalık süresi ile kortikal hipometabolizma şiddeti arasındaki korelasyon.

		Hastalık Süresi (yıl)		
		PH (n: 36)	iPH (n:17)	mPH (n:19)
MPFK	r	-0,091	0,028	0,113
	p	0,598	0,917	0,645
LPFK	r	0,326	0,555*	-0,039
	p	0,052	0,021	0,873
Anterior singulat	r	0,146	0,590*	0,190
	p	0,395	0,013	0,435
Motor	r	-0,119	-0,083	-0,171
	p	0,488	0,750	0,485
Superior Pariyetal	r	0,074	0,003	-0,055
	p	0,669	0,990	0,825
İnferior Pariyetal	r	-0,079	-0,437	-0,105
	p	0,646	0,080	0,670
Temporal	r	-0,162	-0,331	-0,212
	p	0,346	0,194	0,384
İnsula	r	0,328	-0,051	0,548*
	p	0,051	0,845	0,015
Lateral Oksipital	r	0,152	0,211	-0,023
	p	0,377	0,415	0,926
Primer Vizüyel	r	0,009	0,208	0,042
	p	0,960	0,423	0,866



Şekil 4. 11. mPH grubunda hastalık süresi kısa (A) ve uzun (B) olan farklı iki hastaya ait 18F-FDG PET görüntüleri. A: Hastalık süresi 13 yıl olan Parkin hastasında sol temporookspital kortekste rölatif hipometabolizma. B: Hastalık süresi 28 yıl olan Parkin hastasında solda belirgin olmak üzere bilateral MPFK ve sol anterior singulat, bilateral temporookspital ve insular kortekste, bazal gangliyon yapılarında hipometabolizma. Hastalık süresi arttıkça hipometabolizmanın belirginleştiği, temporal hipometabolizmanın insular kortekse uzandığı görülmüştür.



Şekil 4. 12. iPH grubunda hastalık süresi kısa (A) ve uzun (B) olan farklı iki hastaya ait 18F-FDG PET görüntüleri. A: Hastalık süresi 4 yıl olan iPH’de bilateral pariyetal kortekste hipometabolizma. B: Hastalık süresi 14 yıl olan İPH’de sol LPFK, bilateral MPFK ve anterior singulat kortekste hipometabolizma.

Hastalık süresi ile striatum ve talamustaki 18F-FDG tutulumu arasındaki korelasyona bakıldığında; tüm hasta grubunda hastalık süresi arttıkça striatum ve talamusta hipometabolizma şiddetinin arttığı bulunmuştur (Tablo 4.23 ve Bkz. Şekil 4.11[B]).

Tablo 4. 23. Hastalık süresi ile bazal gangliyon hipometabolizma şiddeti arasındaki korelasyon.

		Hastalık Süresi (yıl)		
		PH (n:36)	iPH (n:17)	mPH (n:19)
Kaudat	r	0,550*	0,238	0,537*
	p	0,001	0,359	0,018
Putamen	r	0,374*	0,041	0,365
	p	0,025	0,877	0,124
Talamus	r	0,372*	0,084	0,447
	p	0,025	0,749	0,055

Hastalık başlangıç tarafına göre 18F-FDG tutulum paternine bakıldığında, mPH grubunda hastaların çoğunda simetrik paternde hipometabolizma izlenmiştir (Tablo 4. 24 ve Şekil 4.13).

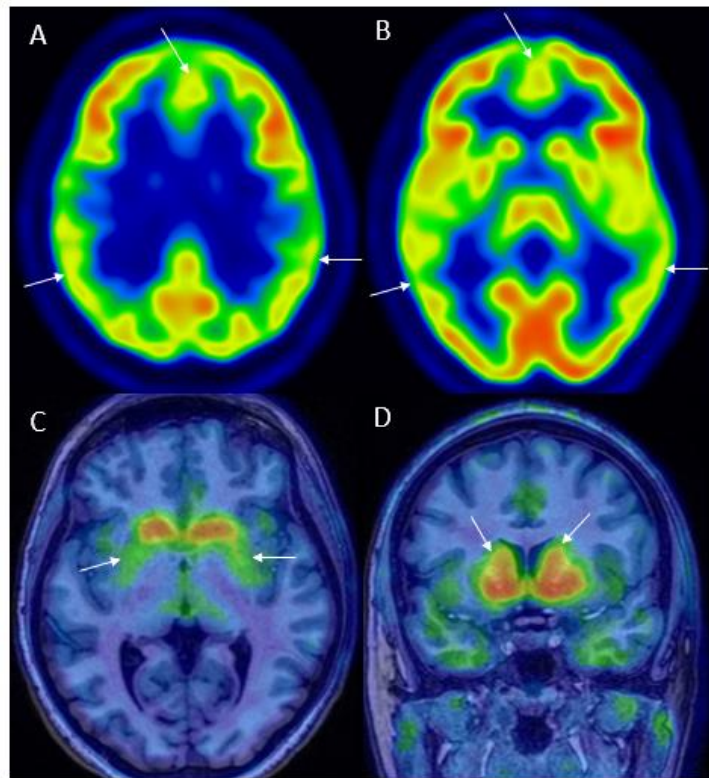
Tablo 4. 24. Hastalık başlangıç tarafına göre mPH grubunda (n:17) kortikal 18F-FDG tutulum paternlerinin karşılaştırılması.

Kortikal alan	Hipometabolizma şiddeti	n	z	p	r
MPFK	Kontralateral < İpsilateral	2	-0,477	0,655	-1,157
	Kontralateral > İpsilateral	3			
	Kontralateral = İpsilateral	12			
LPFK	Kontralateral < İpsilateral	5	-0,333	0,739	-0,080
	Kontralateral > İpsilateral	4			
	Kontralateral = İpsilateral	8			
Anteriyor Singulat	Kontralateral < İpsilateral	0	-2,000	0,046*	-0,485
	Kontralateral > İpsilateral	4			
	Kontralateral = İpsilateral	13			
Motor	Kontralateral < İpsilateral	4	-0,866	0,386	-0,210
	Kontralateral > İpsilateral	4			
	Kontralateral = İpsilateral	9			
Pariyetal	Kontralateral < İpsilateral	4	-0,250	0,803	-0,060
	Kontralateral > İpsilateral	5			
	Kontralateral = İpsilateral	8			
Temporal	Kontralateral < İpsilateral	7	-0,884	0,377	-0,214
	Kontralateral > İpsilateral	4			
	Kontralateral = İpsilateral	6			
İnsula	Kontralateral < İpsilateral	2	0,000	1,000	0
	Kontralateral > İpsilateral	2			
	Kontralateral = İpsilateral	13			

Tablo 4. 24. [Devam] Hastalık başlangıç tarafına göre mPH grubunda (n:17) kortikal 18F-FDG tutulum paternlerinin karşılaştırılması.

Kortikal alan	Hipometabolizma şiddeti	n	z	p	r
Lateral Oksipital	Kontralateral < İpsilateral	2	0,000	1,000	0
	Kontralateral > İpsilateral	2			
	Kontralateral = İpsilateral	13			
Primer Vizüyel	Kontralateral < İpsilateral	0	0,000	1,000	0
	Kontralateral > İpsilateral	0			
	Kontralateral = İpsilateral	17			

Bu tablo için Wilcoxon analizi yapılmıştır.



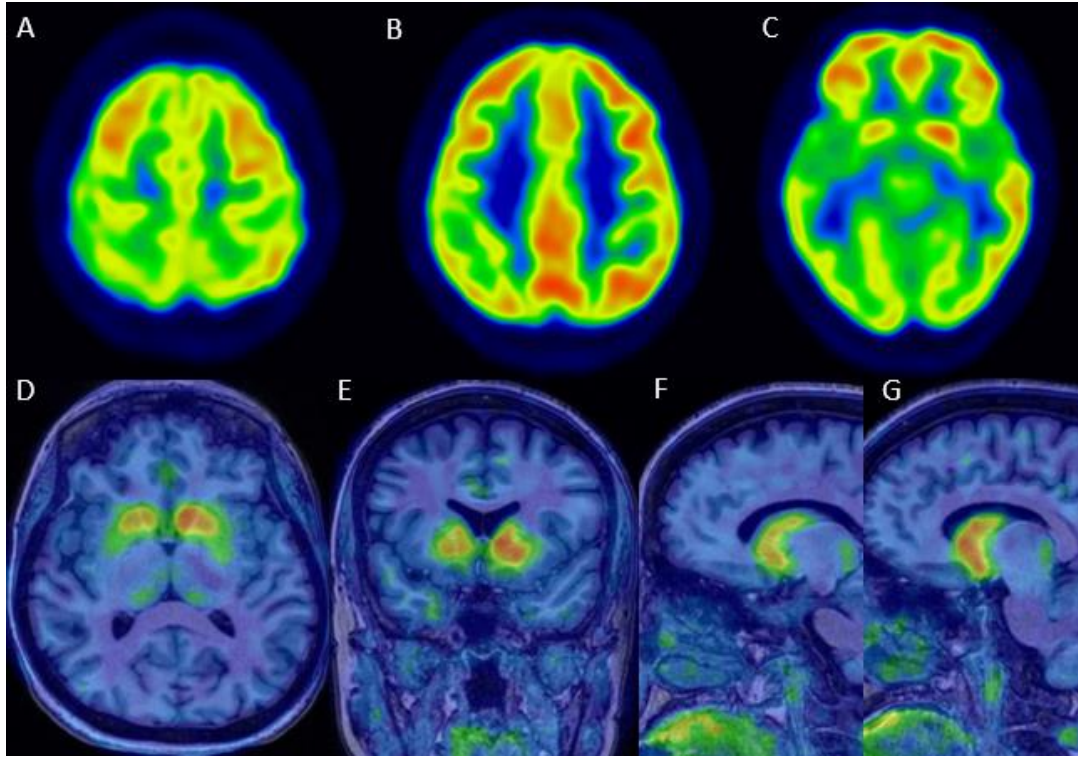
Şekil 4. 13. mPH grubunda simetrik paternde hipometabolizma ve dopaminerjik denervasyon gösteren hastanın görüntüleri. Hastalık başlangıç tarafı sol, hastalık süresi 7 yıl olan Parkin hastasının 18F-FDG PET görüntülerinde (A, B) bilateral MPFK ve temporopariyetal kortekste simetrik paternde hipometabolizma izlenmiştir. Aynı hastanın MRG ile füzyon yapılmış 18F-DOPA PET görüntüsünde aksiyel kesitte (C) ön ve arka putamende simetrik paternde 18F-DOPA tutulumunda azalma izlenirken, koronal kesitte (D) kaudat çekirdekte 18F-DOPA tutulumunun normal olduğu görülmüştür.

iPH grubunda hastaların çoğunda (pariyetal ve temporal korteks hariç) simetrik paternde hipometabolizma gözlenmiştir. Kontralateral pariyetal kortekste, ipsilateral kortekse göre hipometabolizma izlenen hasta sayısı daha fazla saptanmıştır (Tablo 4.25 ve Şekil 4.14).

Tablo 4. 25. Hastalık başlangıç tarafına göre iPH grubunda (n:17) kortikal 18F-FDG tutulum paternlerinin karşılaştırılması.

Kortikal alan	Hipometabolizma şiddeti	n	z	p	r
MPFK	Kontralateral < İpsilateral	3	-0,447	0,655	-0,108
	Kontralateral > İpsilateral	2			
	Kontralateral = İpsilateral	12			
LPFK	Kontralateral < İpsilateral	1	-1,890	0,059	-0,458
	Kontralateral > İpsilateral	6			
	Kontralateral = İpsilateral	10			
Anteriyor Singulat	Kontralateral < İpsilateral	1	-0,577	0,564	-0,140
	Kontralateral > İpsilateral	2			
	Kontralateral = İpsilateral	14			
Motor	Kontralateral < İpsilateral	2	-1,732	0,083	-0,420
	Kontralateral > İpsilateral	7			
	Kontralateral = İpsilateral	8			
Pariyetal	Kontralateral < İpsilateral	1	-2,495	0,013*	-0,605
	Kontralateral > İpsilateral	9			
	Kontralateral = İpsilateral	7			
Temporal	Kontralateral < İpsilateral	3	-1,303	0,193	-0,316
	Kontralateral > İpsilateral	8			
	Kontralateral = İpsilateral	6			
İnsula	Kontralateral < İpsilateral	0	-1,342	0,180	-0,325
	Kontralateral > İpsilateral	2			
	Kontralateral = İpsilateral	15			
Lateral Oksipital	Kontralateral < İpsilateral	0	-2,000	0,046*	-0,485
	Kontralateral > İpsilateral	4			
	Kontralateral = İpsilateral	13			
Primer Vizüyel	Kontralateral < İpsilateral	1	-0,378	0,705	-0,091
	Kontralateral > İpsilateral	3			
	Kontralateral = İpsilateral	13			

Bu tablo için Wilcoxon analizi yapılmıştır.



Şekil 4. 14. iPH grubunda asimetrik paternde hipometabolizma ve dopaminerjik denervasyon gösteren hastanın görüntüleri. Hastalık başlangıç tarafı sol, hastalık süresi 5 yıl olan idiyopatik Parkinson hastasının 18F-FDG PET görüntülerinde sağ motor ve sağ superiyor pariyetal kortekste (A), sağ inferiyor pariyetal kortekste (B), sağ temporal kortekste (C) asimetrik hipometabolizma görülmüştür. Aynı hastanın MRG ile füzyon yapılmış 18F-DOPA PET görüntülerinde sağ taraf bazal gangliyon yapılarında sola kıyasla 18F-DOPA tutulumunun azaldığı izlenmiştir (D-G).

Hastaların Kognitif Profilleri ile Korelasyon

mPH grubunda, genel bilişsel performans skorları ile MPFK arasında ($r: -0,586$ ve $p: 0,008$), semantik akıcılık Z skoru ile motor korteks arasında ($r: -0,458$ ve $p: 0,049$) orta düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Yürütücü işlev ve dikkat, görsel uzaysal beceriler, depresyon skorları ile kortikal hipometabolizma şiddeti arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

iPH grubunda yürütücü işlev ve dikkat fonksiyonları, sözel akıcılık, görsel uzaysal beceri ve depresyon skorları ile kortikal hipometabolizma şiddeti arasında ilişki bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Parkinson Hastalarının Klinik ve Kognitif Özellikleri

Çalışmamızda, mPH grubunun yaş ortalaması iPH grubuna göre daha düşük, hastalık süresi daha uzun, hastalık başlangıç yaşı daha erken, HY evresi daha yüksek bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.1). Resesif geçişli monogenik formların (Parkin, PINK1, DJ-1) genel olarak iPH'nin aksine erken başlangıç gösterdiği bilinmektedir (9). PH, kronik bir süreç olduğundan hastalık süresi uzun olan mPH grubunun hastalık evresinin bundan dolayı yüksek bulunduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda non-motor bulgu olarak hastaların konstipasyon, RDB ve hiposmi şikayetleri olup olmadığı sorgulanmıştır. İki hasta grubunda konstipasyon ve RDB tarifleyen hasta sayısı benzer olarak bulunmuştur. mPH grubunda hastalar hiposmi tariflememiştir (Bkz. Tablo 4.1). Literatürde monogenik formlarda daha az non-motor bulgu gözleendiği bildirilmiştir (1, 79).

mPH grubunda dikkat değerlendirilmesi için kullanılan İST-A (Z skoru) sonuçlarının daha kötü olduğu görülmüştür. Bunun dışında iki grup arasında eğitim süresi, genel bilişsel performans skoru, bellek düzeyi, yürütücü işlev, dil becerisi, görsel uzaysal beceri ve depresyon skorları arasında farklılık izlenmemiştir (Bkz. Tablo 4.2). Literatürde bu iki grubun kognitif özellikler açısından çoğunlukla benzer olduğu belirtilmiştir (12).

Monogenik ve İdiyopatik Parkinson Hastalarında Dinlenme Durumu fMRG ve DTG Bulgularının Önemi

Çalışmamızda mPH ve iPH gruplarında bazal gangliyon ağı ile korteks arasındaki dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallık değerlendirilmiştir ve iki hasta grubu arasında bazal gangliyon bağlantı haritasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak, bu analiz sırasında bazal gangliyonu oluşturan yapılar birlikte yani değişikliklerin ortalaması hesaplanarak yapılmıştır. İki grup arasında anlamlı farklılık çıkmamasının nedeninin bundan kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.

Ek olarak, her iki hasta grubunda bazal gangliyon ağına anterior singulat korteksin katılması dikkati çekmiştir (Bkz. Şekil 4.1 ve 4.2). iPH grubunda yapılan bir çalışmada hastaların UPDRS-III skorları ile anterior singulat kortekste 18F-DOPA tutulumu arasında pozitif ilişki bulunmuş ve bu durumun sağ kalan dopaminerjik nöronlarda dopamin sentezinin kompanzatuvar artışından kaynaklı olabileceği belirtilmiştir (80). Bu durum, mezostriatal dopamin kaybına cevap olarak kısmen korunan mezokortikal projeksiyonun kompanzasyonunu yansıtabilir. Görev temelli yapılan fMRG çalışmasında ise akinetik PH'de birincil duysal-motor, lateral premotor, inferior pariyetal, yardımcı motor alanın kaudal kesimi ve anterior singulat kortekste kontrol grubuna göre artmış aktivite saptanmıştır (81). Yazarlar bu alanlardaki artmış aktivitenin PH'deki hareket kısıtlılığını kompanze edebilmek için kompanzatuvar mekanizmaların neticesinde ortaya çıktığı şeklinde yorum yapmışlardır. Bizim çalışmamızda fMRG dinlenme durumu yaklaşımı ile yapıldığından daha sınırlı bir alanda artmış aktivite saptadığımızı düşünmekteyiz. Ayrıca PH için literatürde daha önce gösterilmiş olan bu durumun mPH grubu için de geçerli olduğu gösterilmiştir.

Analizde ilgi alanı sadece putamen olarak seçildiğinde, mPH grubunda putamen ile yardımcı motor alan arasındaki fonksiyonel bağlantısallığın kontrol grubuna göre azaldığı bulunmuştur (Bkz. Şekil 4.3). Putamenin (özellikle arka kesimi) birincil ve yardımcı motor alanlarla bağlantısından dolayı motor fonksiyonlarla ilişkili olduğu bilinmektedir (82). Bu bulgunun, mPH grubunda arka putamen 18F-DOPA tutulumu ile motor korteks glukoz metabolizması arasında bulduğumuz korelasyonu desteklediğini de düşünmekteyiz (Bkz. Tablo 4.21).

DTG analizinde, mPH'de her iki mezial temporal lob, singulat korteks ve forniksler, internal ve eksternal kapsül, superiyor longitudinal girus beyaz cevher alanlarındaki FA değeri iPH grubuna kıyasla belirgin azalmıştır (Bkz. Şekil 4.4). Bu durum bize mPH grubunda beyaz cevher hasarının daha belirgin olduğunu göstermektedir. Ayrıca, mPH grubunda; istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte serebellumda, superiyor serebellar pedinkül ve deküstasyonda saptanan azalmış FA değeri atipik Parkinsoniyen sendromlarda görülebilen bir bulgu olduğundan dikkat çekici olarak değerlendirilmiştir (26-28).

Literatürde resesif geçişli monogenik formlar ile iPH'yi dinlenme durumu fMRG ve DTG teknikleri ile karşılaştıran bir başka çalışmaya rastlanmadığından çalışmamız bu açıdan önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, bulgularımız bu iki grup arasında altta yatan fizyopatolojik değişiklikleri yansıtmış olabilir. Ancak, çalışmamızdaki mPH grubunun hastalık süresi ve şiddeti iPH'ye kıyasla daha uzun ve ağır olduğundan, MRG sonuçlarındaki farklılıklar bundan da kaynaklanıyor olabilir.

Monogenik ve İdiyopatik Parkinson Hastalarında Striatal Dopaminerjik Denervasyon Bulguları ve Klinik Korelasyonu

Çalışmamızda iPH ve mPH'de striatum ve substantia nigradaki 18F-DOPA tutulum paterni araştırılmış ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Kontrol grubu, iPH ve mPH gruplarıyla yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzer bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.3). Kontrol grubu ile hasta grubu arasındaki bu uyum çalışmanın güçlü bir yönü olarak değerlendirilmiştir.

Görsel değerlendirmede mPH'de kaudat çekirdek gövde kesiminde 18F-DOPA tutulumunun iPH'ye kıyasla daha fazla hastada ve daha belirgin azaldığı görülmüştür (Bkz. Tablo 4.4 ve Şekil 4.5). Bu bulgu çalışmamızın önemli bir bulgusudur. İki grup arasında dopaminerjik denervasyon paterninin farklı olduğunu göstermektedir.

Ayrıca, çalışmamızda striatal dopaminerjik denervasyonun görsel değerlendirme ve semikantitatif analiz sonuçlarının birbiriyle uyum içinde olduğu saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.5).

Striatumdaki 18F-DOPA tutulumları (SOR değerleri), mPH grubunda daha belirgin olacak şekilde, her iki hasta grubunda kontrol grubuna göre azalmıştır. Bu azalma iPH grubu için ön ve arka putamende; mPH grubu için kaudat çekirdek gövde, ön ve arka putamende istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.6 ve Şekil 4.6).

Parkin mutasyonu olan ve olmayan (non-Parkin) Parkinson hastalarının striatal 18F-DOPA tutulumlarını karşılaştıran birkaç çalışmada hem Parkin hem non-Parkin grubunda kaudat çekirdek baş kesiminde, ön ve arka putamende 18F-DOPA tutulumlarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı belirtilmiştir (34-36).

Bizim çalışmamızda her iki grupta kaudat çekirdek baş kesimindeki 18F-DOPA tutulumu kontrol grubuna kıyasla azalma eğiliminde olmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durumun bahsedilen çalışmalardaki Parkin ve non-Parkin gruplarının hastalık süresinin bizim çalışmamıza göre daha uzun olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

İki hasta grubu karşılaştırıldığında, hastalık süresi daha uzun olan mPH grubunun striatum ve substantia nigradaki 18F-DOPA tutulumları iPH'ye kıyasla az olma eğiliminde bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.6). Bu bulgunun mPH grubunda hastalık süresine göre gelişen fizyopatolojik durumu yansıttığını düşünmekteyiz. İki hasta grubu arasında sadece kaudat çekirdek gövde kesimindeki 18F-DOPA tutulumunda istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.6). Literatürde ise, Thobois ve arkadaşları Parkin ve non-Parkin hastalarını karşılaştırdığında iki grup arasında sadece arka putamendeki 18F-DOPA tutulumunda anlamlı fark izlerken, Ribeiro ve arkadaşları fark saptamamıştır (34, 36). Fakat, bu çalışmalarda kaudat çekirdek gövde kesiminin değerlendirilmediği dikkati çekmiştir.

mPH'de substantia nigradaki 18F-DOPA tutulumu görece düşük olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Bkz. Tablo 4.6). Scherfler ve arkadaşları tarafından Parkin pozitif ve negatif erken başlangıçlı Parkinson hastalarının 18F-DOPA PET/BT görüntüleri hem ilgi alanı hem SPM analizi ile değerlendirilmiştir (83). SPM analizi sonucunda Parkin pozitif grupta mezensefalonda (substantia nigra, kırmızı ve rafe çekirdek bölgelerinde) 18F-DOPA tutulumunun azaldığı bulunmuştur. 18F-DOPA, mezensefalonda sadece dopaminerjik nöronlar tarafından değil; aynı zamanda AADC eksprese eden serotoninerjik ve noradrenerjik nöronlar tarafında da alınmaktadır (84). Dolayısıyla, mPH grubunda bu alanda anlamlı olmasa da görece azalmış 18F-DOPA tutulumu katekolominerjik ve serotoninerjik sistemi de etkileyen daha yaygın bir dejenerasyonu temsil ediyor olabilir.

Literatürdeki mevcut 18F-DOPA çalışmalarında mPH grubu için iPH'ye benzer paternde arka putamenden sonra en çok etkilenen ikinci kısmın ön putamen olduğu belirtilmiştir (34-36, 83, 85, 86). Ancak, bu çalışmalarda kaudat çekirdek gövde kesimi değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda iPH’de tipik rostrakaudal paternde nörodejenerasyon izlenirken, mPH’de arka putamenden sonra en çok etkilenen alan kaudat çekirdek gövde kesimi olarak saptanmıştır. Bu bulgunun saptanması bu seçili grup hastada hastalığın fizyopatolojisi hakkında ipuçlar vermektedir.

Scherfler ve arkadaşları, SPM analizi ile Parkin pozitif grupta kaudat çekirdek gövde kesiminde 18F-DOPA tutulumunun azaldığını rapor etmişlerdir. 18F-DOPA ile yapılan çalışmaların çoğunda kaudat çekirdek gövde kesimi ve substantia nigra değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda kaudat çekirdeğin hem baş hem gövde kesimindeki 18F-DOPA tutulumunu ilgi alanı yöntemi ile değerlendirdik. Kaudat çekirdek gövde kesiminde 18F-DOPA tutulumundaki azalma bulgumuz, tanı aşamasında güçlük olduğunda yardımcı potansiyele sahip ve/veya genetik analize gönderilebilecek hasta seçiminde kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür.

Parkinson hastalarında putamende 18F-DOPA tutulumu yılda % 8-9 oranında kaudat çekirdekte % 4-6 oranında azalmaktadır (31). Striatal 18F-DOPA tutulumu ile hastalık süresi arasında negatif ilişki olduğu literatürde gösterilmiştir (86, 87). Çalışmamızda Parkinson hastalarının bazal gangliyon 18F-DOPA tutulumu ile hastalık süresi arasında orta-yüksek düzeyde ve negatif korelasyon saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.7 ve Şekil 4.7). Hastalık süresi daha uzun olan hastaların bazal gangliyon 18F-DOPA tutulumu daha az olarak bulunmuştur. Ancak, bu bulgunun hasta grupları özelinde belirgin görülmemesinin nedeninin örneklem büyüklüğünün azalmasından dolayı olduğunu düşünmekteyiz. Kontralateral arka putamen ve substantia nigradaki 18F-DOPA tutulumu ile hastalık süresi arasında ilişki çıkmamasının nedeni olarak ise hastalık belirtilerinin ilk olarak bu alanlardaki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu sonucu ortaya çıktığı dolayısıyla bahsi geçen alanlardaki dopaminerjik denervasyonun erken dönemde platoya ulaşmış olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda her iki hasta grubu için UPDRS-III motor skoru ile striatum 18F-DOPA tutulumları arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır (Bkz. Tablo 4.8). Thobois ve arkadaşları, non-Parkin grubunda UPDRS-III skoru ile putamen 18F-DOPA tutulumu arasında negatif korelasyon saptarken, Parkin grubunda anlamlı ilişki bulunmuşlardır (34). Ancak yazarlar çalışmada, klinik değerlendirmede kullanılan motor skorun *on/off* durumunu belirtmemişlerdir. Broussello ve arkadaşları ise PH'de, UPDRS-III skoru (*off*) ile putamen 18F-DOPA tutulumu arasında negatif korelasyon bulmuşlardır (88). Özetle, literatürde PH'de UPDRS-III skoru ile striatal 18F-DOPA tutulumu arasında negatif ilişki gösterilirken, bizim çalışmamızla benzer şekilde resesif geçişli monogenik formlarda bu korelasyon izlenmemiştir. Ancak, çalışmamızda her iki hasta grubunda UPDRS-III skoru ile striatal 18F-DOPA tutulumu arasında anlamlı ilişki bulunmamasının nedeni hastaların klinik değerlendirmesinin *on-medication* durumda, görüntülemesinin ise *off-medication* durumda yapılması olabilir; kesin sonuçlara varmadan önce hastaların *off-medication* haliyle değerlendirme yapılması gerektiği düşünülmüştür.

Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda iPH grubunda 18F-DOPA tutulumu klinik olarak hastalık baskın tarafın kontralateralindeki çekirdeklerde daha belirgin olacak şekilde asimetric paternde azalmıştır (kaudat baş kesimi hariç) [Bkz. Tablo 4.9 ve Şekil 4.8]. Buna zıt olarak mPH grubunda böyle bir bulgu izlenmemesi bu grupta genetik mutasyonların varlığına bağlı olarak hastalık sürecinin daha simetrik olabileceğini düşündürmektedir. Benzer bulgular Hilker ve arkadaşları tarafından da ortaya atılmıştır (35). Ancak, mPH grubunun hastalık süresinin iPH'ye göre belirgin uzun olmasının bu bulguya neden olmuş olabileceği akılda tutulmalıdır. Ribeiro ve arkadaşlarının çalışmasında Parkin hastalarının hastalık süresi daha uzun olmakla birlikte hem Parkin hem de non-Parkin hasta grubunda striatal 18F-DOPA tutulumundaki azalmanın simetrik olduğu bulunmuştur (36). Bu çalışmada non-Parkin grubunun hastalık süresi bizim çalışmamıza ve Hilker-arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre uzundur (Tablo 5.1). Hastalık süreleri benzer olan iki grup arasında kıyas yapmak daha doğru sonuçlar verebilir.

Tablo 5. 1. Çalışmamızdaki striatal 18F-DOPA tutulum paterninin literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırılması.

	Striatal 18F-DOPA tutulumu İnterhemisferik asimetri	Hastalık süresi (yıl) [ortalama \pm SD]	
		iPH	mPH
Çalışmamız	iPH asimetri var	5,8 \pm 2,9	14,6 \pm 7,0
	mPH asimetri yok		
Hilker ve ark. 2001 (35)	iPH asimetri var	8,1 \pm 5,4	19,2 \pm 10,5
	mPH asimetri yok		
Ribeiro ve ark. 2009 (36)	iPH asimetri yok	12,1 \pm 7,0	19,8 \pm 7,0
	mPH asimetri yok		

Monogenik ve İdiyopatik Parkinson Hastalarında Striatal Dopaminerjik Denervasyon Bulgularının Kognitif Profil ile Korelasyonu

Nigrostriatal dejenerasyon, PH'de motor bulgulardan sorumludur. Öte yandan, kaudat çekirdeğin prefrontal korteks ile bağlantısından dolayı frontal lob yürütücü fonksiyonları ile; arka putamenin ise birincil ve yardımcı motor alanlarla bağlantısından dolayı motor fonksiyonlarla ilişkili olduğu bilinmektedir (82).

Çalışmamızda iPH ve mPH'de beyin 18F-DOPA tutulumlarını nöropsikolojik test sonuçları ile karşılaştırdık ve striatal 18F-DOPA tutulumları ile hastaların genel bilişsel performans skorları, yürütücü işlev ve dikkat becerileri arasında anlamlı ilişkiler bulduk (Bkz. Tablo 4.10 ve Tablo 4.11).

mPH grubunda, genel bilişsel performans skorları az olan hastaların kaudat çekirdek baş 18F-DOPA tutulumunun az olduğu bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.10). Benzer bulgu daha önce Rinne ve arkadaşları tarafından iPH grubu için belirtilmiş olsa da yazarlar istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamadıklarını ifade etmişlerdir (89).

Ayrıca, çalışmamızda mPH grubunda frontal lob yürütücü görevlerinden biri olan fonemik akıcılık ile kaudat çekirdek gövde ve arka putamen 18F-DOPA tutulumu arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.10). Van Beilen ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada benzer bulgudan bahsetmişlerdir (90). Ancak, başka çalışmalarda ise akıcılığın striatal 18F-DOPA tutulumu ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (88, 89).

Çalışmamızda mPH grubunda yürütücü işlev (İST-B) ile kaudat çekirdek baş ve gövde kesimi arasında; iPH grubunda ise dikkat becerisi (İST-A) ile ön ve arka putamen 18F-DOPA tutulumları arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (Bkz. Tablo

4.10 ve Tablo 4.11). Benzer bulgular, PH'de 18F-DOPA dahil farklı presinaptik görüntüleme ajanları ile yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (77, 89-91). Dikkat ile putaminal 18F-DOPA tutulumu arasındaki ilişkinin İST-A sırasında verilen görevin motor bileşeninden dolayı olduğu öne sürülmüştür (90).

Görsel uzaysal becerinin değerlendirilmesi için uygulanan SÇT'nin Türk toplumunda 50 yaş altı populasyon için norm verisi olmadığından hastaların çoğunda (n:23) Z skoru hesaplanamadığı için, bu testten hastaların aldığı puanlar ile korelasyon analizi yapılmıştır ve görsel uzaysal beceriler ile striatal 18F-DOPA tutulumları arasında ilişki bulunmamıştır (Bkz. Tablo 4.10 ve 4.11). Bu becerinin daha çok kolinerjik sistem ile ilişkili olmasından dolayı nigrostriatal dejenerasyondan bağımsız olduğu belirtilmiştir (92). Pellechia ve arkadaşları ise görsel uzaysal beceri ile striatal dopaminerjik disfonksiyon arasında ilişki bulmuştur ve becerinin değerlendirilmesi sırasında çalışmada uygulanan testin planlama gibi frontal lob fonksiyonlarını da barındırmasından dolayı bu ilişkiyi bulduklarını öne sürmüşlerdir (91).

Her iki hasta grubunda depresyon skorları ile striatal dopaminerjik denervasyon arasında ilişki bulunmamıştır (Bkz. Tablo 4.10 ve 4.11). Bu durum, depresyonun non-dopaminerjik sistem veya ekstra-striatal dopaminerjik sistem bozukluğundan kaynaklanıyor olmasından olabilir (88).

Çalışmamızda yürütücü işlev değerlendirilmesinde kullanılan Stroop testi TBAG formu Z skorları ile striatal dopaminerjik denervasyon arasında korelasyon bulunamamıştır. Literatürde bu açıdan çelişkili sonuçlar olduğu görülmüştür. Striatal 18F-DOPA ve 123I-FP-CIT (DATscan) tutulumları ile Stroop testi arasında ilişki saptanmayan çalışmalar olmakla birlikte (82, 91); Stroop testi ile kaudat çekirdek 18F-DOPA tutulumu arasında ilişki gösteren çalışma da dikkati çekmiştir (89). Bu heterojenitenin çalışmalarda kullanılan Stroop testi formunun ve değerlendirilmede kullanılan alt puanların farklı olmasından kaynaklı olduğu düşünülmüştür. Ancak, çalışmamızda Stroop testini tamamlayamayan hastalar olduğundan anlamlı ilişki bulunmamış olabilir. Bu nedenle, bu konuda ileri yorum yapmamız mümkün olmamıştır.

Özetle, literatürde kullanılan testlerin ve değerlendirme yöntemlerinin farklı olmasından dolayı sonuçlar heterojen olmakla birlikte, çalışmamızda Parkinson hastalarının kognitif profilleri ile striatal dopaminerjik denervasyonları arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Parkinson hastalarında azalmış yürütücü işlev ve dikkat becerilerinin patogeneğinde nigrostriatal dejenerasyonun yer aldığı bilgisi desteklenmiştir.

Kardiyak 18F-DOPA Görüntüleme Bulguları ve Klinik Korelasyonu

PH'de, bazal gangliyonlardaki dopaminerjik nöronların yanısıra miyokarddaki noradrenerjik sempatik nöronlar da dejenerasyondan etkilenir.

Klinik pratikte kardiyak denervasyon görüntüleme 123I-MIBG, 11C-HED ve 18F-FDA ile yapılmaktadır. Ancak, her bir radyofarmasötüğün dezavantajları vardır. Örneğin; 123I-MIBG'nin elde edilmesinin zor ve pahalı olması, SPECT kamerasının çözünürlüğünün PET kamerasına oranla daha düşük olması, radyofarmasötüğün hastaya yüksek radyasyon dozu vermesi 123I-MIBG sintigrafisinin rutin kullanımı sınırlamaktadır. Ayrıca, 123I-MIBG'nin presinaptik nöron uçları tarafından geri alınımının %50'sinin *uptake-1* mekanizması ile; geriye kalanının ise ekstrasöronal miyositler tarafından *uptake-2* veya pasif difüzyon ile gerçekleşmesi; sinaptik aralıktan nöronal geri alım sırasında taşıyıcıların doygunluğa ulaşabilmesi nedenleriyle 123I-MIBG'nin sempatik innervasyonu tam olarak yansıtmayabileceği ileri sürülmüştür (43).

Bahsedilen radyofarmasötükler ile karşılaştırıldığında ise 18F-DOPA çok daha yaygın olup, PH'de striatal presinaptik dopaminerjik görüntülemede zaten rutin olarak kullanılmaktadır. Ancak, 18F-DOPA'nın miyokarddaki tutulum mekanizması tam bilinmemektedir. 18F-DOPA, hücre içine alındıktan sonra 18F-FDA'ya metabolize olup, vezikülde depolandığından PET'te görüntülenenin aslında 18F-DOPA ve veziküldeki 18F-FDA olduğu öne sürülmüştür (46). Bu nedenle 18F-DOPA'nın kardiyak denervasyon değerlendirilmesinde kullanılabileceği düşünülmektedir (47).

Tüm bu nedenlerden dolayı striatumdaki dopaminerjik denervasyonu göstermede kullanılan 18F-DOPA, iPH grubunda miyokard tutulumunun kontrol grubuna göre azalmış olduğu literatürdeki diğer çalışmalarla ortaya konması nedeniyle, bu tez çalışmasında mPH ve iPH’de kardiyak denervasyonun gösterilmesi ve karşılaştırılması amacıyla da kullanılmıştır.

Literatürde kardiyak denervasyon görüntüleme için çoklukla 123I-MIBG ile çalışma yapılmıştır ve mPH’de çoğunlukla kardiyak 123I-MIBG tutulumunun iPH’nin aksine korunduğu bulunmuştur (40, 42, 93). 18F-DOPA ile yapılmış olan çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır ve yapılmış olan bu çalışmalar da iPH grubunda yapılmıştır (47-49).

Çalışmamızda, miyokard 18F-DOPA tutulumunun görsel değerlendirme sonuçlarına göre mPH grubunda miyokard 18F-DOPA tutulumunun iPH’ye kıyasla korunduğu görülmüştür (Bkz. Tablo 4.12 ve Şekil 4.9).

Hasta gruplarının miyokard 18F-DOPA tutulumlarına ait semikantitatif parametreler kontrol grubu ile karşılaştırılığında; iPH’de miyokard 18F-DOPA tutulumunun azaldığı, mPH ile kontrol grubu arasında fark olmadığı bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.13 ve Şekil 4.10). Bu bulgular, bu grup hastada 123I-MIBG ile yapılan kardiyak denervasyon çalışmalarıyla uyumludur (40, 42, 93).

Her iki hasta grubunda, miyokard 18F-DOPA tutulumu azalmış ve korunmuş olanlar arasında hastaların yaşı, hastalık süresi, HY evresi ve UPDRS-III skorları açısından anlamlı fark bulunmamıştır (Bkz. Tablo 4.14 ve Tablo 4.15). Literatürde genetik Parkinson hastalarının kardiyak 123I-MIBG tutulumları ile HY evresi arasında ilişki saptanmamıştır (40). Başka bir çalışmada, iPH’de kardiyak 123I-MIBG tutulumu azalmış olan hastaların HY evresinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (94). Çalışmamızda mPH grubunun HY evresi ve UPDRS-III skorları yüksek olmakla birlikte miyokard 18F-DOPA tutulumu normal olan hasta sayısı da iPH grubuna kıyasla fazladır. Miyokard 18F-DOPA tutulumu normal olan hastaların hastalık evreleri ile miyokard 18F-DOPA tutulumu azalmış olan hastalar arasında fark saptanmaması; mPH grubunda kardiyak denervasyonun hastalık evresinden bağımsız bir süreç olabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca, UPDRS-III motor skoru ile miyokard 18F-DOPA tutulumu arasında anlamlı ilişki bulunmaması miyokard 18F-DOPA tutulumunun motor semptomların şiddetinden ziyade non-motor bulguların yükü ile ilişkili olabileceği bilgisini desteklemektedir. Ancak, hastaların klinik değerlendirilmesinin *on-medication* durumunda, görüntülemenin *off-medication* durumda yapılmış olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Ek olarak, mPH'de azalmış miyokard 18F-DOPA tutulumu gösterenlerin ortalama hastalık süresi iPH grubuna göre daha uzun olarak saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.16 ve Şekil 4.9). Bu bulgular, mPH'de kardiyak denervasyonun hastalık sürecinin daha geç dönemlerinde görülmesi ve hastalık seyrinin daha yavaş olması lehine değerlendirilebilir.

Goyal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzer şekilde çalışmamızda hastaların miyokard 18F-DOPA tutulumları ile hastalık süresi arasında korelasyon saptanmamıştır (47) [Bkz. Tablo 4.17]. Bu durum PH'de kardiyak sempatik denervasyonun her zaman hastalığın geç bir sonucu olarak ortaya çıkmadığını (45), aynı zamanda kardiyak ve nigrostriatal nörodejenerasyonun birbirinden bağımsız süreçler olduğunu düşündürmektedir (95).

PH'de motor bulguların yanı sıra çok çeşitli non-motor bulgular da görülmektedir. Bu heterojeniteyi açıklayabilmek adına son zamanlarda iPH'nin, alfa-sinüklein patolojisinin yayılım paternine göre, *body-first* ve *brain-first* olarak iki alt tipi olabileceği öne sürülmüştür. Bu modellemeye göre non-motor bulgular daha çok *body-first* alt tipte görülmektedir. Öte yandan, monogenik formlar ise sıklıkla alfa-sinüklein patolojisi göstermemekle iPH'den ayrılmaktadır. Bu durum, Lewy patolojisinin gelişim ve progresyon paterni merkezinde formüle edilen fenotipik farklılıkların monogenik formlar için geçerli olmayabileceğini düşündürmektedir. Literatürde, Parkin pozitif PH'de non-motor bulguların daha nadir görülmesinden dolayı bu grubun fenotipik olarak *brain-first* alt tipe uyabileceği öne sürülmüştür (2, 3, 15, 79).

Kardiyak sempatik denervasyonun non-motor bulgularla ilişkisi yeni tanı iPH grubu hastalarda gösterilmiştir (50, 51). Çalışmamızda non-motor bulgu olarak hastaların konstipasyon, RDB ve hiposmi şikayetleri olup olmadığı sorgulanmıştır. iPH grubunda miyokard 18F-DOPA tutulumu azalmış 12 hastanın çoğunda (%75) en az bir tane sorgulanan non-motor bulgulardan biri olduğu; miyokard 18F-DOPA tutulumu normal olan 8 hastanın çoğunda (%62,5) sorgulanan non-motor bulgulardan hiçbirinin olmadığı görülmüştür. 123I-MIBG ile yapılan çalışmalarda, non-motor bulguları olan Parkinson hastalarının çoğunlukla kardiyak denervasyon gösterdiği (50); RDB olmayan yeni tanı iPH'de hastaların çoğunlukla normal veya normale yakın kardiyak 123I-MIBG tutulumu olduğu belirtilmiştir (3). Ayrıca, otonomik disfonksiyonu olan iPH grubunda miyokard 18F-DOPA tutulumlarının kontrol grubuna göre belirgin azaldığı ve otonomik disfonksiyon test sonuçları ile negatif korele olduğu rapor edilmiştir (47). Özetle, çalışmamızda literatürle uyumlu olarak iPH grubunda kardiyak denervasyon gösteren hastaların çoğunda sorgulanan non-motor bulgulardan en az birinin olduğu bulunmuştur.

mPH grubunda ise miyokard 18F-DOPA tutulumu normal olan 14 hastanın 8 (%57)'inde non-motor bulgu saptanmamıştır. Miyokard 18F-DOPA tutulumu azalan 5 hastada sorgulanan non-motor bulgulardan hiçbirine rastlanmamıştır. Literatürde bilginiz dahilinde mPH grubunda miyokard 18F-DOPA tutulumu ile non-motor bulgular arasındaki ilişkiye bakan başka bir çalışma olmadığından Parkin pozitif Parkinson hastalarında RDB, hiposmi ve 123I-MIBG ile kardiyak denervasyon değerlendiren çalışma dikkatimizi çekmiştir. Bu çalışmada, çalışmamızla benzer şekilde, hastaların çoğunda kardiyak innervasyonun normal olduğu (12 hastanın 8'i), 123I-MIBG tutulumu azalan hastaların çoğunluğunda (4 hastanın 3'ünde) hiposmi veya RDB olmadığı rapor edilmiştir (96). Bu durum mPH grubu hastalarda, iPH'nin aksine konstipasyon, RDB, hiposmi ve kardiyak denervasyon gibi periferik bulguların eş zamanlı gözlenmeyebileceğini, birbirinden bağımsız süreçler olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, literatürdeki çalışmaların ve bizim hasta sayımızın az olması bu çelişkili sonucu yaratmış olabilir.

Parkinson hastalarında miyokard 18F-DOPA tutulumunun az olması o hasta için hastalığın etiyolojik olarak gelişim paterni yönü konusuna ışık tutan bir biyobelirteç olduğunu düşünmekteyiz. Hastanın beyin ve miyokard 18F-DOPA tutulum bulguları o hasta için dopaminerjik fonksiyonel bütünlüğü bize göstermektedir. Bu bilgi, hastalığın şiddeti ve progresyonu hakkında ön fikir verebilir, izlemde seçili hastalarda fayda sağlayabilir.

Çalışmanın kardiyak 18F-DOPA görüntülemeye ait limitasyonları olarak, 18F-DOPA görüntülerini 123I-MIBG ile karşılaştırmadığımızı; koroner arter hastalık ve non-motor bulgu değerlendirmesini sadece hasta öyküsüne dayanarak yaptığımızı, miyokard perfüzyon sintigrafisi ya da örneğin RDB için altın standard olan polisomnografi gibi daha objektif tetkikleri yapamadığımızı sayabiliriz.

Ayrıca, sağlıklı bireylere etik nedenlerden dolayı PET/BT çekimi yapamayacağımızdan kontrol grubu medüller tiroid kanseri tanısı veya insulinoma şüphesi olan hastalardan oluşturulmuştur. Kontrol grubundaki bireylerde mevcut olan hastalıkların kardiyak dopa dekarboksilaz aktivitesi üzerindeki etkisini bilmemekle birlikte, elde edilen verilerin Goyal ve arkadaşlarının sağlıklı bireylerden oluşturdukları kontrol grubu 18F-DOPA kardiyak verileri ile benzerlik gösterdiği görülmüştür (47) [Tablo 5.2].

Tablo 5. 2. Çalışmamızdaki kontrol grubu miyokard 18F-DOPA tutulumunun literatürdeki benzer çalışma ile karşılaştırılması.

	Kontrol grubu	
	Çalışmamız (n:10) [ortalama ± SD]	Goyal ve arkadaşları (n:22) [ortalama ± SD]
S/M	1,83 ± 0,30	1,83 ± 0,32
L/M	1,62 ± 0,16	1,59 ± 0,32
A/M	1,54 ± 0,26	1,70 ± 0,27

Özetle, çalışmamız 18F-DOPA ile bu grup hastada miyokardın değerlendirildiği az sayıda çalışmadan biridir. Bizim sonucumuza göre, hasta sayısı rölatif az olmasına rağmen mPH'de miyokard etkilenmesinin iPH'de olduğu gibi belirgin olmadığı yönündedir. Bu bulgunun, mPH'nin *brain-first* alt tiplere uyabileceğini destekler nitelikte olduğu düşünmekteyiz.

Metabolik Görüntüleme Bulguları ve Klinik-Kognitif Korelasyonu

Çalışmamızda iPH ve mPH’de beyin kortikal ve subkortikal yapılarında 18F-FDG tutulum paternini değerlendirdik ve bulgularımızı striatum 18F-DOPA tutulumları ile karşılaştırdık.

Her iki hasta grubu için en çok hipometabolizma izlenen kortikal alanlar MPFK, inferiyor pariyetal ve temporal korteks olarak saptanırken en az etkilenen kortikal alanlar ise primer vizüyel ve insular korteks olarak bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.18). Hastaların hiçbirinde posteriyor singulat ve prekuneusta hipometabolizma izlenmemiştir.

mPH’de LPFK ve insular kortekste hipometabolizma izlenen hasta sayısı daha fazla olmakla birlikte, kortikal 18F-FDG tutulumları açısından iki hasta grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Bkz. Tablo 4.18 ve Tablo 4.20). mPH’de kaudat, putamen ve talamusta hipometabolizma izlenen hasta sayısı iPH’ye göre görece daha fazla bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.19).

mPH grubunda; kortikal hipometabolizma şiddeti ile striatal 18F-DOPA tutulumları arasındaki ilişkiye bakıldığında, ön putamen 18F-DOPA tutulumu az olan hastalarda MPFK’deki hipometabolizmanın daha belirgin olduğu; kaudat çekirdek gövde ve arka putamen 18F-DOPA tutulumu az olan hastalarda ise motor kortekste hipometabolizmanın daha az/normal olduğu saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.21). Literatürde PH’nin erken döneminden itibaren frontal ve prefrontal alanlardaki 18F-FDG tutulumunun striatal dopaminerjik disfonksiyonla korele olduğu gösterilmiştir (57, 58). Motor korteks 18F-FDG tutulumu ile striatal dopaminerjik denervasyon arasında ise çelişkili sonuçlar vardır. Dopaminerjik disfonksiyonun motor kortekste, yardımcı motor alanda artmış 18F-FDG tutulumu ile ilişkili olduğunu bulan çalışmalar olduğu gibi (77, 78) primer motor kortekste azalmış 18F-FDG tutulumu ile ilişkili olduğunu gösteren çalışma da dikkati çekmiştir (57). Bu farklılığın çalışmalardaki farklı istatistiksel yöntemlerden ve çalışmalara dahil edilen Parkinson hastalarının evrelerinin farklı olmasından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (57).

Hastalık süresi ile 18F-FDG tutulum paterni arasındaki korelasyona bakıldığında; mPH'de hastalık süresi arttıkça insuladaki (Bkz. Tablo 4.22 ve Şekil 4.11); iPH'de ise LPFK ve anterior singulattaki hipometabolizmanın belirginleştiği saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.22 ve Şekil 4.12). Ayrıca, tüm hasta grubunda hastalık süresi arttıkça striatum ve talamustaki hipometabolizma belirginleştiği bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.23 ve Şekil 4.11). Ancak, bu bulgunun hasta grupları özelinde belirgin görülmemesinin nedeninin örneklem büyüklüğünün azalmasından dolayı olduğunu düşünmekteyiz. PH'nin erken evrelerinde dorsolateral putamende belirgin olmak üzere striatum ve talamusta hipermetabolizma beklenen tanımlayıcı bulgulardandır (52). Ancak, hastalık ilerledikçe striatumda nöron bağlantısallığının (sinaptik aktivitenin) azalması, buna bağlı 18F-FDG tutulumunda kompanzatuvar artışın kaybolması ve striatal glukoz metabolizmasının azalması beklenen bir bulgudur (78). Bu bilgiye paralel olarak, mPH grubunun hastalık süresinin uzun olmasından dolayı, bu grupta striatum ve talamusta hipometabolizma izlenen hasta sayısının fazla olduğunu düşünmekteyiz.

Hastalık başlangıç tarafına göre 18F-FDG tutulum paternine bakıldığında, mPH grubunda hastaların çoğunda simetrik hipometabolizma paterni izlenmiştir (Bkz. Tablo 4.24). iPH grubunda da hastaların çoğunda (pariyetal ve temporal korteks hariç) simetrik hipometabolizma paterni izlenmiştir. Kontralateral pariyetal kortekste, ipsilateral kortekse göre, hipometabolizma izlenen hasta sayısı daha fazla saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.25). Literatürde bu konu ile ilgili hastalığın erken dönemlerinde kontralateral hemisferde daha belirgin olacak şekilde asimetric hipometabolizmanın izlendiği rapor edilmiştir (97, 98). Hastalık ilerledikçe nigrostriatal dejenerasyonunda ilerlemesiyle hipometabolizma ipsilateral hemisferi etkileyerek simetrik hal almaktadır. iPH'de daha geniş bir alanda asimetric hipometabolizma görülmesinin nedeni olarak bu grubun hastalık süresinin daha kısa, mPH'ye kıyasla daha erken dönemde, olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz (Bkz. Şekil 4.13 ve 4.14).

Çalışmamızda, iPH ve mPH’de kortikal 18F-FDG tutulum paterni ile hastaların kognitif özellikleri arasındaki korelasyon da değerlendirilmiştir.

Yürücütü işlevler ve dikkat, frontal lob faaliyetlerini yansıtırken; görsel uzaysal beceri ve semantik akıcılık, posteriyor kortikal (pariyetooksipital) ve temporal lob faaliyetleri ile ilişkilidir (99). Biz çalışmamızda mPH’de, genel bilişsel performans skorları ile MPFK arasında; semantik akıcılık Z skoru ile motor korteks hipometabolizma şiddeti arasında orta düzeyde anlamlı korelasyon bulduk. iPH grubunda hastaların kognitif profilleri ile kortikal hipometabolizma şiddetleri arasında anlamlı ilişki saptamadık.

PH’de semptomlardan 7 yıl kadar önce bile dopaminerjik görüntüleme ile striatal dejenerasyon saptanabildiği; 18F-FDG PET/BT ile de semptomlardan 5 yıl kadar önce bile bölgesel kortikal hipometabolizma paterni olduğu gösterilmiştir (56). 18F-FDG PET/BT pek çok klinik alanda yaygın kullanılmasına rağmen, Parkinson hastalarında kortikal metabolizma çalışmaları nispeten sınırlı sayıdadır ve bu çalışmalar da iPH ve atipik Parkinson tanısı olan demanslı hastalarda yapılmıştır. Oysa ki, 18F-FDG PET/BT Parkinson hastalarında kullanışlı bir biyobelirteçtir. Ayrıca, beyin kortikal 18F-FDG tutulumunun ve dağılımının iyi olduğu hastaların dopaminerjik tedaviye daha iyi cevap verdiği de gösterilmiştir (56). Yukarıda da belirtildiği gibi hastalığın fizyopatolojik süreci göz önüne alındığında demans semptomları oluşmadan bölgesel kortikal hipometabolizmayı yani beyindeki kortikal metabolik bütünlüğün bozulduğunu erkenden gösteren önemli bir görüntüleme yöntemidir. Çalışmamızda iPH grubunda hastaların kognitif profilleri ile kortikal hipometabolizma arasında ilişki saptamamış olmamızın bu hastalarda 18F-FDG PET/BT’nin kortikal hipometabolizmayı erken dönemde gösterdiğine işaret ettiğini düşünüyoruz.

Beyinde kortikal metabolizmadaki azalmanın alfa-sinüklein patolojisine ikincil mi yoksa etkilenmiş striatum kaynaklı innervasyon bozukluğuna ikincil gelişen bir durum mu olduğu net olarak bilinmemektedir. Biz mPH grubunda da kortikal hipometabolizma varlığını bu çalışmamızla göstermiş olduk. mPH hastalarında genellikle Lewy patolojisi görülmediği göz önüne alındığında, kortikal hipometabolizma varlığının mPH hastalarında etkilenmiş striatum kaynaklı innervasyon bozukluğu ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda bu alt

grup hastada ön putamen 18F-DOPA tutulumu az olanlarda MPFK hipometabolizmanın daha belirgin olması; kaudat çekirdek ve arka putamen 18F-DOPA tutulumu az olan hastalarda ise motor kortekste hipometabolizmanın daha az/normal olduğunun saptanmış olması da bu mekanizmayı desteklemektedir.

Özetle, hem mPH hem iPH grubunda kortikal hipometabolizma paterni çalışmamızla gösterilmiştir ve bu iki grup arasında kortikal 18F-FDG tutulum paterni açısından anlamlı fark saptanmamıştır. mPH grubunun hastalık süresinin uzun olması nedeniyle bazal gangliyonlarda hipometabolizma izlenen hasta sayısı rölatif olarak daha fazla saptanmıştır. Monogenik grup için; kortikal glukoz metabolizması ile striatal dopaminerjik denervasyon arasındaki ilişkiye bakıldığında, ön putamen ile MPFK arasında; striatum ile motor korteks hipometabolizma şiddeti arasında korelasyon bulunmuştur.

Sonuç olarak, 18F-FDG PET/BT çalışmasının gerek iPH gerekse de mPH hastalarında hastalık sürecindeki fizyopatolojik değişiklikleri erken yakalayabilmek, kognitif yetersizlik ve demans değerlendirmesi yapabilmek, gerekse de prognozu ön görmek için klinikte daha çok kullanım yeri bulması gerektiğini; hastanın izlem ve tedavisini yönetirken önemli rol oynayacağını düşünüyoruz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Resesif geçişli monogenik Parkinson hastalarında kaudat çekirdek gövde kesiminde 18F-DOPA tutulumunun azalması fizyopatolojik açıdan önemli bir bulgudur. Bu seçilmiş hasta grubunda hastalık tanısına yardımcı olmada bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.
2. Çalışmamızda striatal dopaminerjik denervasyon paterni idiyopatik Parkinson hastalarında asimetric; resesif geçişli monogenik Parkinson hastalarında ise simetric bulunmuştur. Bu, iki grup arasında ayırıcı bir bulgu olabilir.
3. Çalışmamızda monogenik Parkinson grubunda hastalık şiddeti (UPDRS motor skoru) ile striatal 18F-DOPA tutulumu arasında ilişki gösterilememiş olup, bu durum hastaların klinik değerlendirmede “*on-medication*”; görüntülemenin ise “*off-medication*” durumda değerlendirilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Daha fazla hastada ve klinik “*off-medication*” skorlar ile değerlendirme yapılması önerilir. Parkinson grubunda hastalık süresi ile striatal 18F-DOPA tutulumunun arasında korelasyon olduğu gösterilmiş olup, bu bulgu hastalardaki fizyopatolojik süreci yansıtmaktadır.
4. 18F-DOPA tutulumunun her iki grup hastada da striatumda azalma paternine göre genel bilişsel durum (kaudat çekirdekte azalma); yürütücü işlev ve dikkat becerileri (kaudat çekirdek ve putamende azalma) ile ilişkisini gösterdik. Böylece, idiyopatik Parkinson hastalarında bu durumların patogenezinde nigrostriatal dejenerasyonun yer aldığı bilgisi çalışmamızla monogenik Parkinson hastalarında da gösterilmiştir.
5. Çalışmamız kardiyak sempatik denervasyon değerlendirmesinde 18F-DOPA'nın kullanıldığı idiyopatik Parkinson grubunda az sayıdaki çalışmalardan birisi, monogenik Parkinson hastalarında ise ilk çalışmadır. Ön bulgumuz resesif geçişli monogenik Parkinson hastalarında miyokardın sempatik innervasyonundaki etkilenmenin idiyopatik Parkinson hastalarında olduğu gibi belirgin olmadığı yönündedir. Monogenik Parkinson hastalarında çoğunlukla kardiyak sempatik etkilenme olmaması, hastalığın patogenezinde çoğunlukla Lewy patolojisinin yer almadığı yönündeki bilgiyi desteklemektedir. Ayrıca, resesif geçişli monogenik formlar için etiopatogenezde “*brain-first*” alt

tiplmeyi öncelikli olarak düşündürmektedir. Bu konuda hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. Çalışmamızda monogenik Parkinson hastalarının hastalık süresinin uzun olması nedeniyle bazal gangliyonlarda hipometabolizma izlenen hasta sayısı daha fazla olarak saptanmıştır. Bu bulgu, literatürdeki hastalık ilerledikçe striatumdaki nöronal bağlantısallığın azalması, buna bağlı 18F-FDG tutulumunda kompanzatuvar artışın kaybolması, striatal glukoz metabolizmasının azalması düşüncesini desteklemiş ve Parkinson hastaları için tanımlanmış bu durumun monogenik Parkinson hastaları özelinde de geçerli olabileceğini göstermiştir.
7. Bu çalışmayla idiyopatik ve monogenik Parkinson hastalarında kortikal 18F-FDG hipometabolizması olabileceği gösterilmiş olup, her iki hasta grubu için en çok hipometabolizma izlenen kortikal alanlar meziyal prefrontal, inferiyor pariyetal ve temporal korteks olarak saptanmıştır. Kortikal glukoz metabolizması ile striatal dopaminerjik denervasyon arasındaki ilişkiye bakıldığında, monogenik Parkinson hastalarında ön putamen ile meziyal prefrontal korteks arasında; striatum ile motor korteks arasında ilişki bulunmuştur. 18F-FDG PET/BT çalışmasının gerek idiyopatik gerekse de monogenik Parkinson hastalarında hastalık sürecindeki fizyopatolojik değişiklikleri erken yakalayabilmek ve izlemek; kognitif yetersizlik ve demans değerlendirmesi yapabilmek; prognozu ön görmek için klinikte daha çok kullanım yeri bulması gerektiğini; hastanın izlem ve tedavisini yönetirken önemli rol oynayacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Kasten M, Kertelge L, Brüggemann N, van der Vegt J, Schmidt A, Tadic V ve ark. Nonmotor symptoms in genetic Parkinson disease. *Archives of Neurology*. 2010;67(6):670-6.
2. Horsager J, Knudsen K, Sommerauer M. Clinical and imaging evidence of brain-first and body-first Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2022;164:105626.
3. Horsager J, Andersen KB, Knudsen K, Skjærbæk C, Fedorova TD, Okkels N ve ark. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain*. 2020;143(10):3077-88.
4. Broski SM, Hunt CH, Johnson GB, Morreale RF, Lowe VJ, Peller PJ. Structural and functional imaging in parkinsonian syndromes. *Radiographics*. 2014;34(5):1273-92.
5. Filippi M, Sarasso E, Agosta F. Resting-state functional MRI in Parkinsonian syndromes. *Movement disorders clinical practice*. 2019;6(2):104-17.
6. Bidesi NSR, Vang Andersen I, Windhorst AD, Shalgunov V, Herth MM. The role of neuroimaging in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2021;159(4):660-89.
7. Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin*. 1996;14(2):317-35.
8. Murat Emre HAH, Hüseyin A. Şahin, Jale Yazıcı. Hareket Bozuklukları. 2019 [Available from: <http://www.itfnoroloji.org/norodej/harboz.htm>].
9. Joseph Jankovic. Etiology and pathogenesis of Parkinson disease. 2021, Dec 21 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-pathogenesis-of-parkinsondisease?search=parkinson%20disease&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5].

10. Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *J Neural Transm Suppl.* 2006(70):9-15.
11. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(1):13-24.
12. Planas-Ballvé A, Vilas D. Cognitive Impairment in Genetic Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease.* 2021;2021.
13. Chou KL. Clinical manifestations of Parkinson disease. 2022, Mar 03 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-parkinson-disease?search=parkinson%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1].
14. TNDvTPH Derneği, PHvHBC Grubu. Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberi. [Available from: [https://www.noroloji.org.tr/TNDDData/Uploads/files/parkinson_iki%20renk%20ayar%C4%B1%20\(1\).pdf](https://www.noroloji.org.tr/TNDDData/Uploads/files/parkinson_iki%20renk%20ayar%C4%B1%20(1).pdf)].
15. Borghammer P. The α -Synuclein Origin and Connectome Model (SOC Model) of Parkinson's Disease: Explaining Motor Asymmetry, Non-Motor Phenotypes, and Cognitive Decline. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(2):455-74.
16. Chou KL. Diagnosis and differential diagnosis of Parkinson disease. 2021, Jul 14 https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-parkinson-disease?search=parkinson%20disease&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3.
17. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W ve ark. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-601.
18. Barkhof F, Haller S, Rombouts SA. Resting-state functional MR imaging: a new window to the brain. *Radiology.* 2014;272(1):29-49.

19. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(2):676-82.
20. Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2005;360(1457):1001-13.
21. De Luca M, Beckmann CF, De Stefano N, Matthews PM, Smith SM. fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage*. 2006;29(4):1359-67.
22. Hacker CD, Perlmutter JS, Criswell SR, Ances BM, Snyder AZ. Resting state functional connectivity of the striatum in Parkinson's disease. *Brain*. 2012;135(12):3699-711.
23. Tessitore A, Esposito F, Vitale C, Santangelo G, Amboni M, Russo A ve ark. Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2012;79(23):2226-32.
24. Hou Y, Luo C, Yang J, Ou R, Song W, Chen Y ve ark. Altered intrinsic brain functional connectivity in drug-naïve Parkinson's disease patients with LRRK2 mutations. *Neuroscience Letters*. 2018;675:145-51.
25. Atkinson-Clement C, Pinto S, Eusebio A, Coulon O. Diffusion tensor imaging in Parkinson's disease: review and meta-analysis. *Neuroimage: Clinical*. 2017;16:98-110.
26. Brooks DJ. Imaging approaches to Parkinson disease. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010;51(4):596-609.
27. Cochrane CJ, Ebmeier KP. Diffusion tensor imaging in parkinsonian syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;80(9):857-64.

28. Blain C, Barker G, Jarosz J, Coyle N, Landau S, Brown R, et al. Measuring brain stem and cerebellar damage in parkinsonian syndromes using diffusion tensor MRI. *Neurology*. 2006;67(12):2199-205.
29. Morbelli S, Esposito G, Arbizu J, Barthel H, Boellaard R, Bohnen NI ve ark. EANM practice guideline/SNMIMI procedure standard for dopaminergic imaging in Parkinsonian syndromes 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(8):1885-912.
30. Akdemir ÜÖ, Atay LÖ, Aydın F, Çakır T, Kaya M, Koç ZP ve ark. Parkinsonyen sendromlarda dopaminerjik görüntüleme kılavuzu. *Nuclear Medicine Seminars*; 2020.
31. Berti V, Pupi A, Mosconi L. PET/CT in diagnosis of movement disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1228:93-108.
32. Porritt M, Stanic D, Finkelstein D, Batchelor P, Lockhart S, Hughes A ve ark. Dopaminergic innervation of the human striatum in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(7):810-8.
33. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*. 1991;114 (Pt 5):2283-301.
34. Thobois S, Ribeiro M-J, Lohmann E, Dürr A, Pollak P, Rascol O ve ark. Young-onset Parkinson disease with and without parkin gene mutations: a fluorodopa F 18 positron emission tomography study. *Archives of neurology*. 2003;60(5):713-8.
35. Hilker R, Klein C, Ghaemi M, Kis B, Strotmann T, Ozelius LJ ve ark. Positron emission tomographic analysis of the nigrostriatal dopaminergic system in familial parkinsonism associated with mutations in the parkin gene. *Annals of neurology*. 2001;49(3):367-76.
36. Ribeiro M-J, Thobois S, Lohmann E, Du Montcel ST, Lesage S, Pelissolo A ve ark. A multitracer dopaminergic PET study of young-onset parkinsonian patients with and without parkin gene mutations. *Journal of Nuclear Medicine*. 2009;50(8):1244-50.

37. Knudsen K, Fedorova TD, Horsager J, Andersen KB, Skjærbæk C, Berg D ve ark. Asymmetric Dopaminergic Dysfunction in Brain-First versus Body-First Parkinson's Disease Subtypes. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(4):1677-87.
38. Lee CS, Samii A, Sossi V, Ruth TJ, Schulzer M, Holden JE ve ark. In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2000;47(4):493-503.
39. Amino T, Orimo S, Itoh Y, Takahashi A, Uchihara T, Mizusawa H. Profound cardiac sympathetic denervation occurs in Parkinson disease. *Brain Pathol.* 2005;15(1):29-34.
40. Quattrone A, Bagnato A, Annesi G, Novellino F, Morgante L, Savettieri G ve ark. Myocardial 123-Metaiodobenzylguanidine uptake in genetic Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(1):21-7.
41. Orimo S, Oka T, Miura H, Tsuchiya K, Mori F, Wakabayashi K ve ark. Sympathetic cardiac denervation in Parkinson's disease and pure autonomic failure but not in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73(6):776-7.
42. Orimo S, Amino T, Yokochi M, Kojo T, Uchihara T, Takahashi A ve ark. Preserved cardiac sympathetic nerve accounts for normal cardiac uptake of MIBG in PARK2. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society.* 2005;20(10):1350-3.
43. Berding G, Schrader CH, Peschel T, van den Hoff J, Kolbe H, Meyer GJ ve ark. [N-methyl 11C] meta-Hydroxyephedrine positron emission tomography in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2003;30(1):127-31.

44. Wong KK, Raffel DM, Bohnen NI, Altinok G, Gilman S, Frey KA. 2-Year Natural Decline of Cardiac Sympathetic Innervation in Idiopathic Parkinson Disease Studied with ¹¹C-Hydroxyephedrine PET. *J Nucl Med.* 2017;58(2):326-31.
45. Goldstein DS, Holmes C, Li ST, Bruce S, Metman LV, Cannon RO, 3rd. Cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease. *Ann Intern Med.* 2000;133(5):338-47.
46. Cumming P, Kuwabara H, Gjedde A. A kinetic analysis of 6-[¹⁸F] fluoro-L-dihydroxyphenylalanine metabolism in the rat. *Journal of neurochemistry.* 1994;63(5):1675-82.
47. Goyal H, Sharma A, Patel C, Deepak K, Tripathi M, Gupta P ve ark. Assessment of myocardial sympathetic innervation with ¹⁸F-FDOPA-PET/CT in patients with autonomic dysfunction: feasibility study in IPD patients. *Journal of Nuclear Cardiology.* 2021:1-11.
48. Kuten J, Linevitz A, Lerman H, Freedman N, Kestenbaum M, Shiner T ve ark. [¹⁸F] FDOPA PET may confirm the clinical diagnosis of Parkinson's disease by imaging the nigro-striatal pathway and the sympathetic cardiac innervation: Proof-of-concept study. *Journal of Integrative Neuroscience.* 2020;19(3):489-94.
49. Goyal H, Patel C, Parida G, Goyal V, Bal C. Evaluation of Cardiac Sympathetic Denervation using ¹⁸F-FDOPA PET-CT in Idiopathic Parkinson Disease. *Soc Nuclear Med.* 2018:230.
50. Kim JS, Park HE, Park IS, Oh YS, Ryu DW, Song IU ve ark. Normal 'heart' in Parkinson's disease: is this a distinct clinical phenotype? *Eur J Neurol.* 2017;24(2):349-56.
51. Yoo SW, Kim JS, Oh YS, Ryu DW, Ha S, Yoo JY ve ark. Cardiac sympathetic burden reflects Parkinson disease burden, regardless of high or low orthostatic blood pressure changes. *NPJ Parkinsons Dis.* 2021;7(1):71.

52. Eckert T, Barnes A, Dhawan V, Frucht S, Gordon MF, Feigin AS ve ark. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Neuroimage*. 2005;26(3):912-21.
53. Akdemir ÜÖ, Atay LÖ. Hareket Bozukluklarında Nükleer Tıp Yöntemleri. 2016.
54. Pigott K, Rick J, Xie SX, Hurtig H, Chen-Plotkin A, Duda JE, et al. Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. *Neurology*. 2015;85(15):1276-82.
55. Pilotto A, Premi E, Caminiti SP, Presotto L, Turrone R, Alberici A ve ark. Single-subject SPM FDG-PET patterns predict risk of dementia progression in Parkinson disease. *Neurology*. 2018;90(12):e1029-e37.
56. Maiti B, Perlmutter JS. PET Imaging in Movement Disorders. *Semin Nucl Med*. 2018;48(6):513-24.
57. Berti V, Polito C, Ramat S, Vanzi E, De Cristofaro MT, Pellicanò G ve ark. Brain metabolic correlates of dopaminergic degeneration in de novo idiopathic Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(3):537-44.
58. Apostolova I, Lange C, Frings L, Klutmann S, Meyer PT, Buchert R. Nigrostriatal Degeneration in the Cognitive Part of the Striatum in Parkinson Disease Is Associated With Frontomedial Hypometabolism. *Clin Nucl Med*. 2020;45(2):95-9.
59. Dekker M, Eshuis S, Maguire R, Veenma-van der Duijn L, Pruijm J, Snijders P ve ark. PET neuroimaging and mutations in the DJ-1 gene. *Journal of neural transmission*. 2004;111(12):1575-81.
60. De Rosa A, Peluso S, De Lucia N, Russo P, Annarumma I, Esposito M ve ark. Cognitive profile and 18F-fluorodeoxyglucose PET study in LRRK2-related Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2018;47:80-3.
61. Society. İPaMD. MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). 2021, Mar 11 [Available from: <https://www.movementdisorders.org/>]

62. Saka E, Mihci E, Topcuoglu MA, Balkan S. Enhanced cued recall has a high utility as a screening test in the diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in Turkish people. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2006;21(7):745-51.
63. Karakas S. Bilnot Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler İçin Arastırma Ve Gelistirme Çalışmaları (2. baskı). Ankara: Eryılmaz Ofset. 2006.
64. Cangoz B, Karakoc E, Selekler K. Trail Making Test: normative data for Turkish elderly population by age, sex and education. *Journal of the neurological sciences*. 2009;283(1-2):73-8.
65. Kapci EG, Uslu R, Turkcapar H, Karaoglan A. Beck Depression Inventory II: evaluation of the psychometric properties and cut-off points in a Turkish adult population. *Depression and anxiety*. 2008;25(10):E104-E10.
66. Caman OK, Karahan S, Bilir N, Bariskin E, Saka E, Ayhan Y. Adaptation Of The Modified Mini-Mental State (3ms) Exam, Development Of A Version For The Undereducated, And Determination Of Normative Values In The Turkish Population. *Alzheimer's & Dementia*. 2017;13:1561-2.
67. Keskinoglu P, Ucku R, Yener G, Yaka E, Kurt P, Tunca Z. Reliability and validity of revised Turkish version of Mini Mental State Examination (rMMSE-T) in community-dwelling educated and uneducated elderly. *International journal of geriatric psychiatry*. 2009;24(11):1242-50.
68. Teng EL, Chui HC. The modified mini-mental state (3MS) examination. *The Journal of clinical psychiatry*. 1987.
69. Tanör ÖÖ. Öktem sözel bellek süreçleri testi. Öktem-SBST el kitabı. Türk Psikologlar Derneği; 2011.
70. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. Saat çizme testinin 50 yaş ve üzeri Türk yetişkin ve yaşlı örnekleme üzerindeki norm belirleme ve geçerlik-güvenirlik çalışmaları. *Türk Geriatri Dergisi*. 2006;9(3):136-42.

71. Kudiaki Ç, Aslan A. Executive functions in a Turkish sample: associations with demographic variables and normative data. *Applied Neuropsychology*. 2008;15(3):194-204.
72. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain connectivity*. 2012;2(3):125-41.
73. Statistical Parametric Mapping 12 2022, Nov 16 [Available from: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>].
74. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE ve ark. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006;31(4):1487-505.
75. Saad ZS, Reynolds RC, Jo HJ, Gotts SJ, Chen G, Martin A ve ark. Correcting brain-wide correlation differences in resting-state FMRI. *Brain connectivity*. 2013;3(4):339-52.
76. Ceravolo R, Piccini P, Bailey DL, Jorga KM, Bryson H, Brooks DJ. 18F-DOPA PET evidence that tolcapone acts as a central COMT inhibitor in Parkinson's disease. *Synapse*. 2002;43(3):201-7.
77. Han L, Lu J, Tang Y, Fan Y, Chen Q, Li L ve ark. Dopaminergic and Metabolic Correlations With Cognitive Domains in Non-demented Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:627356.
78. Kaasinen V, Maguire RP, Hundemer HP, Leenders KL. Corticostriatal covariance patterns of 6-[18F]fluoro-L-dopa and [18F]fluorodeoxyglucose PET in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2006;253(3):340-8.
79. Kägi G, Klein C, Wood NW, Schneider SA, Pramstaller PP, Tadic V ve ark. Nonmotor symptoms in Parkin gene-related parkinsonism. *Movement Disorders*. 2010;25(9):1279-84.

80. Nagano-Saito A, Kato T, Arahata Y, Washimi Y, Nakamura A, Abe Y ve ark. Cognitive-and motor-related regions in Parkinson's disease: FDOPA and FDG PET studies. *Neuroimage*. 2004;22(2):553-61.
81. Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, Martin F, Carel C, Colonnese C ve ark. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain*. 2000;123(2):394-403.
82. Jokinen P, Brück A, Aalto S, Forsback S, Parkkola R, Rinne JO. Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy. *Parkinsonism & related disorders*. 2009;15(2):88-93.
83. Scherfler C, Khan NL, Pavese N, Eunson L, Graham E, Lees AJ ve ark. Striatal and cortical pre-and postsynaptic dopaminergic dysfunction in sporadic parkin-linked parkinsonism. *Brain*. 2004;127(6):1332-42.
84. Tison F, Normand E, Jaber M, Aubert I, Bloch B. Aromatic L-amino-acid decarboxylase (DOPA decarboxylase) gene expression in dopaminergic and serotonergic cells of the rat brainstem. *Neuroscience letters*. 1991;127(2):203-6.
85. Broussolle E, Lücking C, Ginovart N, Pollak P, Remy P, Dürr A ve ark. [18F]-dopa PET study in patients with juvenile-onset PD and parkin gene mutations. *Neurology*. 2000;55(6):877-9.
86. Khan NL, Brooks DJ, Pavese N, Sweeney MG, Wood NW, Lees AJ ve ark. Progression of nigrostriatal dysfunction in a parkin kindred: an [18F] dopa PET and clinical study. *Brain*. 2002;125(10):2248-56.
87. Pavese N, Khan NL, Scherfler C, Cohen L, Brooks DJ, Wood NW ve ark. Nigrostriatal dysfunction in homozygous and heterozygous parkin gene carriers: an 18F-dopa PET progression study. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2009;24(15):2260-6.

88. Broussolle E, Dentresangle C, Landais P, Garcia-Larrea L, Pollak P, Croisile B ve ark. The relation of putamen and caudate nucleus 18F-Dopa uptake to motor and cognitive performances in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*. 1999;166(2):141-51.
89. Rinne JO, Portin R, Ruottinen H, Nurmi E, Bergman J, Haaparanta M ve ark. Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson disease:[18F] fluorodopa positron emission tomographic study. *Archives of neurology*. 2000;57(4):470-5.
90. van Beilen M, Portman AT, Kiers HA, Maguire RP, Kaasinen V, Koning M ve ark. Striatal FDOPA uptake and cognition in advanced non-demented Parkinson's disease: a clinical and FDOPA-PET study. *Parkinsonism & related disorders*. 2008;14(3):224-8.
91. Pellecchia M, Picillo M, Santangelo G, Longo K, Moccia M, Erro R ve ark. Cognitive performances and DAT imaging in early P arkinson's disease with mild cognitive impairment: a preliminary study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2015;131(5):275-81.
92. Siepel FJ, Brønneck KS, Booij J, Ravina BM, Lebedev AV, Pereira JB ve ark. Cognitive executive impairment and dopaminergic deficits in de novo Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2014;29(14):1802-8.
93. Kim Y-D, Song I-U, Kim J-S, Chung S-W, Lee K-S. Cardiac 123I-metaiodobenzylguanidine Scintigraphy in a Patient with Familial Parkinsonism with Parkin Gene Mutation. *Journal of Movement Disorders*. 2010;3(2):42.
94. Nagayama H, Hamamoto M, Ueda M, Nagashima J, Katayama Y. Reliability of MIBG myocardial scintigraphy in the diagnosis of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005;76(2):249-51.

95. Chiaravalloti A, Stefani A, Di Biagio D, Pierantozzi M, Tavorozza M, Di Pietro B ve ark. Cardiac sympathetic denervation is not related to nigrostriatal degeneration in Parkinson's disease. *Annals of nuclear medicine*. 2013;27(5):444-51.
96. Yoritaka A, Shimo Y, Shimo Y, Inoue Y, Yoshino H, Hattori N. Nonmotor symptoms in patients with PARK2 mutations. *Parkinson's Disease*. 2011;2011.
97. Bohnen N, Minoshima S, Giordani B, Frey K, Kuhl D. Motor correlates of occipital glucose hypometabolism in Parkinson's disease without dementia. *Neurology*. 1999;52(3):541-.
98. Akdemir ÜÖ, Tokçaer AB, Karakus A, Kapucu LÖ. Brain 18F-FDG PET imaging in the differential diagnosis of parkinsonism. *Clinical nuclear medicine*. 2014;39(3):e220-e6.
99. Trošt M, Perovnik M, Pirtošek Z. Correlations of Neuropsychological and Metabolic Brain Changes in Parkinson's Disease and Other α -Synucleinopathies. *Frontiers in Neurology*. 2019;10:1204.

EKLER

EK 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Araştırmanın adı

“Monogenik Parkinson Hastalarında Multimodal Görüntüleme ve Klinik Korelasyon”

Araştırmanın Yürütüleceği Yer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; Nükleer Tıp, Nöroloji ve Radyoloji Anabilim Dalları

(Hekimin Açıklaması)

Sayın Gönüllü,

Genetik ilişkili Parkinson hastalığı ile ilgili bir çalışma yapmaktayız. “Monogenik Parkinson Hastalarında Multimodal Görüntüleme ve Klinik Korelasyon” adlı bilimsel araştırmaya davet edilmektesiniz. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağı hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. İsterseniz bu bilgileri aileniz ve/veya yakınlarınız ile birlikte değerlendirebilirsiniz. Anlayamadığımız ve sizin için açık olamayan bilgiler varsa ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorabilirsiniz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmanın Amacı

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni; genetik ilişki Parkinson hastalığının seyrinin genetik ile ilişkili olmayan Parkinson hastalığından farklı olmasıdır. Bu iki gruba ait verileri, hastaliksız bireylerle karşılaştırarak hastalıkla ilgili süreçleri daha iyi anlamayı ummaktayız.

Gönüllünün Araştırmaya Katılacağı Süre ve İzlenecek İşlemler

Demografik bilgileriniz (cinsiyet, yaş), Parkinson hastalığı tanısı aldığınız yaşı, varsa genetik analiz sonuçlarınız, hastalık boyunca gösterdiğiniz belirtiler, hastalık şiddetiniz, varsa ek hastalıklarınız formunuza not edilecektir.

Bilişsel fonksiyonlarınızın değerlendirilmesi için nöroloji bölümünde rutinde uygulanan nöropsikolojik testler uygulanacaktır.

Bu bilgiler tamamlandıktan sonra Parkinson hastalarında, klinik gereklilik halinde, rutinde kullanılan Nükleer Tıp bölümünde yapılan 18F-DOPA PET/BT ve 18FDG PET/BT tetkikleri ile Radyoloji bölümünde yapılan MRG tetkiki yapılacaktır. Hastalığınızın seyri sırasında beyninizde ve kalbinizde etkilenmeler olmaktadır. 18F-DOPA PET/BT ile bunun şiddetini göstereceğiz. 18FDG PET/BT ile klinik veya klinik olmayan bilişsel bozukluğu göstereceğiz ve bu durum sizin takibiniz için fayda sağlayacaktır. Her iki tetkik için size farklı günlere randevu verilecektir.

Başka bir gün Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalında Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile istirahat halinde beyninizdeki fonksiyonel bağlantıların değerlendirilmesini yapacağız. MRG tetkiki size ek bir radyasyon vermemektedir.

Tetkikiniz tamamlandıktan sonra çalışmanın size ait kısmı tamamlanmış olacaktır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında rutin takibinize devam edebilirsiniz.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp, Nöroloji ve Radyoloji Anabilim Dallarının ortak gerçekleştireceği bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler, görüntülerinizden elde edilen veriler isminiz açıklanmadan yayınlanacaktır. Çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında mazeret belirtmeksizin çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Araştırmacı da sizi gerekiyorsa çalışma dışı bırakabilir.

Eğer araştırmanın amacı ile ilgili verilen bu bilgiler dışında şimdi veya sonra daha fazla bilgi almak isterseniz Dr. Başak Soydaş Turan ile iletişim kurabilir ya da 0536 324 21 26 numaralı telefondan ulaşabilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Başak Soydaş Turan tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp, Nöroloji ve Radyoloji Anabilim Dalları'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasıyla mevcut tedavimde değişiklik olmayacağını biliyorum.

Araştırma sırasında sorun ile karşılaştığımda; Dr. Başak Soydaş Turan'ı 03123051322 (iş) veya 05363242126 (cep) no'lu telefonlardan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.:

İmza:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.:

İmza

EK 2: UPDRS 3. Bölüm Motor Muayene

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

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

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

ON hastanın tedavi aldığı ve tedaviye iyi cevap verdiği tipik fonksiyonel durum.

OFF hastanın tedavi almasına rağmen tedaviye cevabının kötü olduğu tipik fonksiyonel durum.

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

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

3a Hasta Parkinson hastalığının semptomatik tedavisi için ilaç kullanıyor mu? Hayır Evet

3b Eğer hasta Parkinson hastalığı semptomatik tedavisi için ilaç kullanıyorsa ON/OFF tanımlamalarını kullanarak hastanın klinik durumunu belirtin.

3c Hasta levodopa kullanıyor mu? Hayır Evet

3c1 Eğer kullanıyorsa son dozun üzerinden kaç dakika geçmiş?: ____

<p>3.1 KONUŞMA</p> <p><u>Değerlendiren için yönerge:</u> Hastanın normal konuşmasına ve eğer gerekliyse konuşmayı sürdürmesine kulak verin.</p> <p>Önerilen konu başlıkları: Hastanın işiyle, hobileriyle, yaptığı egzersizlerle ilgili sorular sorun veya doktora nasıl geldiğini öğrenin.</p> <p>Sesin şiddetini, vurgu ve anlaşılabilirliğini; kelimeleri ağızda yuvarlama, heceleri tekrarlama ve hızlı konuşma, hecelerin birbirine karışmasını da içerecek şekilde değerlendirin.</p> <p>0: Normal: Konuşmada sorun yok.</p> <p>1: Silik: Modülasyon, diksiyonda kayıp veya ses şiddetinde azalma; ancak bütün kelimeler yine de anlaşılıyor.</p> <p>2: Hafif: Modülasyon, diksiyonda kayıp veya ses şiddetinde azalma; anlaşılmayan birkaç kelime var ancak genel olarak bütün cümleler anlaşılabilir.</p> <p>3: Orta: Çoğu olmasa da bazı cümlelerin çok az anlaşılabilirliği, anlamakta zorlanılan konuşma.</p> <p>4: Şiddetli: Konuşmanın çoğu anlaşılmiyor veya anlamsız.</p>	<p>SKOR</p> <p><input type="text"/></p>
<p>3.2 YÜZ İFADESİ</p> <p><u>Değerlendiren için yönerge:</u> En az 10 saniye hasta otururken konuşmadan ve konuşma sırasında gözlemleyin.</p> <p>Göz kırpma frekansı, maske yüz veya yüz ifadesinde kayıp, spontan gülümseme ve dudakların ayrılmasını gözlemleyin.</p> <p>0: Normal: Normal yüz ifadeleri.</p> <p>1: Silik: Sadece göz kırpma frekansında azalmayla görülen minimal maske yüz.</p> <p>2: Hafif: Azalmış göz kırpma frekansına ek yüzün alt yarısında maske yüz (spontan gülümseme gibi; ama dudaklar ayırık değil, ağız etrafında azalmış hareket).</p> <p>3: Orta: Ağız dinlenimdeyken dudakların bazen ayırık durmasıyla görülen maske yüz.</p> <p>4: Şiddetli: Ağız dinlenimdeyken dudakların çoğu zaman ayırık durmasıyla görülen maske yüz.</p>	<p>SKOR</p> <p><input type="text"/></p>

<p>3.3 RİJİDİTE</p> <p><u>Değerlendiren için yönerge:</u> Rijidite, gevşek halde duran büyük eklemlerin yavaş pasif hareketleri ile muayene eden kişinin ekstremiteleri ve boynu oynatması şeklinde değerlendirilir.</p> <p>Önce, aktivasyon manevrası olmadan test edin. Her ekstremitayı ve boynu ayrı ayrı muayene edip değerlendirin.</p> <p>Kollar için, el bileği ve dirsek eklemine aynı anda muayene edin. Bacaklar için kalça ve diz eklemine aynı anda muayene edin.</p> <p>Eğer rijidite saptanmadıysa muayene yapılmayan ekstremitede parmak hareketleri, yumruk yapıp açma veya topuk vurma gibi aktivasyon manevrası kullanın.</p> <p>Hastaya rijidite için muayenenizi yaparken kendisini mümkün olduğu kadar gevşek bırakmasını söyleyin.</p> <p>0: Normal: Rijidite yok. 1: Silik: Sadece aktivasyon manevrasıyla rijidite var. 2: Hafif: Aktivasyon manevrası olmadan rijidite var; ancak hareketin tamamı kolayca yapılıyor. 3: Orta: Aktivasyon manevrası olmadan rijidite var, hareketin tamamı eforla yapılıyor. 4: Şiddetli: Aktivasyon manevrası olmadan rijidite var, hareketin tamamı yapılamıyor.</p>	<p>SKOR</p> <p>Boyun</p> <input data-bbox="1299 349 1369 434" type="checkbox"/> <p>SaÜE</p> <input data-bbox="1299 501 1369 586" type="checkbox"/> <p>SoÜE</p> <input data-bbox="1299 645 1369 730" type="checkbox"/> <p>SaAE</p> <input data-bbox="1299 788 1369 873" type="checkbox"/> <p>SoAE</p> <input data-bbox="1299 931 1369 1016" type="checkbox"/>
<p>3.4 PARMAK HAREKETLERİ</p> <p><u>Değerlendiren için yönerge:</u> İki eli ayrı ayrı muayene edin. Hareketi gösterin; ancak hasta yaparken siz de yapmaya devam etmeyin.</p> <p>Hastaya baş parmağıyla işaret parmağını olabildiğince hızlı ve iki parmağın arasını olabildiğince fazla açarak 10 kere vurması gerektiğini anlatın. Hızı, amplitüdü, duraksamaları, şaşımaları ve amplitüde azalmayı göz önünde bulundurarak her iki eli ayrı değerlendirin.</p> <p>0: Normal: Herhangi bir sorun yok. 1: Silik: Bunlardan biri; a) hareketin düzenli ritmi bir veya iki duraksama veya kesintiyle bozuluyor b) belli belirsiz yavaşlama c) amplitüd 10. vuruşun sonuna doğru düşüyor. 2: Hafif: Bunlardan biri; a) hareket sırasında 3-5 kesinti b) hafif yavaşlama c) 10 vuruşluk dizinin ortasında amplitüd düşüyor. 3: Orta: Bunlardan biri; a) hareket sırasında beşten fazla kesinti veya harekete devam ederken en az bir kere donma (daha uzun kesinti) b) orta yavaşlama c) ilk vuruştan sonra amplitüd düşüyor. 4: Şiddetli: Yavaşlama, kesinti ve amplitüdün düşmesi nedeniyle hareketi çok zor yapıyor veya yapamıyor.</p>	<p>SKOR</p> <p>SAĞ</p> <input data-bbox="1299 1442 1369 1527" type="checkbox"/> <p>SOL</p> <input data-bbox="1299 1733 1369 1818" type="checkbox"/>

<p>3.5 EL HAREKETLERİ</p> <p><u>Değerlendiren için yönerge:</u> İki eli ayrı ayrı muayene edin. Hareketi gösterin; ancak hasta yaparken siz de yapmaya devam etmeyin.</p> <p>Hastaya avuç içi muayene eden kişiye bakacak şekilde dirseğini büküp elini sıkıca yumruk yapmasını anlatın. Hastaya elini 10 kere tam olarak olabildiğince hızlı açtırın. Eğer hasta elini sıkıca yumruk yapmayı veya tamamen açmayı başaramazsa, ona bunu yapması gerektiğini hatırlatın. Hızı, amplitüdü, duraksamaları, şaşımaları ve amplitüde azalmayı göz önünde bulundurarak her iki eli ayrı değerlendirin.</p> <p>0: Normal: Herhangi bir sorun yok. 1: Silik: Bunlardan biri; a) hareketin düzenli ritmi bir veya iki duraksama veya kesintiyle bozuluyor b) belli belirsiz yavaşlama c) amplitüd hareketin sonuna doğru düşüyor. 2: Hafif: Bunlardan biri; a) hareket sırasında üç beş kesinti b) hafif yavaşlama c) hareketin ortasında amplitüd düşüyor. 3: Orta: Bunlardan biri; a) hareket sırasında beşten fazla kesinti veya harekete devamederken en az bir kere donma b) orta yavaşlama c) İlk yumruk yapıp açmadan sonra amplitüd düşüyor. 4: Şiddetli: Yavaşlama, kesinti ve amplitüdün düşmesi nedeniyle hareketi çok zor yapıyor veya yapamıyor.</p>	<p>SKOR</p> <p>SAĞ</p> <input data-bbox="1302 506 1374 591" type="checkbox"/> <p>SOL</p> <input data-bbox="1302 797 1374 882" type="checkbox"/>
<p>3.6 ELİN PRONASYON VE SUPINASYONU</p> <p><u>Değerlendiren için yönerge:</u> İki eli ayrı ayrı muayene edin. Hareketi gösterin; ancak hasta yaparken siz de yapmaya devam etmeyin. Hastaya avuç içleri yere bakacak şekilde kollarını vücudunun ön tarafında uzatmasını ve sonra avuç içini arka arkaya 10 kere olabildiğince hızlı ve tam olarak yukarı ve aşağı çevirmesini söyleyin. Hızı, amplitüdü, duraksamaları, şaşımaları ve amplitüde azalmayı göz önünde bulundurarak her iki eli ayrı değerlendirin.</p> <p>0: Normal: Herhangi bir sorun yok. 1: Silik: Bunlardan biri; a) hareketin düzenli ritmi bir veya iki duraksama veya kesintiyle bozuluyor b) belli belirsiz yavaşlama c) amplitüd hareketin sonuna doğru düşüyor. 2: Hafif: Bunlardan biri; a) hareket sırasında üç beş kesinti b) hafif yavaşlama c) hareketin ortasında amplitüd düşüyor. 3: Orta: Bunlardan biri; a) hareket sırasında beşten fazla kesinti veya harekete devamederken en az bir kere donma b) orta yavaşlama c) İlk pronasyon-supinasyon dizisinden sonra amplitüd düşüyor. 4: Şiddetli: Yavaşlama, kesinti ve amplitüdün düşmesi nedeniyle hareketi çok zor yapıyor veya yapamıyor.</p>	<p>SKOR</p> <p>SAĞ</p> <input data-bbox="1302 1435 1374 1520" type="checkbox"/> <p>SOL</p> <input data-bbox="1302 1727 1374 1812" type="checkbox"/>

<p>3.7 AYAK PARMAĞI VURMA</p> <p><u>Değerlendiren için yönerge:</u> Hastayı iki ayağı yerde olacak şekilde kolları olan düz arkalıklı bir sandalyeye oturtun. İki ayağı ayrı ayrı muayene edin. Hareketi gösterin; ancak hasta yaparken siz de yapmaya devam etmeyin.</p> <p>Hastaya topuğunu rahat hissettiği bir pozisyonda yere koymasını ve sonra parmaklarını 10 kere olabildiğince hızlı ve kaldırabildiği kadar yukarı kaldırarak vurmasını söyleyin.</p> <p>Hızı, amplitüdü, duraksamaları, şaşımaları ve amplitüde azalmayı göz önünde bulundurarak her iki ayağı ayrı değerlendirin.</p> <p>0: Normal: Herhangi bir sorun yok.</p> <p>1: Silik: Bunlardan biri; a) hareketin düzenli ritmi bir veya iki duraksama veya kesintiyle bozuluyor b) belli belirsiz yavaşlama c) amplitüd hareketin sonuna doğru düşüyor.</p> <p>2: Hafif: Bunlardan biri; a) hareket sırasında üç beş kesinti b) hafif yavaşlama c) hareketin ortasında amplitüd düşüyor.</p> <p>3: Orta: Bunlardan biri; a) hareket sırasında beşten fazla kesinti veya harekete devam ederken en az bir kere donma b) orta yavaşlama c) ilk vuruştan sonra amplitüd düşüyor.</p> <p>4: Şiddetli: Yavaşlama, kesinti ve amplitüdün düşmesi nedeniyle hareketi çok zor yapıyor veya yapamıyor</p>	<p>SKOR</p> <p>SAĞ</p> <input data-bbox="1302 506 1374 591" type="checkbox"/> <p>SOL</p> <input data-bbox="1302 797 1374 882" type="checkbox"/>
<p>3.8 BACAĞI HAREKETLERİ</p> <p><u>Değerlendiren için yönerge:</u> Hastayı kolları olan düz arkalıklı bir sandalyeye oturtun. Hastanın İki bacağı ayrı ayrı muayene edin. Hareketi gösterin; ancak hasta yaparken siz de yapmaya devam etmeyin.</p> <p>Hastaya ayağını yere rahat bir şekilde koymasını ve sonra ayağını 10 kere olabildiğince hızlı ve yükseğe kaldırıp yere vurmasını söyleyin.</p> <p>Hızı, amplitüdü, duraksamaları, şaşımaları ve amplitüde azalmayı göz önünde bulundurarak her iki bacağı ayrı değerlendirin.</p> <p>0: Normal: Herhangi bir sorun yok.</p> <p>1: Silik: Bunlardan biri; a) hareketin düzenli ritmi bir veya iki duraksama veya kesintiyle bozuluyor b) belli belirsiz yavaşlama c) amplitüd hareketin sonuna doğru düşüyor.</p> <p>2: Hafif: Bunlardan biri; a) hareket sırasında üç beş kesinti b) hafif yavaşlama c) hareketin ortasında amplitüd düşüyor.</p> <p>3: Orta: Bunlardan biri; a) hareket sırasında beşten fazla kesinti veya harekete devam ederken en az bir kere donma b) orta yavaşlama c) İlk vuruştan sonra amplitüd düşüyor.</p> <p>4: Şiddetli: Yavaşlama, kesinti ve amplitüdün düşmesi nedeniyle hareketi çok zor yapıyor veya yapamıyor.</p>	<p>SKOR</p> <p>SAĞ</p> <input data-bbox="1302 1391 1374 1476" type="checkbox"/> <p>SOL</p> <input data-bbox="1302 1682 1374 1767" type="checkbox"/>

<p>3.9 SANDALYEDEN KALKMA</p> <p><u>Değerlendiren için yönerge:</u> Hastayı iki ayağı yerde olacak şekilde kolları olan düz arkalıklı bir sandalyeye oturtun ve arkasına yaslanmasını söyleyin (eğer hasta çok kısa değilse).</p> <p>Hastadan kollarını göğsünde kavuşturmasını ve sonra ayağa kalkmasını isteyin. Eğer hasta başarılı olmazsa bu hareketi en fazla iki kere denetin. Eğer hala başarılı olmadıysa hastaya kolları göğsü üzerinde kavuşturulmuş şekilde sandalyeden öne kayarak kalkmasına şans tanıyın. Bu şekilde sadece bir denemeye şans tanıyın. Eğer başarılı olmazsa ellerini kullanarak sandalyenin kollarından destek alarak kalkmasına şans tanıyın. Destek alarak kalkmasına en fazla üç kere şans tanıyın. Eğer hala başarılı olmuyorsa hastaya kalkması için yardım edin. Hasta kalktıktan sonra 3.13. madde için hastanın postürünü inceleyin.</p> <p>0: Normal: Herhangi bir sorun yok. Duraksamadan hızlıca kalkabiliyor. 1: Silik: Normalden yavaş kalkıyor veya bir kereden fazla denemesi gerekebiliyor veyakalkmak için sandalyede öne kayması gerekebiliyor. Sandalyenin kollarından destek almasına gerek kalmıyor. 2: Hafif: Sandalyenin kollarından destek alarak zorlanmadan kalkıyor. 3: Orta: Destek alması gerekiyor; ancak geri düşmeye meyilli veya bir kereden fazla destek alarak denemesi gerekebiliyor; ancak yardım almadan kalkabiliyor. 4: Şiddetli: Yardım almadan kalkamıyor.</p>	<p>SKOR</p> <p><input type="text"/></p>
<p>3.10 YÜRÜYÜŞ</p> <p><u>Değerlendiren için yönerge:</u> Yürüyüş değerlendirmesi en iyi vücudun hem sağ hem de sol tarafının aynı anda incelenebilmesi için hastanın muayene eden kişiye doğru ve ondan uzağa doğru yürütmesi ile yapılır.</p> <p>Hasta en az 10 metre yürümeli ve sonra dönüp muayene eden kişiye doğru yürümelidir.</p> <p>Bu madde pek çok davranışı ölçer: adım amplitüdü, adım hızı, ayağın kaldırıldığı yükseklik, yürürken ve dönerken topuk adımı ve kolları sallama; ancak donma değil.</p> <p>Hasta yürürken “yürürken donma”yı da değerlendirin (bir sonra madde, 3.11). Madde 3.13 için postürü gözlemleyin.</p> <p>0: Normal: Herhangi bir sorun yok. 1: Silik: Minimal yürüyüş bozukluğuyla bağımsız yürüyüş. 2: Hafif: Belirgin yürütme bozukluğuyla bağımsız yürüyüş. 3: Orta: Güvenli yürüyebilmek için yardımcı alet (baston, yürüteç) gereksinimi duyuyor; ancak başka bir insanın yardımına ihtiyacı yok. 4: Şiddetli: Başka birinin yardımı olmadan yürüyemiyor.</p>	<p>SKOR</p> <p><input type="text"/></p>

<p>3.11 YÜRÜRKEN DONMA</p> <p><u>Değerlendiren için yönerge:</u> Yürüyüşü değerlendirirken yürüyüşte donma epizodları olup olmadığını da değerlendirin. Başlarken duraksama ve özellikle dönerken ve hareketin sonuna gelirken harekette tutukluğa bakın. Hastalar <i>sensory trick</i> kullanmamalı, ancak güvenlik nedeniyle (düşme) buna izin verilebilir.</p> <p>0: Normal: Donma yok.</p> <p>1: Silik: Başlarken, dönerken veya kapı aralığından geçerken tek bir duraksamayla donuyor; ancak sonrasında donma olmadan rahatça düz zeminde yürümeye devam ediyor.</p> <p>2: Hafif: Başlarken, dönerken veya kapı aralığından geçerken birden fazla duraksamayla donuyor; ancak sonrasında donma olmadan rahatça düz zeminde yürümeye devam ediyor.</p> <p>3: Orta: Düz zeminde yürürken bir kez donuyor.</p> <p>4: Şiddetli: Düz zeminde yürürken pek çok kez donuyor.</p>	<p>SKOR</p> <p><input type="text"/></p>
<p>3.12 POSTURAL STABİLİTE</p> <p><u>Değerlendiren için yönerge:</u> Bu test hasta gözleri açık, ayakları rahat bir şekilde aralanmış ve birbirine paralel, dik bir şekilde ayakta dururken omuzlarından ani, güçlü bir çekmeyle oluşturulan ani yer değişimine karşı vücudun verdiği cevabı inceler. Geriye adım atmayı gözlemleyin.</p> <p>Hastanın arkasında durup hastaya ne yapacağınızı anlatın. Düşmeyi engellemek için arkaya doğru bir adım atabileceğini söyleyin. Geriye kaç adım atıldığını görebilmek için muayene eden kişinin en az bir iki metre arkasında sağlam bir duvar olmalı.</p> <p>İlk çekme eğitici bir canlandırma değildir ve özellikle daha hafif olup değerlendirmeye alınmaz. İkinci seferde muayene eden kişi hastanın arkaya doğru bir adım atmak zorunda kalmasına sebep olacak kadar yerçekimi merkezinin yerini değiştirecek güçte omuzları hızlı ve şiddetli bir şekilde kendine çekmeli. Muayene eden kişi hastayı tutmaya hazırlıklı olmalı; ancak hastanın dengesini sağlamak için geriye birkaç adım atmasına izin verecek kadar yer bırakacak uzaklıkta durmalı. Hastanın çekmenin korkusuyla vücudunu anormal şekilde öne doğru gevşetmesine izin vermeyin. Geriye atılan adım sayısını veya düşmeyi inceleyin.</p> <p>Dengeyi sağlamak için iki adıma kadar geri adım normal kabul edilir; yani anormal ölçüm üç adımla başlar.</p> <p>Eğer hasta bu testi anlamazsa, muayene eden kişi hastanın anlamamasına veya hazırlıksız yakalanmasına bağlı olmasından ziyade kısıtlılığını yansıtan bir ölçüm olduğunu düşünene kadar testi tekrar edebilir. Madde 3.13 için ayakta durma postürünü inceleyin.</p>	<p>SKOR</p> <p><input type="text"/></p>

<p>0: Normal: Herhangi bir sorun yok. Bir veya iki adımla dengesini sağlıyor.</p> <p>1: Silik: Üç beş adım atıyor, ancak yardıma ihtiyaç duymadan dengesini sağlıyor.</p> <p>2: Hafif: Beş adımdan fazla atıyor, ancak yardıma ihtiyaç duymadan dengesini sağlıyor.</p> <p>3: Orta: Güvenli bir şekilde ayakta duruyor, ancak postural cevabı yok; muayene eden kişi yakalamazsa düşüyor.</p> <p>4: Şiddetli: Çok dengesiz, spontan veya omuzlarına küçük bir dokunuşla dengesini kaybetmeye meyilli.</p>	
<p>3.13 POSTÜR</p> <p><u>Değerlendiren için yönerge:</u> Postür, hasta sandalyeden kalkıp ayakta dururken, yürüyüş sırasında veya postural refleksler için muayene edilirken değerlendirilir.</p> <p>Eğer postürde bozukluk fark ederseniz hastaya dümdüz ayakta durmasını söyleyin ve postürünün düzeliş düzelmediğine bakın (aşağıda 2. seçeneğe bakın).</p> <p>Bu üç gözlem noktasından en kötü postüre göre puanlayın. Fleksiyon ve yanlara eğilme açısından gözlemleyin.</p> <p>0: Normal: Herhangi bir sorun yok.</p> <p>1: Silik: Tam dik duramıyor; ama daha yaşlı bir insan için normal sayılabilecek bir postürü var.</p> <p>2: Hafif: Belirgin fleksiyon, skolyoz veya bir tarafa eğilme; ancak hasta uyarıldığı zaman postürünü normal postür haline getirebiliyor.</p> <p>3: Orta: Hastadan istendiği zaman düzeltilemeyen kambur postür, skolyoz veya bir tarafa eğilme.</p> <p>4: Şiddetli: Postürde aşırı anormallikle birlikte fleksiyon, skolyoz veya eğilme.</p>	<p>SKOR</p> <p style="text-align: center;"><input type="text"/></p>
<p>3.14 HAREKETTE GENEL SPONTANLIK (GÖVDE BRADİKİNEZİSİ)</p> <p><u>Değerlendiren için yönerge:</u> Bu genel ölçüm, jest ve bacak bacak üstüne atmada azalmayı da içine alacak şekilde yavaşlık, duraksama, düşük amplitüd ve hareketin fakirliğine dair gözlemleri genel olarak birleştirir. Bu değerlendirme otururken veya ayağa kalkarken ve yürürken değerlendirilen tarafından gözlemlenen spontan jestler üzerine kuruludur.</p> <p>0: Normal: Herhangi bir sorun yok.</p> <p>1: Silik: Silik global yavaşlama ve spontan hareketlerin yokluğu.</p> <p>2: Hafif: Hafif global yavaşlama ve spontan hareketlerin yokluğu.</p> <p>3: Orta: Orta global yavaşlama ve spontan hareketlerde yokluğu.</p> <p>4: Şiddetli: Şiddetli global yavaşlama ve spontan hareketlerde yokluğu.</p>	<p>SKOR</p> <p style="text-align: center;"><input type="text"/></p>

<p>3.15 ELLERDE POSTURAL TREMOR</p> <p><u>Değerlendiren için yönerge:</u> Bu postürde görülen bütün tremor tipleri, <i>re-emergent</i> istirahat tremoru da dahil, ölçüme dahil edilmelidir.</p> <p>İki eli ayrı ayrı değerlendirin. Görülen en yüksek amplitüdü ölçün. Hastaya avuç içleri yere bakacak şekilde kollarını vücudunun ön tarafına doğru uzatmasını söyleyin. El bilekleri düz olmalı ve parmaklar birbirine değmeyecek şekilde rahatça birbirinden ayrılmış olmalı. Bu pozisyonu 10 saniye gözlemleyin.</p> <p>0: Normal: Tremor yok. 1: Silik: Tremor var; ancak amplitüdü 1 cm'den küçük. 2: Hafif: Tremor amplitüdü en az 1 cm; ancak 3 cm'den küçük. 3: Orta: Tremor amplitüdü en az 3 cm; ancak 10 cm'den küçük. 4: Şiddetli: Tremor amplitüdü en az 10 cm.</p>	<p>SKOR</p> <p>SAĞ</p> <input type="checkbox"/> <p>SOL</p> <input type="checkbox"/>
<p>3.16 ELLERDE KİNETİK TREMOR</p> <p><u>Değerlendiren için yönerge:</u> Bu, parmak-burun testiyle değerlendirilir.</p> <p>Kol uzatılmış olarak başlanmalıdır. Doktor, hastanın parmağa dokunabileceği en uzak mesafede durmalıdır.</p> <p>En az üç kere parmak-burun manevrası yaptırın. Parmak-burun testi çok hızlı kol hareketleriyle oluşabilecek herhangi bir tremoru gizlemeyecek yavaşlıkta yapılmalıdır.</p> <p>İki eli ayrı ayrı değerlendirerek diğer elle tekrar edin. Tremor hareketin başından sonuna veya hedefe ulaşırken görülebilir. Görülen en yüksek amplitüdü ölçün.</p>	<p>SKOR</p> <p>SAĞ</p> <input type="checkbox"/> <p>SOL</p> <input type="checkbox"/>
<p>3.17 İSTİRAHAT TREMORU AMPLİTÜDÜ</p> <p><u>Değerlendiren için yönerge:</u> Bu ve sonraki madde değerlendirilen kişinin muayenenin herhangi bir anında olabilecek, sakın sakın otururken, yürürken ve bazı vücut bölümlerinin hareket edip geri kalanının istirahatte olduğu zamanlar dahil, istirahat tremoruna dair gözlemlerini toparlamasına imkân tanımak için özellikle muayenenin sonuna yerleştirilmiştir.</p> <p>Son skor olarak herhangi bir anda görülen en yüksek amplitüdü ölçün. Tremorun sürekliliği veya aralıklı olmasını değil, sadece tremorun amplitüdünü değerlendirin. Bu değerlendirmenin bir parçası olarak hasta 10 saniye boyunca başka bir yönlendirme olmaksızın kolları sandalyenin kollarına yerleştirilmiş (kucağında olmayacak) ve ayaklar rahatça yere değecek şekilde sakince oturmalı. İstirahat tremoru dört ekstremité için ve dudak/çene için ayrı ayrı değerlendirilir.</p>	<p>SKOR</p> <p>Boyun</p> <input type="checkbox"/> <p>SaÜE</p> <input type="checkbox"/> <p>SoÜE</p> <input type="checkbox"/> <p>SaAE</p> <input type="checkbox"/>

<p>Ekstremitte skorlaması</p> <p>0: Normal: Tremor yok.</p> <p>1: Silik: En yüksek amplitüd < 1 cm.</p> <p>2: Hafif: En yüksek amplitüd > 1 cm; ancak < 3 cm.</p> <p>3: Orta: En yüksek amplitüd 3 - 10 cm.</p> <p>4: Şiddetli: En yüksek amplitüd > 10 cm.</p> <p>Dudak/çene skorlaması</p> <p>0: Normal: Tremor yok.</p> <p>1: Silik: En yüksek amplitüd < 1 cm.</p> <p>2: Hafif: En yüksek amplitüd > 1cm; ancak < 2 cm.</p> <p>3: Orta: En yüksek amplitüd > 2 cm; ancak < 3cm.</p> <p>4: Şiddetli: En yüksek amplitüd > 3cm.</p>	<p>SoAE</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>Dudak/ Çene</p> <p><input type="checkbox"/></p>
<p>3.18 TREMORUN DEVAMLILIĞI</p> <p><u>Değerlendiren için yönerge:</u> Bu madde bütün bölgeler için tek bir skorlamaya sahiptir.</p> <p>Muayene periyodu sırasında, değişik vücut bölümleri farklı zamanlarda istirahatteyken, istirahat tremorunun sürekliliğine odaklanır. Ölçek süresince gözlem yapıp değerlendirmeye eklenebilmesi için özellikle muayenenin sonunda skorlanır.</p> <p>0: Normal: Tremor yok.</p> <p>1: Silik: Tremor bütün muayene süresinin < 25% lik diliminde mevcut.</p> <p>2: Hafif: Tremor bütün muayene süresinin 26-50% lik diliminde mevcut.</p> <p>3: Orta: Tremor bütün muayene süresinin 51-75% lik diliminde mevcut.</p> <p>4: Şiddetli: Tremor bütün muayene süresinin > 75% lik diliminde mevcut.</p>	<p>SKOR</p> <p><input type="checkbox"/></p>
<p>BÖLÜM 3 SKORLAMASINA DİSKİNEZİNİN ETKİSİ</p> <p>Muayene sırasında diskinezi (kore veya distoni) mevcut muydu? Hayır /Evet</p> <p>Eğer evetse, bunlar muayene bulgularınızı etkiledi mi? Hayır /Evet</p>	

EK 3: Standardize Minimental Test

Ad Soyad:
Eğitim (yıl):
T. Puan:

Tarih:
Meslek:

Yaş:
Aktif El:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

- Hangi yıl içindeyiz..... ()
 Hangi mevsimdeyiz ()
 Hangi aydayız ()
 Bu gün ayın kaçı ()
 Hangi gündeyiz ()

- Hangi ülkede yaşıyoruz ()
 Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ()
 Şu an bulunduğunuz semt neresidir ()
 Şu an bulunduğunuz bina neresidir ()
 Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız ()

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

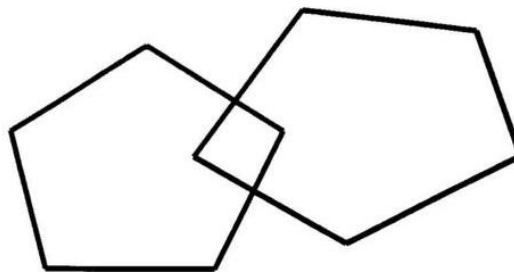
- Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
 (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ()
DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)
 100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
 Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

- Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
 (Masa, Bayrak, Elbise)..... ()

LİSAN (Toplam puan 9)

- a) Bu gördüğünüz nesnelere isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) ()
 b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan..... ()
 c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan..... ()
 d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)
 "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada)..... ()
 e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)..... ()
 f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan) ()



EK 4: Eğitimsizler için Minimal Test

ORYANTASYON (Her bir zaman için 10 saniye süre tanıyın, her doğru için 1 puan, toplam 10 puan)			
A. Zaman	Puan	B. Mekan (Sadece tam doğru cevaba puan verin)	Puan
1. Hangi yıldayız?	-----	6. Hangi ülkede yaşıyoruz?	-----
2. Hangi mevsimdeyiz?	-----	7. Hangi kentteyiz?	-----
3. Bugün ayın kaçı?	-----	8. Bulduğunuz semtin adı nedir?	-----
4. Hangi gündeyiz?	-----	9. Bulduğunuz bina neresidir?	-----
5. Şu an sabah mı, öğle mi, akşam mı?	-----	10. Bu binada kaçınca kattayız?	-----
KAYIT HAFIZASI (toplam 3 puan)			
Hastaya üç kelime söyleyeceğinizi ve siz bitirdikten sonra bunları tekrarlamasını istediğinizi söyleyin. (20 saniye süre tanıyın, her doğru isim için 1 puan verin, toplam 3 puan)			
Masa	Bayrak	Elbise	-----
DİKKAT VE HESAP (toplam 5 puan)			
Hastadan haftanın günlerini geriye doğru saymasını isteyin. (Örneğin "Çarşamba'dan önce salı gelir, ondan önce ne gelir?" gibi sorularla hastayı destekleyin.) (Hastanın toplam 5 günü sırasıyla doğru sayması gerekir, her doğru gün için 1 puan verin)			
HATIRLAMA (toplam 3 puan)			
Hastaya, biraz önce sorduğunuz üç kelimenin neler olduğunu sorun. Sırası önemli olmaksızın her doğru cevap için 1 puan verin. (Cevap için 10 saniye süre tanıyın)			
LİSAN (toplam 9 puan)			
A. Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nelerdir? Hastaya etrafındaki nesnelere göstererek ne olduklarını sorun. (20 saniye süre tanıyın, her doğru isim için 1 puan verin, toplam 2 puan)			
Kol saati ve	Kalem		-----
B. Söyleyeceğiniz şu cümleyi sizden sonra tekrar etmesini isteyin: "Eğer ve fakat istemiyorum." (Cevap için 10 saniye bekleyin. Tamamını doğru tekrarlırsa puan verin) Tam olarak tekrarlıyorsa 1 puan			
C. Sizi dikkatle dinlemesini ve söylediğinizi yapmasını isteyin. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen." (30 saniye süre tanıyın, her doğru işlem için 1 puan verin, toplam 3 puan)			
D. Hastanın yüzünüze bakmasını ve yaptığının aynısını yapmasını isteyin. (Doğru işlem için 1 puan verin)			
E. Şimdi, hastanın eviyle ilgili bir şeyler söylemesini isteyin. (30 saniye süre tanıyın, anlamlı bir cümle için 1 puan verin)			
F. Hastadan göstereceğiniz şeklin aynısını çizmesini isteyin. (1 dakika süre tanıyın, kenar sayısı tam şekil için 1 puan verin)			

Ertan T, Eker E, Gungor C et al (1999) Int. Symp. on Neurophy. & Neurophysio. Ass. of Medical and Behavioral Disorders



Toplam Puan (0-30):
(Kesme Değer: 24) -----

Tasarım ve düzenleme: Dr. Enifer Sultun 2016

EK 5: Beck Depresyon Ölçeği

AÇIKLAMA:

Sayın cevaplayıcı aşağıda gruplar halinde cümleler verilmektedir. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, BUGÜN DÂHİL GEÇEN HAFTA içinde kendinizi nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Eğer bir grupta durumunuzu, duygularınızı tarif eden birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz.

Soruları vereceğiniz samimi ve dürüst cevaplar araştırmanın bilimsel niteliği açısından son derece önemlidir. Bilimsel katkı ve yardımlarınız için sonsuz teşekkürler.

- 1- 0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
 1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
 2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
 3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.
- 2- 0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.
 1. Gelecek hakkında karamsarım.
 2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
 3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3- 0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
 1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
 2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.
 3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.
- 4- 0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
 1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
 2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
 3. Her şeyden sıkılıyorum.
- 5- 0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
 1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
 2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
 3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6- 0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.
 1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
 2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
 3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.

- 7- 0. Kendimden memnunum.
1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
 2. Kendime çok kızıyorum.
 3. Kendimden nefret ediyorum.
- 8- 0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
1. Zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
 2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
 3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.
- 9- 0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
 2. Kendimi öldürmek isterdim.
 3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
- 10- 0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.
1. Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
 2. Çoğu zaman ağlıyorum.
 3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 11- 0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.
1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
 2. Şimdi hep sinirliyim.
 3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
- 12- 0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.
1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
 2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.
 3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.
- 13- 0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.
1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
 2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
 3. Artık hiç karar veremiyorum.
- 14- 0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.
1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
 2. Görüntüştüğümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
 3. Kendimi çok çirkin buluyorum.

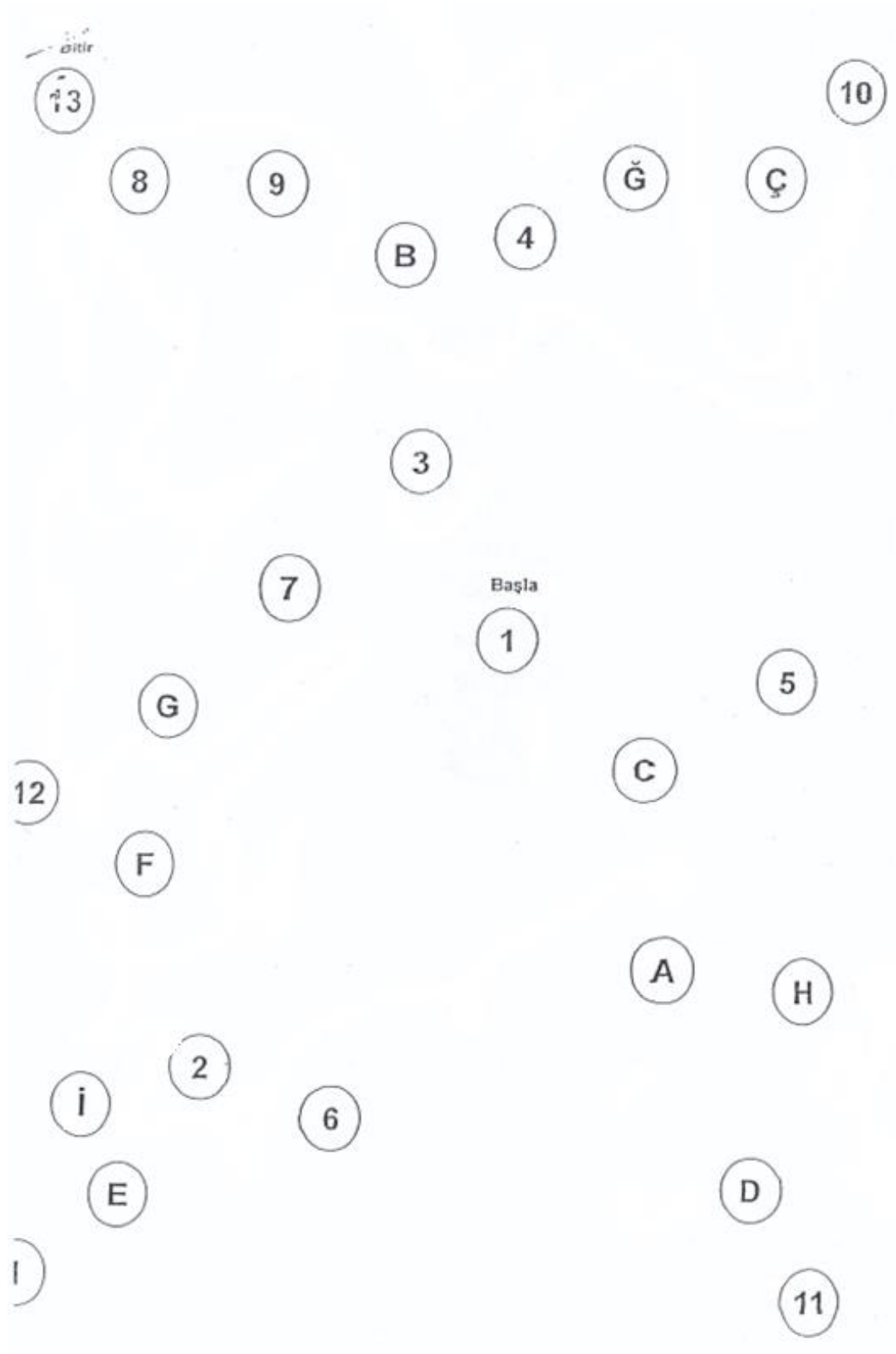
- 15- 0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
 2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
 3. Hiçbir şey yapamıyorum.
- 16- 0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.
1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
 2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
 3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
- 17- 0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
 2. Yaptığım her şey beni yoruyor.
 3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
- 18- 0. İştahım her zamanki gibi.
1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.
 2. İştahım çok azaldı.
 3. Artık hiç iştahım yok.
- 19- 0. Son zamanlarda kilo vermedim.
1. İki kilodan fazla kilo verdim.
 2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
 3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.
- 20- 0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.
 2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
 3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 21- 0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.
1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
 2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.
 3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim.

Depresyon derecesi	Toplam
• Minimal depresyon	0-9
• Hafif depresyon	10-16
• Orta depresyon	17-29
• Şiddetli depresyon	30-63

EK 6: Artırılmış İpuçlu Hatırlama Testi

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
1.Üzüm (meyve)			
2.Kaplan (hayvan)			
3.Ayak (vücut parçası)			
4.Masa (mobilya)			
5.Tornavida (alet)			
6.Ayakkabı (giyim eşyası)			
7.Gitar (müzik aleti)			
8.Motorsiklet (araç çeşidi)			
9.Topaç (oyuncak)			
10.Domates (sebze)			
11.Örümcek (böcek)			
12.Tava/kap (mutfak eşyası)			
13.Yelkenli (gemi/deniz aracı)			
14.Kapı (bina parçası)			
15.Kartal (kuş)			
16.Top (silah)			

EK 7: İz Sürme Testi B



EK 8: Stroop Testi TBAG Formu

Bölüm I: Siyah Basılmış Renk İsmi Okuma				Bölüm II: Renkli Basılmış Renk İsmi Okuma			
M	S	K	Y	M	S	K	Y
Y	M	S	K	Y	M	S	K
Y	K	M	S	Y	K	M	S
K	Y	S	M	K	Y	S	M
S	K	Y	M	S	K	Y	M
K	M	S	Y	K	M	S	Y
Bölüm III: Şekil Rengi Söyleme				Bölüm IV: Renk İsmi Olmayan Kelime Rengi Söyleme			
Y	M	S	K	Y	M	S	K
S	K	Y	M	S	K	Y	M
M	Y	S	K	M	Y	S	K
M	S	K	Y	M	S	K	Y
K	Y	M	S	K	Y	M	S
S	Y	M	K	S	Y	M	K
Bölüm V: Renk İsmi Olan Kelime Rengi Söyleme							
Y	M	S	K				
S	K	Y	M				
M	Y	S	K				
M	S	K	Y				
K	Y	M	S				
S	Y	M	K				
TOPLAM SÜRE	HATA SAYISI	DÜZELTME SAYISI					
BÖLÜM I							
BÖLÜM II							
BÖLÜM III							
BÖLÜM IV							
BÖLÜM V							

EK 9: İz Sürme Testi A

